**Технология ветеринарных лекарственных форм для инъекций**

Реферат

Санкт-Петербургская Государственная химико-фармацевтичекая академия

2009 г.

**Введение**

В наше время в борьбе со всевозможными заболеваниями лекарственные средства являются универсальным оружием врача. Существование многочисленных лечебно-профилактических мероприятий, таких как физиотерапия, рентгенотерапия, гидротерапия и тому подобных, ни в какой мере не снижает значение ценности лекарств, так как предупреждение многих заболеваний и излечение их без применения лекарств немыслимо. В самом деле, трудно представить себе современную хирургию без применения наркоза, обезболивающих и обеззараживающих средств, немыслима и борьба с инфекционными процессами без использования антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, дезинфицирующих средств.

Вместе с появлением новых эффективных лекарств появилась необходимость в современном научном обосновании теоретических основ технологии процессов получения и переработки субстанций лекарственных веществ в лечебные, профилактические и диагностические, и совершенствования технологии лекарственных форм с целью получения лекарственных препаратов с оптимальным терапевтическим эффектом. Одной из комплекса наук, занимающихся выявлением физических, химических и механических свойств веществ в целях определения и использования на практике наиболее эффективных и экономичных производственных процессов, является фармацевтическая технология, или, как ее начали называть с 1955 г. «технология лекарственных форм». Сложившиеся к тому времени условия – принципиально новая система фармацевтического образования, значительные достижения фармацевтической науки (разработаны новые способы производства лекарств, новые виды лекарственных форм), развитие промышленной фармации – ускорили процесс дифференциации технологии лекарств на технологию лекарств аптечного (мелкосерийного, по индивидуальным прописям) и заводского (крупносерийного, механизированного) производства.

В своей практике ветеринарный врач постоянно сталкивается со всевозможными заболеваниями, большая часть которых присуща людям. В данной ситуации делается возможным назначение и применение лекарств и биологически активных добавок, предназначенных для использования человеком. Трудности заключаются в том, что размеры и строение различных животных варьируются от рыб до крупного рогатого скота, и в терапии больных животных они связаны со способом введения лекарств, их дозированием, стабильностью и тому подобное. При необходимости массового назначения лекарств всему поголовью скота, а не отдельным животным, эти трудности превратились в весьма серьезную проблему, решение которой требовало теоретических и экспериментальных исследований с учетом специфики животного организма и свойств лекарств на основе биофармацевтической концепции.

Здесь на помощь ветеринару приходит разнообразие лекарственных форм, как то - порошки, таблетки, растворы, эмульсии, пероральные суспензии, сборы, настои, отвары, микстуры, мази, пасты, линименты и тому подобное, но, не смотря на это, самый надежный, и, как ни странно, часто наименее неприятный способ введения лекарств – инъекциями. А иногда даже, как при лечении сахарного диабета, это - единственный способ дать лекарство. Поэтому и интересующей нас в данной работе лекарственной формой являются инъекционные растворы. Так, в выше приведенном примере, при сахарном диабете, допустим, у собаки, инсулин вводится очень тонкой иглой под кожу на шее — одном из наименее чувствительных мест на ее теле. Эта процедура является частью систематического ежедневного ухода и относительно безобидна, так что большинство собак не возражает против нее. Многие люди испытывают глубокое отвращение к уколам. Они сами не любят, чтобы их так лечили, и не хотят даже думать об этом способе лечения. Но человеческие мнения не всегда совпадают с мнениями животных по этому поводу. Братья наши меньшие считают, что принятие лекарства внутрь является самой ужасной пыткой, придуманной человеком: они крепко стискивают пасть и отказываются ее открывать, а если удается заставить их чуточку раскрыть рот, они изо всей силы пытаются сдавить пальцы, дающие лекарство. Заставить собаку проглотить жидкость трудно, особенно если ее дают в ложечке, а кота – практически невозможно. Одним из ухищрений хозяев является сокрытие лекарства в лакомый кусочек, но и здесь есть свои неприятности: нюх животного куда более острый, чем наш, да еще и «хитрый» - собака, например, тут же распознает все ингредиенты съестного. Кроме того, маленькие собаки, в частности, будто имеют какую-то не выявленную потаенную нишу в своей ротовой полости, в которой могут прятать пилюли несколько часов, а потом выплюнуть. Можно воспользоваться специальным пилюлезаталкивателем, но это опасно. По понятным причинам инъекционные растворы имеют преимущество, в связи с высокой практичностью и удобством их применения.

Ветеринарные лекарственные формы готовят с применением тех же фармацевтических операций и тех же вспомогательных веществ, что и медицинские. Практически техника изготовления аптечных лекарств для больных животных ничем не отличается от техники изготовления лекарств для медицинских целей. Так же строго осуществляются расчет дозировок и товароведческий контроль полноценности лекарственных форм (количественное содержание действующих веществ, структурно-механические свойства, вид, цвет, запах и т. д.).

В ГФХ (с. 1042-1049) имеется специальная таблица высших разовых доз основных лекарственных веществ, используемых в ветеринарии.

Лекарственные средства для парентерального применения.

Общая характеристика.

В соответствии с Государственной Фармакопеей Хl издания, выпуском 2, к лекарственным средствам для парентерального применения относятся стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и сухие твердые вещества (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением. Это специфические лекарственные формы, известные под общим названием инъекции (от лат. Injectio – «впрыскивание»).

Инъекционные растворы — сравнительно молодая лекарственная форма. Лекарства для инъекций начали применяться в медицинской практике немного позднее, чем другие лекарственные формы. Впервые подкожное впрыскивание лекарства было осуществлено в начале 1851 г. русским врачом Владикавказского военного госпиталя Лазаревым. Его прибор состоял из барометрической трубки с поршнем, на свободном конце которой был укреплен серебряный наконечник, вытянутый в иглу. Современный шприц был предложен в 1852 году Правацем. Специальные стеклянные сосуды-ампулы, рассчитанные на разовый прием помещенного в них стерильного раствора лекарственного вещества, были предложены петербургским фармацевтом проф. А. В. Пелем в 1885 г. Независимо друг от друга и почти одновременно сведения об ампулах содержали также опубликованные в фармацевтических журналах сообщения немецких аптекарей Фридлендра, Марпманна, Лютце, австрийца Бернатуика и француза Станислава Лимузина. В то время еще не существовало развитой фармацевтической промышленности, поэтому аптекарь вынужден самостоятельно изготавливать ампулы или обращаться к стеклодуву. В дальнейшем в связи с расширением номенклатуры инъекционных растворов, увеличением потребности в них, а также с усложнением прописей производство ампул было организовано на фармацевтических фабриках и заводах.

Растворы для парентерального введения объемом более 100 мл и более относятся к инфузионным. С помощью инфузионных растворов стало возможным поддержание функций организма без сдвига физиологического равновесия или же приведение его состояния к норме. Из большого ассортимента различных групп инфузионных растворов в современных больничных аптеках готовят в основном растворы, регулирующие водно-электролитный баланс (изотонический, гипертонические растворы натрия хлорида, раствор Рингер-Локка), регулирующие кислотно-основное равновесие (раствор натрия гидрокарбоната), дезинтоксикационные (раствор натрия тиосульфата 30%) и растворы, предназначенные для парентерального питания (растворы глюкозы, глюкозы с аскорбиновой кислотой). Целью парентерального питания является обеспечение организма пластическими материалами, энергетическими ресурсами, электролитами, микроэлементами и витаминами. Что касается парентерального питания, то необходимость в нем связана с катаболической направленностью обмена веществ при травматических повреждениях, заболеваниях внутренних органов, тяжелых инфекционных процессах и в послеоперационном периоде (выраженность катаболической реакции прямо пропорциональна тяжести поражения или заболевания). Внутривенное введение растворов больших объемов осуществляют капельным (инфузионным) способом, используя специальные системы с капельницами, позволяющие регулировать скорость введения 20-60 капель в минуту, что составляет примерно 1-3 мл раствора.

В качестве растворителей применяют воду для инъекций (должна отвечать требованиям, предъявляемым к воде очищенной и не содержать антимикробных веществ и других добавок; для лекарственных форм, изготовляемых в асептичесих условиях и не подлежащих последующей стерилизации, воду для инъекций предварительно стерилизуют водяным паром), жирные масла, этилолеат. В составе комплексного растворителя могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленоксид 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и другие растворители.

При изготовлении лекарственных средств для парентерального применения могут быть добавлены конверванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, солюбилизаторы и другие вспомогательные вещества, указанные в частных статьях. В качестве вспомогательных можно использовать следующие вещества: аскорбиновую, соляную, винную, лимонную, уксусную кислоты, натрия карбонат, натрия бикарбонат, натр едкий, натрия или калия сульфит, бисульфит или метабисульфит, натрия тиосульфат, натрия цитрат, натрия фосфат одно- или двузамещенный, натрия хлорид, метиловый эфир оксибензойной кислоты, динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты, спирт поливиниловый, крезол, фенол и другие. Количество добавляемых вспомогательных вещест, подобных хлорбутанолу, крезолу, фенолу не должно превышать 0, 5%; сернистого ангидрида или эквиваалентных количеств сульфита, бисульфита или метабисульфикалия или натрия должно быть не более 0, 2%.

Конверванты применяют в многодозовых лекарственных средствах для парентерального применения, а также в однодозовых препаратах в соответствии с требованиями частных статей.

Лекарственные средства для внутриполостных, внутрисердечных, внутриглазных или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл, не должны содержать консервантов.

Преимущества и недостатки инъекционных лекарственных форм

Инъекционный способ способ введения лекарств имеет как положительные стороны, так и свои недостатки. К преимуществам можно отнести следующее:

- полнота всасывания и быстрота действия вводимых лекарственных веществ;

- лекартсвенные препараты вводятся миную такие защитные барьеры организма, как желудочно-кишечный тракт и печень, где они под влянием ферментов могут изменяться и разрушаться;

- при этом пути введения исключаются неудобства, связанные с неприятным запахов и вкусом лекарств;

- возможность точно дозировать лекарства;

- возможность локализации действия лекарственных веществ;

- полное поступление вводимых лекарственных веществ в кровь (абсолютная биологическая доступность);

- возможность введения лекарства больному человеку или животному, находящемуся в бессознательном состоянии;

- возможность пополнения крови необходимым объемом после значительных ее потерь;

- устойчивость при хранении;

- возможность заготовки стерильных лекарственных форм впрок в ампулах или флаконах.

Отрицательными сторонами инъекционного способа введения лекарственных форм следует считать следующие:

- возникает серьезная опасность внесения инфекций в оранизм;

- при введении растворов в кровь возникает опасность эмболии вследствие попадания твердых частиц или пузырьков возодуха, диаметр которых превышает таковой у мелких сосудов;

- болезненность в месте инъекции;

- применение метода введения требует обязательное участие медицинского персонала, очень высокой квалификации требуют внутричерепные и спинномозговые инъекции;

- введение лекарств может вызвать нарушения физиологических показателей крови (рН среды, осмотического давления), особенно при введении больших количеств раствора внутривено или внутриартериально, что может сопровождаться резкой болью, жжением, лихорадочними явлениями, развитием шока.

Парентеральные пути введения лекарственных средств

В зависимости от места введения инъекции делят на:

- внутрикожные (injectiones intracutaneae) – игла прокалывает только эпидермис кожи и жидкость в очень малом количестве вводится в пространство между эпидермисом и дермой; такие инъекции применяют с целью диагностики инфекционных заболвеваний (реакция Пирке), иногда в лечебных целях;

- подкожные инъеции (injectiones subcutaneae) – в виде водных и масляных растворов, суспензий или эмульсий, общим объемом до 2 мл, вводятся в подкожную клеткатку. Всасывание здесь различно, а именно: водные растворы всасываются быстро, маслянные растворы, взвеси и эмулсии – медленно. Иногда капельным методом подкожно в течение 30 минут может быть введено до 500 мл жидкости;

- внутримышечные инъекции (injectiones intramusculares) вводятся в толщу крупной мышцы. Таким способом можно вводить также водные и масляные растворы, тонкие суспензии, эмульсии. В отличие от подкожной клетчатки, мышцы снабжены большим числом кровеносных сосудов и меньшим числом нервных окончаний, что ведет к более быстрому всасыванию и снижнению болезненности при инъекциях.

- для внутривенных инъекций (injectiones intravenosae) можно использовать только водные, совершенно прозрачные растворы, хорошо смешивающиеся с кровью. При медленном вливании возможно введение до 3000 мл жидкости;

- при внутриартериальных инъекциях (injectiones intraarteriales) раствор вводят в вену, медленно и остожно, действие лекарств наступает тут же, резко возрастает опасность эмболирования и инфицирования организма;

- спинномозговые инъекции (injectiones cerebrospinales) чаще представляют собой истинные растворы анестетиков или антибиотиков, рН которых составляет от 5 до 8, и их введение осуществляет только высоко квалифицированный опытный врач-хирург.

Реже используются другие виды инъекций: внутричерепные, внутрикостные, внутрисуставные, внутриплевральные и другие.

Требования, предъявляемые к инъекционным растворам

Изготовленные инъекционные и инфузионные растворы должны быть свободны от механических включений, прозрачны, стабильны, стерильны, апирогенны и нетоксичны, к отдельным растворам предъявляются такие требования, как изотоничность, что указывается в соответствующих нормативных документах или рецептах. Инъекционные растворы могут быть изогидричными и изоионичными в соответствии с требованиями частных статей. Кроме того, инфузионные растворы должны обеспечивать определенное осмотическое давление (осмолярность); соответствующий ионный состав; требуемое значение рН (при состояниях ацидоза или алкалоза); изовязкость и другие физико-химические и биологические показатели.

Для реализации указанных требований необходимо соблюдение особых условий приготовления инъекционных лекарственных форм, которые предусматривают: требования к помещению, производственному оборудованию, персоналу, лекарственных и вспомогательным веществам, растворителям, укупорочным материалам, организации и проведению технологических процессов, таких как растворение, стабилизация, фильтрация, стерилизация, упаковка, маркировка.

Важнейшей составной частью технологического процесса всех инъекционных лекарственных форм является организация работы в асептических условиях и стерилизация.

Отсутствие механических включений, представленных в виде частиц резины, металла, стекла, волокон целлюлозы, чешуек лака, посторонних химических или биологических микрочастиц, проверяют в профильтрованных растворах для инъекций визуально после разлива их для флаконы, а также после стерилизации. В растворах не должно быть посторонних частиц, видимых невооруженным глазом (диаметр 50 мкм и более), при использовании метода мембранной микрофильтрации возможно освобождение растворов от микрочастиц размером 0, 2-0, 3 мкм.

Под стабильностью инъекционных растворов понимают неизменяемость состава и концентрации лекарственных веществ в растворе в течение установленных сроков хранения, что зависит от качества исходных растворителей и лекарственных веществ, соблюдения оптимального режима стерилизации, добавления консервантов, антиоксидантов и стабилизаторов. Лекарственные вещества, требующие добавления стабилизаторов делят условно на три группы: 1). Растворы солей сильных оснований и слабых кислот, например, натрия тиосульфата, кофеин-бензоата натрия, реакция среды которых слабощелочная или щелочная, стабилизируют раствором натрия гидрокарбоната или натрия гидроксида 0, 1М; 2). растворы солей сильных кислот и слабых оснований, такие как атропина сульфат, новокаина гидрохлорид и другие, имеющие реакцию среды слабокислую или кислую, стабилизируют добавлением хлористоводородной кислоты 0, 1М; 3). В растворы легкоокисляющихся веществ добавляют антиоксиданты – вещества, значительно более легко окисляющиеся, чем лекарственные вещества, или прерывающие радикальный процесс на определенной стадии, примером может служить добавление к раствору аскорбиновой кислоты натрия сульфата безводного.

Стерильность инъекционных растворов обеспечивают точным соблюдением асептических условий изготовления, режима стерилизации, установленного нормативным документом; в ряде случаев для обеспечения стерильности добавляют консерванты – антимикробные вещества.

Стерилизацией называют процесс умерщвления в объекте или удаление из него микроорганизмов всех видов, находящихся на всех стадиях развития (в том числе споры). Для стерилизации используют методы: термические (паровой и воздушный), химические (газовый и стерилизация растворами), стерилизация фильтрованием, радиационный метод стерилизации.

Контроль параметров и эффективности стерилизации осуществляют с помощью контрольно-измерительных приборов, химических (например, использование вещества, изменяющего свой цвет или физическое состояние при определенных параметрах стерилизации) и биологических (проводят с помощью биотестов – объектов из установленного материала, обсемененных тест-микроорганизмами) методов.

Паровой метод стерилизации осуществляют насыщенным водяным паром при избыточном давлении 0, 11 МПа и температуре 120°С или при 0, 2 МПа и 132°С в паровых стерилизаторах. Для достижения максимальной эффективности процесса стерилизации необходимо полное удаление воздуха из стерилизационный камеры и обрабатываемых объектов, а также правильное размещение последних, обеспечивающее свободное проникновение к ним пара. В исключительных случаях допускается стерилизация при температуре ниже 120С. Конкретизация отдельных режимов применительно к определенному объекту стерилизации должна быть обоснована и указана в соответствующей нормативно-технической документации.

Стерилизация паром при температуре 120°С рекомендуется для растворов лекарственных веществ, причем время выдержки зависит от объема раствора: до 100 мл минимальное время стерилизационной выдержки составляет не менее 8 минут, при объеме от 100 до 500 мл – 12 минут, от 500 до 1000 мл – 15 минут. Стерилизацию растворов лекарственных веществ проводят в герметично укупоренных, предварительно простерилизованных флаконах или ампулах.

Жиры и масла в герметично укупоренных сосудах стерилизуют при 120°С в течение 2 часов.

Этим методом стерилизуют также изделия из стекла, фарфора, металла, перевязочные и вспомогательные материалы (вата, марля, бинты, фильтровальная бумага, пергамент, спецодежда). Время выдержки составляет при 120°С 45 минут, при 132°С – 20 минут.

Воздушный метод стерилизации осуществляют сухим горячим воздухом в воздушных стерилизаторах при температуре 160, 180 или 200°С и применяют для термостойких порошкообразных веществ (натрия хлорида, цинка окиси, талька, белой глины). Минимальное время стерилизационной выдержки зависит от массы образца и температуры стерилизации. Изделия из стекла, металла, силиконовой резины, фарфора, установки для стерилизующего фильтрования с фильтрами и приемниками фильтрата стерилизуют при 180°С в течение 60 минут или при 160°С в течение 2, 5 часов. Допускается использование более высоких температур нагрева при соответствующем уменьшении времени выдержки, обеспечивающих стерильность и сохранность объекта, но, как и в предыдущем случае режим стерилизации должен быть указан и обоснован в нормативно-технической документации.

Эффективность этого метода зависит от температуры, времени, степени теплопроводности стерилизуемых объектов и правильности расположения их внутри стерилизационной камеры для обеспечения свободной циркуляции горячего воздуха.

Для газовой стерилизации используют окись этилены или ее смесь с различными флегматизаторами (бромистым метилом, двуокисью углерода), стерилизацию проводят в газовых стерилизаторах или микроанаэростатах. Газы обладают хорошей проникающей и низкой повреждающей способностью по отношению к объектам, однако практическое применение этого метода затруднительно, так как сроки экспозиции сравнительно большие, пластические массы адсорбируют газы, дегазация в вентилируемом помещении продолжительна.

Контроль параметров и эффективности стерилизации осуществляют с помощью контрольно-измерительных приборов, химических (например, использование вещества, изменяющего свой цвет или физическое состояние при определенных параметрах стерилизации) и биологических (проводят с помощью биотестов – объектов из установленного материала, обсемененных тест-микроорганизмами) методов.

Стерилизация растворами осуществляется перекисью водорода и надкислотами в закрытых емкостях из стекла, пластмассы или емкостях, покрытых неповрежденной эмалью, при полном погружении изделия в раствор на время стерилизационной выдержки, после чего изделие должно быть промыто стерильной водой в асептических условиях. Применяют данный метод для изделий из полимерных материалов, резины, стекла, коррозийно-стойких металлов. Эффективность метода зависит от концентрации активного действующего вещества, времени стерилизационной выдержки и температуры стерилизующего раствора.

При стерилизации 6% раствором перекиси водорода температура стерилизационного раствора должна быть не менее 18С, время стерилизационной выдержки – 6 ч, при температуре 50°С – 3 ч. При стерилизации 1% раствором дезоксона-1 (по надуксусной кислоте) температура стерилизующего раствора должна быть не менее 18°С, время стерилизационной выдержки – 45 минут. Допускается использование других стерилизующих веществ, обеспечивающих стерильность и стабильность объекта, режим должен быть указан и обоснован в нормативно-технической документации.

Стерилизацию фильтрованием проводят для растворов термолабильных веществ с помощью глубинных и мембранных фильтров, задерживающих микроорганизмы и их споры. Мембранные фильтры характеризуются ситовых механизмом задержания и постоянных размером пор при эксплуатации (максимальный диаметр пор стерилизующего мембранного фильтра не превышает 0, 3 мкм).

Глубинные фильтры характеризуются сложным механизмом задержания (ситовый, адсорбционным, инерционным) и в большинстве случаев непостоянным размером пор. Для мембранным фильтров указывается в паспорте «точка пузырька» (минимальное давление газа, необходимое для вытеснения жидкости из фильтра) – величина, непосредственно связанная с максимальным диаметром пор в фильтре.

При стерилизации фильтрованием перед стерилизующим фильтром помещают один или несколько префильтров, поры которых больше или равны порам фильтра.

Глубинные фильтры и префильтры, содержащие асбестовые и стеклянные волокна, как правило, не должны применяться для стерилизации лекарственных средств, вводимых парентерально, но, в случае их использования после – должен быть установлен стерилизующий мембранный фильтр.

Перед началом фильтрования и после него проверяют герметичность собранной установки и целостность мембранного фильтра.

Глубинные фильтры с помощью этого теста не проверяют. Фильтрование проводят, применяя положительное давление (до 0, 7 МПа для мембранных фильтров) с нестерильной стороны установки. При использовании глубинных фильтров необходимо строго соблюдать указанные в паспорте температуру, рН, давление, следует, также, избегать гидравлических ударов, продолжительность фильтрования не должна превышать 8 часов.

Стерилизацию фильтрованием и розлив раствор проводят в асептических условиях. Эффективность стерилизации фильтрованием проверяют прямым посевом пробы фильтрата в питательную среду.

При радиационном методе стерилизации производят облучение объектов в конечной упаковке на гамма-установках, ускорителях электронов и других источниках ионизирующего излучения дозой 25 кГр (2, 5 Мрад) или другими дозами в зависимости от конкретных условий (микробная обсемененность продукции до стерилизации, радиорезистентность контаминантов, величина коэффициента надежности стерилизации). Стерилизацию проводят в соответствии со «Сводом правил, регламентирующих проведение в странах – членах СЭВ радиационной стерилизации лекарственных средств» и утвержденными инструкциями на каждый вид изделия.

Радиационный метод стерилизации может быть рекомендован для изделий из пластмасс, изделий одноразового использования в упаковке, перевязочных материалов, некоторых лекарственных средств и других видов медицинской продукции.

Испытание на токсичность проводят на здоровых белых мышах обоего пола массой около 20 г, на которых ранее не было никаких испытаний. Исследования строго регламентируются соответствующими нормативными документами, в которых определяется схема и порядок проведения опытов, условия содержания и рацион кормления животных, их число, способы введения препаратов, время, объем вводимого препарата, продолжительность наблюдения, описание состояния животных и т.д. препарат считают выдержавшим испытание, если в течение предусмотренного срока не погибнет ни одно животное.

Испытание на пирогенность лекарственных препаратов проводится для выявления нежелательных примесей - пирогенов, вызывающих при введении в организм лихорадочное состояние. Исследования проводят испытаний указаны Испытания проводят на здоровых кроликах обоего пола, не альбиносах, с массой тела от 2, 0 до 3, 5 кг по ГФ Х1, вып. 2.

Пирогены - высокомолекулярные вещества, в основном полисахариды - являются эндо- и экзотоксинами, высвобождаемыми при гибели клеток бактерий и грибов. Эндотоксины - относительно устойчивые к нагреванию липосахариднопротеиновые комплексы, содержащиеся в клеточных стенках многих грамм-отрицательных бактерий, таких как Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae и др. Экзотоксины - неустойчивые к нагреванию протеиновые комплексы, образуемые грамм-положительными бактериями такими, как Staphylococcus aureus, Staphylococcus pyrogenes.

Определение пирогенности испытуемого препарата проводится на кроликах и основано на измерении температуры тела у кроликов до и после инъекции. Выбор пал на кроликов по следующим причинам: они сверхчувствительны к пирогенам (0, 001 мкг на кг массы тела); в перерасчете на кг массы тела кролики и человек почти одинаково чувствительны к пороговой дозе пирогена эндотоксинового типа; кроликов обычно легко содержать; они имеют легко доступные ушные вены, в которые можно вводить большой объем и/или многократные инъекции.

Технологические стадии приготовления инъекционных и инфузионных растворов

В зависимости от природы лекарственных веществ, входящих в состав лекарственной формы и технологического процесса изготовления стерильные растворы делят на 2 группы: 1). Растворы, которые стерилизуют в конечной упаковке; 2). Растворы, изготовленные в асептических условиях на стерильном растворителе с использованием стерильной посуды без последующей термической стерилизации.

Изготовление стерильных растворов запрещается при отсутствии данных о химической совместимости лекарственных веществ, входящих в состав раствора, о технологии изготовления, о режиме стерилизации, методик анализа для полного химического контроля, тест-дозы для испытания на пирогенность.

Основные стадии и операции изготовления растворов для инъекций:

Подготовительные работы: подготовка помещения, оборудования, персонала, вспомогательных материалов, мытье и стерилизация флаконов, обработка резиновых пробок и алюминиевых колпачков, получение воды очищенной и воды для инъекций, подготовка лекарственных веществ. Вещества, необходимые для приготовления лекарственных средств в асептических условиях хранят в плотно закрывающихся штангласах в условиях, исключающих их загрязнение, штангласы перед каждым заполнением моют и стерилизуют.

Приготовление раствора:

Проведение расчетов, отмеривание растворителя, отвешивание лекарственных веществ. Стерильные растворы готовят массо-объемным способом (доведением до объема), при необходимости производят пересчет массы вещества на безводное (например, глюкоза, глицерин, кальция хлорид, магния хлорид, натрия ацетат);

Растворение лекарственных веществ: в емкости, в части воды для инъекций, растворяют лекарственные вещества с учетом их растворимости, при необходимости добавляют вспомогательные вещества. Раствор перемешивают, доводят растворителем объем до требуемого объема. В случае отсутствия мерной посуды больших объемов для определения количества растворителей используют коэффициент увеличения объема;

Полный химический анализ раствора на подлинность и количественное содержание действующих веществ, а также изотонирующих и стабилизирующих, контроль величины рН.

Фильтрование методом микрофильтрации (для очистки раствора от механических включений и микроорганизмов) с одновременным дозированием раствора; укупорка резиновыми пробками. Оптимально фильтрование, дозирование и укупорку производить в ламинарном потоке чистого воздуха.

Бракераж 1: первичный визуальный контроль на отсутствие механических включений. Растворы просматриваются невооруженным глазом на расстоянии 25 см от флакона. Контролирующий должен иметь остроту зрения 1. При наличии механических включений возможна повторная фильтрация. Контроль объема раствора: объем раствора, выбранного из сосуда калиброванным шприцем после вяытеснения воздуха и заполнения иглы или после выливания в цилиндр, не должен быть меньше номинального (объем продукции, который должна содержать в себе единица упаковки, рассчитанный по размерам, указанным в чертежах или технической документации без допустимых отклонений).

Подготовка к термической стерилизации: обкатка флаконов алюминиевыми колпачками, контроль герметичности укупорки, маркировка посредством надписи на крышке, штамповкой или прикреплением металлического жетона.

Термическая стерилизация: загрузка парового стерилизатора, стерилизация и контроль режима стерилизации, выгрузка стерилизатора. Интервал времени от начала изготовления раствора до стерилизации не должен превышать 3 часов, повторная стерилизация недопустима.

Бракераж 2: контроль на отсутствие механических включений, анализ раствора на качественное и количественное содержание действующий веществ и определение рН, микробиологический контроль растворов на стерильность и апирогенность (проводится в контрольно-аналитических лабораториях).

Стерильные растворы считаются забракованными при несоответствии по внешнему виду, величине рН, подлинности и количественному содержанию входящих веществ (действующих и вспомогательных), наличию видимых механических включений, недопустимых отклонений от номинального объема раствора, нарушении фиксированности укупорки, нестерильности, апирогенности.

Оформление и отпуск: наклейка этикеток, написание паспорта письменного контроля, контроль при отпуске.

Основная этикетка «Для инъекций» должна содержать номер аптеки, номер рецепта, Ф.И.О. больного, наименование раствора на латинском языке с указанием концентрации и объема, способ введения, дату изготовления, срок годности, номер анализа (как правило, двойной – до и после стерилизации).

Дополнительные этикетки: «Стерильно» - в случае, если раствор подвергался термической обработке, или «Приготовлено асептически»

Частная технология приготовления инъекционных и инфузионных растворов в ветеринарной практике

Инфузионные растворы в ветеринарии

1). Раствор глюкозы 5 %, 10 %, 25 % и 40 % - препарат, представляющий собой прозрачную бесцветную или слегка желтоватую жидкость.

Для ветеринарных целей применяют изотонические (5 %) и ги-пертонические (10-40 %) растворы глюкозы. При введении в вену гипертонических растворов глюкозы повышается осмотическое давление крови, усиливается ток жидкости из тканей в кровь, повышаются процессы обмена веществ, улучшаются антитоксическая функция печени и работа сердца, расширяются кровеносные сосуды, усиливается диурез. Глюкоза стимулирует синтез гормонов и ферментов в организме животных, повышает защитные силы организма.

Растворы глюкозы 5 %, 10 %, 25 % и 40 % применяют при токси-коинфекциях, различных интоксикациях (отравлениях ртутью, мышьяком, синильной кислотой и ее солями, окисью углерода и другими вещества-ми), заболеваниях печени (гепатиты, циррозы), при отеке и гангрене лег-ких, декомпенсации сердечной деятельности, желудочно-кишечных заболеваниях с явлениями интоксикации, гипотонии, атонии преджелудков у жвачных, ацетонемии, послеродовой гемоглобинурии, кетонурии и токсемии у коров, кетонурии у овец.

Препарат является компонентом различных кровезаменяющих, про-тивошоковых и регидратационных жидкостей, растворителем для лекарственных средств при внутривенном введении с целью ослабления их ток-сического влияния.

Растворы глюкозы назначают слабым и истощенным животным как энергетическое и диетическое средство. В зависимости от тяжести заболевания препарат вводят живот-ным внутрь или внутривенно 1-2 раза в день в следующих дозах (в мл на одно животное):

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Вид животных | Доза, мл/животное | | | |
| 5 % р-р | 10 % р-р | 25 % р-р | 40% р-р |
| Крупный рогатый скот | 600-3000 | 300-1500 | 100-600 | 75-370 |
| Лошади | 600-2400 | 300-1200 | 100-500 | 75-300 |
| Овцы, козы | 100-600 | 60-300 | 25-120 | 10-75 |
| Свиньи | 200-600 | 100-300 | 50-120 | 20-75 |
| Собаки | 50-500 | 20-250 | 10-100 | 5-50 |

Растворы глюкозы стабильны при рН от 3, 0 до 4, 1. При рН менее 3, 0 происходит окисление глюкозы с образованием 5-оксиметилфурфурола, уксусной, муравьиной и глюкуроновой кислот. При рН более 4, 1 образуются манноза и фруктоза, которые впоследствии окисляются до молочной и пировиноградной кислот, вследствие чего растворы желтеют. Механизм стабилизации заключается в использовании стабилизатора или субстанции глюкозы, для которой нормируется величина оптической плотности D≤0, 25, что ограничивает содержание 5-оксиметилфурфурола.

Особенности технологического процесса изготовления рассмотрим на примере 10% раствора глюкозы объемом 500 мл.

Состав раствора на 1 л:

Глюкозы безводной 50 г, 100 г, 250 г или 400г

Раствора соляной кислоты 0, 1 н. до рН 3, 0-4, 1

Натрия хлорида 0, 26г

Воды для инъекций до 1 л.

Глюкоза представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, сладкий на вкус. Растворима в воде, малорастворима в спирте. Влажность 10%.

При изготовлении используют один из двух стабилизаторов: 1). Стабилизатор Войбеля: на 1 л раствора глюкозы берут 0, 1М хлористоводородную кислоту до рН 3, 0-4, 1, натрия хлорида 0, 26 г; 2). Стабилизатор аптечный: на 1 л стабилизатора берут 8, 3% хлористоводородной кислоты 4, 4 мл, натрия хлорида 5, 2 г, воды для инъекций до 1 л. На 1 л раствора глюкозы используют 50 мл аптечного стабилизатора (т.е. в соотношении 5% от объема приготовляемого раствора)

Расчеты: Vo = 500 ml;

m(глюкозы)= 10\*500/100= 50, 0 г

m(глюкозы с уч. влажности)= 50\*100/(100-10) = 55, 56 г

V(апт.стаб.)= 500\*0.05 = 25 ml

ППК:

Aqua pro injectionibus q.s.

Glucosum 55, 56 (hydr. 10%)

Stabilisator officinale 25 ml

Aqua pro injectionibus ad 500 ml

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Vo = 500 ml ± 1% (495 – 505 ml)

Sterilisetur! 120C 8 min

№анализа ½

Изготовил: Расфасовал:

Проверил: Отпустил:

рН = 3, 0-4, 1 дата изготовления:

Технологический стадии изготовления аналогичны вышеперечисленным (стр.11), в качестве особенностей технологии можно выделить:

Дополнительные требования к субстанции глюкозы: отсутствие пирогенных веществ.

До стерилизации производят качественный и количественный анализ глюкозы, хлористоводородной кислоты и натрия хлорида, определяют величину рН. Стерилизуют насыщенным паром по давлением при 120ºС в течение 8 минут. После стерилизации производят качественный и количественный состав глюкозы, определяют величину рН.

Срок годности приготовленного раствора составляет 30 суток.

2). Кальция хлорида 10 % раствор представляет собой прозрачную бесцветную, стерильную жидкость.

Кальция хлорид играет важную роль в жизнедеятельности организма. Он активизирует ретикулоэндотелиальную систему и фагоцитарную функцию лейкоцитов, повышает тонус симпатической нервной системы, увеличивает выделение адреналина, уменьшает проницаемость сосудов, проявляет противовоспалительное действие и предупреждает развитие отеков. Ионы кальция необходимы для осуществления процессов передачи нервных импульсов, сокращения скелетных мышц и мышц сердца, формирования костной ткани и свертывания крови.

Кальция хлорида 10 % раствор для инъекций назначают в целях повышения содержания кальция в крови, в качестве противовоспалительного, кровоостанавливающего и десенсибилизирующего средства, для нормализации деятельности симпатической нервной системы при следующих патологических состояниях: пневмонии, плеврите, токсических поражениях печени; аллергических заболеваниях (сывороточная болезнь, кровопятнистая болезнь лошадей, хроническая крапивница у лошадей и крупного рогатого скота), аллергических осложнениях, связанных с применением лекарственных препаратов; кровотечениях (маточных, желудочно-кишечных, легочных, послеоперационных) для уменьшения проницаемости сосудов при геморрагических, воспалительных и экссудативных процессах; кожных заболеваниях (зуде, экземе, дерматозах и др.); в акушерско-гинекологической практике для стимуляции родовой деятельности, ускорения отделения задержавшегося последа, при эндометритах, родильном парезе, послеродовой гематурии у коров; гипотонии и атонии преджелудков, геморрагическом гастроэнтерите, тетании молодняка; при вегетативных неврозах, эклампсии у собак, ацетонемии у коров, паралитической миоглобинурии у лошадей; при отравлении солями магния, щавелевой кислотой, растворимыми солями щавелевой и фтористой кислот, натрия хлоридом.

|  |  |
| --- | --- |
| Вид животных | Доза, мл/животное |
| Крупный рогатый скот | 150-400 |
| Лошади | 100-300 |
| Мелкий рогатый скот | 10-30 |
| Свиньи | 10-20 |
| Собаки | 5-15 |

Препарат вводят только внутривенно. Внутримышечное и подкожное введение недопустимо, ввиду выраженного раздражающего действия препарата, приводящего к некрозу тканей. При случайном попадании раствора кальция хлорида под кожу для предотвращения некроза тканей, вокруг места инъекции необходимо введение большого количества раствора натрия хлорида 0, 9 % изотонического.

Особенности технологического процесса изготовления рассмотрим на примере 10% раствора кальция хлорида объемом 150 мл.

Состав раствора на 1 л:

Кальция хлорида 100 г

Воды для инъекций до 1 л.

Кальция хлорид представляет собой бесцветные кристаллы или кристаллические сростки без запаха, горько-соленого вкуса. Очень легко растворим в воде (4:1), вызывая при этом охлаждение раствора, легко растворим в спирте. Чрезвычайно гигроскопичен, на воздухе расплавляется. При температуре 34°С плавится в своей кристаллизационной воде.

Расчеты: Vo = 150ml;

m(кальция хлорида)= 10\*150/100= 15, 0 г

ППК:

Aqua pro injectionibus q.s.

Calcii chloridum 15, 0

Agua pro injectionibus ad 150 ml

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Vo = 150 ml ± 3% (145, 5 – 194, 5 ml)

Sterilisetur! 100ºC 30 min

№анализа 3/4

Изготовил: Расфасовал:

Проверил: Отпустил:

дата изготовления:

Технологический стадии изготовления аналогичны вышеперечисленным (cтр.11), в качестве особенностей технологии можно выделить:

Дополнительные требования к субстанции кальция хлорида: отсутствие органических примесей (растворимость в этаноле) и примеси железа.

До стерилизации производят качественный и количественный анализ кальция хлорида, определяют величину рН. Стерилизуют текучим паром при в течение 30 минут. После стерилизации производят качественный и количественный состав кальция хлорида, определяют величину рН.

Срок годности приготовленного раствора составляет 30 суток.

3). Раствор натрия хлорида изотонического 0, 9% - препарат, представляющий собой прозрачную бесцветную жидкость солоноватого вкуса, pH 5, 0-7, 0.

Раствор натрия хлорида изотонического 0, 9% изотоничен плазме крови животных, регулирует кислотно-щелочное равновесие организма. Препарат используют при больших потерях организмом жидкости (кровотечения, токсическая диспепсия), а также при явлениях шока и интоксикациях, при катаральных процессах препарат разжижает слизь, облегчает ее отделение и тем способствует ликвидации воспалительного процесса. Используют при вагинитах, метритах, стоматитах. Препарат используют также для растворения различных лекарственных препаратов.

Раствор вводят подкожно или внутривенно в следующих дозах:

|  |  |
| --- | --- |
| Вид животного | дозах (в мл на одно животное): |
| крупный рогатый скот | 2000-5000 |
| лошади | 1000-2500 |
| мелкий рогатый скот | 100-300 |
| свиньи | 100-200 |

Особенности технологического процесса изготовления рассмотрим на примере 0, 9% раствора натрия хлорида объемом 300 мл.

Состав раствора на 1 л:

Натрия хлорида 9 г

Воды для инъекций до 1 л.

Натрия хлорид представляет собой белые кубические кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, соленого вкуса, растворим в трех частях воды (растворимость при 20°С - 36, 0; при 100°С - 39, 1), слабо растворим в глицерине и метаноле.

Расчеты: Vo = 300 ml;

m(натрия хлорида)= 0, 9\*300/100= 2, 7 г

ППК:

Aqua pro injectionibus q.s.

Natrii chloridum 2, 7

Aqua pro injectionibus ad 300 ml

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Vo = 300 ml ± 1% (497 – 503 ml)

Sterilisetur! 120ºC 12 min

№анализа 5/6

Изготовил: Расфасовал:

Проверил: Отпустил:

дата изготовления:

Технологический стадии изготовления аналогичны вышеперечисленным (стр.11), в качестве особенностей технологии можно выделить:

Дополнительные требования к субстанции натрия хлорида: субстанция марки «х.ч.», отсуствие пирогенных веществ. С целью разрушения пирогенных веществ натрия хлорид перед приготовлением растворов нагревают в открытой стеклянной или фарфоровой посуде в воздушных стерилизаторах при 180ºС 2 часа при толщине слоя порошка не более 6-7 см, после чего закрывают и используют в течение 24 часов.

До стерилизации производят качественный и количественный анализ натрия хлорида, определяют величину рН. Стерилизуют насыщенным при 120ºС в течение 12 минут. После стерилизации производят качественный и количественный состав натрия хлорида, определяют величину рН.

Срок годности приготовленного раствора составляет 90 суток.

4). Раствор Рингера-Локка – комбинированный лекарственный препарат в форме раствора для инъекций, представляет собой бесцветную прозрачную стерильную жидкость.

Раствор Рингера-Локка изотоничен плазме крови животных, регулирует водно-солевое и кислотно-щелочное равновесие в организме животных. После введения препарата быстро всасывается из места инъекции и распределяется в органах и тканях животного.

Раствор Рингера-Локка применяют животным при диспепсиях и других заболеваниях, сопровождающихся обезвоживанием и интоксикацией организма, кровопотерях, для промывания ран и глаз.

Раствор вводят подкожно или внутривенно в следующих дозах ( в мл на одно животное). При подкожном введении дозу препарата вводят дробно в разные места.

|  |  |
| --- | --- |
| Вид животного | Дозы, мл/животное |
| Лошади, крупный рогатый скот | 1000 – 3000 |
| Мелкий рогатый скот | 100 - 300 |
| Телята до одного года | 200 - 400 |
| Ягнята, поросята | 25 - 100 |

0, 8 г натрия хлорида, 0, 02 г калия хлорида, 0, 02 г кальция хлорида, 0, 02 г натрия гидрокарбоната , 0, 1 г глюкозы и в качестве растворителя воду для инъекций до 100 мл.

Особенности технологического процесса изготовления рассмотрим на примере 0, 9% раствора натрия хлорида объемом 200 мл.

Состав раствора на 1 л:

Натрия хлорида 9 г

Калия хлорида 0, 2 г

Кальция хлорида 0, 2 г

Натрия гидрокарбоната 0, 2 г

Глюкозы (в пересчете на безводную) 1 г

Воды для инъекций до 1 л.

Свойства субстанций натрия и кальция хлорида, глюкозы описаны выше.

Калия хлорид представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса, хорошо растворим в воде (1:3), нерастворим в спирте.

Натрия гидрокарбонат - белый кристаллический порошок без запаха, солено-щелочного вкуса. Растворим в воде (1:12) с образованием щелочных растворов ( рН 5 % раствора 8, 1), нерастворим в спирте.

Расчеты: Vo = 200 ml;

m(натрия хлорида)= 9\*200/1000= 1, 8 г

m(калия хлорида)= 0, 2\*200/1000= 0, 04 г

m(кальция хлорида)= 0, 2\*200/1000= 0, 04 г

V(кальция хлорида 10%) = 0, 04\*100/10 = 0, 4 мл, что составляет 8 капель (из расчета: в 1 мл – 20 капель, в 0, 4 - х)

m(глюкозы)= 1\*200/1000= 0, 2 г

m(глюкозы с уч. влажности)= 0, 2\*100/(100-10) = 0, 22 г

ППК 1:

Aqua pro injectionibus q.s.

Natrii chloridum 1, 8

Kalii chloridum 0, 01

Glucosum 0, 22 (hydr. 10%)

Sol. Calcii chloridi 10% gtts VIII

Aqua pro injectionibus ad 100 ml

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Vo = 100 ml ± 3% (97 – 103 ml)

Sterilisetur! 120ºC 12 min

№анализа 7/8

ППК 2:

Aqua pro injectionibus q.s.

Natrii hydrochloridum 0, 04

Aqua pro injectionibus ad 100 ml

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Vo = 100 ml ± 3% (97 – 103 ml)

Sterilisetur! 120ºC 8 min

№анализа 9/10

Изготовил: Расфасовал:

Проверил: Отпустил:

дата изготовления:

Технологический стадии изготовления аналогичны вышеперечисленным (стр.11), в качестве особенностей технологии можно выделить:

Дополнительные требования к субстанциям натрия хлорида, глюкозы, кальция хлорида описаны выше. Дополнительное требование к субстанции калия хлорида – субстанция марки «х.ч.», к субстанции натрия гидрокарбоната - субстанция марки «х.ч.» или «ч.д.а.», содержание примесей кальция и магния не более 0, 05%, 5% соответсовенно, раствор должен быть прозрачным и бесцветный до и после стерилизации.

Препарат получают путем смешивания двух отдельно приготовленных и простерелизованных растворов. Раствор Рингера-Локка получают добавлением солевого раствора глюкозы к раствору натрия гидрокарбната.

До стерилизации производят качественный и количественный анализ натрия, калия и кальция хлоридов, глюкозы, натрия гидрокарбоната, определяют величину рН. Стерилизуют насыщенным при 120ºС в течение 8 минут. После стерилизации производят качественный и количественный состав натрия натрия, калия и кальция хлоридов, глюкозы, натрия гидрокарбоната, определяют величину рН.

Срок годности растворов по отдельности 30 суток, приготовленного раствора - 24 часа.

Инъекционные растворы в ветеринарии

1). Кофеин-бензоат натрия 20% раствор – лекарственный препарат, который представляет собой бесцветную прозрачную жидкость.

Раствор кофеин-бензоата натрия обладает возбуждающим действием на центральную нервную систему животных, он усиливает и регулирует процессы возбуждения в коре головного мозга, усиливает положительные условные рефлексы и повышает двигательную активность. Стимулирующее действие кофеина приводит к повышению физической работоспособности, уменьшению усталости и сонливости. Под влиянием препарата усиливается сердечная деятельность, диурез, увеличивается газообмен, повышается водный и азотистый обмен. Действие препарата зависит от дозы, а также от типа высшей нервной деятельности животных. Большие дозы препарата могут привести к истощению нервных клеток.

Кофеин-бензоат натрия 20% раствор применяют для возбуждения центральной нервной системы при отравлении ядами (наркотики, снотворные вещества), переутомлении, мышечной слабости при различных заболеваниях. Назначают препарат с целью возбуждения сердечно-сосудистой системы при слабости сердечной деятельности, пониженной возбудимости и проводимости в сердце, шоковых состояниях.

Препарат применяют подкожно в дозах, указанных в таблице:

|  |  |
| --- | --- |
| Вид животных | Доза, мл / животное |
| Крупный рогатый скот и лошади | 5 - 10 |
| Мелкие животные и свиньи | 0, 5 - 2 |
| Собаки | 0, 2 - 0, 5 |

Особенности технологического процесса изготовления рассмотрим на примере 20% раствора глюкозы объемом 10 мл.

Состав раствора на 1 л:

Кофеина-бензоата натрия 200 г

Раствора едкого натра 0, 1 н. 4 мл

Воды для инъекций до 1 л.

Кофеин представляет собой белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок горьковатого вкуса, без запаха. Медленно растворим в воде (1:60), легко - в горячей воде (1:2), трудно растворим в спирте (1:50), мало растворим в эфире.

Натрия бензоат - белый кристаллический порошок сладковато-соленого вкуса. Хорошо растворяется в воде (1:2), плохо в спирте (1:45). Растворы имеют слабощелочную реакцию – рН от 6, 8 до 8, 0.

Кофеин-бензоат натрия – белый порошок слабо-горького вкуса без запаха, легко растворим в воде, мало растворим в спирте. Содержание кофеина 30-40%.

При изготовлении используют стабилизатор рН: раствор гидроксида натрия 0, 1н. 4 мл на 1 л изготавливаемого раствора

Расчеты: Vo = 10 ml;

m(коф-бенз. натрия)= 200\*10/1000= 2, 0 г

V(натрия гидроксида 0, 1н.)= 4\*10/1000 = 0, 04 мл

ППК:

Aqua pro injectionibus q.s.

Coffeinum-natrii bezoas 2, 0)

Sol. Natrii chloridi 0, 1M – 0, 4 ml

Aqua pro injectionibus ad 10 ml

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Vo = 10 ml ± 10% (9-11 ml)

Sterilisetur! 120ºC 8 min

№анализа 11/12

Изготовил: Расфасовал:

Проверил: Отпустил:

рН = 6, 8 - 8, 0 дата изготовления:

Технологический стадии изготовления аналогичны вышеперечисленным (стр.11), в качестве особенностей технологии можно выделить:

Дополнительные требования к субстанции кофеин-бензоату натрия: отсутствие органических примесей (20% раствор должен быть прозрачным и бесцветным при нагревании в течение 30 минут).

До стерилизации производят качественный и количественный анализ кофеин-бензоат натрия, раствора гидроксида натрия 0, 1н., определяют величину рН. Стерилизуют насыщенным паром по давлением при 120ºС в течение 8 минут. После стерилизации производят качественный и количественный состав кофеин-бензоат натрия, раствора гидроксида натрия 0, 1н, определяют величину рН.

Срок годности приготовленного раствора составляет 30 суток.

2). Раствор новокаина 0, 5 %, 1 %, 2 % для проводниковой и инфильтрационной анестезии - препарат, представляющий собой бесцветную, прозрачную жидкость.

Раствор новокаина 0, 5 %, 1 %, 2 % обладает разносторонним терапевтическим действием. При всасывании и непосредственном введении в ток крови оказывает общее действие на организм, уменьшает образование ацетилхолина и понижает возбудимость периферических холинореактивных систем, оказывает блокирующее влияние на вегетативные ганглии, уменьшает спазмы гладкой мускулатуры, понижает возбудимость мышцы сердца и возбудимость моторных зон коры головного мозга. В токсических дозах вызывает возбуждение, затем паралич центральной нервной системы.

Препарат действует быстро и кратковременно. В организме быстро гидролизуется, образуя парааминобензойную кислоту и диэтиламиноэтанол, которые являются фармакологически активными веществами. Парааминобензойная кислота является составной частью молекулы фолиевой кислоты, обладает антигистаминным действием, участвует в процессах детоксикации, оказывает антисульфаниламидное действие. Диэтиламиноэтанол обладает умеренным сосудорасширяющим действием.

Новокаин в ветеринарии применяют для инфильтрационной анестезии в виде 0, 25 % - 0, 5% раствора; для анестезии по методу А.В. Вишневского (тугая ползучая инфильтрация) в виде 0, 125% - 0, 25% раствора; для спинномозговой анестезии в виде 1 - 2 % раствора.

Для введения внутривенно, подкожно и внутрь используют новокаин в виде 0, 25% - 0, 5% раствора, для внутримышечно введения - в виде 1 - 2% раствора.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вид животных | Максимальные разовые дозы, мл/животное | | |
| 0, 5% р-р | 1 % р-р | 2 % р-р |
| лошади | 400 - 500 | 200 - 250 | 100 - 125 |
| Крупный рогатый скот | 300 - 400 | 150 - 200 | 80 - 100 |
| собаки | 80 - 100 | 30 - 50 | 15 – 25 |

Особенности технологического процесса изготовления рассмотрим на примере 2% раствора новокаина объемом 50 мл.

Состав раствора на 1 л:

Новокаина 5 г, 10 г или 20г

Раствора соляной кислоты 0, 1 н. до рН 3, 8-4, 5

Воды для инъекций до 1 л.

Новокаин представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса (на языке вызывает чувство онемения). Очень легко растворим в воде (1:1), легко растворим в спирте (1:8).

При изготовлении растворы новокаина 0, 5%, 1% или 2% стабилизируют 4, 9 или 12 мл хлористоводородной кислоты 0, 1 н. на 1 л раствора новокаина соответственно.

Расчеты: Vo = 50 ml;

m(новокаина)= 2\*50/100= 1, 0 г

V(р-ра соляной кислоты 0, 1н..)= 12\*50/100 = 6 ml

ППК:

Aqua pro injectionibus q.s.

Novocainum 1, 0

Sol. Acidi hydrochlorici 0, 1M – 6 ml

Aqua pro injectionibus ad 50 ml

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Vo = 50 ml ± 4% (48 – 52 ml)

Sterilisetur! 120C 8 min

№анализа 13/14

Изготовил: Расфасовал:

Проверил: Отпустил:

рН = 3, 8-4, 5 дата изготовления:

Технологический стадии изготовления аналогичны вышеперечисленным (стр.11), в качестве особенностей технологии можно выделить:

До стерилизации производят качественный и количественный анализ новокаина, хлористоводородной кислоты, определяют величину рН. Стерилизуют насыщенным паром по давлением при 120ºС в течение 8 минут. После стерилизации производят качественный и количественный состав новокаина, определяют величину рН.

Срок годности приготовленного раствора составляет 30 суток.

3). Раствор гексаметилентетрамина 40% (уротропина) представляет собой прозрачную бесцветную жидкость.

Уротропин оказывает мочегонное действие, повышает проницаемость мембран клеток, ускоряя тем самым выведение токсинов из организма. Уротропин в кислой среде расщепляется на формальдегид и аммиак, которые действуют антимикробно. Особенно сильное антимикробное действие уротропин оказывает в кислой среде почек и мочевыводящих путей. Выделение препарата и его метаболитов с мочой начинается через 40-60 минут после введения препарата и продолжается 6-12 часов.

Уротропин применяют как антитоксическое, антимикробное и диуретическое средство при воспалении почек, мочевого пузыря и мочевыводящих путей у крупного рогатого скота и свиней. Препарат используют при интоксикациях и токсикоинфекциях с целью нейтрализации и ускорения выведения токсинов из организма. Уротропин применяют также в комплексной терапии при лечении эндометритов и маститов с признаками интоксикации у коров.

Препарат применяют внутривенно (свиньям в ушную вену) 2 - 3 раза в сутки в следующих дозах: крупному рогатому скоту 1, 5 – 2 мл на 10 кг массы тела, свиньям 0, 5 – 0, 7 мл на 10 кг массы тела.

Особенности технологического процесса изготовления рассмотрим на примере 40% раствора гексаметилентетрамина объемом 20 мл.

Состав раствора на 1 л:

Гексаметилентетрамина 400 г

Воды для инъекций до 1 л.

Гексаметилентетрамин представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде (1:1, 5) и спирте (1:10). Водные растворы щелочной реакции. При нагревании улетучиваются. Для внутривенного введения растворы готовят асептически и не стерилизуют

Расчеты: Vo = 20 ml;

m(гексаметилентетрамина)= 40\*40/100= 16 г

ППК:

Aqua pro injectionibus q.s.

Gexamethylentetraminum 16, 0

Aqua pro injectionibus ad 20 ml

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Vo = 20 ml ± 10% (18 – 22 ml)

№ анализа: 15

Изготовил: Расфасовал:

Проверил: Отпустил:

дата изготовления:

Технологический стадии изготовления аналогичны вышеперечисленным (стр.11), за исключением того, что раствор не подвергают тепловой стерилизации, а готовят в асептических условиях на стерильной воде с последующей микрофильтрацией

Срок годности приготовленного раствора составляет 1 сутки.

**Заключение**

Известно, что производство стерильных растворов должно проводиться квалифицированными специалистами и вспомогательным персоналом. Сегодня квалифицированные специалисты, изготовляющие в аптечных условиях инъекционные растворы, накопили большой опыт производства этих препаратов.

Изготовление лекарственных форм для инъекций в условиях аптек актуально и по сей день по ряду причин. Во-первых, заводы, в отличие от аптек, в настоящее время не освоили технологический процесс изготовления всего необходимого ассортимента лекарственных форм для инъекций. Так, на сегодняшний день заводы-изготовители не могут предложить потребителю такие инъекционные растворы, как:

аминокапроновой кислоты раствор 5% 200 мл;

кальция хлорида раствор 1% 200 мл;

калия хлорида раствор 7, 5% 100 мл;

натрия гидрокарбоната раствор 3% 150 мл;

натрия хлорида раствор 10% 200 мл;

новокаина раствор 1% 200 мл;

новокаина раствор 2% 200 мл;

фурацилина раствор 0, 02% 200 мл, 400 мл.

Данный факт можно объяснить тем, что производство этих растворов крупным промышленным предприятиям просто нерентабельно, вследствие невысокого спроса потребителя на данный вид продукции. На эти формы спрос гораздо ниже, но в них есть необходимость и у пациента, и у врача.

Во-вторых, при производстве небольших партий растворов в аптечных условиях возможен трехразовый визуальный 100% контроль каждого флакона.

В-третьих, немаловажный фактор в пользу преимущества аптечного производства растворов заключается в срочной локализации и устранении негативного влияния на организм пациента в случае выпуска партии раствора недостаточного качества.

Также, необходимо отметить, что растворы, изготовленные в условиях аптеки, дешевле почти в два раза по сравнению с растворами, изготовленными в промышленных условиях.

**Список литературы**

Государственная фармакопея XI издания, выпуск II. 1968 - 384с.

Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Технология лекарств. М.: Высш. школа. 2002. - 679 с.

Краснюк И.И., Валевко С.А. Технология лекарственных форм. М.: Издательский центр «Академия», 2006. – 592 с.

Синев Д.Н., Марченко Л.Г., Синева Т.Д. Справочное пособие по аптечной технологии лекарств. СПб.: Издательство СПХФА, Невский Диалект, 2001. – 316с.

Приказ Минздрава РФ № 214 от 16.07.1997 «О контроле качества лекарственных средств, изготовляемых в аптечных организациях (аптеках)»

Брюс Фогль. 101 вопрос, который задала бы ваша собака своему ветеринару (если бы умела говорить). М.: АСТ 1995 – 236 с.

«Уралбиовет» – инъекционные растворы http://www.uralbiovet.ru/

«Мосагроген»- ветеринарные препараты: http://www.mosagrogen.org/index.htm

Большая ветеринарная энциклопедия: http://www.webvet.ru/default.asp

Электронный справочник «Отечественные ветеринарные препараты» http://www.cnshb.ru/AKDiL/0031/default.shtm подготовлен на основе книги "Г. В. Кирюткин, Б. А. Тимофеев, В. А. Созинов, Справочник ветеринарных препаратов, химиотерапевтические препараты", г. Киров – 1997.