## Курсова робота

з технології лікарських препаратів промислового виробництва

на тему:

“Стабілізація розчинів для ін’єкцій. Пролонгування парентеральних лікарських форм”

# **План**

**лікарський препарат придатність стабілізація консервант**

Вступ

Стабілізація розчинів для ін’єкцій

Методи стабілізації лікарських засобів

Стабілізація легкоокислюючих речовин

Комплексний метод стабілізації

Консерванти і їх застосування у виробництві парентеральних препаратів

**Вступ**

Лікарські засоби парентерального застосування (парентеральні лікарські засоби) – це стерильні лікарські засоби, призначені для введення шляхом ін’єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини чи тварини.

Для виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування використовують допоміжні речовини, наприклад такі, що забезпечують ізотонічність препаратів відносно крові, регулюють рН, покращують розчинність діючих речовин, запобігають їхньому розкладанню, забезпечують відповідні антимікробні властивості препарату. Ці речовини у використовуваних концентраціях не мають негативно впливати на дію Лікарських засобів і не мають викликати токсичність або небажане місцеве подразнення.

Однією із основних вимог до ін’єкційних лікарських форм є стабільність. Під стабільністю препаратів мають на увазі їх здатність зберігати фізико-хімічні властивості й активність, передбачені вимогами фармакопеї або НТД протягом певного строку зберігання.

До цього часу питання стабілізації ін’єкційних розчинів недостатньо вивчені, незважаючи на те, що близько 90 % їх вимагають застосування стабілізаторів або особливих умов приготування. Це пояснюється тим, що розчини лікарських речовин при термічній стерилізації зазнають різних змін. Причиною їх можуть бути реакції гідролізу, окислення-відновлення, декарбоксилування, конденсації, полімеризації, фотохімічної деструкції та ін.

**Стабілізація розчинів**

При виготовленні і зберіганні лікарських препаратів нерідко спостерігаються зміни їх властивостей, які протікають з різною швидкістю і ступенем виявлення. Це пов’язано із зменшенням вмісту лікарських речовин чи зменшенням їх фармакологічної активності, зміною властивостей лікарських форм і т. д.

Подібні зміни впливають на термін придатності (зберігання) препаратів, котрий може коливатись від декількох годин (розчини антибіотиків) чи днів (розчини ферментів) до декількох років. Питаннями стабільності лікарських засобів у наш час придається велике значення.

Процеси, які протікають в препаратах можна умовно поділити на фізичні, хімічні і біологічні. Умовність заключається в їх взаємозв’язку: хімічні перетворення можуть стати причиною фізичних властивостей, в той час, як фізичні зміни стають причиною небажаних хімічних процесів. Біологічні ж процеси супроводжуються як хімічними, так і фізичними перетвореннями.

До фізичних процесів, які протікають переважно при зберіганні, слід віднести збільшення розмірів частинок дисперсної фази, розслоювання, зміна консистенції, випарювання, сублімацію і ін.

Хімічні процеси, які протікають нерідко при виготовленні препарату, особливо при термічній стерилізації, і супроводжуються різними хімічними реакціями – гідроліз, омилення, фотохімічні, ензиматичні перетворення і ін.

Біологічні процеси, обумовлені життєдіяльністю мікроорганізмів, часто приводять до небажаних хімічних перетворень діючих речовин, інколи - до зміни зовнішнього вигляду лікарської форми.

Стабільність лікарських препаратів залежить від багатьох факторів – температуру зберігання, освітлення, складу оточуючої атмосфери, методу виготовлення, тобто технології лікарської форми, допоміжних речовин, виду лікарської форми, особливо її агрегатного стану, упаковки і ін.

### Методи стабілізації лікарських засобів

У наш час використовують такі методи стабілізації лікарських засобів, як фізичний, хімічний і комплексний метод.

Стабілізація фізичними методами:

а) кип’ятіння води з наступним швидким її охолодженням;

б) насичення води для ін’єкцій вуглецю діоксидом або інертними газами;

в) перекристалізація вихідних речовин;

г) обробіток розчинів адсорбентами.

При кип’ятінні води з наступним швидким її охолодженням вміст вільного кисню у воді зменшується з 9 до 1,4 мл в 1 л., що суттєво знижує інтенсивність окислювально-відновних процесів у розчинах, забезпечуючи їх стійкість.

Метод насичення води для ін’єкцій вуглецю діоксидом або інертними газами більш ефективний, ніж кип’ятіння, так як вода, насичена цими газами, містить менше кисню порівняно з перевареною (0,18 мг в 1 л.).

Метод перекристалізації вихідних речовин застосовується для видалення домішок, що містяться в них.

Домішки, що містяться в лікарських препаратах, можуть бути видалені і методом адсорбції їх розчинів лікарських речовин. Адсорбентом може бути вугілля активоване та ін.

Стабілізація хімічними методами здійснюється додаванням у розчин хімічних речовин (стабілізаторів).

Стабілізатори – речовини підвищуючи хімічну стійкість лікарських речовин у розчинах для ін’єкцій.

Вимоги до стабілізаторів:

* повинні бути безпечними для хворого як у чистому вигляді, так і в складі з компонентами лікарського розчину;
* повинні бути дозволені фармакологічним комітетом для застосування в медичній практиці;
* повинні забезпечувати стійкість лікарського засобу.

Стабілізатори умовно можна розділити на три групи:

1. Антисептики;
2. Речовини, які перешкоджають гідролізу солей і омиленню складних ефірів;
3. Антиокислювачі – речовини, що перешкоджають окисленню.

У кожному окремому випадку добавка стабілізаторів обґрунтовується результатами експериментів з хімічної кінетики розкладу лікарських речовин і біологічних випробовувань на нешкідливість. Кількість стабілізатора, що додається, указується в ДФ, а також діючих наказах МОЗ та інструкціях.

Всі складні і різноманітні процеси деструкції речовин, котрі можуть протікати в розчинах, умовно можна розділити на два процеси: гідроліз і окислення. Гідроліз – реакція іонного обміну між різними речовинами (солями, ефірами, білками, вуглеводами, жирами і т. д.) і водою, котру можна подати у вигляді

#### ВА+НОН↔НА+ВОН

де ВА – гідролізуючи речовина;

НА і ВОН – продукти гідролізу.

Найбільш часто зустрічається тип гідролізу – гідроліз солей, на ступінь котрого впливає хімічна природа солі, рН і концентрація солі в розчині, температура розчину. При цьому необхідно враховувати наступне:

* гідролізу піддаються тільки ті солі, котрі утворені слабою основою і сильною кислотою або сильною основою і слабою кислотою, чи слабою основою і слабою кислотою. Солі, утворені сильною основою і сильною кислотою (натрію хлорид), гідролізу не піддаються і їх водні розчини мають нейтральну реакцію середовища;
* при підвищенні температури водного розчину (наприклад, при стерилізації) ступінь дисоціації води різко зростає, збільшується концентрація іонів Н+ і ОН- в розчинах послідовно, збільшується можливість утворення слабодисоціюючих продуктів гідролізу;
* змінюючи концентрацію Н+ і ОН- в розчинах солей, можна керувати гідролізом, направляючи його в бажану сторону;
* при розбавленні розчину водою гідроліз посилюється, якщо один із компонентів солі – сильний електроліт. Якщо сіль містить два слабких компоненти, ступінь гідролізу такого розчину не залежить від розведення.

У фармацевтичній практиці при розкладанні лікарських речовин можуть мати місце такі процеси:

1. Гідроліз солей, утворених слабою основою і сильною кислотою, таких, як розчини солей алкалоїдів і синтетичних азотних основ, в котрих гідроліз протікає практично повністю. Іони гідроксила, які утворюються при дисоціації молекули води зв’язуються в малодисоціюючі основи ВОН, в результаті в розчинах накопичуються ввільні іони Н+, що приводить до пониження рН розчину:

ВА+НОН↔ВОН+ Н++А-

Зменшення концентрації іонів водню в розчинах, наприклад, в результаті вилуження скла, посуває рівновагу вправо, тобто посилює гідроліз. Нагрівання розчину під час стерилізації збільшує ступінь дисоціації води і підвищує рконцентрації іонів водню в розчинах, наприклад, в результаті вилуження скла, посуває рівновагу вправо, тобто посилює гідроліз. Нагрівання розчину під час стерилізації збільшує ступінь дисоціації води і підвищує рН розчинів за рахунок вилуження скла, що в свою чергу посилює гідроліз солі і приводить до накопичення в розчині важкорозчинних солей.

Такий процес гідроліза можливий в розчинах солей стрихніна, папаверина, наркотина, омнопона, навіть при незначному підвищенні рН. При значному підвищенні рН розчину (лужне скло) інколи спостерігається утворення порівняно сильних вільних основ, наприклад, новокаїна. Якщо основа добре розчинна у воді (основа ефедрина), то при підвищенні рН випадання осаду не відбувається. Інколи вільна основа алкалоїда не утворює осаду внаслідок утворення із лугом розчинних продуктів, наприклад, у випадку морфіна, апоморфіна, адреналіна, коли утворюються розчинні у лужному середовищі фенолети. Однак, незважаючи на відсутність зовнішніх змін в розчині, лікарські речовини гідролізуються і їх фармакологічна дія знижується.

Оптимальна концентрація водних іонів в ін’єкційних розчинах досягається шляхом добавки стабілізаторів, котрі передбачені у фармакопейних статтях. Розчини солей, утворених слабкою основою і сильною кислотою, стабілізують добавленням 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти. Кількість кислоти, необхідна для стабілізації розчину, залежить від властивостей і концентрації речовини. Так у випадку приготування розчину новокаїну 2 %, 5 % і 10 % для попередження його гідролізу до диетиламіноетанола і П-амінобензойної кислоти (остання може декарбоксилюватись з утворенням аніліна) додають 4,6 і 8 мл 0,1 М хлористоводневу кислоту на 1 л розчину

2. Гідроліз солей, утворених сильною основою і слабкою кислотою, таких, як розчин натрія нітрата, натрія тіосульфата, кофеїн-бензоата натрія, у котрих процес гідролізу також протікає практично повністю. Взаємодія В+ і ОН- приводить до утворення сильної основи, яка повністю дисоціює на іони. Взаємодія Н+ і А- приводить до утворення слабодисоціюючої кислоти НА. Це приводить до зменшення у розчині вільних іонів водню і накопичення надлишку іонів ОН-, в результаті чого рН розчину збільшується:

ВА+НОН↔В++ОН-+НА

Гідролітичні процеси посилюються в кислому середовищі. Для пригніченя гідролізу необхідно створити слабо лужне середовище шляхом добавлення розчину натрію гідроксиду чи натрію гідроген карбонату. Так, стабільні розчини натрію нітрата одержують шляхом добавлення 2 мл розчину NaOH (0,1 моль/л), а кофеїн-бензоата натрія – добавленням 4 мл цього ж розчину на 1 л. Для отримання стабільного розчину натрію тіосульфату додають 20 г NaHCO3 на 1 л розчину.

3. Гідроліз солей, утворених слабою основою і слабою кислотою, характеризується нейтральною реакцією розчину в результаті утворення малодисоціюючих молекул слабої основи і слабої кислоти:

##### ВА+ННОН↔ВОН+НА

Гідроліз солі протікає більш повно у порівнянні з попередніми випадками і попередити процес можна тільки з допомогою добавок ПАР. У фармацевтичній практиці цей тип гідролізу зустрічається рідко.

4. Гідроліз органічних сполук, які мають складно ефірні, амідні, лактонні, глікозидні і інші зв’язки, котрі легко піддаються розщепленню у водних розчинах з утворенням двох і більше речовин.У виробництві розчинів для ін’єкцій часто зустрічаються гідроліз складних ефірів, котрий проходить як в кислому, так і в лужному середовищі. Однак кислотний гідроліз ефірів є зворотнім процесом, в той час як лужний – незворотній, оскільки приводить до утворенню спирту і солі кислоти, а швидкість його в тисячу раз перевищує швидкість кислотного гідролізу. Прикладами омилення складних ефірів може служити розкладання новокаїну (в нейтральних і слабо лужних розчинах) з утворенням діетиламіноетанолу і n-амінобензойноїкислоти; скополаміна (в лужному розчині) з утворенням аміноспирту (скополаміна) і тропової кислоти; спазмалітина (у водних, особливо в лужних розчинах) з утворенням діетиламіноетанолу і дифенілоутової кислоти.

Аналогічно складним ефіром гідролізуються аміди кислот, наприклад нікотинамід. Однак їх процес гідролізу протікає дуже повільно і можливий тільки при нагріванні з розчином їдкого натрія. Гідролізу піддаються складні вуглеводи (цукри), серцеві глікозиди і ін. речовини. Однак, найменш стійкими у водних розчинах є карденоліди, котрі, при розкладанні втрачають повністю чи частково свою біологічну активність. Тому при стабілізації різних органічних речовин рекомендують використовувати різні стабілізатори. Наприклад, для стабілізації розчинів новокаїну 0,5 %, скополаміну 0,05 % і спазмалітину 0,5 % використовують розчин HCl (0,1 моль/л) у кількості 4, 20 і 20 мл відповідно; для стабілізації розчинів серцевих глікозидів (дезацетилолантозида С, дигітоксина і ацетилдигітоксина) застосовують фосфатний і ацетатний буферні розчини, а для розчинів глікозиинів глікозидів наперстянки – розчин їдкого натрія (0,1 моль/л).

Зміна рН середовища не є єдиним способом стабілізації лікарських речовин в розчинах. В останній час для цих цілей з успіхом використовують ПАР (явище міцелоутворення), ВМС (утворення більш стійких комплексних сполук) і ін. У кожному конкретному випадку введення стабілізаторів в лікарські дисперсні системи потребує детального вивчення.

**Стабілізація легкоокислюючих речовин**

Нерідко у формації прибігають до стабілізації легкоокислюючих речовин, таких як аскорбінова кислота, адреналіну гідротартат, вікасол, новокаїн-амід, етил морфіну гідро хлорид, похідні фенотіазіну і ін. речовини, які містять карбонільні, фенольні, спиртові, аміногрупи з рухомими атомами водню. При приготуванні розчинів і їх стерилізації вказані речовини легко окислюються в присутності кисню з утворенням продуктів окислення (більше чи менше токсичних порівняно з вихідними).

Стабілізація розчинів, які легко окислюються опирається на знанні механізму їх окислення, в основі котрого лежить теорія Баха-Енглера і теорія розгалужених ланцюгових реакцій Семенова. На практиці застосовують різні методи, які сповільнюють процеси окислення:

* Використання інгібіторів окислювального процесу речовин, які містять атоми сірки, фосфора, азота, здатні руйнувати гідро перекисі, сповільнювати окислювальний процес;
* Застосовувати комплексоутворювачів трилон Б, тета цин-кальцій), здатних зв’язувати катіони металів перемінної валентності (залізо, кобальт, мідь, нікель, хром і ін.), каталізуючих утворення гідроперекісей;
* Використання хлористоводневої кислоти чи буферних сумішей із ціллю зменшення рН середовища, оскільки іони гідроксила каналізують швидкість реакції окислення;
* Зменшення концентрації кисню в розчинники і над розчином. З цією ціллю використовують свіжо кип’ячену воду для ін’єкцій чи воду, насичену вуглекислоою, чи заповнення ампул у потоці інертного газу;
* Усунення прямої дії світла на окислюючий процес лікарських речовин за рахунок використання темної, світло непроникаючої тари.

У фармацевтичній практиці для попередження окисно-відновних процесів в розчинах частіше використовують прямі антиоксиданти (натрію сульфіт, натрію мета бісульфіт, метіонін, кислоту аскорбінову, ронгаліт, цистеїн і ін.), які володіють більш високою здатністю до окислення, чим стабілізуючі лікарські речовини і непрямі антиоксиданти. До непрямих антиоксидантів (комплексоутворювачів) відносяться багато основні карбонові кислоти, оксикислоти (лимонна, саліцилова, винно-кам’яна і ін.), динатрієва сіль етилендиамінтетраоцтової кислоти і кальцієва сіль трилону Б, тета цин, амінокислоти, тіосечовина і ін.

**Комплексний метод стабілізації**

Стабілізація комплексними методами здійснюється введенням декількох стабілізаторів. Такий комплекс може бути представлений поєднанням різного типу стабілізаторів: декількома прямими антиоксидантами; прямим і непрямим антиоксидантами; антиоксидантом і речовиною, що забезпечує рН середовища; антиоксидантом і консервантом (антимікробна стабілізація). Наприклад, декількома антиоксидантами стабілізується розчин дипразину 2 і 2,5 % для ін’єкцій: кислоти аскорбінової 0,2 %, натрію сульфата безводного і натрію мета бісульфіту по 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 сульфацилу натрію 30 % для ін’єкцій стабілізується 1,5 г натрію тіосульфату і 3,5 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої на 1 л. розчину.

Розчин апоморфіну 1 % приготовляється на розчиннику, що містить анальгіну 0,5 г, цистеїну 0,2 г, 0,1 М кислоти хлористоводневої – 40 мл в 1 л.

### Антимікробні консерванти

В ін’єкційних препаратах повинні бути відсутні мікроорганізми, тобто повинні бути стерильні. Коли збереження стерильності гарантувати не можна, тоді вводяться антимікробні консерванти.

Вимоги до антимікробних консервантів:

* широкий спектр антимікробної дії при низьких концентраціях;
* добра розчинність;
* стабільність в широкому інтервалі рН і температурі середовища;
* сумісність з більшістю лікарських і допоміжних речовин;
* відсутність впливу на органолептичні властивості лікарського препарату;
* відсутність здатності до утворення стійкої форми мікроорганізмів.

Консерванти не повинні знижувати фармакологічну ефективність діючої речовини чи виявляти токсичну, алергізуючу і подразнюючу дію на організм людини.

Антимікробні консерванти не застосовуються, якщо:

* об’єм, що вводиться в одноразовій дозі, перевищує 15 мл, крім випадків, де це доведено і затверджено;
* препарати призначені для внутрішньо-порожнинних ін’єкцій або інших ін’єкцій, які мають доступ до спинномозкової рідини або інтра- чи реєстробульбарних ін’єкцій.

Класифікація консервантів:

1. Неорганічні сполуки:

* борна кислота;
* натрію метабісульфат;
* натрію сульфат.

1. Металоорганічні сполуки:

* мертиолат;
* фенілртуть азотно кислота.

1. Органічні сполуки:

а) спирти (бензиловий, фенілетиловий, етиловий);

б) феноли (фенол, тимол, крезол);

в) органічні кислоти (бензойна, саліцилова, собінова);

г) солі четвертинних амонієвих сполук (цетримід, етоній);

д) ефірні олії.

**Висновок**

Таким чином, для тривалого зберігання лікарських препаратів і для збереження їх фармакологічних, фізичних, хімічних властивостей необхідно і надалі вивчати, досліджувати і вдосконалювати різні консерванти і стабілізатори, а також проводити пошуки нових ефективніших методів пролонгування дії лікарських препаратів.

**Список використаної літератури**

1. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: Підручник для слухачів інститутів, факультетів підвищення кваліфікації фахівців фармації: У 2 т. Т. 2. (І. М. Перцев, І. А. Зупанець, Л. Д. Шевченко та ін.; за ред. І. М. Перцева, І. А. Зупанця. –Х.: Вид-во НФАУ, 1999. – 448 с.
2. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків: підручник для фармацевтичних вузів і факультетів. (Під ред. О. І. Тихонова. – Харків: РВП “Оригінал”, 1995. – с. 600: с. 147.
3. Державна Фармакопея України.