СТАБІЛІЗАЦІЯ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ІН’ЄКЦІЙ Під стабільністю препаратів мають на увазі їх здатність зберігати фізикохімічні властивості і фармакологічну активність. Вивчення питань стабілізації ін’єкційних розчинів є важливим технологічним завданням, тому що близько 90 % лікарських речовин вимагають застосування стабілізаторів чи особливих умов приготування. Це пояснюється тим, що розчини лікарських речовин при термічній стерилізації витримують різні зміни. Причиною їх можуть бути реакції гідролізу, декарбоксилювання, полімеризації, фотохімічної деструкції та ін. Окислювання речовин. Окислюванню піддаються лікарські речовини різної хімічної будови: похідні ароматичних амінів, фенотіазіну, багато солей алкалоїдів, солі азотистих основ, вітаміни й інші речовини. У процесі окислювання утворюються фармакологічно неактивні речовини чи отруйні продукти. Швидкість окисних процесів залежить від багатьох факторів: концентрації кисню, температури, рН середовища, наявності каталізаторів, агрегатного стану. У процесі окислювання найчастіше може відбуватися зміна кольору розчинів. Наприклад, похідні фенотіазину (аміназин, дипразин та ін.) у розчинах легко окисляються киснем повітря з утворенням продуктів окислення темно-червоного кольору. Розчини глюкози при стерилізації в посуді лужного скла окисляються, карамелізуються і набувають жовтого, а іноді бурого забарвлення. В процесі виготовлення і зберігання препарати алкалоїдів опію (морфін, апоморфін, омнопон та ін.), особливо в лужному середовищі, піддаються окисленню з утворенням неактивних чи отруйних речовин, що супроводжується зміною забарвлення розчинів. Морфін, окисляючись, переходить в отруйний оксидиморфін, апоморфін окисляється з утворенням отруйних продуктів зеленого кольору. Серед речовин, що окисляються, значне місце займають вітаміни: кислота аскорбінова та її натрієва сіль легко окисляються з утворенням неактивної 2,3-дикетогулонової кислоти. Цей процес значно прискорюється в лужному середовищі, особливо в присутності каталізаторів – слідів іонів металів, при цьому розчини набувають жовтого забарвлення. Вітамін В під впливом кисню повітря, підвищеної температури, сонячного світла, каталізаторів легко окисляється і набуває жовтого кольору. Гідроліз. Багато лікарських речовин піддаються гідролітичному розщепленню на менш активні, неактивні чи отруйні компоненти. Гідролізу піддаються алкалоїди, глікозиди, вітаміни й інші сполуки. Швидкість гідролізу залежить від температури, присутності каталізаторів, природи розчинника. Важливим фактором при гідролітичному розщепленні речовин є рН середовища. Відомо, що гідролізу легко піддаються солі слабких основ і сильних кислот, а такожсолі слабких кислот і сильних основ. Неактивні і навіть отруйні продукти утворюються в процесі гідролізу дикаїну, новокаїнаміду, новокаїну, атропіну сульфату, скополаміну гідроброміду й інших речовин. Ізомеризація. Серед лікарських речовин є багато оптично активних сполук (атропін, адреналін, алкалоїди маточних ріжок та ін.). Лікарську цінністьмають визначені ізомери, наприклад, ерготамін існує в двох ізомерних формах, при цьому лівообертальна форма – фізіологічно активна сполука, а правообертальна – малоактивна речовина. Ізомеризація залежить від хімічної природи сполуки, від функціональної групи, спрямованої до асиметричного атома вуглецю, від оптичної активності речовини, температури, світла, іонів металів, рН середовища й інших факторів. Вплив мікрофлори. У процесі виготовлення ліків у розчини можуть потрапляти різні мікроорганізми, здатні виділяти продукти життєдіяльності (токсини, ферменти), що викликають зміни в лікарських препаратах окисного, гідролітичного й іншого характеру, а також впливати на організм. Для підвищення стійкості лікарських форм для ін’єкцій використовують стабілізацію фізичними, хімічними і комплексними методами. Стабілізація фізичними методами: –кип’ятіння води з наступним швидким її охолодженням; –насичення води для ін’єкцій вуглецю діоксидом чи інертними газами; –перекристалізація вихідних речовин; –обробка розчинів адсорбентами. В умовах аптек найбільш розповсюджений метод кип’ятіння води з наступним швидким її охолодженням. При цьому вміст вільного кисню у воді зменшується з 9 до 1,4 мг у 1 л, що істотно знижує інтенсивність окислювально-відновних процесів у розчинах, забезпечуючи їх стійкість. Кип’ятінням води з наступним швидким охолодженням досягають також зниження вмісту в ній вуглецю діоксиду. Це дуже важливо для розчинів препаратів, що розкладаються в присутності двооксиду вуглецю, нерідко з утворенням осаду. З цієї причини на свіжопрокип’яченій воді для ін’єкцій готуються розчини еуфіліну 12 %, гексеналу та ін. Метод насичення води для ін’єкцій вуглецю діоксидом чи інертними газами ефективніший, ніж кип’ятіння, тому що вода, насичена цими газами, містить менше кисню в порівнянні з прокип’яченою (0,18 мг у 1 л). Однак він технічно складніший і вимагає спеціального устаткування. Я. І. Ліфшиць, О. М. Котенко запропонували установку для насичення води вуглецю дiоксидом в умовах аптеки. Вуглецю діоксид виділяється при взаємодії кислоти хлористоводневої 25 % з натрію гідрокарбонатом. Для насичення 1 л води потрібно 55 мл кислоти і 33,4 г натрію гідрокарбонату. Натрію гідрокарбонат поміщають у склянку з таким розрахунком, щоб її об’єм був заповнений не більше ніж наполовину. У неї з іншої склянки краплями вводять кислоту хлористоводневу (може використовуватися апарат Кіппа). Реакція йде дуже швидко, тому для регулювання подачі кислоти встановлюють затискач. Утворений вуглецю діоксид проходить через промивну склянку і потрапляє у воду. Газ подають доти, поки взята проба води (10 мл) не дасть сірого чи фіолетового забарвлення за змішаним індикатором (метиловий жовтогарячий – індигокармін). Далі перекривають кран чи затискач, що з’єднує склянки з натрію гідрокарбонатом і кислотою хлористоводневою. Вода, насичена вуглекислим газом за цією методикою, має рН = 4,0. Метод перекристалізації вихідних речовин застосовується для видалення з них домішок. Його доцільно використовувати для очищення гексаметилентетраміну, якщо препарат не відповідає вимозі «придатний для ін’єкцій», тобто містить домішки амінів, солей амонію і параформ. Перекристалізацію гексаметилентетраміну здійснюють у такий спосіб: спочатку препарат розчиняють у гарячому спирті етиловому до одержання насиченого розчину і після фільтрування охолоджують. При цьому утворюється кристалічний осад, який відокремлюють через фільтр, просушують,а після аналізу за фармакопейною статтей, у випадку відповідності її вимогам, використовують для виготовлення розчинів для ін’єкцій. В умовах аптеки цю операцію провести важко. Домішки, що містяться в лікарських препаратах, можуть бути вилучені і методом адсорбції їх з розчинів лікарських речовин. Адсорбентом служить вугілля активоване марки А. Воно виконує роль адсорбенту не тільки для низькомолекулярних хімічних домішок (кальцію оксалату, наприклад, у кальцію лактаті), але і для високомолекулярних сполук, зокрема для пірогенних речовин, що представляють собою суміші поліліпопротеїдів та ліпополісахаридів. Для депірогенізації розчинів глюкози, а також очищення інших розчинів не можна використовувати карболен, таблетки якого одержують методом вологого гранулювання за допомогою крохмального клейстеру. Стабілізація хімічними методами здійснюється додаванням у розчини хімічних речовин (стабілізаторів чи антиоксидантів); підбором відповідних систем розчинників; введенням речовин, що забезпечують значення pН середовища, при яких препарат максимально стійкий; переведенням нерозчинної активної речовини в розчинні солі чи комплексні сполуки та ін. Стабілізатори – речовини, що підвищують хімічну стійкість лікарських речовин у розчинах для ін’єкцій. Речовини, що застосовуються як стабілізатори, повинні відповідати наступним вимогам: бути безпечними для хворого як у чистому виді, так і в складі з компонентами лікарського препарату; дозволені фармакологічним комітетом до застосування в медичній практиці; виконувати функціональне призначення – забезпечувати стійкість лікарського засобу. Вибір стабілізатора залежить від природи речовини і характеру хімічного процесу, що відбувається в розчині. Застосовувані стабілізатори можна умовно розділити на дві групи: > Речовини, що перешкоджають гідролізу солей і омиленню складних ефірів. > Антиокислювачі (антиоксиданти) – речовини, що перешкоджають окислюванню. В кожному окремому випадку добавка стабілізаторів визначається результатами досліджень хімічної кінетики розкладання лікарських речовин та біологічних випробувань на нешкідливість розчину. Кількість стабілізатора, що додається, вказується в ДФУ, а такождіючих наказах МОЗ і інструкціях. Механізм дії стабілізаторів зводиться до поліпшення розчинності лікарських речовин (солюбілізація), створення певного значення рН середовища, попередження окисно-відновних процесів. Розчинність лікарських речовин поліпшується додаванням у розчин гідротропних співрозчинників,комплексоутворювачів(цитратита ін.),чивласне солюбілізаторів (маніт, сорбіт, карбонові кислоти та ін.). Наприклад, розчин оксипрогестерону капронату 12,5 % в олії виготовляється додаванням до олії персикової 30 % (об’ємних) бензилбензоату; розчин прогестерону 2,5 % в олії – додаванням 20 % (об’ємних) бензилбензоату. Розчин левоміцетину 2 % одержують, використовуючи як розчинник розчин гексаметилентетраміну 40 % (розчин готується асептично після попередньої стерилізації левоміцетину). Інфузійні розчини ципрофлоксацину (фірма «Bayer»)і концентрат для інфузій «Алексан» (фірма «Heinrich Mack») одержують, використовуючи як солюбілізатор молочну кислоту. Визначене значення рН середовища створюється буферними розчинами, кислотами і лугами. При розгляді питань стабілізації розчинів для ін’єкцій лікарські речовини орієнтовно можна поділити на 3 групи (за класифікацією,запропонованою А. С. Прозоровським і Н. А. Кудаковою): - Розчини солей, утворені слабкими основами і сильними кислотами (стабілізується - кислотою). - Розчини солей, утворені сильними основами і слабкими кислотами (стабілізуються основою). - Розчини легкоокислюваних речовин (стабілізуються антиоксидантами). Стабілізація розчинів солей, утворених слабкими основами і сильними кислотами. До цієї групи належать солі алкалоїдів і синтетичних азотистих основ (атропіну сульфат, скополаміну гідробромід, гоматропіну гідробромід, кокаїну гідрохлорид, пілокарпіну гідрохлорид, фізостигміну саліцилат, новокаїн, стрихніну нітрат, дибазол та ін.). Водні розчини таких солей, як правило, можуть мати нейтральну чи слабокислу реакцію внаслідок гідролізу, який протікає практично повністю. СільВАповністюдисоціює на іониВ+ і А- з утвореннямслабодисоціюючої основи і сильно дисоційованої кислоти. Іони гідроксилу, що утворюються при дисоціації води, зв’язуються в малодисоційовану основу ВОН. У результаті в розчині накопичуються вільні іони Н+, що приводить до зниження рН. ВА + НОН → ВОН + Н+ + А– Додавання до цих розчинів вільної кислоти, тобто надлишку водневих іонів, пригнічує гідроліз, викликаючи зрушення рівноваги вліво. Зменшення концентрації іонів водню в розчині, наприклад, у результаті впливу лугу, виділеного склом,зрушує рівновагу вправо, тобто підсилює гідроліз. Нагрівання розчинів підвищує інтенсивність гідролізу солей і збільшує ступінь дисоціації, що приводить до зрушення рівноваги вправо. Тому при наступній стерилізації і зберіганні рН ін’єкційних розчинів підвищується. Для стійкості солей алкалоїдів і інших зазначених речовин розчини повинні мати визначений рН. Якщо сіль утворена слабкою основою і сильною кислотою, то як стабілізатор, що пригнічує процес гідролізу солей і омилення складних ефірів, рекомендується додавати кислоту хлористоводневу. Кількість кислоти хлористоводневої, необхідна для стабілізації розчину, залежить від властивостей препарату. Найчастiше норма витрати стабілізатора становить – 10 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої на 1 л. При виготовленні невеликих кількостей розчинів для забезпечення точного дозування доцільно готувати 0,01 М розчин стабілізатора запрописом:0,42мл розведеної (8,3 %) кислоти хлористоводневої на 100 мл розчину. Розчин розливають у невеликі флакони по 10 мл з нейтрального скла, стерилізують. У порівнянні з 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої цього стабілізатора (0,01 М) додають у 10 разів більше. Термін зберігання його не більше 5 діб. Для стабілізації розчинів новокаїну необхідне додавання кислоти хлористоводневої до рН 3,8–4,5. Зі збільшенням їх концентрації збільшується кількість стабілізатора (розчини 0,25, 0,5, 1 і 2 % вимагають 3, 4, 9, 12 мл 0,1 М розчини кислоти хлористоводневої на 1 л розчину відповідно. Новокаїн – це гідрохлорид диетиламіноетилового ефіру параамінобензойної кислоти. Після стерилізації розчинів новокаїну з’являється вільна параамінобензойна кислота, завдяки чому рН розчину зміщається в кислу сторону. Кількість новокаїну, що розклався, у розчині з нейтральним чи слаболужним середовищем досягає 2,28 %, а при рН 8,0 – збільшується до 11 %. В іноземній літературі є повідомлення про присутність аніліну в розчинах новокаїну після стерилізації, що пояснюється декарбоксилюванням параамінобензойної кислоти. Застосування розчинів новокаїну з домішкою аніліну супроводжується побічними явищами (набряки, болючість). Для стабілізації 2,5 і 10 % розчинів новокаїну додають кислоти хлористоводневої 0,1 М 4, 6 і 8 мл відповідно і 0,5 г натрію тіосульфату на 1 л розчину. Розчини новокаїну 5 % для спинномозкової анестезії готують асептично без теплової стерилізації з використанням стерильних допоміжних матеріалів, посуду і стерильної речовини. Порошок новокаїну попередньо стерилізують у скляних чи порцелянових ємностях при висоті шару не більше 0,5–1 см гарячим повітрям у повітряних стерилізаторах при 120 °С протягом 2 годин, рН цього розчину – 5,0–5,3. Запропонована також технологія даного розчину на цитратному буферному розчиннику з додаванням в якості стабілізатора 1,5 % полівінолу. Розчин новокаїну цього складу витримує термічну стерилізацію і стабільний протягом 30 днів. 5 і 10 % розчини новокаїну, застосовувані в отоларингологічній практиці, стабілізують додаванням 0,3 % натрію метабісульфіту і 0,02 % кислоти лимонної чи 10 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої на 1 л розчину. Для виготовлення стабільного розчину новокаїну (1–2 %) на ізотонічному розчині натрію хлориду додають 5 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої на 1 л. Новокаїн іноді прописують у рецепті разом з розчином адреналіну гідрохлориду (1:1000). У цих випадках додають стабілізатор, що складається з 0,05 г саліцилової кислоти, 0,4 г натріюсульфітуі 0,2 г натріюметабісульфіту. Розчин стерилізують при 100 °С протягом 15 хвилин. Стабілізація розчинів солей, утворених сильними основами і слабкими кислотами. До цієї групи належать: натрію нітрит, кофеїн-бензоат натрію, натрію тіосульфат, еуфілін та ін. У водних розчинах ці речовини легко гідролізуються, дисоціюючи на іони, і розчин набуває лужної реакції. Дисоціюють на іони і молекули води. У результаті взаємодії іонів солі і води утворюється слабодисоціююча кислота НА. Це спричиняє зменшення в розчині вільних іонів водню і нагромадження надлишку іонів ОН–, у результаті чого рН розчину збільшується: ВА + НОН → В+ + ОН– + НА. Це призводить до утворення важкорозчинних сполук, що дають у розчинах каламуть або осад, що недопустимо для ін’єкційних розчинів. Для стабілізації розчинів солей сильних основ і слабких кислот рекомендується додавати стабілізатори основного характеру – 0,1 М розчин натрію гідроксиду чи натрію гідрокарбонату. Щоб забезпечити сприятливі умови для стабілізації препаратів, що піддаються гідролізу, рН розчину доводять до критерію, що відповідає мінімальному розкладанню речовин, добавкою різних речовин чи буферних систем. Оптимальне значення рН зазначене в НД або встановлюється дослідним шляхом. Так, для стабілізації 1 л 10 і 20 % розчину кофеїн-бензоату натрію рекомендується додавати 4 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду, а до 30 % розчину натрію тіосульфату – натрію гідрокарбонат у кількості 20 г на 1 л. Розчин натрію тіосульфату, маючи середовище близьке до нейтрального, при незначному зниженні рН розкладається, виділяючи сірку і сірчистий ангідрид. Еуфілін – це комплексна сіль слабкої кислоти (теофілін) і слабкої основи (етилендіамін). Він легко розкладається в кислому середовищі. Додавання натрію гідроксиду до розчину також призводить до розкладання еуфіліну. Тому для одержання стійких розчинів еуфіліну необхідно застосовувати препарат зі вмістом етилендіаміну 18–22 % замість14–18 %, теофіліну75–82 %. Вода для ін’єкцій повинна звільнятися від вуглекислоти шляхом кип’ятіння чи насичення азотом. За кордоном стабільні розчини теофіліну одержують шляхом додавання амінопропіленгліколю чи діетиламінопропіленгліколю (на 1,0 г теофіліну беруть 0,75–1,5 стабілізатора). Високополімери використовують також для стабілізації натрієвих солей – похідні кислоти барбітурової, які, будучи солями сильної основи і слабкої кислоти, у водному розчині легко гідролізуються зі збільшенням рН середовища. Таким чином, зміна рН середовища – не єдиний засіб захисту лікарських речовин від гідролізу. В останнє десятиріччя з’явилося багато робіт з вивчення впливу ПАР на кінетику хімічних реакцій. Доведено, що неіоногенні та аніонактивні ПАР гальмують, а катіонактивні ПАР прискорюють процес гідролізу ряду лікарських речовин. Установлено, що в присутності ПАР збільшення чи зменшення швидкостей реакції обумовлено утворенням міцел-асоціатів молекул ПАР. Міцели ПАР мають великі розміри і велику об’ємну ємність, тобто мають порожнечі, у які під впливом сил міжмолекулярного притягання можуть проникати відносно невеликі молекули лікарської речовини. Молекули з гідрофобними властивостями проникають вглиб міцели. Наприклад, інгібуючий ефект 0,5 % твіну–80 пов’язаний із проникненням молекул дикаїну в міцели ПАР. При цьому анестезуюча активність дикаїну відповідає вихідній речовині. Гідрофільна молекула речовини займає положення між окремими молекулами міцели і приєднується до зовнішньої, найбільш гідрофільної частини міцели. Комплексні сполуки, що утворюються, мають більшу стійкість, ніж лікарські речовини. У зв’язку з цим ПАР використовують для пригнічення гідролізу ряду лікарських речовин, наприклад, анестетиків, антибіотиків та інших. При цьому необхідно враховувати і можливізміни терапевтичної дії комплексних сполук. У кожному конкретному випадку використання стабілізаторів при введенні їх до складу лікарського препарату вимагає ретельного вивчення. Стабілізація розчинів легкоокислюваних речовин. До даної групи належать: кислота аскорбінова, вікасол, натрію саліцилат, стрептоцид розчинний, сульфацил-натрій, тіаміну хлорид, етилморфіну гідрохлорид, адреналіну гідротартрат, похідні фенотіазину, новокаїнамід і деякі інші лікарські речовини. Під час виготовлення розчинів і особливо при стерилізації, у присутності кисню, що міститься у воді й у повітряному просторі флакона (над розчином), зазначені речовини легко окисляються з утворенням фізіологічно неактивних продуктів окислювання. Процес окислювання значно підсилюється під впливом так званих сенсибілізуючих факторів (від лат. Sensibilis- чутливість), таких як світло, тепло, значення рН та ін. В основі механізму окислювання легкоокислюваних речовин лежить перекисна теорія Баха Енглера і теорія розгалужених ланцюгових реакцій Семенова. У фармацевтичній практиці існують різні методи уповільнення процесів окислювання. Наприклад, додавання антиоксидантів. Антиоксиданти – це допоміжні речовини, що перешкоджають окислюванню. Їх можна розділити на прямі і непрямі. До прямих антиоксидантів відносяться сильні відновники, що мають вищу здатність до окислювання, ніж стабілізовані ними лікарські речовини: ронгаліт, натрію сульфіт, натрію метабісульфіт, кислота аскорбінова, тіосечовина, цистеїн, метіонін та ін. Натрію сульфітом стабілізуються розчини стрептоциду розчинного 5 і 10 % (2,0 г на 1 л розчину). Натрію метабісульфіт додається до розчину натрію саліцилату 10 % (1,0 г на 1 л розчину), розчину кислоти аскорбінової 5 % (2,0 г на 1 л розчину). Аскорбінова кислота сама може використовуватися як антиоксидант для речовин з меншою здатністю до окислювання. Механізм стабілізації полягає в тому, що антиоксиданти окисляються легше, ніж діючі речовини, і кисень, розчинений в ін’єкційному розчині, витрачається на окислення стабілізатора, тим самим захищаючи від окислення препарат. До непрямих антиоксидантів відносяться речовини, що зв’язують у практично недисоційовані сполуки катіони металів (Cu2+, Fe3+, Mn2+ та ін.), які потрапляють у розчини лікарських речовин як домішки з лікарських препаратів і є каталізаторами окисних процесів. Установлено, що зміна кольору розчинів саліцилатів обумовлена окислюванням фенольного гідроксилу в присутності слідів іонів марганцю. Іони важких металів, беручи участь у ланцюговій реакції окисленнявідновлення, здатні відривати електрони від присутніх разом з ними в розчинах різних іонів, переводячи останні в радикали: Сu2+ + RCOO– → Cu+ + RCOO· Cu2+ + POOH → P· Радикал, що утворився, може реагувати з киснем з утворенням пероксидного радикалу, що далі братиме участь у ланцюговій реакції. Частково відновлений при цьому іон важкого металу може легко окислятися киснем у первісну форму, після чого процес повторюється. Cu+ О2 → Cu2+ Саме ланцюговим характером пояснюється те, що каталітична дія іонів важких металів виявляється при наявності їх у розчинах у незначних кількостях. Наприклад, каталітична дія іонів міді виявляється в частках мікрограма. Іони важких металів часто переходять у розчини зі скла чи апаратури або можуть бути наявними у лікарській речовині як виробнича домішка. Для одержання стабільних розчинів легкоокислюваних речовин необхідно позбутися слідів іонів важких металів. 3араз запропоновано методи очищення від важких металів води і розчинів лікарських речовин шляхом фільтрування через шар активованого вугілля і натрієвої форми окисленої целюлози. Непрямі антиоксиданти є комплексоутворювачами. До них відносяться: багатоосновні карбонові кислоти, оксикислоти (лимонна, саліцилова, виннокам’яна та ін.), динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (трилон Б) і кальцієва сіль трилону Б (тетацин), унітіол, а такожамінокислоти, тіосечовина та ін. Прикладами стабілізації унітіолом служать розчини тіаміну броміду 3 і 6 % і тіаміну хлориду 2,5 і 5 %, для підвищення стійкості яких використовується добавка унітіолу 0,2 %. Трилоном Б стабілізуються розчини кислоти ліпоєвої 0,5 % (у концентрації 0,01 %), розчини циклобутонію 0,7 % (у концентрації 0,05 %). Для стабілізації легкоокислюваних речовин запропоновано використовувати високомолекулярні речовини (поліглюкін, поліетиленгліколь, пропіленгліколь та ін.), у середовищі яких сповільнюється окислювання й інші реакції. Пояснюється це, можливо, проникненням низькомолекулярних речовин всередину молекул високополімера, що обумовлює зменшення їх реакційної здатності. Окислювання лікарських речовин може бути зменшене також за рахунок усунення сенсибілізуючої дії світла, температури. Іноді розчини деяких лікарських речовин (наприклад, фенотіазину) готують при червоному світлі. Деякі розчини зберігають в упаковцізі світлозахисного скла. Стабілізація розчинів для ін’єкцій іноді досягається введенням декількох стабілізаторів (стабілізація комплексним методом). Такий комплекс може бути представлений сполученням різного типу стабілізаторів: кількома прямими антиоксидантами; прямим і непрямим антиоксидантами; антиоксидантом і речовиною, що забезпечує рН середовища; антиоксидантом і консервантом (антимікробна стабілізація). Наприклад, кількома антиоксидантами стабілізується розчин дипразину 2 і 2,5 % для ін’єкцій (кислоти аскорбінової – 0,2 %, натрію сульфіту безводного – 0,1 %, натрію метабісульфіту – 0,1 %). Антиоксидантом і регулятором рН середовища стабілізується розчин індигокарміну 0,4 %. Як стабілізатор він містить ронгаліт – 0,05 % і натрію цитрат – 0,1 %. Розчин апоморфіну 1 % виготовляється на розчиннику, що містить анальгіну 0,5 г,цистеїну – 0,2 г, 0,1 М кислоти хлористоводневої – 40 мл на 1 л розчину. Таким чином, для стабілізації сполук, що окисляються, необхідно виключити вплив кисню на лікарські речовини, створити оптимальні значення рН розчинів, виключити вплив каталізаторів у процесі виготовлення, стерилізації ізберігання лікарського препарату. ВЛАСНА ТЕХНОЛОГІЯ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ІН’ЄКЦІЙ Розчини глюкози. Промисловістю випускаються розчини глюкози для ін’єкцій у концентрації 5, 10, 25 і 40 %. Разомз тим, ін’єкційні розчини глюкози у значних кількостях готуються в аптеках. Розчини глюкози порівняно нестійкі при тривалому зберіганні.Основнимфактором,що визначає стійкість глюкози в розчині, є рН середовища. У лужному середовищі відбувається її окислювання, карамелізація і полімеризація. При цьому спостерігається пожовтіння, а іноді побуріння розчину. У цьому випадку під впливом кисню утворюються оксикислоти: гліколева, оцтова, мурашина й інші, а також ацетальдегід і оксиметилфурфурол (руйнування зв’язку між вуглецевими атомами). Для запобігання цього процесу розчини глюкози стабілізують 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до рН 3,0–4,0, бо в цьому середовищі відбувається мінімальне утворення 5–оксиметилфурфуролу, що має нефро- ,гепатотоксичну дію. У сильнокислому середовищі (при рН 1,0–3,0) у розчинах глюкози утворюється D- глюконова (цукрова) кислота. При подальшому її окисленні, особливо в процесі стерилізації, вона перетворюється в 5-оксиметилфурфурол, який викликає забарвлення розчину в жовтий колір, що пов’язано з подальшою полімеризацією. При рН 4,0–5,0 реакція розкладання сповільнюється, а при рН вище 5,0 розкладання до оксиметилфурфуролу знову підсилюється. Підвищення рН обумовлює розкладання з розривом ланцюга глюкози. Розчини глюкози стабілізують сумішшю натрію хлориду 0,26 г на 1 л розчину і 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої до рН 3,0–4,0. В умовах аптеки для зручності роботи цей розчин (відомий за назвою стабілізатор Вейбеля) готують заздалегідь за наступним складом: натрію хлориду – 5,2 г кислоти хлористоводневої розведеної (8,3 %) – 4,4 мл води для ін’єкцій – до 1 л При виготовленні розчинів глюкози (незалежно від її концентрації) стабілізатора Вейбеля додають 5 % від об’єму розчину. Механізм стабілізуючої дії натрію хлориду вивчений недостатньо. Деякі автори припускали, що при додаванні натрію хлориду утворюється комплексна сполука по місцю альдегідної групи глюкози. Цей комплекс дуже неміцний, натрію хлорид переміщається від однієї молекули глюкози до іншої, заміщаючи альдегідні групи, і тим самим пригнічує хід окислювальновідновної реакції. Однак на сучасному рівні вчення про будову цукрів ця теорія не відбиває всієї складності процесів, що відбуваються. Інша теорія пояснює ці процеси так. Як відомо, у твердому стані глюкоза знаходиться в циклічній формі. У розчині відбувається часткове розкриття кілець з утворенням альдегідних груп, причому між ациклічною і циклічною формами встановлюється рухома рівновага. Ациклічні (альдегідні) форми глюкози найбільш реакційноздатні до окислювання. Високою стійкістю характеризуються циклічні форми глюкози з кисневими містками між першим і п’ятим вуглецевими атомами. Додавання стабілізатора створює в розчині умови, що сприяють зрушенню рівноваги в сторону більш стійкої до окислювання циклічної форми. Зараз вважають, що натрію хлорид не сприяє циклізації глюкози, а в сполученні з кислотою хлористоводневою створює буферну систему для глюкози. При термічній стерилізації розчинів глюкози без стабілізатора утворюються дієни, карбонові кислоти, полімери, продукти фенольного характеру. Замінивши термічну стерилізацію на стерилізуючу фільтрацію, можна приготувати 5 % розчин глюкози з терміном придатності 3 роки без стабілізатора. Велике значення для стабільності розчинів має якість самої глюкози, яка можемістити кристалізаційну воду.Відповідно до ДФУ виробляється глюкоза безводна, що містить не більше 1 % води та глюкоза моногідрат, що містить 7-9,5 % води. Вона відрізняється розчинністю, прозорістю і кольором розчину. Термін її придатності 5 років. При використанні водної глюкози її беруть більше, ніж зазначено в рецепті. Розрахунок роблять за формулою: х= а×100 100−б , де х – необхідна кількість глюкози, г; а – кількість безводної глюкози, зазначена в рецепті, г; б – процентний вміст води в глюкозі за даними аналізу, %. Rp.: Solutionis Glucosi 40 % 100 ml Sterilisa! Da. Signa: По 10 мл внутрішньовенно. Наприклад, глюкоза містить 9,0 % води. Тоді водної глюкози необхідно взяти 43,95 г (замість 40,0 г безводної). х = 40 × 100 100 − 0,9 = 43,95 г. В асептичних умовах у мірній колбі ємністю 100 мл у воді для ін’єкцій розчиняють глюкозу (43,95 г) сорту «придатна для ін’єкцій», додають стабілізатор Вейбеля (5 мл) і доводять об’єм розчину до 100 мл. Проводять первинний хімічний аналіз, фільтрують, закупорюють гумовою пробкою, перевіряють на відсутність механічних домішок. У випадку позитивного контролю флакони, закупорені пробками, обкатують алюмінієвими ковпачками і маркірують, перевіряють герметичність закупорювання. Через те що глюкоза – сприятливе середовище для розвитку мікроорганізмів, отриманий розчин стерилізують негайно після виготовлення при 100 °С протягом 1 години або при 120 °С протягом 8 хвилин. Після стерилізації проводять вторинний контроль якості розчину й оформляють до відпуску. Термін зберігання розчину – 30 діб. ППК Дата № рецепта Glucosi 43,95 (вол. 9,0 %) LiguorisWejbeli 5 ml Aquae pro injectionibus ad 100 ml Sterilis! Vзаг. = 100 ml Приготував: (підпис) Перевірив: (підпис) Розчини натрію гідрокарбонату. Розчини натрію гідрокарбонату в концентрації 3, 4, 5 і 7 % застосовуються для краплинного внутрішньовенного введення при гемолізі крові, ацидозах, для реанімації(при клінічній смерті), для регулювання сольової рівноваги. Rp.:Solutionis Natrii hydrocarbonatis 5 % 100 ml Sterilisa! Da. Signa: Для внутрішньовенного введення. При використанні натрію гідрокарбонату «Придатний для ін’єкцій» не завждивдається одержати прозорі і стійкі розчини, тому застосовують натрію гідрокарбонат «х.ч.» чи «ч.д.а.».Якщо натрію гідрокарбонатмістить вологу, то роблять перерахування на суху речовину. За даним прописом 5,0 г натрію гідрокарбонату (в асептичних умовах) поміщають у мірну колбу на 100 мл, розчиняють у частині води для ін’єкцій, потім доводять об’єм розчину до 100 мл. Через потенційну нестабільність натрію гідрокарбонату його розчиняють при якомога нижчій температурі (15–20 °С), уникаючи сильного збовтування розчину. Проводять первинний хімічний аналіз, фільтрують, закупорюють і перевіряють на відсутність механічних домішок. При позитивному аналізі флакон, закупорений гумовою пробкою, закривають металевим ковпачком і обкатують. Щоб уникнути розриву флаконів при стерилізації, їх заповнюють розчином не більше ніж на 80 % об’єму. Розчин стерилізують при 120 °С – 8 хв. Під час стерилізації натрію гідрокарбонат піддається гідролізу. При цьому виділяється вуглецю діоксид і утворюється натрію карбонат. 2NaHCO3 → Na2CO3 + H2O + CO2↑ При охолодженні йде зворотний процес, вуглекислота розчиняється й утворюється натрію гідрокарбонат. Тому для досягнення рівноваги в системі простерилізовані розчини можна використовувати тільки після їх повного охолодження, не раніше ніж через 2 години, перевернувши їх кілька разів для перемішування і розчинення вуглекислоти, що знаходиться над розчином. Після стерилізації проводять вторинний контроль якості розчину й оформляють до відпуску. Отриманий розчин повинен бути безбарвним і прозорим, рН 8,9-9,1. При внутриаптечній заготовці термін зберігання розчину при кімнатній температурі – 30 діб. Прозорі розчини з концентрацією натрію гідрокарбонату 7–8,4 % можна одержати при стабілізації трилоном Б з наступною мікрофільтрацією через мембранні фільтри «Владипор» типу МФА-А №1 чи №2 з передфільтром з фільтрувального паперу