

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ

**ТЕМА:** Инъекционные растворы в ампулах. Подготовка ампул к наполнению. Анализ качества ампульного стекла. Производство ампулированных растворов не требующих стабилизации.

**ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:** Освоить методы контроля качества ампульного стекла. Освоить технологический процесс ампулирования растворов, не требующих стабилизации.

### Вопросы для подготовки к занятию

1. Стерильные лекарственные средства промышленного производства, классификация, требования ГФ XIV изд. к лекарственным средствам для парентерального применения.
2. Производство стерильных лекарственных средств в соответствии правил GMP:
  - 2.1. Принципы и общие требования к производству стерильных лекарственных средств, понятия чистая зона (помещение), технологическое ядро.
  - 2.2. Защита чистых помещений от загрязнений, вносимых из менее чистых зон (примеры).
  - 2.3. Классификация «чистых» зон (помещений), понятие «класс чистоты» помещений.
  - 2.4. Категории технологических операций в производстве стерильных лекарственных средств, примеры в зависимости от категорий.
  - 2.5. Микробиологический мониторинг при выполнении асептических процессов, рекомендуемые пределы в эксплуатируемом состоянии.
  - 2.6. Валидация процессов, проводимых в асептических условиях (моделирование процесса).
  - 2.7. Стерилизация в производстве стерильных лекарственных средств, валидация процесса стерилизации.
  - 2.8. Термический метод стерилизации, его виды, общая характеристика.
  - 2.9. Стерилизующая фильтрация в производстве стерильных лекарственных средств. Особенности выборки образцов при испытании на стерильность.
  - 2.10. Персонал в производстве стерильных лекарственных средств, одежда для персонала.
  - 2.11. Оборудование в производстве стерильных лекарственных средств. Санитарная обработка «чистых зон».
3. Ампульное стекло, состав, свойства, классы стекла.
4. Требования к ампульному стеклу. Методы оценки качества ампульного стекла.

### ЛИТЕРАТУРА для подготовки к занятиям:

1. Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения. – 13-е изд. – М.: Изд-во «Науч. центр экспертизы средств медицинского применения», 2015.- Т.1.- 1470с.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения. – 13-е изд. – М.: Изд-во «Науч. центр экспертизы средств медицинского применения», 2015.- Т.2.- 1004с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения. – 13-е изд. – М.: Изд-во «Науч. центр экспертизы средств медицинского применения», 2015.- Т.3.- 1294с.
4. Технология лекарственных форм. Учебник в 2 томах. Том 2/Под ред. Л.А.Ивановой.-М., 1991.- С. 271-293.
5. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм /Под ред. А.И. Тенцовой.-М., 1986.-С. 105-128
6. Фармацевтическая технология: руководство к лабораторным занятиям: учеб. пособие / В.А. Быков, Н.Б. Демина, С.А. Скاتков, М.Н. Анурова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 189-225
7. И.А. Муравьев, "Технология лекарств", 1980, т.2, стр. 642-653, 674.
8. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств». – М., 2013.
9. Материалы лекций.

### Задание для внеаудиторной самостоятельной работы студентов

1. Проработать вопросы, выносимые на обсуждение
2. Обратит внимание на показатели качества ампульного стекла и методики их определения.
3. Законспектировать статью «Лекарственные формы для парентерального применения» ГФ XIV изд.
4. Составить технологическую схему получения инъекционного раствора.
5. Решить обучающие задания практикума.

## Краткий теоретический материал к теме.

### Обучающие задачи:

Задача 1. Составить рабочую пропись для получения 250 мл 20 % раствора кофеина-бензоата натрия.

Задача 2. Составить рабочую пропись для получения 500 мл 40 % раствора глюкозы.

Задача 3. Составить рабочую пропись для получения 20 ампул вместимостью 1 мл 20 % раствора камфоры в масле.

Задача 4. Приготовлено 250 мл раствора кофеина-бензоата натрия. Анализ показал, что раствор содержит 21 % препарата. Сколько нужно добавить воды для получения 20 % раствора?

Задача 5. Приготовлено 250 мл раствора кофеина –бензоата натрия. Анализ показал, что раствор содержит 19 % препарата. Сколько надо добавить кофеина-бензоата натрия для получения 20 % раствора?

### Примеры решений

1. Состав:

Кофеина-бензоата натрия 200 г

Раствор едкого натра 0,1 н. 4 мл

Воды для инъекций до 1 л

Для получения 250 мл 20% раствора кофеина-бензоата натрия необходимо взять:

$$1000 - 200$$

$$250 - x; \quad x = 250 \times 200 / 1000$$

Раствора 0,1 Н раствора гидроксида натрия:

$$\frac{1000 - 4}{250 - x} \quad x = \frac{250 \times 4}{1000} = 1 \text{ мл}$$

Если раствор готовят в мерной колбе, то объем раствора доводят водой до метки 250 мл.

При отсутствии мерной посуды рассчитывают точный объем воды, пользуясь коэффициентом увеличения объема. Коэффициент увеличения объема для кофеина-бензоата натрия равен 0,65 мл/г. Это значит, что при растворении 1 г кофеина-бензоата натрия объем увеличится на 0,65 мл, а при растворении 50 г объем увеличится на x мл.

$$\frac{1 - 0,65}{50 - x} \quad x = \frac{50 \times 0,65}{1} = 32,5 \text{ мл}$$

Необходимый объем воды определяется по разности:  $250 - 32,5 = 217,5$  мл

Точный объем воды можно определить путем перевода объема раствора в массу, пользуясь плотностью 20% раствора кофеина-бензоата натрия. Плотность 20% раствора кофеина-бензоата натрия 1,073.

Масса 250 мл 20% раствора кофеина-бензоата натрия:  $250 \times 1,073 = 268$  г

Необходимый объем воды определяется по разности:  $268 - 50 = 218$  мл

Рабочая пропись:

Кофеина-бензоата натрия 50 г

Раствора 0,1 н. гидроксида натрия 1 мл

Воды для инъекций до 250 мл

(при отсутствии мерной посуды 218 мл)

2. Состав

Глюкозы безводной 400

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

Натрия хлорида 0,26 г

Воды для инъекций до 1 л

При отсутствии глюкозы сорта «для инъекций» раствор готовят несколько большей концентрации (на 0,5-1%). Для получения 500 мл 41% раствора глюкозы безводной необходимо взять:

410-1000

x - 500                      x = 205г

Стандартным (фармакопейным) препаратом является моногидрит глюкозы, содержащей около 10% кристаллизационной воды. Количество глюкозы с учетом содержания кристаллизационной воды в препарате рассчитывают по формуле:

$$x = \frac{a \times 100}{100 - b} = \frac{205 \times 100}{100 - 10} = 228 \text{ г,}$$

где а — количество безводной глюкозы по прописи, г,

б — процентное содержание воды в препарате по анализу (например 10%).

Для стабилизации раствора глюкозы добавляют 0,26 г натрия хлорида и 5 мл 0,1 н. хлористоводородной кислоты (плотность 1,038—1,039) на каждый литр раствора. С целью разрушения пирогенных веществ натрия хлорид помещают на чашки Петри (толщина слоя порошка не более 6—7 см) и нагревают в шкафу сушильном стерилизационном при 180 °С - 2 ч и используют в течение 24 ч.

Для удобства работы в условиях лабораторного практикума готовят заранее стерильный раствор стабилизатора по прописи:

Натрия хлорид 5,2 г

Разбавленной хлористоводородной кислоты (8,3%) 4,4 мл

Воды для инъекций до 1 л

Указанный стабилизатор добавляют в количестве 5% от общего объема раствора глюкозы независимо от ее концентрации.

К 500 мл раствора нужно добавить стабилизатора:

5-100

x-500                      x=5x500/100=25 мл

Если раствор готовят в мерной колбе, то раствор доливают водой для инъекций до метки 500 мл.

При отсутствии мерной посуды точный объем воды рассчитывают, пользуясь коэффициентом увеличения объема или путем перевода объема раствора в массу. Коэффициент увеличения объема для водной глюкозы равен 0,69 мл/г. При растворении 228 г объем раствора увеличится на x мл:

Необходимый объем воды определяется по разности: 500-157= 343 мл

Плотность 40% раствора глюкозы 1,1498. Масса 500 мл 40% раствора глюкозы:

$$500 \times 1,1498 = 575 \text{ г}$$

Необходимый объем воды определяется по разности: 575—228= 347 мл

Рабочая пропись:

Глюкозы (с содержанием 10% воды) 228 г

Стабилизатора 25 мл

Воды для инъекций до 500 мл

3. Состав Камфоры 200 г Масла персикового до 1 л

По объему раствора камфоры в масле 20% необходимо:

V = 20x1,15 = 23 мл. По массе с учетом массо-объемной концентрации:

m = 23x0,926=20,29 г

Камфоры:

20-92,6

x-20,29                      x=20x20,29/92,6=4,38

Масла персикового:  $20,29 - 4,38 = 15,91$  г

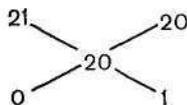
Рабочая пропись:

Камфоры 4,38 г

Масла персикового 15,91 г

4. Расчет по правилу смешения:

Расчет по формуле



$$\begin{array}{l} 20 \text{ — } 1 \\ 250 \text{ — } x \end{array}$$

$$x = \frac{250 \times 1}{20} = 12,5 \text{ мл}$$

$$\begin{array}{l} 20 \text{ — } 92,6 \\ x \text{ — } 20,29 \end{array} \quad x = \frac{20 \times 20,29}{92,6} = 4,38 \text{ г}$$

$$x = \frac{v(C-B)}{B} = \frac{250(21-20)}{20} = 12,5 \text{ мл,}$$

где  $x$  — количество воды, необходимое для разбавления приготовленного раствора, мл;  $o$  — объем приготовленного раствора, мл;  $B$  — требуемая концентрация раствора, % массо-объемный;  $C$  — фактическая концентрация раствора, % массо-объемный.

5. Расчет ведут по формуле:

$$x = \frac{v(B-C)}{100 \times \rho - B} = \frac{250(20-19)}{100 \times 1,073 - 20} = 2,86 \text{ г,}$$

где  $x$  - количество кофеина-бензоата натрия (сухого вещества), г, которое следует добавить;  $V$  - объем приготовленного раствора, мл;  $B$  - требуемая концентрация раствора, %, массо-объемный;  $C$  - фактическая концентрация раствора, %, массо-объемный;  $\rho$  - плотность раствора.

**Задание №2.** Для правильного (точного) наполнения ампул раствором вакуумным способом необходимо оценить степень разрежения (глубины воздуха).

**Задача.** При каком разрежении следует наполнять ампулы по 1, 1 мл, если при вакууме 498 мм. рт. ст. ампула, наполненная водой, весит 2.32 г, при 459 мм. рт. ст. весит 2.02 г, а пустая – 1.12 г? Ответ для самопроверки – 485 мм. рт. ст.

Процесс стерилизации имеет определяющее значение при производстве инъекционных растворов. Пустые стерильные ампулы после мойки должны быть простерилизованы. С этой целью, в частности, используются стерилизационные туннели посредством вертикально ламинарного потока горячего стерильного воздуха.

**Задание №3.** Представьте схему стерилизационного туннеля, принципа его работы, характеристику зон, указать, как осуществляется управление и контроль параметров стерилизации.

В настоящее время для стерильной упаковки глазных капель широко используется технология BFS (Blow-Fill-Seal) – выдувание-наполнение-запаивание. Охарактеризуйте данную технологию, инновационное оборудование, в каком классе чистоты оно должно устанавливаться. Представьте преимущества данной технологии, дайте анализ каждой стадии.

