**Содержание**

Введение

1. Стабильность лекарственных препаратов

2. Способы стабилизации

2.1 Стабилизация кислотами

2.2 Стабилизация щелочами

2.3 Стабилизаторы—антиоксиданты

2.4 Растворы с консервантами

2.5 Комбинированная стабилизация

Заключение

Литература

# Введение

В процессе хранения и стерилизации инъекционных растворов, особенно при использовании в качестве тароупаковочного материала флаконов из низкосортного стекла, возможно изменение физико-химических свойств некоторых лекарственных препаратов. В этой связи вопросы стабильности, условий и сроков хранения инъекционных растворов приобретают особо важное значение.

Несмотря на многообразие и сложность протекающих процессов разложения и широкий ассортимент стабилизаторов, имеется возможность выбора оптимальных стабилизаторов в зависимости от физико-химических свойств лекарственных препаратов. Использование различных видов стабилизации позволяет получать высококачественную и терапевтически эффективную лекарственную форму. Данные знания необходимы в практической деятельности фармацевта.[8]

# 1. Стабильность лекарственных препаратов

При изготовлении инъекционных растворов необходимо принимать меры к обеспечению сохранности лекарственных веществ.

Стабильность - неизменность свойств содержащихся в растворах лекарственных веществ - достигается подбором оптимальных условий стерилизации, использованием консервантов, применением стабилизаторов, соответствующих природе лекарственных веществ. Несмотря на многообразие и сложность процессов разложения лекарственных веществ, наиболее часто имеют место гидролиз и окисление. Гидролизу подвергаются соединения различных классов: соли, эфиры, белки, углеводы и др. На степень гидролиза оказывают влияние химическая природа вещества, температура и рН раствора. Концентрация водородных ионов является существенным стабилизирующим фактором.[4]

Лекарственные вещества, требующие стабилизации их водных растворов, можно разделить на три группы:

1) соли, образованные сильными кислотами и слабыми основаниями,

2) соли, образованные сильными основаниями и слабыми кислотами,

3) легкоокисляющиеся вещества.

Стабилизация растворов солей сильных кислот и слабых оснований (соли алкалоидов и азотистых оснований) осуществляется добавлением кислоты. Количество кислоты, необходимое для стабилизации растворов солей, зависит от свойств вещества, а также оптимальной границы рН раствора (обычно рН 3,0—4,0). 0,1 н раствор хлористоводородной кислоты используют для стабилизации растворов дибазола, новокаина, спазмолитика, совкаина, атропина сульфата, стрихнина нитрата и др.

Стабилизация солей сильных оснований и слабых кислот осуществлется добавлением щелочи или натрия гидрокарбоната. К числу солей, стабилизируемых едким натрием или натрия гидрокарбонатом, относятся: никотиновая кислота, кофеин-бензоат натрия, натрия тиосульфат, натрия нитрит.

Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ. К легкоокисляющимся лекарственным веществам следует отнести аскорбиновую кислоту, натрия салицилат, сульфацил натрия, стрептоцид растворимый, аминазин и др. Для стабилизации этой группы препаратов используют антиоксиданты — вещества, обладающие большим окислительно-восстановительным потенциалом, чем стабилизируемые лекарственные вещества.

Растворы ряда веществ не могут приобрести необходимую устойчивость при использовании какой-либо одной формы защиты. В этом случае прибегают к комбинированным формам защиты. Комбинированную защиту используют для растворов сульфацила натрия, адреналина гидрохлорида, глюкозы, аскорбиновой кислоты и некоторых других веществ.[5]

# 

# 2. Способы стабилизации

## 

## 2.1 Стабилизация кислотами

Стабилизатор — хлористоводородная кислота. Растворы солей алкалоидов и некоторых других органических оснований нуждаются в стабилизации их хлористоводородной кислотой. Будучи образованными слабыми основаниями и сильными кислотами, соли алкалоидов в водных растворах, как правило, дают слабокислую реакцию, которая обусловливается гидролизом солей алкалоидов.

По мере вымывания растворенных солей из стекла силикатов и их гидролиза концентрация водородных ионов в растворе начинает уменьшаться; одновременно происходит накопление гидроксильных ионов в результате чего рН раствора увеличивается. Этот процесс активируется при последующей стерилизации и хранении. Если этому процессу, не воспрепятствовать, то накапливающиеся в растворе труднорастворимые основания алкалоидов начнут выпадать в осадок. Одновременно щелочность среды будет вызывать деструкцию оснований алкалоидов, протекающую с разной силой и глубиной. К растворам солей алкалоидов надо своевременно добавить свободную кислоту; тогда создавшийся избыток водородных ионов понизит диссоциацию воды, подавит гидролиз солей и вызовет сдвиг равновесия влево.[5]

С добавлением хлористоводородной кислоты приготовляются растворы следующих солей алкалоидов и некоторых других органических оснований: атропина сульфат 0,1%, цититон 0,15%, новокаин 0,25%, 0,5%, 1%, 2%, омнопон 1%, стрихнина нитрат 0,1%, тетацин – кальций 10%, скополамина гидробромид 0,5%.

Все перечисленные растворы стерилизуют текучим паром при 100°С в течение 30 мин.

Несколько своеобразно приготовляют раствор тетацин-кальция, применяемого в качестве детоксицирующего (комплексообразующего) средства. Динатриевую соль этилендиаминоуксусной кислоты берут в пересчете на сухое вещество. Ион кальция вводят в виде кальция карбоната (34 г в 1 л). Подкисление производят 8 мл разведенной соляной кислоты.[5]

Rp.: Solutionis Dibazoli 1% 50 ml

Sterilisetur!

Da. Signa: По 2 мл 1 раз в день подкожно.

Свойства:

Dibazolum — белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок. Трудно растворим в воде (ГФ X, ст. 212).

Ингредиенты совместимы.

Выписана жидкая лекарственная форма для инъекционного применения, представляющая собой истинный раствор, в состав которого входит вещество списка Б.

Проверка доз веществ списка Аи Б и норм одноразового отпуска

Высшие дозы дибазола для внутривенного и внутримышечного введения для 1% раствора 2 и 4 мл. Врд - 0,02. Всд - 0,04.

В 2 мл 1% раствора содержится 0,02 дибазола.

Разовая доза — 0,02.

Суточная доза - 0,02.

Дозы не завышены.

Расчеты:

Дибазола: 0,5

Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 н: 0,5 мл

Воды для инъекций: до 50 мл.

Технология:

В рецепте прописан раствор для подкожного введения, в состав которого входит вещество, трудно растворимое в воде. Инъекционные растворы дибазола нуждаются в стабилизации 0,1н раствором хлористоводородной кислоты.[2,4]

В асептических условиях (приказ МЗ РФ № 309 от 21.10.97 г.) в стерильной мерной колбе емкостью 50 мл в части воды для инъекций растворяют 0,5 г дибазола, добавляют 0,5 мл 0,1н раствора хлористоводородной кислоты и доводят водой до метки. Приготовленный раствор фильтруют в склянку для отпуска емкостью 50 мл из нейтрального стекла через двойной стерильный беззольный фильтр с подложенным комочком длинноволокнистой ваты.

Флакон укупоривают и проверяют раствор на отсутствие механических примесей, для чего склянку переворачивают вверх дном и просматривают в проходящем свете; на черно-белом фоне.

Если при просмотре обнаруживаются механические частицы, операцию фильтрации повторяют. Затем горловину склянки с пробкой обвязывают стерильной и еще влажной пергаментной бумагой с удлиненным концом 3x6 см, на котором ассистент должен сделать запись графитным карандашом, о входящих ингредиентах и их количествах, и поставить личную подпись.

Склянку с приготовленным раствором помещают в бикс и стерилизуют при 120° С 8 минут. После охлаждения раствор передают на контроль.[2]

Паспорт письменного контроля

Дата № рецепта

Aquae pro injectionibusad 50 ml

Dibazoli 0,5

Solutionis acidi hydrochlorici 0,1н 0,5 ml

Объем 50 мл

Приготовил (подпись)

Проверил (подпись)

Упаковка и оформление.

Раствор помещают во флакон прозрачного нейтрального стекла, укупоривают герметично пробкой "под обкатку", наклеивают номер рецепта и этикетки: "Для инъекций", "Стерильно", "Хранить в прохладном и защищенном от света месте", "Беречь от детей".[4]

Оценка качества

Анализ документации. Имеющиеся рецепт, паспорт письменного контроля и номер лекарственной формы соответствуют. Ингредиенты совместимы, дозы дибазола не завышены, расчеты сделаны верно.

Правильность упаковки и оформления. Объем флакона из нейтрального стекла соответствует объему лекарственной формы. Лекарственная форма укупорена герметично. Оформление соответствует приказу МЗ РФ № 376 от 13.11.96 г.

Органолептический контроль: бесцветная прозрачная жидкость.

Механические включения отсутствуют. Приказ МЗ РФ № 214 от 16.07.97 г.

Объем лекарственной формы 50±2 мл, что соответствует нормам допустимых отклонений (± 4%) по приказу МЗ РФ № 305 от 16.10.97 г.

## 2.2 Стабилизация щелочами

Стабилизаторы — едкий натр и натрия гидрокарбонат. К помощи этих стабилизаторов прибегают при изготовлении растворов солей слабых кислот и сильных оснований. Прибавлением щелочей подавляется реакция гидролиза, к которой склонны эти соли в водных растворах.

Sol. Acidi nicotinici 1% pro injectionibus (1 мл). Кислая среда раствора нейтрализуется добавлением 7 г натрия гидрокарбоната на 1 л раствора. рН 5,0—7,0.

Sol. Coffeini-natrii benzoatis 10 aut 20% pro injectionibus (1 мл). Стабилизируют 4 мл 0,1 н. раствора едкого натра на 1 л раствора, рН 6,8—8,5. Список Б.

Sol. Natrii thiosulfatis 30% pro injeсtiоnibus (5 и 150 мл). Стабилизируют 20 г натрия гидрокарбоната на 1 л раствора, рН 7,8—8,4.

Растворы указанных веществ стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 30 мин. [7]

## 2.3 Стабилизаторы—антиоксиданты

Реакция окисления (самоокисления) в инъекционных растворах протекает под влиянием атмосферного кислорода. В результате в растворах веществ могут наблюдаться такие явления, как изменение цвета, выпадение осадков вновь образовавшихся веществ и т. д.

К самоокислению способны вещества, содержащие подвижные атомы водорода, которые под действием сенсибилизирующих энергетических факторов (свет, тепло и др.) отрываются от молекулы вещества с образованием так называемых свободных радикалов.

Динамика реакций самоокисления зависит от ряда факторов: рН среды, количества кислорода, влияния сенсибилизирующих агентов, наличия примесей, действующих каталитически.

Подбор оптимального рН, предохранение от действия света, уменьшение количества растворенного кислорода в жидкой фазе — вот способы предохранения лабильных лекарственных веществ от самоокисления. Как указывалось выше уменьшения количества растворенного кислорода в жидкой фазе достигают также аннулированием в среде инертных газов или водяного пара.

Широко практикуется также применение веществ, прерывающих цепь самоокисления — так называемых антиоксидантов:

1) восстановителей — веществ с большим отрицательным окислительно-восстановительным потенциалом;

2) отрицательных катализаторов.

К восстанавливающим агентам относятся: неорганические серные соединения (сульфиты, пиросульфиты), органические серные соединения — вещества, содержащие гидросульфидную группу SH (тиомолочная кислота, тиогликолевая кислота, тиомочевина и др.), алкоголи и энолы (хлорбутанол, аскорбиновая кислота), фенолы (гидрохинон, пирогаллол) и другие вещества.[3]

Действие антиокислителей основано на том, что они обладают более подвижными атомами водорода, чем вещества, которые следует предохранить от окисления. Энергия, необходимая для образования свободных радикалов из антиоксидантов, значительно меньше, чем энергия, расходуемая на этот процесс при самоокисляющемся веществе, причем образованные из антиоксиданта свободные радикалы, адсорбируя кислород, дают более устойчивые формы. Энергия, освобожденная во время разложения этих устойчивых пероксидных форм, значительно меньше энергии, освобожденной перекисями, полученными из самоокисляющегося вещества.

Таким образом, эта энергия недостаточна, чтобы вызывать новые реакции; цепные реакции, которые обычно наблюдаются после разложения перекисей, полученных из самоокисляющегося вещества, не будут развиваться.

Отрицательные катализаторы — вещества, образующие комплексные соединения с ионами тяжелых металлов, которые являются катализаторами окислительных процессов. К ним относятся этилендиаминотетрауксусная кислота и ее соли, 8-гидроксихинолин и др.[2]

Примеры:

Sol. Adrenal ini hydrotartratis 0,18% pro injectionibus (1 мл) и Sol. Noradrenalini hydrotartratis 0,2% pro injectionibus (1 мл). Учитывая нестойкость водных растворов обоих препаратов, ГФХ предлагает для стабилизации добавлять натрия метабисульфит (0,1%) и натрия хлорид (0,8%).

Для приготовления стабильных растворов применяют свежепрокипяченную воду для инъекций, из которой удалены кислород и другие газы. Готовить растворы надо в емкостях, не выделяющих в получаемую жидкость следов железа или других металлов. Бумажные фильтры предварительно промывают подкисленной горячей водой, а потом чистой инъекционной водой. Водные растворы данных препаратов светочувствительны, поэтому их разливают в ампулы нейтрального оранжевого стекла. рН 3,0—4,5. Список Б.

Растворы обоих веществ следует стерилизовать текучим паром при 100 °С в течение 15 мин.

Sol. Aethazoli-natrii 10% aut 20% pro injectionibus (5—10 мл). рН 7,0—8,5. В качестве стабилизатора ГФХ рекомендует добавлять к раствору ронгалит (0,5%), который обеспечивает неокисляемость раствора. Стерилизуют текучим паром при 100°С в течение 30 мин. Ронгалит представляет собой натрия формальдегид-сульфоксилат — вещество, которое обладает сильными восстановительными свойствами.

Sol. Novocainamidi 10% pro injectionibus (1, 2 и 5 мл). рН 3,8—5,0. Список Б. Для стабилизации добавляют антиоксидант — натрия метабисульфит (0,5%). Стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 30 мин.

Sol. Vikasoli 1% pro injectionibus (1 и 2 мл), рН 2,5— 3,5. Раствор готовят с добавлением антиоксидантов — натрия метабисульфит а (0,1%) и натрия бисульфита (0,2%). Кроме того, в ГФХ рекомендуется добавлять 1,84 мл 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты на 1 л. Стерилизуют текучим паром при 100°С, в течение 15 мин.

Рационально выделить группу официнальных инъекционных растворов .веществ, которые применяются с диагностической целью.

Bilignostum 20% pro injectionibus (2 и 10 мл). рН 6,0— 7,5.

Список Б. Раствор стабилизируют 10% раствором тетрацинкальция (0,34 мл на 1 л) и 0,034 г (на 1 л) натрия фосфата однозамещенного.

Bilignostum 50% pro injectionibus (1 и 20 мл). рН 7,0— 8,0. Для приготовления раствора билигноста данной концентрации исходят (на 1 л раствора) из 373 г билигноста и 123 метилтлюкамина. Стабилизируют 10% раствором тетрацинкальция (2 мл на 1 л) и 1 г натрия фосфата однозамещенноло.

Сагdiоtrastum 35 %, 50 % aut 70 % pro injectionibus (2, 20 и 50 мл). рН 6,8—7,4. В отличие от билигноста растворы кардиотраста не нуждаются в стабилизации. 70% раствор приготовляют на 0,5% растворе желатина.

Растворы рентгеноконтрастных веществ стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 30 мин. При их хранении возможно выпадение кристаллов или кристаллизация всего содержимого ампулы. В подобных случаях ампулу следует нагреть на кипящей водяной бане. Если кристаллы исчезнут и раствор станет прозрачным, а при охлаждении до 36—38 °С кристаллы не выпадут вновь, раствор годен к употреблению.

Растворы некоторых веществ не стерилизуют. В этом случае ограничиваются только добавлением антиоксидантов.

К этой группе должны быть отнесены растворы препаратов, являющихся производными фенотиазина:

Sol. Aminazini 2,5% pro injectionibus (1; 2; 5 и 10 мл) рН 3—5—5,0. Список Б.

Sol. Diprazini 2,5% pro injectionibus (2 мл). рН 3,9—4,9. Список Б.

Sol. Imizini 1,25 pro injectionibus (2 мл). рН 3,7—4,5. Список Б.

В водные растворы этих веществ с целью стабилизации добавляют, антиоксиданты по следующей прописи: аскорбиновой кислоты 2 г, натрия сульфата безводного 1 г, натрия метабисульфита 1 г и натрия хлорида 6 г на 1 л раствора. Растворы аминазина, дипразина и имизина обладают бактерицидным свойством, поэтому стерилизовать их нет необходимости. Приготовляют на свежепрокипяченной воде для инъекций в асептических условиях.[9]

Стабилизировать растворы аминазина и дипразина можно ронгалитом натрия (формальдегид-сульфоксилат и солью лимонной кислоты. Ронгалит (0,5%) обеспечивает неокисляемость растворов, а натрия цитрат (0,5%) —устойчивое значение (рН 6,0—6,2). После 5 лет хранения растворы остаются бесцветными, активными, нетоксичными.

## 

## 2.4 Растворы с консервантами

К этой группе относятся растворы препаратов сердечных гликозидов, которые склонны к гидролизу и аутоокислению. Такие процессы в значительной степени ускоряются по мере повышения температуры. В связи с этим для растворов сердечных гликозидов иногда несколько изменяют режим стерилизации и используют консервирующие вещества.[9]

Sol. Celanidi 0,02% pro injectionibus (1 мл). В 1 л раствора содержится 148 мл 95% спирта и 150 г глицерина. Стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 30 мин. рН 5,5—6,5. Список А.

Sol. Convallatoxini 0,03% pro injectionibus (1 мл). Консервируют 0,1% нипагином и 95% спиртом (20 мл в 1 л раствора). Раствор стерилизуют текучим паром в течение 30 мин. рН 6,0—7,0. Список А.

,Sol. Erysimini 0,33% pro injectionibus (1 мл). После консервирования 95% спиртом (50 мл в 1 л раствора) раствор стерилизуют текучим паром в течение 30 мин, рН 5,7—6,7. Список Б.

Sol. Strophanthini 0,05% pro injectionibus (1 мл). Консервируют так же, как конваллотоксин. Растворы как менее стойкие тиндализуют при 70°С по 1 г с перерывом 24 ч. рН 5,0—6,5. Список А.

Sol. Corglyconi 0,06% pro injectionibus (1 мл). Консервируют 0,4% хлоробутанолгидрата, после чего стерилизуют при 70—80 °С по 1 ч 2 раза с перерывом 24 ч. Список Б.

## 

## 2.5 Комбинированная стабилизация

Растворы ряда веществ не могут приобрести необходимую стойкость при использовании какой-либо одной формы защиты, В этом случае прибегают к комбинированным формам защиты. Сочетание стабилизирующих факторов может быть различным.

Хлористоводородной кислотой и хлоридом натрия применяется для растворов глюкозы — Sol. Glucosi 5%, 10%, 25% aut 40% pro injectionibus (10, 20, 25 или 50 мл).

Растворы глюкозы сравнительно нестойки при длительном хранении. Существенным фактором, определяющим устойчивость глюкозы в растворе, является рН среды. При рН 1,0—3,0 образуется гетероциклический альдегид—оксиметилфурфурол, обусловливающий окрашивание раствора в желтый цвет. Между рН 3,0—5,0 все реакции разложения глюкозы несколько замедлены. С повышением рН (более 5,0) механизм разложения еще более усложняется (разрыв цепи глюкозы и образование органических кислот). Кроме того, процесс разложения глюкозы в растворах ускоряют следы тяжелых металлов (Fe, Си). С целью увеличения стабильности глюкозы растворы ее предварительно обрабатывают активированным углем (для очистки раствора глюкозы от следов тяжелых металлов и окрашенных продуктов разложения глюкозы) и подкисляют хлористоводородной кислотой до рН 3,0— 4,0.[2,8]

Технология приготовления раствора заключается в следующем. В воде для инъекций растворяют безводную глюкозу и натрия хлорид (на 1 л раствора 0,26 г натрия хлорида и 0,1 н. раствора хлористоводородной кислоты до рН 3,0—4,0 — реактив Вейбеля). Нагревают раствор до кипения и кипятят 15 мин, затем охлаждают до 60 °С, обрабатывают активированным углем в течение 30 мин при перемешивании и отфильтровывают. Фильтрат подкисляют хлористоводородной кислотой до рН 3,0—4,0, вторично фильтруют. Упаковывают. Стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 60 мин или паром под давлением при 119—121 °С в течение 5—7 мин.

Sol. Sulfacyli-natrii 30% pro injectionibus (5 мл). Стабилизация 1 н. раствором едкого натра до рН 7,5—8,5 метабисульфитом (3 г на 1 л). Стерилизация текучим паром в течение 30 мин.

Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% pro injectionibus (1 мл), рН 3,0—3,5. Список Б. В качестве растворителя применяют 0,01 н. раствор хлористоводородной кислоты. Раствор изотонирован 0,8% натрия хлорида. В качестве антиоксиданта добавляют 0,1% натрия метабисульфита. Консервируют 0,5% хлорбутанолгидрата.

Sol. Morphini hydrochloridi 1% pro injectionibus (1 мл) рН 3,0—3,5. Список А.

Sol. Acidi ascorbinici 5% proinjectionibus (1—5 мл).

Аскорбиновая кислота благодаря наличию в молекуле энольной группировки обладает сильно выраженными восстановительными свойствами, поэтому в растворах под влиянием кислорода она легко окисляется, превращаясь в дигидроаскорбиновую кислоту. В кислых растворах при рН 1,0—4,0 аскорбиновая кислота разлагается с образованием альдегида фурфурола, что обусловливает желтую окраску разложившихся растворов. Раствор аскорбиновой кислоты приготовляют в присутствии натрия гидрокарбоната, которого добавляют до рН 6,0—7,0 (образуется соль аскорбиновой кислоты — натрия аскорбинат). В качестве антиокислителей применяют натрия сульфит безводный (0,2%) или натрия метабисульфит (1%) и ампулируют в токе углекислого газа. Стерилизуют текучим паром при 100 °С в течение 15 мин.[2,8]

# 

# Заключение

**Д**о сих пор **химические методы** стабилизации, основанные на **введении** в **лекарства** особых **вспомогательных** веществ - стабилизаторов, находят значительное распространение, **особенно** при стабилизации растворов, суспензий, эмульсий, **хотя следует** сказать, что стабилизаторы вводятся и для **повышения** стойкости таблетированных препаратов, **например** амидопирина (лимонная кислота), препаратов спорыньи (аскорбиновая и виннокаменная кислота) и т.д.[8]

Стабильность **лекарств** для **инъекций достигается** строгим соблюдением асептических **условий** их приготовления, подбором оптимальных условий (температура, время) стерилизации, применением допустимых антимикробных средств, позволяющих достигать необходимого **эффекта** стерилизации при **более** низких температурах, и, наконец, **использованием** стабилизаторов — веществ, повышающих химическую **устойчивость лекарственных** веществ в **инъекционных** растворах.

# Литература

1. http://www.mediaport.info/gazeta/print.php?gazeta\_id=86&material\_id=24
2. http://www.medkurs.ru/pharmacy/sterile\_medicine/section2315/11715.html
3. http://www.xumuk.ru/colloidchem/189.html
4. Белова. В.В. Карчевская. Н.Л. Кудаков и др. Технология изготовления стерильных растворов в условиях аптек. М: Медицина, 1982.
5. Глазные лекарственные формы. http://pharmteh.by.ru/glaz.html.
6. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа. / МЗ СССР. ХI изд. — М.: Медицина,1989. — 400 с.
7. Михайлова Н.Н., Краснюк И.И., Матюшина Г.П. Качество глазных капель экстемпорального изготовления // Фармация. – 2008. - №8. – С.8-12.
8. Профессионалы для профессионалов: семинар для специалистов фармацевтических предприятий // Аптека. № 30 (601) от 6.8.2007 г.
9. Стабилизированная фармацевтическая композиция и способы ее стабилизации.http://ntpo.com/patents\_medicine/medicine\_6/medicine\_ 924.shtml