

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**САБИРЖАН РУШАНА РАВИЛЕВНА**

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОМЫШЛЕННОГО  
ПРОИЗВОДСТВА РАСТВОРОВ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫХ  
В УСЛОВИЯХ АПТЕК**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук**

14.04.01 – Технология получения лекарств

Научный руководитель:  
доктор фармацевтических наук,  
профессор  
Егорова Светлана Николаевна

Казань - 2013

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	6
Введение	7
Глава 1. Обзор литературы. Применение растворов аптечного изготовления в современной медицине (на примере растворов для лекарственного электрофореза и 10%-ного гипертонического раствора натрия хлорида), направления совершенствования их технологии и упаковки	14
1.1. Проблема перевода часто повторяющихся прописей аптечного изготовления в промышленное производство	14
1.2. Растворы для лекарственного электрофореза в современной медицине	19
1.3. Применение гипертонических растворов натрия хлорида в медицине	27
1.4. Полимерная упаковка в технологии получения инфузионных и других стерильных растворов	34
Заключение по обзору литературы	42
Глава 2. Объекты и методики исследования	43
2.1. Объекты исследования	43
2.1.1. Субстанции	43
2.1.2. Вспомогательные вещества	44
2.2. Методики исследования	44
2.2.1. Методики изучения технологических свойств порошков	44
2.2.2. Методики контроля качества растворов	45
2.2.3. Изучение химико-токсикологических свойств контейнеров полипропиленовых для инфузионных растворов	45
2.2.3.1. Определение в вытяжке восстановительных примесей (окисляемых веществ)	46
2.2.3.2. Определение изменения величины рН вытяжки	47
2.2.3.3. Определение ультрафиолетового поглощения вытяжки	48

2.2.3.4. Определение содержания тяжелых металлов	48
2.2.3.5. Определение стерильности контейнеров	48
2.2.3.6. Определение индекса токсичности	48
2.3.3.7. Определение острой токсичности вытяжки	51
2.2.3.8. Определение раздражающего действия на кожу	52
2.2.3.9. Определение раздражающего действия на слизистую глаза	52
2.2.3.10. Изучение гемолитической активности вытяжки	52
2.2.3.11. Определение пирогенности вытяжки из контейнера	53
2.2.3.12. Определение формальдегида в вытяжках из контейнера	53
2.2.4. Методики контроля качества порошков для приготовления растворов для электрофореза	53
2.2.5. Методики количественного определения субстанций в растворах для лекарственного электрофореза	54
2.2.5.1. Раствор калия йодида 5 %	54
2.2.5.2. Раствор кислоты аскорбиновой 5 %	54
2.2.5.3. Раствор натрия бромида 5 %	54
2.2.5.4. Раствор новокаина 5 % (2%)	55
2.2.5.5. Раствор меди сульфата 1 %	55
2.2.5.6. Раствор цинка сульфата 3 %	56
2.2.6. Определение количественного содержания натрия хлорида в растворах	56
2.2.7. Определение количественного содержания глюкозы в 5% растворе для инъекций	56
2.2.8. Определение микробиологической чистоты лекарственных средств, стерильности и пирогенности растворов	57
2.2.9. Изучение стабильности лекарственных средств	57
3. Статистическая обработка результатов исследований	57
Глава 3. Исследование современной номенклатуры лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций	58
3.1. Анализ данных закупок, размещенных в сети Интернет, на	58

аптечное изготовление лекарственных форм для нужд медицинских организаций	
3.2. Перспективы перевода прописей порошков аптечного изготовления в промышленное производство	60
3.3. Перспективы перевода прописей водных растворов аптечного изготовления в промышленное производство	61
3.4. Перспективы перевода прописей неводных растворов и мягких лекарственных форм аптечного изготовления в промышленное производство	66
Заключение по главе 3	68
Глава 4. Исследования по переводу растворов для лекарственного электрофореза аптечного изготовления в промышленное производство	69
4.1. Выявление номенклатуры растворов для лекарственного электрофореза аптечного изготовления для перевода в промышленное производство в качестве «сухих концентратов»	69
4.2. Изучение технологических характеристик лекарственных субстанций для производства «сухих концентратов»	71
4.3. Разработка технологии производства и норм качества порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза	73
4.4. Обоснование сроков годности растворов для лекарственного электрофореза, приготовленных из «сухих концентратов»	87
Заключение по главе 4	91
Глава 5. Разработка технологии получения и стандартизация раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения	93
5.1. Разработка технологии получения раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения во флаконах стеклянных	93
5.2. Разработка методики кулонометрического определения натрия хлорида в 10% растворе и норм качества раствора натрия хлорида	96

10% стерильного для наружного применения	
5.3. Изучение стабильности раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения во флаконах стеклянных	101
Заключение по главе 5.	105
Глава 6. Разработка технологии получения инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в контейнерах полипропиленовых 50 мл – 250 мл и 100 мл – 1000 мл	106
6.1. Сравнительный анализ стоимости инфузионных растворов в различных видах тары (на примере 0,9% раствора натрия хлорида)	106
6.2. Исследование объема фасовки инфузионных растворов в различных видах тары (на примере инфузионных растворов глюкозы)	108
6.3. Модификация конструкции контейнера полипропиленового	112
6.4. Химико-токсикологическое изучение инфузионного контейнера полипропиленового	117
6.5. Изучение стабильности инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в контейнерах полипропиленовых	120
Заключение по главе 6.	130
Выводы	132
Список литературы	134
Приложения	

## **Список сокращений**

РФ – Российская Федерация

МО – медицинская организация

ЛС – лекарственное средство

НД – нормативная документация

ГФ X – Государственная Фармакопея СССР десятого издания

ГФ XI – Государственная Фармакопея СССР одиннадцатого издания

ГФ XII – Государственная Фармакопея Российской Федерации двенадцатого издания

## Введение

**Актуальность темы исследования.** Современный период развития отечественной фармации характеризуется сокращением количества производственных аптек. Так, в Республике Татарстан в 2010 году функционировало 54 производственные аптеки [141], в 2011 году – 52, в 2012 году – 46 [136]. В связи с указанным возникает проблема обеспечения медицинских организаций и населения лекарственными средствами (ЛС) аптечного изготовления, не имеющими промышленных аналогов.

Современный ассортимент ЛС аптечного изготовления исследован в работах Е.П.Гладуновой и М.Р.Дударенковой (2011) [50], И.Н.Тюренкова и Е.А.Пономаревой (2011) [93, 95], Н.О.Карабинцевой, И.А.Джупаровой и Т.А.Лебедевой (2012) [124]. Авторами установлено, что в ассортименте производственных аптек в настоящее время лидирующие позиции занимают жидкие лекарственные формы, в т.ч. растворы для аппаратной терапии и стерильные растворы для наружного применения. Однако в указанных работах не приведены рекомендации по переводу прописей современных аптек в промышленное производство.

В исследовании А.В.Солониной и Р.И.Ягудиной (2012) отмечается, что, несмотря на то, что в соответствии с требованиями Федерального Закона Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 года № 61–ФЗ [1] из рецептуры производственных аптек исключены инфузионные и инъекционные растворы в фасовке, аналогичной выпускающейся промышленными предприятиями, номенклатура инфузионных растворов, изготавливаемых в больничных аптеках, дублирует готовые лекарственные средства (растворы натрия хлорида 0,9%, глюкозы 5% и др.); это обусловлено, в частности, отсутствием необходимой фасовки промышленного производства [108].

Решение вопросов перевода часто повторяющихся прописей растворов, изготавливаемых в аптеках, в промышленное производство позволит

обеспечить потребность медицинских организаций в ЛС, востребованных здравоохранением, но не имеющих промышленных аналогов, гарантировать соответствие условий их производства и контроля качества современным стандартам и увеличить срок годности ЛС, что является актуальной проблемой фармации.

**Цель исследования:** разработка промышленной технологии получения растворов по часто повторяющимся прописям аптечного изготовления.

**Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:**

1. Провести анализ современной номенклатуры лекарственных форм, изготавливаемых в производственных аптеках для нужд медицинских организаций, и определить возможности перевода часто повторяющихся прописей растворов в промышленное производство.

2. Разработать технологию промышленного производства, обосновать нормы качества и сроки годности растворов для лекарственного электрофореза.

3. Разработать технологию промышленного производства, нормы качества и определить срок годности раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения.

4. Разработать технологию получения инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в полипропиленовых контейнерах объемом от 50 мл до 1000 мл, обосновать сроки годности.

**Личное участие автора.** Данные, приведенные в диссертации, получены при непосредственном участии автора на всех этапах планирования и проведения экспериментальных исследований, статистической обработки полученных результатов, внедрения их в производство и написании публикаций.

Контроль качества лекарственных субстанций проводили на базе ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора (Казанский

филиал) и ОАО «Татхимфармпрепараты». Модифицированную конструкцию контейнера полипропиленового разрабатывали совместно с начальником исследовательского отдела ООО «Татполифарм» Р.А.Сабиржаном; токсикологические характеристики контейнеров изучали на базе Испытательного лабораторного центра ФГУ НИИ Физико-химической медицины Росздрава; стабильность инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% изучали совместно с ООО «Конфарм» (г.Москва). Исследование технологических свойств субстанций проводилось совместно с доцентом кафедры фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России к.фармац.н. Н.В.Воробьевой. Испытания по оценке стабильности растворов для электрофореза проводили на базе ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора (Казанский филиал). Методику количественного определения натрия хлорида в растворе 10% стерильном для наружного применения кулонометрическим титрованием в сочетании с ионообменной хроматографией разрабатывали совместно с доцентом кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России к.х.н. С.Г.Абдуллиной и провизором О.А.Лиры.

#### **Научная новизна работы:**

1. На основании анализа современной номенклатуры ЛС, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций, выявлены составы лекарственных форм, перспективные для перевода в промышленное производство.
2. Предложено новое решение технологии получения растворов для лекарственного электрофореза: промышленный выпуск порошков для приготовления растворов для электрофореза во флаконах стеклянных в комплекте с флаконами воды стерильной очищенной; разработаны их состав,

технология и нормы качества. Экспериментально установлены сроки годности растворов для лекарственного электрофореза, получаемых из «сухих концентратов».

3. Экспериментально обоснованы возможность промышленного производства и нормы качества раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения во флаконах стеклянных.

4. Разработана методика количественного определения натрия хлорида в растворе 10% стерильном для наружного применения кулонометрическим титрованием в сочетании с ионообменной хроматографией. Относительное стандартное отклонение не превышает 0,02.

5. Разработана модификация контейнера для инфузионных растворов, отличающаяся тем, что корпус контейнера выполнен из полипропилена, и в него введен канал для вакуумирования и заполнения инфузионным раствором; внутренняя полость емкости предусматривает основание для пробки; горловина контейнера выполнена совместно с внутренней полостью емкости и расположена в центре нижней части корпуса. Конструкция является экономичной, обеспечивает возможность укупорки контейнера без переходников, при этом инфузионный раствор не контактирует с материалом укупорки.

#### **Практическая значимость работы:**

Разработаны состав, нормы качества и технология производства лекарственных препаратов:

- «Калия йодид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г» (ЛР 00480750-080-2013), «Кислота аскорбиновая, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г» (ЛР 00480750-081-2013), «Натрия бромид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г» (ЛР 00480750-085-2013), «Новокаина гидрохлорид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 4 г (10 г)» (ЛР 00480750-088-2013), «Цинка сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 6 г»

(ЛР 00480750-092-2013), «Меди сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 2 г» (ЛР 00480750-084-2013) (акт внедрения ОАО «Татхимфармпрепараты» от 17 января 2013 г.),

- «Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный во флаконах стеклянных» (ЛР 00480750-089-2013, акт внедрения ОАО «Татхимфармпрепараты» от 22 января 2013 г.),

- «Глюкоза, раствор 5% для инфузий в контейнерах полипропиленовых с портом» (ЛР 1648016813-001-12, акт внедрения ООО «Татполифарм» от 24 января 2013 г.),

- «Натрия хлорид, раствор 0,9% для инфузий в контейнерах полипропиленовых с портом» (ЛР 1648016813-002-12, акт внедрения ООО «Татполифарм» от 25 января 2013 г.).

Разработаны ТУ «Контейнер полипропиленовый для внутривенного раствора» № 9444-001-77185702-2012 (акт внедрения ООО «Татполифарм» от 1 февраля 2013 г.).

Учебно-методическое пособие «Технология растворов для лекарственного электрофореза» для слушателей дополнительного профессионального образования используется в учебном процессе на кафедре фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения от 28.12.2012 г.), на кафедре фармацевтической технологии с курсом биотехнологии Омской государственной медицинской академии (акт внедрения от 15.01.2013 г.), на кафедре фармацевтической и токсикологической химии и на кафедре фармацевтической технологии Кемеровской государственной медицинской академии (акт внедрения от 01.02.2013 г.).

**Апробация работы:** Основные положения и результаты работы были доложены на II ежегодной конференции с международным участием «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2009), XIV и XVI

Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2009, 2011), Всероссийской научной школе «Биоматериалы и нанобиоматериалы: Актуальные проблемы и вопросы безопасности» (Казань, 2012), 2 Международной научно-практической конференции «Современная наука: тенденции развития» (Краснодар, 2012), II молодежной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Санкт-Петербург, 2012), III научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения фармацевтической технологии» (Украина, Харьков, 2012), Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы фармацевтики и фармацевтического образования в России» (Чебоксары, 2013), производственных совещаниях ОАО «Татхимфармпрепараты» (2012-2013 г.г.) и ООО «Татполифарм» (2007-2013 г.г.).

**Публикации:** по материалам диссертации опубликовано 12 работ, в т.ч. 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК, и 1 учебно-методическое пособие. Получено решение о выдаче патента на полезную модель по заявке «Контейнер для инфузионных растворов и/ или крови» №2013115966/15 (023702).

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук:** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ государственной регистрации темы 0120.0 803106) и планами разработки и освоения новых препаратов на ООО «Татполифарм», ОАО «Татхимфармпрепараты».

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Результаты исследования современного рынка лекарственных препаратов, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций.

2. Технология производства, нормы качества и сроки годности лекарственных средств – порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза калия йодида 5 %, кислоты аскорбиновой 5 %, натрия бромида 5 %, новокаина 2% и 5 %, меди сульфата 1 %, цинка сульфата 3 %.

3. Технология производства, нормы качества и сроки годности лекарственного средства «Натрия хлорид, раствор 10% стерильный для наружного применения» во флаконах стеклянных.

4. Технология производства и сроки годности инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в полипропиленовых контейнерах 50 мл – 250 мл и 100 мл - 1000 мл.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 7, 8 паспорта специальности – технология получения лекарств.

## **Глава 1. Обзор литературы. Применение растворов аптечного изготовления в современной медицине (на примере растворов для лекарственного электрофореза и 10%-ного гипертонического раствора натрия хлорида), направления совершенствования их технологии и упаковки**

### **1.1. Проблема перевода часто повторяющихся прописей аптечного изготовления в промышленное производство**

Одним из путей совершенствования лекарственного обеспечения населения и медицинских организаций является перевод часто повторяющихся прописей лекарственных форм аптечного изготовления в промышленное производство для повышения качества, увеличения сроков годности и обеспечения доступности лекарственных препаратов. Это приобретает особую актуальность в условиях сокращения числа производственных аптек. По данным М.Р.Дударенковой, за последние 15 лет вдвое в среднем по стране сократилось количество производственных аптек, что негативно сказалось на лекарственном обслуживании населения [50].

В Республике Татарстан за последние 10 лет количество производственных аптек в регионе сократилось более чем на 60% [136], в последние годы снизилось с 68 в 2008 году до 54 в 2010 г. [141].

Е.А.Пономарева отмечает, что «за период с 2000 г. по 2011 г. в Волгоградской области снизилось количество производственных аптек с 68 до 36 (41,21% от общего количества государственных аптек области и 10,13% соответственно). За последние десятилетие не было открыто ни одной аптеки с производственным видом деятельности» [93].

Таким образом, в современных условиях в связи с массовой ликвидацией рецептурно-производственных отделов аптек население и медицинские

организации целого ряда городских и сельских районов России лишено возможности приобретения лекарств аптечного изготовления [53, 73].

В то же время имеются лекарственные формы аптечного изготовления, востребованные здравоохранением, но не имеющие в настоящее время аналогов промышленного производства: стерильные растворы для внутреннего употребления новорожденными, растворы окислителей, суспензии для наружного применения, эмульсионные мазевые основы, лекарственные формы коллоидных препаратов серебра, растворы для электрофореза, стерильные растворы для наружного применения [51, 101, 108, 132]. Сходные по составу промышленные аналоги имеют небольшие объемы фасовки, что в свою очередь неудобно и невыгодно приобретать медицинским организациям. Так, промышленностью выпускаются растворы перекиси водорода 3 % фасовкой по 40 мл и 100 мл, в то время как производственные отделы аптек могут предоставить большие объемы и различной концентрации. Также по требованиям медицинских организаций изготавливают большие объемы раствора хлоргексидина биглюконата по 400 мл, в то время как промышленность выпускает данный препарат фасовкой по 100 мл [124]. Такие инъекционные лекарственные средства, как растворы натрия хлорида 10%, калия хлорида 10%, новокаина 1%, натрия сульфата 20% отсутствуют среди препаратов промышленного производства, и их готовят в условиях аптек [108].

Переводу часто повторяющихся экстенпоральных прописей из рецептуры аптек на фармацевтические предприятия ранее уделялось большое внимание в отечественной фармации.

Приказ МЗ СССР № 308 от 11 июля 1961 г. «О мерах по дальнейшему улучшению лекарственного обслуживания населения» (в ред. Приказа Минздрава СССР от 27.07.1978 № 78, с изменениями, внесенными Приказом Минздрава СССР от 03.07.1968 № 523) обязывал «...Центральный аптечный научно-исследовательский институт и Харьковский научно-исследовательский

химико-фармацевтический институт усилить работу по выявлению часто повторяющихся рациональных прописей лекарств и их стандартизации для промышленного производства» [2].

Приказом МЗ СССР № 223 от 12 августа 1991 г. «в целях повышения качества обеспечения населения лекарствами, сокращения малопроизводительного ручного труда в аптечных учреждениях и организации серийного производства часто повторяющихся прописей лекарственных средств в аптеках и на промышленных предприятиях» утвержден «Сборник унифицированных лекарственных прописей» [3]. Необходимость его составления и издания была обусловлена тем, что «отсутствие квалифицированной оценки используемой экстенпоральной рецептуры обуславливает многообразие лекарственных прописей, отражающее различный уровень подготовки врачей, сложившиеся стереотипы в их практической деятельности и т.д. В результате отмечаются чрезмерная вариабельность в дозировках одних и тех же лекарственных ингредиентов, нарушение рациональных дозировок лекарственных субстанций, составление многокомпонентных, явно перегруженных лекарственными ингредиентами прописей и прописей с несовместимым сочетанием лекарственных веществ. Все это, с одной стороны, снижает качество медицинской помощи, а с другой - затрудняет работу аптечных учреждений, так как не позволяет обеспечить достаточную внутриаптечную заготовку лекарственных средств для отпуска их по первому предъявлению рецепта врача. Огромное разнообразие лекарственных прописей, выписываемых врачами в разных регионах страны, служит тормозом и в налаживании серийного производства лекарственных средств по экстенпоральным рецептурным прописям на предприятиях фармацевтических и медицинской отраслей промышленности. Перевод экстенпоральных прописей на промышленную основу позволил бы получить значительный экономический эффект и повысить качество лекарств,

изготавливаемых в аптеках» [3]. Приказом рекомендовано «... врачам лечебно-профилактических учреждений в своей повседневной практике придерживаться рецептурных прописей указанного сборника. Отступление от унифицированных лекарственных прописей производить только в порядке исключения с учетом индивидуальных особенностей больного. Организовать укрупненное изготовление лекарственных средств по номенклатуре «Сборника унифицированных лекарственных прописей» на галеново - фармацевтических производствах (фабриках) и в аптеках» [3].

В настоящее время государственный стандарт послевузовской профессиональной подготовки провизоров по специальности № 040502 «Фармацевтическая технология» регламентирует, что провизор-технолог должен уметь «...выявлять часто повторяющиеся в аптеках прописи, проводить внутриаптечную заготовку лекарственных препаратов, изучать возможность передачи их на производство» [42].

Н.О. Карабинцевой, И.А. Джупаровой, Т.А. Лебедевой проанализировано соответствие современной экстенпоральной рецептуры аптек г.Новосибирска сборнику унифицированных прописей, а также промышленным аналогам. В «Сборнике унифицированных прописей» приведены 447 прописей, из которых 100 на сегодняшний день имеют промышленные аналоги. В результате сравнительного анализа унифицированных и выписанных прописей установили, что выписанные твердые лекарственные формы на 21,71 % соответствуют унифицированным прописям, среди жидких лекарственных форм - 16,56 % прописей, среди которых большое количество растворов для лекарственного электрофореза; среди мягких лекарственных форм - 10 % [124].

Приказом комитета по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга от 24.07.1998 г. № 212-п была создана комиссия по изучению и

унификации аптечных прописей препаратов на основе лекарственного растительного сырья [7].

На основании исследования рецептуры производственных аптек г.Санкт-Петербурга запатентован состав седативного лекарственного состава мягкого действия, в том числе и для педиатрии, который включает сухой экстракт валерианы, натрия бромид, магния сульфат, цитраль (в виде масляного раствора), глюкозу, и необязательно включает растворитель (до объема 100 мл) при определенном соотношении компонентов. Состав может быть выполнен в виде сухой микстуры или водного либо спиртового 20%-ного раствора, например:

Натрия бромид 0,5 - 2,0

Магния сульфат 0,5 - 2,0

Глюкоза 5,0 - 20,0

Валепотриаты в составе сухого экстракта валерианы 0,0009 - 0,0051

Цитраль 0,005 - 0,01

Изобретение обеспечивает необходимое качество сухой микстуры, соответствующей требованиям фармакопеи, и срок годности не менее 2 лет [85]. Указанное изобретение позволит заменить часто встречающуюся пропись микстуры, имеющей срок годности – 1 сутки:

Раствор цитраля 1% спиртовый - 3,0

Магния сульфат

Настойка валерианы - поровну по 4,0

Натрия бромид - 2,0

Глюкоза - 40,0

Вода дистиллированная - 200,0 [4].

З.Б.Абдулгалимовой предложено перевести в промышленное производство составы антисептических средств аптечного изготовления: стерильных растворов фурацилина 0,02% и хлоргексидина биглюконата 0,02%

и 0,05% для наружного применения и препарат «Калия перманганат, порошок 0,05 г» [28].

В настоящее время наблюдается тенденция к укрупнению и дальнейшему развитию производственной деятельности в одних аптеках и ее сокращение и/или прекращение - в других [65, 117]. М.Р.Дударенкова относит отсутствие работы по унификации прописей к основным современным проблемам аптечного изготовления [50].

## **1.2. Растворы для лекарственного электрофореза в современной медицине**

В настоящее время потребность населения и лечебных учреждений в лекарственных средствах не может быть обеспечена только за счет готовых лекарственных средств промышленного производства. Особую актуальность рецептура аптечного изготовления представляет для стационарных медицинских организаций. Большая часть (70%) лекарственных форм аптечного изготовления, используемых в стационарах, приходится на растворы [73, 91, 92, 94, 95], в том числе – растворы для лекарственного электрофореза [124].

Среди физиотерапевтических методов лечения одним из наиболее распространенных в медицинской практике является лекарственный электрофорез - воздействие на организм постоянным током и вводимыми при его помощи через кожу или слизистые оболочки частицами лекарственных веществ. Действие лекарственного электрофореза складывается из сочетанного действия физического фактора (гальванический или другие токи) и введенного лекарственного вещества [111, 126, 139]. Барьерные свойства кожи препятствуют свободному передвижению лекарственных ионов, поэтому при чрескожном электрофорезе в организм вводится лишь небольшая часть нанесенного на прокладку лекарственного вещества. На количество вводимого

электрофорезом лекарства влияют многие факторы: возраст пациента, место проведения процедуры, состояние кожи, концентрация вещества в растворе, используемый растворитель, знак заряда и размеры вводимых ионов, сила тока и продолжительность процедуры [111].

Преимуществами лекарственного электрофореза являются:

- Создание кожного депо лекарственных веществ, пролонгированность действия.
- Создание высокой местной концентрации препарата непосредственно в патологическом очаге, блокированном в результате нарушения локальной микроциркуляции и регионарного кровообращения в виде капиллярного стаза, тромбоза сосудов, инфильтрации и некроза, без насыщения лекарственным веществом крови, лимфы и др.
- Введение лекарственных веществ в организм в наиболее химически активной форме – в виде ионов;
- Безболезненность введения лекарственных веществ;
- Лекарственное вещество вводится без нарушения целостности кожного покрова, поэтому не требуется стерилизация препарата [111, 125, 140].

В практике наиболее распространены следующие методики электрофореза лекарственных веществ: вызывание общего ионного рефлекса по Щербаку, ионные воротники (кальциевый, йодистый, бромистый, салициловый, магниевый, новокаиновый и др.), ионные пояса (кальциевый, бромистый, йодистый, магниевый и др.), глазнично-затылочный электрофорез по Бургиньону, назальный электрофорез и др.. В косметологии электрофорез омыляющих веществ в сочетании с действием отрицательного полюса гальванического тока применяется для омыления комедонов (дезинкрустация, или гальваническая чистка; применяется при себорее, постугревых рубцах и др.) [111].

Показания к применению лекарственного электрофореза определяются фармакотерапевтическими свойствами вводимого препарата с обязательным учетом показаний к использованию постоянного тока. Лекарственное вещество в форме раствора наносится на прокладки электродов (следовательно, растворы для электрофореза являются недозированной лекарственной формой) и под действием электрического поля проникает в организм через кожные покровы (в терапии, неврологии, травматологии и др.) или слизистые оболочки (в стоматологии, ЛОР, гинекологии и др.) [127].

Таким образом, для обеспечения проведения данной лечебной процедуры необходимы растворы лекарственных веществ.

Важную роль при проведении лекарственного электрофореза играет растворитель. Для большинства водорастворимых лекарственных субстанций оптимальным растворителем является вода: вследствие высокой диэлектрической постоянной она обеспечивает их хорошую диссоциацию и меньше других растворителей препятствует электрогенному переносу лекарств. Если лекарственное вещество плохо растворимо в воде, то при его электрофорезе в качестве растворителя можно использовать диметилсульфоксид (ДМСО, димексид), который является не только вспомогательным, но и лекарственным веществом, т.к. проявляет противовоспалительное, спазмолитическое, дегидратирующее, антикоагулянтное и бактериостатическое действие. Для лекарственных субстанций, не растворимых в воде, применяют 25-50%-ные водные растворы димексида; для плохо растворимых - 10-25%-ные растворы ДМСО. Наиболее целесообразно использование электрофореза из среды ДМСО при тех заболеваниях, при которых димексид показан как лекарственный препарат (ушибы, растяжения связок, отеки воспалительные, гнойные раны, болевые синдромы, трофические язвы и др.). Присутствие в рабочих растворах других веществ или электролитов растворителя («паразитарных ионов») препятствует

введению основного лекарственного иона и снижает терапевтическую эффективность метода. Поэтому не следует использовать для приготовления растворов для лекарственного электрофореза препараты в виде таблеток или других лекарственных форм, содержащих вспомогательные вещества. Следует учитывать, что введение в организм лекарственных веществ уменьшается с увеличением размеров и зарядности вводимых ионов, а также уменьшением степени чистоты растворов [111, 125, 126, 139, 140].

В «Сборнике унифицированных лекарственных прописей» (1995 г.) в разделе «Жидкости для наружного применения» выделен раздел «для электрофореза», где указаны составы наиболее востребованных в то время растворов для лекарственного электрофореза [66]:

- Раствор димедрола 0,5%; 1%,
- Раствор калия йодида 0,25%; 1%; 3%; 5%,
- Раствор кальция хлорида 1%; 2%; 3%; 10%; 50%,
- Раствор кислоты аминапроновой 5%,
- Раствор кислоты аскорбиновой 5%,
- Раствор магния сульфата 3%; 5%; 25%; 33%,
- Раствор натрия бромида 3%; 5%,
- Раствор натрия гидрокарбоната 1%; 2%; 5%,
- Раствор натрия хлорида 0,9%,
- Раствор кислоты никотиновой 0,5%; 1%,
- Раствор новокаина 1%; 5%,
- Раствор папаверина гидрохлорида 0,1%,
- Раствор сульфацил-натрия 5%,
- Раствор тримекаина 5%,
- Раствор цинка сульфата 3%,
- Раствор эуфиллина 0,5%; 1%.

В настоящее время лекарственный электрофорез как готовых лекарственных средств, так и растворов аптечного изготовления широко используется в различных областях медицины.

В комплексном лечении аллергического ринита Л.В.Прокопишина, В.Ф.Ону, А.Ф.Дербенцева использовали эндоназальный электрофорез парлазином [96], а С.Д.Шоферова, Е.Н.Андриевская, Р.Ф.Галеев - эндоназальный электрофорез ипратропия бромидом [115].

При комбинированных аллергиях верхних и нижних дыхательных путей Г.А.Гаджимирзаев и соавт. успешно применяли антигистаминную и антиоксидантную терапию с включением в ее состав эндоназального электрофореза с 2%-ным раствором хлористого кальция [74].

Лекарственный электрофорез эффективен в комплексной терапии заболеваний, вызванных патологической грибковой микрофлорой.

В.В.Кирьяновой и соавт. предложены: способ лечения микотических поражений бронхолегочной системы с использованием электрофореза 2%-ного раствора сернокислого цинка и 3%-ного раствора йодистого калия по четырехэлектродной методике [78], способ лечения онихомикозов электрофорезом 2% раствора сернокислой меди и 5% раствора тиосульфата натрия в чередовании через день с аппликациями лечебной грязи из месторождения «Сестрорецкий разлив», прошедшей термообработку [76], способ лечения дисбактериоза кишечника с повышенной пролиферацией грибов рода *Candida* – дополнением медикаментозной терапии электрофорезом 2%-ного раствора сульфата цинка и 3%-ного раствора тиосульфата натрия по 3-электродной методике [58, 77], способ лечения кандидозного вульвагинита, включающий в физиолечение биполярный электрофорез 2%-ного раствора сернокислого цинка и 0,001%-ного раствора продигиозана [80].

А.Н.Мумин и А.В.Волотовская использовали электрофорез куриозина при местном лечении трофических язв [71].

В исследовании Борисовой Н.А. и соавт. Отмечается эффективность эндоназального электрофореза с танаканом при лечении ранних форм сосудистых заболеваний мозга [116].

В.М.Боголюбов и В.Д.Сидоров использовали в реабилитации больных ревматоидным артритом электрофорез с использованием растворов кислоты ацетилсалициловой (2,5%) с катода и новокаина (0,25 - 5%), лидокаина (1-2%) с анода. При дегенеративных изменениях в суставах назначали электрофорез с анода гиалуронидазы, лидазы, ронидазы. Авторы отмечают, что при проведении процедуры в подлежащих тканях активируются системы регуляции локального кровотока, повышается содержание биологически активных веществ (брадикинин, калликреин, простагландины) и вазоактивных медиаторов (ацетил холин, гистамин), вызывающих активацию факторов расслабления сосудов. В результате происходят расширение просвета сосудов кожи и ее гиперемия, в генезе которой существенную роль играет также местное раздражающее действие на нервные волокна продуктов электролиза, изменяющих ионный баланс тканей. Расширение капилляров и повышение проницаемости их стенок вследствие местных нейрогуморальных процессов возникают не только в месте приложения электродов, но и в глубоко расположенных тканях. Наряду с усилением крово- и лимфообращения, повышением резорбционной способности тканей ослабляется мышечный тонус, усиливается выделительная функция кожи и уменьшается отек в очаге воспаления. Кроме того, снижается компрессия болевых проводников, вследствие электроосмоса более выраженная под анодом [34].

В комплексной терапии артроза височно-нижнечелюстного рекомендуется электрофорез раствора новокаина и последующий фонофорез кортизона [64].

И.М.Самойловой и соавт. разработан комплекс восстановительной терапии для пациентов с умеренным и низким риском развития повторного

инсульта в периоде остаточных явлений острого нарушения мозгового кровообращения с учетом основных патогенетических механизмов заболевания. Для коррекции липидного обмена в базовый комплекс, включающий бальнеопелоидотерапию, массаж и лечебную физкультуру, добавлялся электрофорез 1% никотиновой кислоты на область печени. Анализ результатов проведенного исследования показал, что электрофорез никотиновой кислоты потенцирует липидпонижающий и профибринолитический эффект бальнеопелоидотерапии, снижая тем самым риск возникновения повторных сосудистых катастроф [60].

Л.А.Комарова и соавт. использовали лекарственный электрофорез магния и тиосульфата натрия на область почек и мочевыводящих путей в комплексном консервативном лечении мочекаменной болезни [59].

О.В.Трунова успешно применяла электрофорез кальция в комплексной терапии хронического остеомиелита у детей [110].

Е.А.Сандаковой и И.В.Терещенко предложен способ лечения ановуляторного бесплодия: одновременно с проведением внутривенных вливаний тиосульфата натрия осуществляют 4-5 сеансов плазмафереза через день, ежедневные внутримышечные инъекции актовегина по 2 мл в количестве 25 и трансорбитальный электрофорез никотиновой кислоты - 10 процедур. Способ приводит к коррекции обменных процессов, сопутствующих ановуляции [81].

А.Д.Джафаровой установлена возможность использования 50% раствора димексида, вводимого трансканально с отрицательного полюса аппарата ГЭ-5-03 при силе тока 3 мА дважды по 15 минут для некротизации пульпы в зубах с непроходимыми и труднопроходимыми корневыми каналами, угнетения жизнедеятельности микроорганизмов в макро- и микроканалах, трансканально. После процедуры зуб закрывали временной повязкой, прокладка смачивалась 50% раствором димексида [48].

В диссертационном исследовании В.В.Протошак «Внутрипузырная фармакотерапия воспалительных, нейрогенных и неопластических заболеваний мочевого пузыря» и научных публикациях В.В.Протошак и соавт. приведены результаты физико-химического, экспериментального и клинического обоснования возможности проведения внутривполостного лекарственного электрофореза в лечении заболеваний мочевого пузыря. Показано, что применение растворов лекарственных веществ для внутрипузырных инстилляций основано на пассивной диффузии, обеспечивает малую проникающую способность и, как следствие, недостаточную патогенетическую обоснованность и клиническую эффективность. Исследованные лекарственные препараты имеют электрофоретическую активность, высокое проникновение в ткани стенки мочевого пузыря и обладают стабильностью в постоянном электрическом поле. Предварительное применение 10% раствора диметилсульфоксида оптимизирует условия проведения внутрипузырного электрофореза. Предложена система для внутривполостного лекарственного электрофореза, состоящая из одноразового внутрипузырного электрода-катетера и индивидуального наружного электрода-трусов, которая обеспечивает создание необходимых концентраций лекарственных веществ. Установлено, что оксибутинин, бупивакаин, ципрофлоксацин, митомицин, этопозид, карбоплатин, гемцитабин и цисплатин следует электрофоретировать с анода. Гепарин и гиалуронат натрия, гидроксизин и циметидин при электрофорезе необходимо вводить с внутрипузырно расположенного катода. Ввиду отсутствия устойчивости к постоянному электрическому току силой 15 мА и изменения стереохимической структуры молекулы использование доксорубицина для электрофоретического введения у больных с переходноклеточным раком мочевого пузыря нецелесообразно [97, 112].

Е.И.Балабан установлены новые эффекты при введении 2% раствора новокаина (прокаина) с помощью электрофореза на шейно-воротниковую

область: достоверное снижение биологического возраста, рассчитанного по методу В.П.Войтенко, на 9,56% и на 6,45% - по методу Л.М.Белозеровой, за счет снижения артериального давления на 7,2%, улучшения функций дыхания, повышения показателей статической балансировки на 54,2% и динамометрии кистей рук: правой – на 5,2% и левой – 12,9%; на фоне нормализации показателей перекисного окисления липидов, липидного профиля, а также значительном улучшении психоэмоционального состояния и когнитивных функций [33].

### **1.3. Применение гипертонических растворов натрия хлорида в медицине**

Гипертонические растворы натрия хлорида в течение многих лет применяются в медицине [68, 130, 173]:

- наружно: 3-5-10% раствор - в виде компрессов и примочек при лечении гнойных ран, при местном применении компрессы, смоченные гипертоническим раствором, в связи с его осмотическим влиянием способствуют отделению гноя из раны и оказывают также противомикробное действие; 1-2% раствор – для полосканий, промываний при заболеваниях верхних дыхательных путей;
- внутривенно (медленно) (10-20 мл 10% раствора) - при легочных, желудочных, кишечных кровотечениях, также для усиления мочеотделения (осмотический диурез);
- перорально (2-5% раствор внутрь и для промывания желудка) - при отравлении нитратом серебра для перевода его в нерастворимый и нетоксичный хлорид серебра;
- ректально - для очистительной клизмы (75-100 мл 5% раствора);
- интраамниально (20%-ный стерильный раствор) [4] – для искусственного прерывания беременности на 16-24 неделе [148, 159].

В обзоре А.Л.Калинина «Клинико-патогенетические аспекты действия гипертонических кристаллоидных и коллоидно-кристаллоидных растворов» представленные литературные данные о том, что использование гипертонических растворов натрия хлорида для лечения тяжелых стадий шока было впервые предложено в 1944 г. В экспериментах с применением радиоактивных микросфер при длительной гипотензии, вызванной травмой и кровотечением у собак с 50% кровопотерей было показано, что эффективный кровоток в почках и желудочно - кишечном тракте улучшался мгновенно и был более выраженным, когда в дополнение к 7.2% раствору хлорида натрия применялся 10% декстран 60. В настоящее время производятся гипертонически-гиперонкотические растворы: 6% декстран 60/70 в 7,5% растворе натрия хлорида и 10% гидроксиэтилкрахмал 200/0,5 в 7,2% растворе натрия хлорида [123], которым отдается предпочтение в использовании [174, 175].

В Российской Федерации компанией Фрезениус Каби, являющейся частью немецкого концерна Fresenius SE [138], зарегистрирован гипертонический изоонкотический раствор - плазмозамещающее средство ГиперХАЕС состава (в 1000 мл препарата):

Гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) 200/0,5	60 г
Натрия хлорид	72 г
Вода для инъекций	до 1000 мл
25% кислота хлористоводородная (для коррекции рН)	q.s.
Натрия гидроксид (для коррекции рН)	q.s.

Благодаря высокой осмолярности (2464 мосмоль/л) препарата ГиперХАЕС, жидкость (в основном из межклеточного пространства) быстро перемещается в кровеносные сосуды, в результате чего давление крови и объем

сердечного выброса быстро увеличиваются в зависимости от дозы и скорости инфузии препарата [138, 147].

Указанный гипертонический (7,5%) раствор хлорида натрия может применяться для преинфузии перед спинномозговой анестезией в целях предупреждения гипотонии, дополнительным преимуществом является возможность ограничения введения жидкости [165]. Его эффективность в коррекции критических состояний показана Л.А.Израелян, А.Ю.Лубниным [56], у хирургических больных - П.С.Жбанниковым и соавт. [61], G.P.Molter и соавт. [151], при сепсисе – Oliveira R.P. и соавт. [142].

В.В.Ломиворотовым и соавт. установлено, что применение раствора 7,2% NaCl/ГЭК 200/0,5 у пациентов с ишемической болезнью сердца приводит к достоверному снижению содержания внесосудистой воды лёгких после реваскуляризации миокарда, обеспечивая тем самым эффективную защиту оксигенирующей функции лёгких [41].

А.А.Гусевым и соавт. изучено влияние кристаллоидных и коллоидных инфузионных сред, в том числе 10% раствора хлорида натрия и гидроксиэтилкрахмала, на структуру эритроцитов человека в экспериментах *in vitro*. Проведен анализ морфологии эритроцитов капиллярной крови 10 практически здоровых лиц до и после ее инкубации с добавлением инфузионных растворов. Установлено, что гипертонический (10%) раствор хлорида натрия вызывал существенные изменения морфологии эритроцитов (уменьшение количества нормоцитов и увеличение количества эхиноцитов, деформированных и мишеневидных клеток) при добавлении его в кровь до концентраций NaCl 1,12-2,42%. Степень таких изменений возрастает с увеличением концентрации NaCl в крови. Гидроксиэтилкрахмал не оказывал значительного воздействия на морфологию эритроцитов. Наиболее близкая к контрольной морфометрическая характеристика эритроцитов сохранялась при введении в кровь гидроксиэтилкрахмала [38]. Полученные данные согласуются

с результатами исследования L. Shao по исследованию клинического применения гипертонического 7,2% раствора натрия хлорида в 6%-ном растворе гидроксиэтилированного крахмала [147].

Однако последними исследованиями FDA (Администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) установлен повышенный риск повреждения почек и смертности у пациентов, находящихся в критическом состоянии, обусловленный растворами гидроксиэтилкрахмала. Кроме того, исследование показало повышение риска кровотечений у пациентов, переносящих операцию на открытом сердце, ассоциированным с искусственным кровообращением. На упаковке инфузионных растворов, содержащих гидроксиэтилкрахмал, в разделе «Предупреждение и меры предосторожности» будет указано, что клиницисты не должны использовать раствор гидроксиэтилкрахмала у пациентов в критическом состоянии, в том числе при сепсисе [171].

В.П.Пановым и соавт. запатентован способ получения инфузионного препарата для экстренного восстановления и поддержания микроциркуляции крови [87]: физиологически приемлемую соль натрия растворяют в воде для инъекций в концентрации 5-10 г/100 мл, при температуре раствора 40-70°C постепенно добавляют при перемешивании коллоидное вещество полимерной природы до исчезновения твердой фазы полимера на поверхности раствора, раствор перемешивают в течение 30-60 мин, затем подвергают высокотемпературной обработке при 90-100°C в течение 15-30 мин, последовательно фильтруют через микро- и стерилизующие фильтры с диаметром пор 0,8 и/или 0,45 и затем 0,22 мкм соответственно при постепенном увеличении давления от 0,5 до 3,0 атм и фасуют. Изобретение обеспечивает получение свободного от микропримесей стабильного при хранении и эффективного при использовании гипертонического коллоидного раствора соли натрия 5-10% [87].

Производственное медицинское фармацевтическое предприятие ОАО "Фирма Медполимер" (г.Санкт-Петербург) производит инфузионный раствор (плазмозамещающее средство) «Гемостабил», состоящий из состоящего из 7,5 % раствора натрия хлорида и 10 % раствора реополиглюкина:

Декстрана 40000 - 10 г

Натрия хлорида - 7,5 г

Воды для инъекций до 100 мл.

Гемостабил — комплексный препарат, представляющий собой гипертонический раствор. Под действием гипертонического компонента (высокая концентрация хлорида натрия, осмолярность 2567 мОсм) вода, преимущественно из интерстициального пространства быстро перемещается в сосудистое русло, увеличивая объем внутрисосудистой жидкости. Действие гипертонического солевого раствора непродолжительно в связи с элиминацией ионов натрия и хлора из сосудов. Декстран 40 в течение 3-4 часов удерживает жидкость в кровяном русле, поддерживает объем циркулирующей крови, оказывая, таким образом, гемодинамические действие. Максимальное влияние на объем циркулирующей крови является суммарным эффектом гипертонического раствора и декстрана 40 [72, 122].

Таким образом, в настоящее время имеются гипертонические плазмозамещающие гидроколлоидные инфузионные растворы натрия хлорида и гидроксипропилкрахмала или декстрана промышленного производства, имеющие большой опыт применения в медицинской практике [70, 145, 146, 164], которые снижают потребность в экстреморальном инфузионном растворе натрия хлорида 10%, однако не заменяют его при местном применении.

Для местного лечения гнойных ран в настоящее время широко используется 10% раствор натрия хлорида [27]: при ранах со скудным гнойным отделяемым для усиления оттока гноя из раны в виде влажных повязок, для пропитки марлевого тампона при дренаже ран. Гипертонический раствор

натрия хлорида за счет повышения осмотического давления способствует усилению оттока жидкости из раны [128, 137].

В.И.Кобылянским запатентован эффективный способ лечения воспалительных заболеваний верхних челюстных пазух, заключающийся в том, что для промывания через катетер используют раствор хлорида натрия гипертонический с концентрацией не ниже 6% [83].

А.Г.Рудаковым предложено местное применение в хирургии противовоспалительного средства, состоящего из 80%-ного раствора димексида, 10%-ного гипертонического раствора натрия хлорида и 70% спирта [82].

В исследовании, выполненном в ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России, обобщен опыт «сухого» способа ведения пуповинного остатка у новорожденных, рекомендуемого ВОЗ. Авторами рекомендуется при появлении гнойного отделяемого обрабатывать пупочную ранку 3% раствором перекиси водорода, затем 5% раствором калия перманганата или водным раствором анилиновых красителей (1-2% водным раствором бриллиантового зеленого, 10% водным раствором метиленовой сини), после чего наложить повязку с 5 - 10% гипертоническим раствором натрия хлорида [100].

Перспективным направлением в совершенствовании лекарственных форм натрия хлорида для местного применения с высокой осмотической активностью является создание гелей. Так, компания Mölnlycke Health Care выпускает гель Hypergel, представляющий собой 20 % раствор хлорида натрия в виде геля с ксантановой камедью. Гель Hypergel® эффективно очищает рану от сухих некротических масс, создавая благоприятные условия для ее заживления. Mölnlycke Health Care производит также повязку Mesalt, предназначенную для лечения ран с обильными выделениями,

инфицированных ран в стадии воспаления с выделениями и глубоких ран, таких как пролежни и хирургические раны. Повязка Mesalt изготовлена из абсорбирующего, нетканого материала вискоза/полиэстер, насыщенного хлоридом натрия. Раневое отделяемое вызывает высвобождение хлорида натрия из повязки. Повязка Mesalt эффективно стимулирует очищение раны в фазе воспаления путем абсорбции экссудата, бактериального содержимого и некротических масс, способствуя естественному процессу заживления раны [172].

Гипертонические стерильные растворы натрия хлорида используются также интраамнеально в акушерской практике [4, 133].

В зарубежной практике широко используются гипертонические 3%, 6%, 7%, 10%-ные растворы натрия хлорида для ингаляций [152, 166].

Производится 5% раствор натрия хлорида в виде глазных капель для временного снятия отека роговицы, однако данная лекарственная форма содержит в своем составе дополнительно антисептические средства - кислоту борную и натрия борат, консерванты метилпарабен и пропилпарабен, а также компоненты, регулирующие вязкость пропиленгликоль и гипромеллозу [173].

При местном и наружном применении гипертонических растворов натрия хлорида следует учитывать опасность всасывания препарата в кровь. Так, К.В.Шевченко и З.Д.Давыдова приводят случай гиперосмолярной комы со смертельным исходом после клизменного введения гипертонического раствора хлорида натрия [114]. Л.Боррас и соавт. описывают случай смертельной интоксикации натрием из-за ошибочного использования 2,5 л гипертонического раствора натрия хлорида 20% при интерстициальном лаваже после резекции кишечника. У пациента наблюдали потерю сознания, метаболический ацидоз, а также гипернатриемию 193 ммоль/л. Пациент скончался через 15 ч после хирургического вмешательства. Патолого-анатомическое исследование выявило отек головного мозга и легких,

периферический гепатонекроз, присутствие фибриновых тромбов в легких, желудке, печени и почках [55]. Указанные факты необходимо учитывать при использовании гипертонических растворов натрия хлорида.

#### **1.4. Полимерная упаковка в технологии получения инфузионных и других стерильных растворов**

В настоящее время стерильные растворы аптечного изготовления и большая часть инфузионных и других стерильных растворов промышленного производства выпускается в стеклянных флаконах. Однако все большее количество производителей переходит на выпуск инфузионных растворов в полимерных контейнерах. Предприятия-производители инфузионных растворов уделяют большое внимание использованию современной упаковки [109] и регламентации ее технологии получения и качества [18].

При использовании стеклянной тары инфузионных растворов возникают следующие проблемы [47, 89, 121]:

- при внутривенном введении лекарственного средства больному по мере расходования раствора в бутылке над жидкостью образуется пространство с пониженным давлением (как правило, это происходит при расходовании половины объема раствора), при этом инфузия замедляется, а затем прекращается. Для устранения данного недостатка в бутылку с раствором приходится вводить длинную дополнительную иглу для сообщения пространства с пониженным давлением с атмосферой и ликвидации таким образом разрежения. При этом требуется применение дополнительных устройств, предотвращающих попадание во флакон нестерильного окружающего воздуха, что зачастую является весьма затруднительным;
- при изготовлении бутылок для инфузионных растворов используют специальное стекло узкоцелевого назначения, причем несоблюдение количественного и качественного содержания компонентов состава стекла

может привести в дальнейшем к вымыванию в раствор нежелательных примесей при стерилизации емкостей и их хранении;

- стеклянная бутылка объемом 400 мл, изготовленная в соответствии с ГОСТ 10782-85 «Бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов. Технические условия» [8], имеет примерно такой же вес, что и раствор, заполняющий эту емкость, таким образом, общий вес упаковки практически удваивается, что вызывает значительные трудности при использовании ее не только в больничных условиях, но и при транспортировке, причем как заполненной раствором тары, так и опорожненной. В результате стоимость продукции возрастает;
- стекло является хрупким материалом, легко бьется. Это значительно усложняет применение инфузионных растворов в стеклянной упаковке, особенно при оказании неотложной помощи, а также в операционных и реанимационных отделениях;
- в настоящее время допускается только одноразовое использование стеклянной упаковки, при этом утилизация стекла весьма затруднительна [121].

В настоящее время более удобной заменой стеклянной упаковке является упаковка из полимерных материалов, выполненная преимущественно из поливинилхлорида или полипропилена, которая обладает целым рядом преимуществ перед стеклянными флаконами, что определяет ее лидерство на мировом рынке [36, 170]:

- высокопрочная, эластичная и лёгкая полимерная упаковка делает возможным применение растворов при оказании экстренной медицинской помощи в различных, порой сложных экстремальных условиях. Полимерный пакет в отличие от стеклянного флакона не бьётся, что снижает риск травмирования пациентов и медперсонала;
- снижается вероятность контактного загрязнения при проведении внутривенного вливания инфузионного раствора;

- исключаются смертельные исходы, вызываемые воздушной эмболией, а также попадание в упаковку с раствором нестерильного атмосферного воздуха;
- отсутствует опасность возникновения микротрещин, нарушающих герметичность упаковки и, как следствие, ведущих к потерям дорогостоящих лекарств;
- удобство при хранении;
- использованные пакеты, изготовленные, в частности, из поливинилхлорида или полипропилена, поддаются вторичной переработке. Кроме того, при утилизации и хранении отработанные пакеты занимают объем на 90% меньший, чем заполненные, при этом сортировка материалов не требуется. Однако следует учитывать, что некоторые пластмассы не могут быть переработаны и поэтому сжигаются. Сжигание упаковки из поливинилхлорида является спорным, поскольку, если горение происходит не полностью, это вызывает потенциальное увеличение уровня диоксина в окружающей среде [176];
- раствор в полимерной упаковке защищён от фальсификации, поскольку заводская маркировка наносится непосредственно на саму полимерную пленку, что является дополнительной гарантией качества;
- значительное уменьшение веса и объёма упаковки по сравнению со стеклянными флаконами позволяет серьёзно сэкономить средства на транспортировке и складировании [156];
- простота и удобство при использовании, в том числе при захвате рукой, добавлении лекарственных средств, возможность проводить инфузию за счет сдавливания пакета телом больного (при оказании скорой помощи, а также медицине катастроф). Упрощается размещение пакета рядом с больным, а также присоединение системы переливания и т.д. [89, 121, 134].

Фармакоэкономическими исследованиями R.Tarricone и соавт. установлена целесообразность использования для интенсивной терапии

инфузионных растворов в полимерной упаковке по сравнению с флаконами стеклянными [170].

ВНИИ медицинских полимеров, Центральным НИИ гематологии и переливания крови, Курганским комбинатом медицинских препаратов и изделий «Синтез» разработан полимерный контейнер для крови и инфузионных растворов, состоящий из полимерной эластичной пленки. Отличительной особенностью конструкции является то, что в трубке для отвода крови с целью обеспечения герметичности запирающее приспособление дополнительно снабжено расположенной на трубке втулкой, внутренняя поверхность которой выполнена сужающейся по направлению к трубчатому элементу, при этом втулка расположена так, что суженная часть внутренней поверхности расположена у трубчатого элемента, а хвостовик выполнен по форме усеченного конуса, большее основание которого не превышает внутреннего диаметра трубчатого элемента [75].

Существенными преимуществами обладает производство инфузионных растворов по технологии bottelpack®. В этом производстве используется всего один вид сырья – гранулы полиэтилена или полипропилена. Отходы материалов могут быть вновь использованы в производстве. Для этого производства характерна высокая надежность процесса, низкий риск микробной контаминации и загрязнения механическими частицами, поскольку флакон состоит всего из трех частей: изготовленной и запаянной бутылки, полимерного колпачка и встроенной в колпачок термостойкой полимерной мембраны. По мнению А.Е.Булатова, О.Е.Трофимовой, в настоящее время данная упаковка является наиболее экономичной, а производство – полностью автоматизированным [36].

Е.В.Макушенко и соавт. запатентован полимерный контейнер для инфузионных растворов из полимерной пленки или поливинилхлорида медицинского назначения, содержащий 2 резервуара и 2 трубки, одна из

которых является наливной и предназначена для наполнения резервуара инфузионным раствором, а вторая – выполнена инъекционной и выходной ее конец последовательно соединен с капельницей, регулятором скорости подачи потока раствора и инъекционным узлом. Контейнер может быть дополнительно упакован и может быть использован в полевых условиях [90].

Однако следует учитывать, что в процессе хранения инфузионных растворов, разлитых в мягкие или жесткие полимерные контейнеры, в результате экстракции возможно выделение в раствор веществ, входящих в состав полимерных композиций в качестве стабилизаторов химической стойкости, пластификаторов, а также разнообразных примесных соединений [149, 157]. Эти экстрагируемые раствором химические соединения, учитывая большой объем переливаемых инфузионных средств, могут вызвать нежелательные реакции организма, в частности гемолиз эритроцитов крови человека.

Чтобы обеспечить безопасность инфузионных препаратов, полимерная упаковка проходит токсикологический контроль [11, 12, 49]. Кроме того, некоторые лекарственные субстанции могут сорбироваться из инъекционных растворов полимерным материалом упаковки [168], например, инсулин [143], диазепам [152], левотироксин натрия [161], кальция левофолинат [150].

В то же время в исследовании С.Eiden и соавт. установлена стабильность оксалиплатина в 5% растворе глюкозы в упаковках из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена [158]. Р.Andre и соавт. для упаковки растворов оксалиплатина 0,7 мг / мл в 5%-ном растворе глюкозы предложены светонепроницаемые полиолефиновые контейнеры [162]. Инфузионные растворы дилтиазема гидрохлорида в 5%-ном растворе глюкозы, экстенпорально приготовленные для внутривенных вливаний, могут храниться в полиолефиновых контейнерах в течение 30 суток [153]. Экстенпорально приготовленные растворы для внутривенных вливаний аденозина 50 -, 100 - и

220-мг/мл в 50 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида или 5%-ного раствора глюкозы были стабильны в течение по крайней мере 14 дней при хранении в поливинилхлоридных пакетах без признаков сорбции или деструкции [160].

При хранении глазных капель состава: рибофлавин 0,002 г, калия йодид 0,2, глюкоза 0,2 комплексон Ш 0,003, воды – до 10 мл, изготовленных на Каунасском заводе эндокринных препаратов в тубик-капельницах из полиэтилена низкой плотности (ТУ 64-3-95-75), при температуре 30 °С наблюдалось существенное увеличение концентрации лекарственных веществ как результат проницаемости растворителя через стенку упаковки [31].

О.В.Свинцова и соавт. разработали полимерную поливинилхлоридную композицию для изготовления контейнеров для инфузионных растворов. В качестве прототипа был рассмотрен состав композиции для поливинилхлоридных контейнеров для инфузионных растворов (ТУ 6-05-1533-85 «Пластикат гранулированный медицинский, марка ПМ-1/42», 1999) состава, масс.ч.:

Поливинилхлорид	– 100
Диоктилфталат	- 54
Эпоксидированное растительное масло	– 3
Кальция стеарат	- 0,8
Цинка стеарат	- 0,2

Предлагаемая авторами композиция содержит поливинилхлорид, диоктилфталат, эпоксидированное растительное масло, стеарат кальция, стеарат цинка и дополнительно - ионол (антиоксидант). Данный состав обладает высокой термостабильностью (допускает стерилизацию паром под давлением при 120 °С и обеспечивает стабильность характеристик инфузионных растворов при получении и хранении [79].

С.Я.Ланиной, Н.М.Страховой и соавт. исследована миграция диоктилфталата из поливинилхлоридных контейнеров «Гемакон»,

изготовленных из ПВХ-пластификата медицинского назначения марки ПМ-1/42 в различные по составу среды – кровь, плазму, эритроцитарную массу, консерванты «Глюгидир», «Цитроглюкофосфат», «Эритронаф», инфузионные растворы «Трисоль», «Ацесоль», «Дисоль», «Хлосоль», изотонический раствор натрия хлорида. Наибольшее количество пластификатора переходит из материала контейнера в плазму вследствие его высокого сродства с белком плазмы, особенно с липопротеином. Концентрация пластификатора в изученных консервантах и инфузионных растворах независимо от их состава даже после длительного хранения в 100 раз и более меньше, чем в крови, плазме, эритроцитарной массе [57].

Следует отметить, что проблема диффузии токсичных веществ из таро-укупорочных материалов актуальна и для флаконов стеклянных, укупоренных резиновыми пробками. Так, Н.А.Жовнер и соавт в описании патента приводят состав пробок для укупорки флаконов с инфузионными растворами, характеризующийся снижением токсичности композиции, повышении герметичности и долговечности. Композиция содержит, мас.ч.: пищевой бутадиен-нитрильный каучук - 100, смола поливинилхлоридная - 40-70, белая сажа - 10-20, наполнитель - мел, литопон, каолин или тальк - 20-60, пластификатор - диоктилфталат, дибутилфталат, дибутилсебацинат - 20-40, белила цинковые - 1-2, кислота стеариновая - 0,5-2,5, сера - 1-2, тиурам Д - 0,25-0,45, тиазол-2МБТ - 0,15-0,25, дифенилгуанидин - 0,15-0,25 [84].

Е.В.Макушенко и соавт. предложено устройство комплекса для изготовления инфузионных растворов в полимерных контейнерах, которое может быть использовано в аптеках, в т. ч. в полевых условиях, состоящее из реактора, насоса, системы стерилизующей фильтрации, устройства для розлива и компрессорной установки [86]. Теми же авторами запатентована конструкция лаборатории для изготовления и контроля качества инфузионных

растворов в полимерных контейнерах для работы в полевых условиях, содержащая модули лаборатории и склада [88].

В исследовании Т.И.Давиденко и соавт. показана стабильность полипропилена ГОСТ 26996, марка 21 060-16, использованного для получения одноразовых шприцев, при облучении ускоренными электронами (доза 25 кГр) и при  $\gamma$ -облучении [113], что подтверждает его перспективность как материала для фармацевтической упаковки.

Весьма актуальной является проблема упаковки инфузионных растворов светочувствительных лекарственных веществ в полимерные контейнеры. Так, при обработке УФ-излучением (365 нм) инфузионного раствора Temsirolimus (100 мг/л) в полипропиленовых контейнерах половина лекарственного вещества была потеряна после 45 мин. [163].

Предложены двойные упаковочные материалы для инфузионных растворов, включающие первичную упаковку – пакет из полипропилена и вторичную упаковку в материал, содержащий алюминиевую фольгу, что обеспечивает защиту от света и стабильность, устойчивость к повреждению при хранении, что особенно ценно, например, при хранении контрастных диагностических средств [155].

Однако, несмотря на преимущества полимерной упаковки, М.М.Губин называет «причины простоя производств инфузионных растворов в пластике: ... высокая стоимость упаковки, которая складывается из необходимости покупки всех материалов на Западе и 100% предоплаты поставок, плюс уплата таможенных платежей и НДС. Вторая, не менее важная, причина – отсутствие специалистов, которые были бы в состоянии обеспечить бесперебойную работу всего сложнейшего комплекса поставленного оборудования» [121].

### **Заключение по обзору литературы.**

Анализ литературы показал актуальность проведения исследований по переводу часто повторяющихся прописей, изготавливаемых в производственных аптеках для нужд медицинских организаций, в промышленное производство.

Показано широкое использование электрофореза для введения лекарственных веществ в форме растворов в различных областях современной медицины.

Приведены литературные данные по применению гипертонических растворов натрия хлорида, и обоснована востребованность практическим здравоохранением 10%-ного стерильного раствора натрия хлорида для наружного применения.

Показана перспективность полипропиленовой упаковки в производстве инфузионных растворов и рассмотрены направления ее совершенствования.

## ГЛАВА 2. Объекты и методики исследования

### 2.1. Объекты исследования

При проведении исследований использовались субстанции и вспомогательные вещества, соответствовавшие по качественным показателям и количественному содержанию требованиям НД (ГФ СССР X и XI изд. доп., XII, отдельных фармакопейных статей, ГОСТ, ОСТ, ТУ, НД зарубежных производителей, зарегистрированных в Российской Федерации).

#### 2.1.1. Субстанции

- **Глюкоза** НД 42-12005-8 Каргилл Иберика С.Л., Испания (для инъекций). Белый кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте этиловом 96%.
- **Калия йодид** ЛС-002479-160311 ЗАО «Производственная фармацевтическая компания, Обновление», Россия. Бесцветные или белые кубические кристаллы или белый микрокристаллический порошок без запаха или с легким специфическим запахом. Во влажном воздухе сыреет. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96%, легко растворим в глицерине.
- **Кислота аскорбиновая** ФС 42018-07; ЛРС-001570/08-140308 Норсист Джeneral Фармасьютикал Фэктори, Китай. Белый или почти белый кристаллический порошок или кристаллы. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96%, практически не растворим в хлороформе.
- **Меди сульфат** ГФ X, ст. 191 ОАО «Химический завод им. Л.Я.Карпова» Синие кристаллы или синий кристаллический порошок, без запаха, металлического вкуса. Медленно выветривается на воздухе. Легко растворим в воде, очень легко – в кипящей воде, практически нерастворим в 95% спирте.
- **Натрия бромид** ГФ X, ст. 425. Белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса, гигроскопичен. Растворим в 1,5 ч. воды и 10 ч. спирта.

- **Натрия хлорид** ЛСР-007720/09-011009 ОАО «Тюменский химико-фармацевтический завод», Россия. Белые кубические кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса. Легко растворим в воде, практически не растворим в спирте 96%.
- **Прокаина гидрохлорид** ФС 42-0265-07; ЛС-000007-310810 Хубей Максфарм Индастриз Ко., Лтд, Китай. Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96%, мало растворим в хлороформе.
- **Цинка сульфат** ЛСР- 000630/10-030210 160311 ЗАО «Производственная фармацевтическая компания, Обновление», Россия. Белый кристаллический порошок или бесцветные прозрачные кристаллы порошок без запаха. На воздухе выветривается. Очень легко растворим в воде, практически не растворим в спирте 96%.

### **2.1.2. Вспомогательные вещества**

Кислота хлористоводородная ГФ Х, с. 54.

## **2.2. Методики исследования**

### **2.2.1. Методики изучения технологических свойств порошков**

Технологические свойства порошков определяли по сыпучести и насыпной массе при свободной засыпке.

Оценку *сыпучести* лекарственных порошков определяли по скорости высыпания (100,0 г) из металлической воронки прибора для определения сыпучести на вибрационном устройстве модели ВП-12А (ЖЗТО). Время опорожнения воронки рассчитывали как среднее из 5 измерений.

**Насыпную массу при свободной засыпке**  $P_{св}$  определяли как массу единицы объема свободно засыпанного порошкообразного материала:

$$P_{св} = m/v,$$

где  $m$  – масса порошкообразного материала, занимающего объем  $v$ .

Для определения  $P_{св}$  емкости известного объема заполняли малыми порциями порошкообразного материала при легком постукивании заполняемого цилиндра и взвешивали.

### **2.2.2. Методики контроля качества растворов**

- **Прозрачность** раствора определяли по ОФС 42-0051-06, ГФ XII, ч.1, с. 98.
- **Цветность** раствора (степень окраски жидкостей) определяли по ОФС 42-0050-07, ГФ XII, ч.1, с. 93.
- **pH** растворов определяли потенциометрически по ГФ XII, ч. 1, с.85.
- Контроль растворов на **механические включения** проводили согласно требований РД 42-501-98 «Инструкция по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств».

### **2.2.3. Изучение химико-токсикологических свойств контейнеров полипропиленовых для инфузионных растворов**

Химико-токсикологические свойства контейнеров полипропиленовых для инфузионных растворов изучали на базе Испытательного лабораторного центра ФГУ НИИ Физико-химической медицины Росздрава (заключение № 3788.008 от 6 октября 2008 г.). согласно методикам, регламентированным ГОСТ Р 50855-96 «Контейнеры для крови и ее компонентов. Требования химической и биологической безопасности и методы испытаний» [9], ГОСТ Р 51148-98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность» [10], ГН 2.3.3972-00 «ПДК химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами» [17], МР 1849-78 «Методические рекомендации по определению формальдегида в водных вытяжках и модельных средах» [19], МУ 1.1.037-95 «Биотестирование продукции из полимерных и других материалов» [20].

Работы по приготовлению вытяжек из контейнеров выполняли с соблюдением требований асептики. Для проведения санитарно-химических и токсикологических испытаний стерильные контейнеры извлекали из герметичной упаковки и заполняли водой для инъекций, равномерно распределяя ее по всему изделию. Заполненные водой контейнеры вместе с контрольными растворами помещали в стерилизатор, где они подвергались одному циклу стерилизационного воздействия. Затем контейнеры выдерживали в термостате при температуре  $(70 \pm 2)$  °С в горизонтальном положении в течение 24 ч. В качестве контрольного раствора использовали воду, помещенную в колбу со шлифом, которая термостатировалась в тех же условиях. По истечении указанного срока контейнеры и контрольный раствор извлекали из термостата и охлаждали до комнатной температуры.

Приготовление вытяжек для контроля на апирогенность проводили аналогично, используя в качестве экстрагента 0,9%-ный раствор хлорида натрия для инъекций [9].

**2.2.3.1. Определение в вытяжке восстановительных примесей (окисляемых веществ) [9].** 20 мл исследуемой вытяжки переносили пипеткой в коническую колбу вместимостью 250 мл, снабженную притертой пробкой, прибавляли 20 мл раствора марганцовокислого калия (0,002 н.) и 1 мл серной кислоты (3 н.), закрывали колбу пробкой, осторожно перемешивали содержимое колбы и оставляли стоять на 15 мин. По истечении указанного срока прибавляли 0,1 г йодистого калия и выделившийся йод титровали раствором серноватистокислового натрия (0,02 н.) до светло-желтого цвета. Затем добавляли 0,5 мл раствора крахмала (0,5%) и продолжали титровать до обесцвечивания раствора. Титрование контрольного раствора (20 мл) проводили в тех же условиях. Определение проводили не менее чем в двух параллельных пробах (из одной и той же вытяжки или контрольного раствора). Расхождение между параллельными пробами не должно превышать 0,05 мл 0,02 н. раствора серноватистокислового натрия.

Количество восстановительных примесей выражали в объеме 0,02 н. раствора серноватистокислового натрия, затраченного на их определение, мл, и рассчитывали по формуле:

$$\Delta V = V_{\text{к}} - V_{\text{в}}, \text{ где}$$

$V_{\text{к}}$  - объем 0,02 н. раствора серноватистокислового натрия, израсходованного на титрование контрольного раствора, мл;

$V_{\text{в}}$  - объем 0,02 н. раствора серноватистокислового натрия, израсходованного на титрование вытяжки, мл.

Результат определения (с доверительной вероятностью 0,95) считается приемлемым, если расхождение между значениями не превышает 0,05 мл, и расхождение между значениями также не превышает 0,05 мл.

За результат испытаний принимали среднее арифметическое двух приемлемых результатов определения.

**2.2.3.2. Определение изменения величины рН вытяжки [9].** Испытуемую вытяжку и контрольный раствор помещали в стеклянный стакан и измеряли величину рН вытяжки и контрольного раствора. Изменение величины рН -  $\Delta \text{pH}$  - рассчитывали по формуле:

$$\Delta \text{pH} = (\text{pH})_{\text{в}} - (\text{pH})_{\text{к}},$$

где  $(\text{pH})_{\text{в}}$  - рН вытяжки;

$(\text{pH})_{\text{к}}$  - рН контрольного раствора.

$\Delta \text{pH}$  вытяжки рассчитывали как среднее арифметическое трех параллельных определений (с доверительной вероятностью 0,95), которые считали приемлемыми, если расхождение между наибольшим и наименьшим результатами определений не превышало 0,05 ед. рН.

$\Delta \text{pH}$  контрольного раствора рассчитывали как среднее арифметическое двух параллельных определений (с доверительной вероятностью 0,95), которые

считались приемлемыми, если расхождение между ними не превышало 0,02 ед. рН.

#### **2.2.3.3. Определение ультрафиолетового поглощения вытяжки [9].**

Ультрафиолетовое поглощение позволяет оценить суммарное количество мигрирующих из контейнеров веществ, поглощающих в области длин волн от 230 до 360 нм. Снимали спектр поглощения водной вытяжки из контейнера в диапазоне длин волн 230-360 нм. В качестве раствора сравнения использовали контрольный раствор. Определяли максимальное значение оптической плотности в измеряемом диапазоне длин волн. Значение оптической плотности рассчитывали как среднее арифметическое двух параллельных определений (с доверительной вероятностью 0,95), которые считались приемлемыми, если расхождение между ними не превышало 0,02 ед. оптической плотности.

**2.2.3.4. Определение содержания тяжелых металлов** проводили с помощью атомно-абсорбционного метода анализа.

**2.2.3.5. Определение стерильности контейнеров** проводили методом прямого посева в тиогликолевую среду [9].

**2.2.3.6. Определение индекса токсичности** вытяжки контейнера осуществляли экспресс-методом согласно МУ 1.1.037-95 «Биотестирование продукции из полимерных и других материалов» [20] с применением клеточного тест-объекта – спермы крупного рогатого скота, замороженной в парах жидкого азота. Гранулы замороженной бычьей спермы получают на станциях искусственного осеменения и хранят в сосудах Дьюара, наполненных жидким азотом. В основе метода лежит исследование изменений зависимости двигательной активности сперматозоидов от времени под воздействием химических соединений, содержащихся в вытяжке из исследуемых образцов. Показатель подвижности,  $m=f(t)$  определен как:

$$m = d \cdot C_n \cdot \bar{V}, \text{ где}$$

$d$  - постоянный коэффициент,

$C_n$  - концентрация подвижных клеток,

$\bar{V}$  - средний модуль скорости клеток.

Оценка показателя подвижности осуществляется путем подсчета изменений интенсивности светового потока при движении сперматозоидов через оптический зонд.

Для проведения испытаний производится отбор образцов из партии изделий в количестве, обеспечивающем получение пробы не менее 30 г, но не менее 20 штук каждого наименования. Испытуемые изделия дробятся на куски максимальным сечением, не превышающим 20x20 мм. Отбирается навеска 30 г. При этом в пробе должны быть представлены кусочки всех материалов, используемых в изделии. Полученные образцы помещают в термостойкую колбу со шлифом емкостью 250 мл, заливают 100 мл дистиллированной воды и помещают на 24 часа в термостат с температурой  $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

Для определения индекса токсичности опытного раствора необходимо сравнить его с контрольной (модельной) глюкозо-цитратной средой (глюкоза - 4 г, цитрат натрия - 1 г, дистиллированная вода - 100 мл). Контрольная среда одновременно является разбавителем для оттаивания замороженной спермы. Опытным раствором является вытяжка из изделия, доведенная до изотонии сухими реактивами глюкозы и цитрата натрия (глюкоза - 4 г, цитрат натрия - 1 г, испытуемый раствор - 100 мл). Контрольный и опытный растворы по 0,4 мл помещают в пробирки с притертыми пробками и ставят в водяную баню при температуре  $(40 \pm 1,5)^\circ\text{C}$ . Контрольный и опытный растворы приготавливают заранее, за час до начала эксперимента.

Оттаивают замороженную сперму. Для этого дозируют в пробирки разбавитель согласно паспорту на сперму быка и ставят их в водный термостат при температуре  $(40 \pm 1,5)^\circ\text{C}$ . Охлажденным до температуры жидкого азота

анатомическим пинцетом извлекают из сосуда Дьюара гранулу спермы и быстро опускают в нагретый раствор. Не допускается оттаивать несколько гранул в одной пробирке. Сразу после размораживания содержимое пробирок с целью приготовления маточного раствора спермы сливают в пробирку и тщательно перемешивают.

Приготавливают рабочие образцы. В каждую пробирку контрольной и опытной серий помещают по 0,1 мл маточного раствора спермы.

Подготавливают пробы к исследованию. Каждый рабочий образец переносят в кювету. Кювету герметизируют, устанавливают в кюветодержатель и помещают в стенд для испытания вытяжек.

Для каждого образца вычисляют средневзвешенное значение времени подвижности  $t_{CP}$ ,

$$t_{CP} = \ln m_i \cdot \frac{\sum (m_i \cdot i)}{\sum m_i},$$

где  $m_i$  -  $i$ -е значение показателя подвижности,

$i$  - текущий номер оценки показателя подвижности.

Для контрольной и опытной выборок образцов вычисляют среднее арифметическое значение и среднеквадратичное отклонение, по которым в свою очередь вычисляют для каждой выборки коэффициент вариации  $C$ ,

$$C = \frac{\delta}{\bar{x}} \cdot 100\%, \quad \text{где}$$

$\delta$  – среднеквадратичное отклонение,

$\bar{x}$  - среднее арифметическое значение.

В случае получения значения коэффициента вариации более 15 % хотя бы для одной из выборок, эксперимент повторяю. Если значения коэффициентов

вариации для каждой из выборок меньше или равны 15 %, то результаты считают статистически значимыми. Затем вычисляют величину индекса токсичности  $I_t$ ,

$$I_t = \frac{\overline{t_{CP}^0}}{\overline{t_{CP}^k}} \cdot 100\%,$$

где

$\overline{t_{CP}^0}$  и  $\overline{t_{CP}^k}$  - средние арифметические значения средневзвешенного времени подвижности соответственно для опытной и контрольной выборок образцов.

Оценка результатов испытаний осуществляется путем сравнения полученных значений индексов токсичности для исследованных образцов и допустимого интервала индекса токсичности. Испытуемая партия изделий считается нетоксичной, если индекс токсичности соответствует 70-120 %.

**2.3.3.7. Определение острой токсичности вытяжки [9]** проводили на беспородных белых мышах-самцах массой 18-25 г по 8 животных в опытной и контрольной группах. Водные вытяжки в количестве 50 мл на 1 килограмм массы тела животных вводили однократно внутривентриально. Животным контрольной группы в том же объеме вводили воду для инъекций. Через 24 ч после введения вытяжек состояние животных оценивали по следующим тестам:

- масса тела в граммах - определяли до введения вытяжек и через сутки после введения, натошак;
- общее состояние животных: поведение, подвижность, состояние шерстного покрова - сразу после введения, через 4 и 24 ч после введения;
- макроскопическая оценка состояния внутренних органов и тканей на вскрытии;
- взвешивание внутренних органов: печени, почек, селезенки - определение коэффициентов массы внутренних органов делением массы органа в миллиграммах на массу тела в граммах.

**2.2.3.8. Определение раздражающего действия на кожу [9]** изучали на 16 белых крысах при ежедневном в течение 7 дней нанесении 1 мл вытяжки из контейнера или воды (контроль) на участок 2x2 см выстриженного бока. Каждый день до и после аппликации отмечали реакцию кожи на контакт с вытяжкой в соответствии с классификацией, приведенной в таблице 8 ГОСТ Р 50855-96 [9].

**2.2.3.9. Определение раздражающего действия на слизистую глаза [9]** проводили на 3 кроликах, которым в один глаз вносили вытяжку ежедневно в течение 5 дней с помощью пипетки по 1-2 капли. Состояние глаз контролировали через 1 и 24 ч, перед следующим воздействием. Реакцию учитывали в соответствии со шкалой, приведенной в таблице 10 ГОСТ Р 50855-96 [9].

**2.2.3.10. Изучение гемолитической активности вытяжки [9].** Гемолитическую активность вытяжки оценивали по 100%-ному гемолизу. В три пробирки помещали по 0,5 мл 10%-ной взвеси эритроцитов. К 0,5 мл 10%-ной взвеси эритроцитов в каждую пробирку прибавляли по 5 мл вытяжки из контейнера, в которую предварительно добавлен натрия хлорид. Смесь ставили в термостат на 1 ч при температуре  $(37 \pm 2)$  °С, затем центрифугировали в течение 20 мин. при 2000 об/мин. Все манипуляции по отношению к контрольной пробе (0,5 мл 10%-ной взвеси эритроцитов и 5 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида) и пробе с 100%-ным гемолизом (0,5 мл 10%-ной взвеси эритроцитов и 5 мл дистиллированной воды) проводили параллельно с опытными пробами. Надосадочную жидкость отделяли для проведения измерений оптической плотности.

Оптическую плотность опытной, контрольной пробы и пробы с 100%-ным гемолизом измеряли на фотоэлектроколориметре в кювете толщиной 1 см при длине волны 540 нм против воды. Расчет процента гемолиза проводили по формуле:

$$\text{Процент гемолиза} = \frac{E_{\text{оп}} - E_{\text{к}}}{E_{100}} \times 100 \times K, \text{ где}$$

- $E_{\text{оп}}$  - оптическая плотность опытной пробы;
- $E_{\text{к}}$  - оптическая плотность контрольной пробы;
- $E_{100}$  - оптическая плотность воды со взвесью эритроцитов - 100%-ный гемолиз;
- $K$  - поправочный коэффициент, учитывающий дополнительное разбавление дистиллированной водой при условии, что  $E_{100} > 1,0$ .

Испытуемое изделие свободно от гемолитически действующих веществ, если процент гемолиза во всех трех пробах менее двух.

**2.2.3.11. Определение пирогенности вытяжки из контейнера** проводили на кроликах согласно ОФС 42-0061-07; тест-доза составляла 10 мл вытяжки на 1 килограмм массы кролика.

**2.2.3.12. Определение формальдегида в вытяжках из контейнера** проводили методом тонкослойной хроматографии согласно МР 1849-78 «Методические рекомендации по определению формальдегида в водных вытяжках и модельных средах» [119].

#### **2.2.4. Методики контроля качества порошков для приготовления растворов для электрофореза**

Контроль качества лекарственных субстанций – порошков для приготовления растворов для электрофореза проводился в ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора (Казанский филиал) и в исследовательском отделе и отделе технического контроля ОАО «Татхимфармпрепараты» по методикам и на оборудовании согласно требованиям Фармакопейных статей ГФ XII и нормативной документации производителей [26, 44, 23, 25, 21, 22] (раздел 4.3).

## **2.2.5. Методики количественного определения субстанций в растворах для лекарственного электрофореза [69].**

### **2.2.5.1. Раствор калия йодида 5 %**

К 0,5 мл раствора прибавляли 3-5 капель разведенной уксусной кислоты, 2-3 капли раствора натрия эозината и титровали 0,1 М раствором серебра нитрата до ярко-розового окрашивания осадка. Содержание калия йодида в растворе рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{0,5}, \text{ где}$$

V – объем 0,1 М раствора серебра нитрата, пошедшего на титрование (мл);

K – коэффициент пересчета;

T – титр (0,0166 г/мл)

1,0 – масса навески (мл)

### **2.2.5.2. Раствор кислоты аскорбиновой 5 %**

К 0,5 мл раствора прибавляли 3-5 капель индикатора фенолфталеина и титровали 0,1 М раствором гидроксида натрия до розового окрашивания раствора. Содержание аскорбиновой кислоты в растворе рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{0,5}, \text{ где}$$

V – объем 0,1 М раствора гидроксида натрия, пошедшего на титрование (мл);

K – коэффициент пересчета;

T – титр (0,0176 г/мл)

0,5 – навеска (мл)

### **2.2.5.3. Раствор натрия бромида 5 %**

К 1 мл разведения (1:5) прибавляли 3-5 капель индикатора хромата калия и титровали 0,1 М раствором нитрата серебра до оранжево-желтого

окрашивания. Содержание натрия бромида в растворе рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 5 \cdot 100}{1,0}, \text{ где}$$

V – объем 0,1 М раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование (мл);

K – коэффициент пересчета;

T – титр (0,01029 г/мл )

1,0 – навеска (мл)

#### **2.2.5.4. Раствор новокаина 5 % (2%)**

К 0,5 мл раствора прибавляли 2-3 капли раствора бромфенолового синего и по каплям разведенную уксусную кислоту до получения зеленовато-желтого окрашивания. Титровали 0,1 М раствором серебра нитрата до сине-фиолетового окрашивания осадка. Содержание новокаина в растворе рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{0,5}, \text{ где}$$

V – объем 0,1 М раствора нитрата серебра, пошедшего на титрование (мл);

K – коэффициент пересчета;

T – титр (0,02728 г/мл )

0,5 (0,2) – навеска (мл)

#### **2.2.5.5. Раствор меди сульфата 1 %**

К 2 мл раствора прибавляли 1 мл воды, 0,5 мл разведенной серной кислоты, 0,5 г калия йодида и титровали 0,1 М раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания. Содержание меди сульфата в растворе рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{2,0}, \text{ где}$$

V – объем 0,1 М раствора тиосульфата натрия, пошедшего на титрование (мл);

К – коэффициент пересчета;

Т – титр (0,02497 г/мл )

1,0 – навеска (мл)

#### **2.2.5.6. Раствор цинка сульфата 3 %**

К 0,5 мл раствора прибавляли 5 мл аммиачного буферного раствора, 5-6 капель раствора кислотного хром темно- синего и титруют 0,05 М раствором Трилона Б до синего окрашивания. Содержание цинка сульфата в растворе рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{0,5}, \text{ где}$$

V – объем 0,05 М раствора Трилона Б, пошедшего на титрование (мл);

К – коэффициент пересчета;

Т – титр (0,01438 г/мл)

0,5 – навеска (мл)

#### **2.2.6. Определение количественного содержания натрия хлорида в растворах**

Количественное содержание натрия хлорида в растворах 10% стерильном для наружного применения и 0,9% инфузионном определяли аргентометрически по ФС 42-894-74 «Раствор натрия хлорида 10% для инъекций» и ГФ X, с. 442.

#### **2.2.7. Определение количественного содержания глюкозы в 5% растворе для инъекций**

Количественное содержание глюкозы в растворе 5% для инъекций определяли рефрактометрически по ГФ X, с. 336 и поляриметрически по ГФ XI, вып.1, с.30, ФСП 42-3042-07 «Глюкоза, раствор для внутривенного введения 50 мг/мл (ОАО «Дальхимфарм»).

### **2.2.8. Определение микробиологической чистоты лекарственных средств, стерильности и пирогенности растворов**

Микробиологическую чистоту сырья и готовых лекарственных форм изучали по методикам, описанным в ОФС 42-0067-07, ГФ XII, часть 1, с. 160.

Стерильность растворов изучали согласно требованиям ОФС 42-0068-07, ГФ XII, часть 1, с.150.

Пирогенность инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% изучали согласно ГФ XII, часть 1, с.125, ОФС 42-0061-07.

### **2.2.9. Изучение стабильности лекарственных средств**

Сроки годности лекарственных средств устанавливали в условиях естественного хранения по отраслевому стандарту ОСТ 42-2-72 «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности» [13] в упаковке, предусмотренной проектами соответствующих фармакопейных статей предприятия.

## **3. Статистическая обработка результатов исследований**

Статистическую обработку результатов химических экспериментов проводили по ГФ XI, вып.1., с. 199-220, рассчитывали:

$\bar{X}$  – среднее арифметическое выборки,

$s^2$  – дисперсию,

$s$  - стандартное отклонение,

$s_x$  – стандартное отклонение среднего результата,

доверительный интервал с доверительной вероятностью  $P = 95\%$ .

Статистическую обработку проводили с использованием  $t$  критерия Стьюдента.

### **Глава 3. Исследование современной номенклатуры лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций**

#### **3.1. Анализ данных закупок, размещенных в сети Интернет, на аптечное изготовление лекарственных форм для нужд медицинских организаций**

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» внес существенные изменения в деятельность производственных аптек, определив, что «не допускается изготовление аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации» и ограничив тем самым номенклатуру экстенпоральных лекарственных средств лекарственными формами, не выпускающимися промышленными фармацевтическими предприятиями [1]. В настоящее время номенклатура лекарственных форм, изготавливаемых в аптеке, претерпевает существенные изменения.

В связи с указанным нами проведено изучение современной номенклатуры лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках для нужд МО [101, 102, 103].

Объектами исследования являлись данные по закупкам лекарственных средств, изготовленных в аптеках для нужд медицинских организаций, размещенные в сети Интернет по состоянию на 2010 г. и 2011(декабрь) - 2012 (март) г.г. Исследование проводили методом контент-анализа в поисковой системе Яндекс по ключевым словам: «аптечное изготовление для нужд ЛПУ», «поставка экстенпоральных», «закуп экстенпоральных».

В результате исследования найдены 43 котировки, из них 31 – по состоянию на 2010 г. и 12 – на 2011 (декабрь ) - 2012 (март) г.г.

Установлено, что количество используемых лекарственных субстанций уменьшилось после выхода Федерального закона №61 «Об обращении лекарственных средств» [1] с 73 (2010 г.) до 46 (2011-2012 гг.).

Структура ассортимента аптечного изготовления по видам лекарственных форм представлена на рис.1 (2010 г.) и рис.2 (2011-2012 гг.).

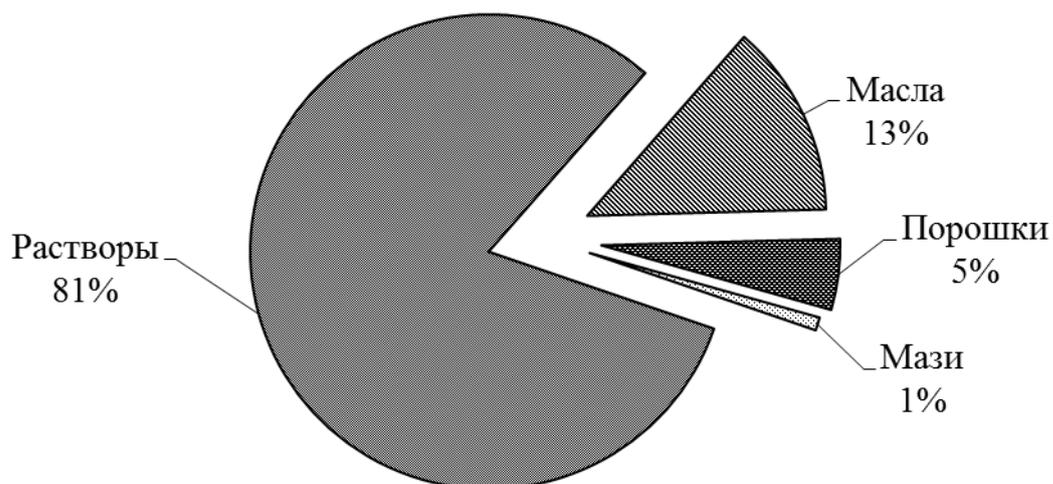


Рис.1. Структура ассортимента аптечного изготовления для МО по видам лекарственных форм (2010 г.)

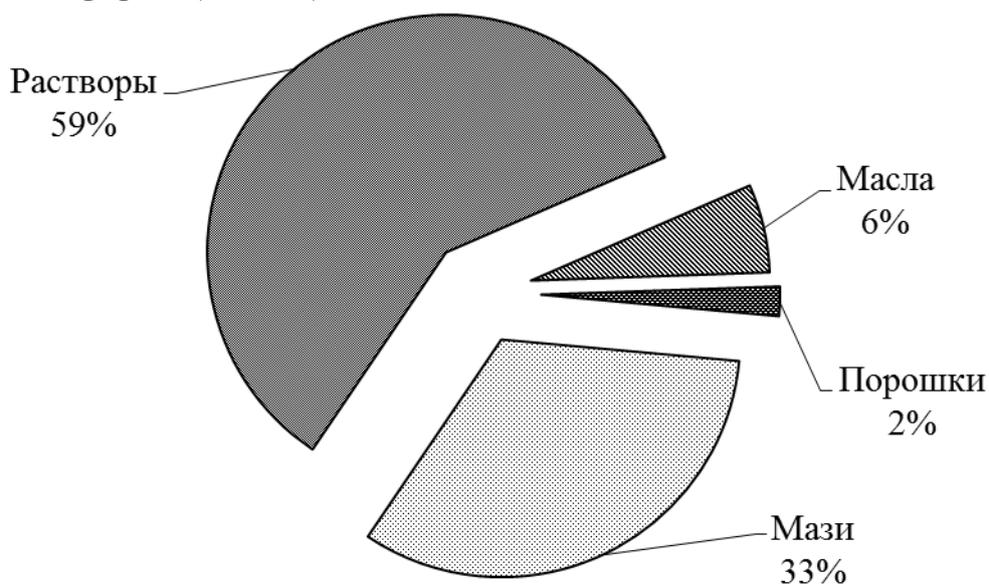


Рис.2. Структура ассортимента аптечного изготовления для МО по видам лекарственных форм (2011-2012 гг.).

Как следует из данных, представленных на рисунках 1 и 2, структура ассортимента экстерпоральных лекарственных форм изменилась: доля растворов уменьшилась с 81% до 59% (за счет сокращения аптечного изготовления инфузионных растворов), порошков – с 5% до 2%, масел – с 13% до 6%, и выросла доля мазей – с 1% до 33%.

Представляло интерес исследование ассортимента наиболее широко изготавливаемых в настоящее время экстерпоральных лекарственных форм с целью решения вопроса о возможности внедрения их в промышленное производство.

### **3.2. Перспективы перевода прописей порошков аптечного изготовления в промышленное производство**

В ассортименте порошков широко представлена глюкоза по 30 – 50 г для приема внутрь при исследовании «сахарной кривой».

Имеются также порошки для внутреннего применения для детей состава: димедрола 0,002 г; глюкозы 0.2 г.

Данные лекарственные формы могут быть освоены промышленными предприятиями: глюкоза – производиться как в виде дозированных порошков, так и в виде брикетов для растворения, а димедрол в детской дозировке – в таблетках.

В МО востребован недозированный порошок цинка окиси для наружного применения, который также может быть выпущен в виде готовой лекарственной формы (порошок для наружного применения – присыпка).

Лидером ассортимента порошков является калия перманганат в фасовке преимущественно по 0,01 г для СПИД-укладки – для приготовления раствора, использующегося с целью постэкспозиционной профилактики ВИЧ-инфекции у медицинского персонала. Аптечное изготовление данной лекарственной формы нельзя признать рациональным: операция отвешивания на весах

ручных аптечных может быть проведена с достаточной точностью только при массе навески 0,05 г и более; кроме того, калия перманганат медленно растворяется в воде комнатной температуры, и это увеличивает риск ожогов слизистых кристаллами лекарственного вещества при экстренном растворении субстанции медицинским персоналом во флаконе со стерильной водой дистиллированной и применении полученного раствора. По нашему мнению, при необходимости наличия на рабочем месте медицинского персонала растворов калия перманганата более целесообразным является не раздельное хранение фасованной субстанции и стерильной воды очищенной в СПИД-укладке, а использование растворов, изготовленных дезинфектором МО, т.к. в данном случае калия перманганат используется не как лекарственное, а как дезинфицирующее средство.

Однако нельзя не отметить, что в котировках присутствуют также фасовка калия перманганата по 0,05 г.

### **3.3. Перспективы перевода прописей водных растворов аптечного изготовления в промышленное производство**

Установлено, что в настоящее время для нужд МО изготавливаются преимущественно нестерильные растворы (68,02% от общего количества флаконов растворов).

В номенклатуре нестерильных растворов преобладают растворы различных объемов (100 мл – 400 мл) для лекарственного электрофореза:

- магния сульфата 3% и 5%,
- меди сульфата 1%,
- натрия бромида 3%,
- калия йодида 2%, 3% и 5%,
- кальция хлорида 5%,
- натрия тиосульфата 3%,

- новокаина 2% и 5%,
- цинка сульфата 3%,
- кислоты аминаокапроновой 5%,
- эуфиллина 1%.

Данная номенклатура должна привлечь внимание производителей готовых лекарственных средств, поскольку данные о стабильности водных растворов ряда лекарственных субстанций, позволяющие производить их стерилизацию без добавления стабилизаторов, обуславливают возможность перевода в промышленное производство таких прописей как растворы кальция хлорида 5% и магния сульфата 3%-5%. В настоящее время лекарственные препараты, выпускаемые промышленностью: «Кальция хлорид, раствор для инъекций 10%» (10 ампул по 5 или 10 мл), «Кальция хлорид, раствор для приема внутрь 10%» (флакон 100 мл, Краснодарская фармацевтическая фабрика, истек срок регистрации), «Магния сульфат, порошок для приема внутрь 20 г» и «Магния сульфат, раствор для инъекций 25%» (10 ампул по 5 мл) [119] не удовлетворяют потребности МО в растворах для аппаратной терапии.

Аптеки изготавливают по заявкам МО раствор натрия гидрокарбоната 4% для ванночек, натрия хлорида 0,9% для наружного применения - для обработки слизистой и др.

В аптеках изготавливаются коллоидные растворы протаргола - 1%-5% и колларгола 1% - 5%, не имеющие промышленных аналогов вследствие химической и физико-химической нестабильности субстанций в водных растворах [51].

Исследование позволило выявить широкое использование в МО водных растворов антисептических средств аптечного изготовления:

- раствор йодопирона 1%,
- раствор водорода перекиси 3%, 6%,

- раствор серебра нитрата 33% - 5,0,
- раствор фурацилина 0,02%,
- раствор хлоргексидина биглюконата 0,25%,
- растворы кислоты борной 1% и 2%,
- растворы калия перманганата 0,5% - 100 мл, 6% - 100 мл, 5% - 10 мл и 5% - 400 мл.

Наибольшие проблемы при использовании растворов аптечного изготовления вызывают сроки годности растворов калия перманганата, приготовленных в асептических условиях, в особенности раствора калия перманганата 5% - 10 мл для обработки пуповины новорожденных детей, срок годности которых составляет 2 суток согласно приказу МЗ РФ №214 от 16.07.1997 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» [4]. В современных условиях, когда во многих МО отсутствует производственная аптека и на изготовление и поставку экстенпоральных лекарственных форм объявляются конкурсные торги, соблюдение сроков годности – 2 суток становится весьма проблематичным. Таким образом, имеется острая необходимость пересмотров сроков годности лекарственных средств, изготовленных в аптеке, и, по возможности, замена нестабильных экстенпоральных лекарственных форм в стандартах лечения готовыми лекарственными средствами.

Растворы аптечного изготовления используются в МО не только с лечебными целями, но и при проведении диагностических процедур. При измерении внутриглазного давления контактным методом применяется коллоидный раствор для применения состава: колларгола 1,2, глицерина 0,9, воды очищенной до 10 мл. Для кольпоскопий в котировках указываются раствор Люголя водный 1% (йода 1,0, калия йодида 2,0, воды очищенной до 100,0), который, в отличие от раствора Люголя с глицерином (100 г раствора для наружного применения содержат: йода 1 г, калия йодида 2 г, глицерина

94 г, воды очищенной 3 г; во флаконах по 25 г.), не имеет промышленного аналога [119], и раствор кислоты уксусной 3%.

Водные растворы изготавливаются также для параклинических отделений МО:

- раствор формалина 10% для биопсий,
- раствор формалина 10% для дезинфекции различных объектов,
- раствор кислоты уксусной 70% для обработки физиотерапевтического кабинета,
- раствор калия хлорида 25% (реактив),
- раствор натрия цитрата 5% для стабилизации крови при исследовании системы гемостаза,
- раствор кислоты лимонной 50% для декальцификации гемодиализного оборудования.

Несмотря на уменьшение доли растворов (включая инфузионные) в общей рецептуре, они составляют более половины ассортимента лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках для нужд МО.

Из данных исследованных котировок, представленных на рис.3, видно падение количества изготавливаемых флаконов в 2011-2012 г.г., обусловленное, по-видимому, закупом в МО инфузионных растворов и других жидких лекарственных форм промышленного производства.

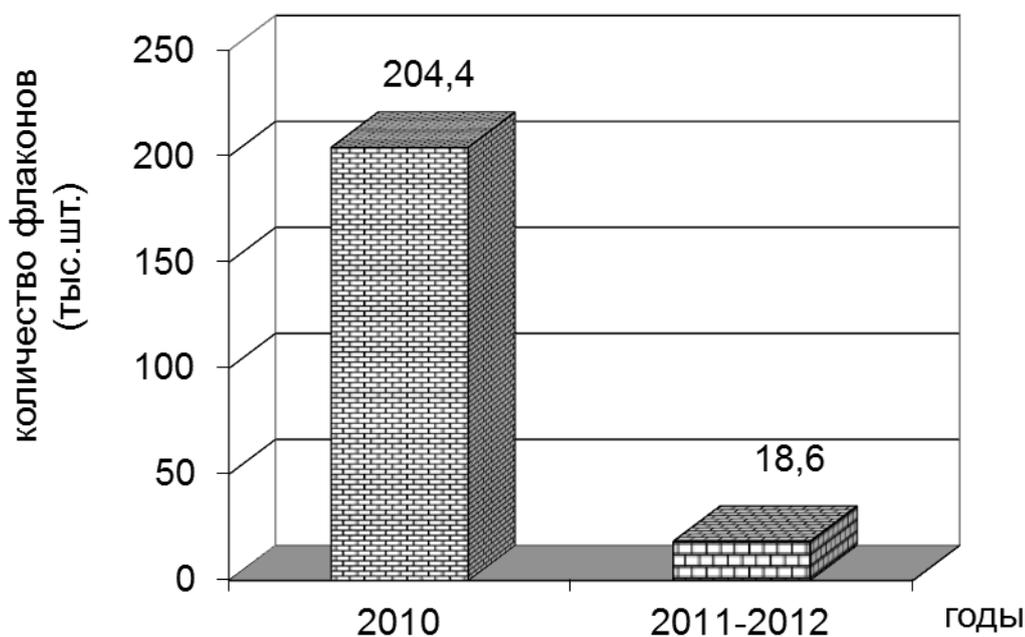


Рис. 3. Динамика изготовления в аптеках растворов для медицинских организаций

Среди инфузионных и других стерильных растворов, изготавливаемых в производственных аптеках для нужд МО, преобладают лекарственные формы, не имеющие промышленных аналогов

Для питья новорожденным изготавливаются в фасовке по 10 мл стерильные растворы дибазола 0,01%, глюкозы 5%, натрия бромиды 1%.

В котировках среди лекарственных форм для инъекций представлены составы, не имеющие промышленных аналогов:

- растворы натрия гидрокарбоната 3%,
- растворы калия хлорида 7,5% и 10%,
- кальция хлорида 1% и 3%,
- натрия хлорида 10%.

Для нужд МО изготавливаются стерильные растворы для наружного применения:

- растворы раствора натрия хлорида 10% и 20%,

- растворы фурацилина 0,2%,
- растворы хлоргексидина биглюконата 0,25% и 0,3%.

Кроме того, для МО изготавливаются в аптеках инфузионные и инъекционные растворы, отличающихся от имеющихся в промышленном производстве по объему, например, для педиатрической практики - растворы глюкозы 5% и 10% 40 мл и 60 мл [28, 103]. А.Е.Булатов отмечает, что в настоящее время, в условиях действия ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств», «риски для пациентов, связанные с серийным производством стерильных препаратов в условиях аптечных производств, являются недопустимо высокими и не оправданными [37].

Для производителей указанных инфузионных растворов глюкозы является актуальной задача выпуска лекарственных форм в объемах, востребованных практическим здравоохранением (50 мл) и снижения стоимости данных препаратов.

#### **3.4. Перспективы перевода прописей неводных растворов и мягких лекарственных форм аптечного изготовления в промышленное производство**

Ассортимент спиртовых растворов аптечного изготовления для МО невелик и представлен прописями антисептиков, отличающиеся от выпускаемых промышленностью по объему, например, раствора йода спиртового 5% - 3,5 мл, спирта этилового 70% - 50,0. Кроме того, в МО осуществляется закуп раствора состава: хлоргексидина биглюконата 20% - 1,25, спирта этилового 70% -50,0, являющегося кожным антисептиком, изготовление которого возможно дезинфектором МО.

Весьма востребованы в МО стерильные масла и глицерин; в котировках представлены прописи: масло подсолнечное 10,0, масло вазелиновое 10,0 и 30,0

и глицерин 20,0, что свидетельствует о целесообразности промышленного производства данных лекарственных форм.

Мягкие лекарственные формы представлены мазями на основе вазелина, содержащими дикаин, фурацилин, фурагин, гидрокортизон, трилон Б (для фонофореза). Значительное увеличение изготовления мазей для МО связано с ростом потребности в фасовке вазелина (100,0), в ряде котировок указывается «для обработки катетеров». Данная фасовка вазелина может быть внедрена в промышленное производство.

Технология аптечного изготовления лекарственных форм для нужд МО не вызывает затруднений.

Представляют интерес прописи жидких лекарственных форм, в составе которых используются готовые лекарственные формы, например:

- Капли в нос (32 мл): раствора диоксидина 1% - 10,0, раствора адреналина 0,1% - 1,0, раствора димедрола 1% - 1,0, раствора ципрофлоксацина 2 мг/мл - 20,0. Данная лекарственная форма может быть изготовлена смешением стерильного раствора антисептика диоксидина, инъекционных растворов димедрола и ципрофлоксацина и раствора адреналина гидрохлорида. Однако проблема использования готовых лекарственных форм для экстенпорального изготовления не нашла отражения в нормативной документации [67].

Следует отметить, что сроки годности лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, регламентированы приказом Министерства здравоохранения РФ от 16.07.1997 г. № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)» [4] и составляют, например, для:

- раствора натрия хлорида стерильного 10% для наружного применения – 90 суток,
- стерильных масел – 30 суток,
- растворов для аппаратной терапии – 10 суток,

- глицерина – 10 суток,
- фасовки вазелина – 10 суток,
- фасовки глюкозы для исследования «сахарной кривой» (30-50 г) – 10 суток,
- присыпки цинка окиси 10,0 (50,0) – 10 суток [4].

Вышеперечисленные лекарственные средства аптечного изготовления являются перспективными для внедрения в промышленное производство, что позволит гарантировать соответствие условий их производства и контроля качества современным стандартам, увеличить срок годности, и тем самым будет способствовать оптимизации лекарственного обеспечения стационарных больных.

### **Заключение по главе 3.**

Проведен анализ современной номенклатуры лекарственных форм, изготавливаемых в производственных аптеках для нужд медицинских организаций. Установлено, что рецептура аптечного изготовления для нужд МО представлена преимущественно прописями лекарственных форм, не имеющими промышленных аналогов, среди которых преобладают водные растворы.

Выявлены прописи аптечного изготовления, перспективные для перевода в промышленное производство.

Обоснована целесообразность разработки промышленной технологии получения растворов для лекарственного электрофореза, гипертонического (10%) раствора натрия хлорида для наружного применения и уменьшения объема фасовки инфузионных растворов промышленного производства для педиатрической практики.

## **Глава 4. Исследования по переводу растворов для лекарственного электрофореза аптечного изготовления в промышленное производство**

С целью обеспечения населения и МО растворами лекарственных веществ для электрофореза, не имеющими промышленных аналогов, нами проведены исследования по переводу часто повторяющихся прописей растворов для лекарственного электрофореза аптечного изготовления в промышленное производство.

### **4.1. Выявление номенклатуры растворов для лекарственного электрофореза аптечного изготовления для перевода в промышленное производство в качестве «сухих концентратов»**

В разделе 3.3 приведена современная номенклатура растворов для лекарственного электрофореза, изготавливаемых в аптеках для нужд ЛПУ: растворы магния сульфата 3% и 5%, меди сульфата 1%, натрия бромида 3%, калия йодида 2%, 3% и 5%, кальция хлорида 5%, новокаина 2% и 5%, цинка сульфата 3%, кислоты аскорбиновой 5 %.

Нами высказано предложение о производстве во флаконах стерильных растворов для электрофореза, выпускающихся для инъекций в ампулах нейтрального стекла: растворов кальция хлорида 5% (ОАО «Дальхимфарм» , г.Хабаровск , ОАО «Биохимик», г.Саранск, Россия и др.) и магния сульфата 3%-5% ( ОАО «Новосибхимфарм», г.Новосибирск, ОАО «Биосинтез», г.Пенза, Россия и др.) [119]. Указанные ампулированные растворы, не содержащие в своем составе стабилизаторов и других вспомогательных веществ, могут использоваться для лекарственного электрофореза. Для уменьшения расходов МО на аппаратную терапию представляется целесообразным промышленное производство указанных растворов для электрофореза стерильными для наружного применения, с исключением из норм качества показателя «апирогенность», во флаконах объемом 100 мл, 200 мл и 400 мл.

Несмотря на различия в составах, наименования некоторых из растворов для электрофореза аптечного изготовления аналогичны наименованиям готовых лекарственных форм – растворов для инъекций той же концентрации, и это может привести к необоснованному использованию для электрофореза стабилизированных составов:

- растворы новокаина выпускают на ряде заводов, например: ОАО «Синтез» (Россия, г.Курган, 0,5% в амп.), ООО «Виал» (Россия, г.Москва, 0,5% и 2% амп.), ОАО «Дальхимфарм» (Россия, г.Хабаровск, 0,25%, 0,5% фл. и амп., 1%, 2% амп.);
- раствор кислоты аскорбиновой НПО ФГУП Микроген (Россия, г.Москва, 5% амп.) и др. [119].

Особенностью технологии получения растворов для электрофореза является то, что они должны быть свободными от вспомогательных веществ и содержать только подлежащие введению лекарственные субстанции: «паразитарные ионы», обладающие тем же зарядом, что и лекарственные, препятствуют их проникновению в ткани и снижают терапевтическую эффективность метода лекарственного электрофореза [111, 127, 139].

Такие лекарственные средства промышленного производства как раствор новокаина гидрохлорида 0,25%-2% в ампулах и во флаконах, стабилизированный кислотой хлористоводородной, раствор цинка сульфата 0,5% (глазные капли), требующие для обеспечения стабильности при стерилизации кислой среды, создаваемой антисептиком - кислотой борной, а также составы, требующие антиоксидантной защиты, - инъекционные растворы кислоты аскорбиновой, – не могут быть использованы для проведения лекарственного электрофореза, поэтому готовятся только в аптечных условиях без добавления стабилизаторов и, соответственно, без стерилизации; срок годности составляет 10 суток (приказ Министерства здравоохранения РФ от 16.07.1997 г. № 214 «О контроле качества

лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)» [4].

В связи с указанным нами предложен промышленный выпуск «сухих концентратов» - порошков, предназначенных для приготовления в условиях МО растворов для лекарственного электрофореза путем добавления воды очищенной: калия йодида 5%, кислоты аскорбиновой 5%, натрия бромида 5%, новокаина 2% и 5%, меди сульфата 1%, цинка сульфата 3%.

#### 4.2. Изучение технологических характеристик лекарственных субстанций для производства «сухих концентратов»

Изучены технологические характеристики лекарственных субстанций для производства «сухих концентратов» - порошков для приготовления растворов для электрофореза (таблица 1)

Как следует из данных, представленных в таблице 1, показатели сыпучести и насыпной массы позволяют проводить фасовку лекарственных субстанций без дополнительного использования вспомогательных веществ, что обеспечивает отсутствие «паразитарных ионов» и является особенно важным для получения растворов для лекарственного электрофореза.

Таблица 1

Технологические характеристики лекарственных субстанций порошков для приготовления растворов для электрофореза

Наименование субстанции	Насыпная масса кг/м <sup>3</sup>	Сыпучесть кг/сек · 10 <sup>-3</sup>
1	2	3
1. Калия йодид серия 060211, ОАО «Троицкий йодный завод», Россия	1294,00 ± 53,89	21,00 ± 1,13
2. Кислота аскорбиновая серия ДУ 0261120652 «Норсис Дженерал Формасьютикал Ко ЛТД» Китай	910,00 ± 35,33	25,50 ± 2,15

1	2	3
3. Натрия бромид партия 01 от 19.01.2010 г. «Вектон», Россия	1370,00 ± 31,50	23,30 ± 3,27
4. Прокаина гидрохлорид серия 110622 «Хубей Максфарм Индастриз Ко ЛТД», Китай	754,60 ± 9,60	11,67 ± 1,13
5. Меди сульфат Серия 163112012, ОАО «Химический завод им. Л.Я.Карпова», Россия	810,00 ± 36,31	20,50 ± 2,15
6. Цинка сульфат серия 47 от 09.2006 г., ЗАО «Химстар», Россия	1108,00 ± 13,07	17,30 ± 1,63

Время растворения «сухого концентрата» определяли в воде очищенной температуры 20 °С, имитируя приготовление 200 мл растворов для электрофореза во флаконах стеклянных в наибольшей из употребляемых концентраций: калия йодида 5 %, кислоты аскорбиновой 5%, натрия бромида 5 %, новокаина 5%, цинка сульфата 3%, меди сульфата 1 % (таблица 2).

Таблица 2

Показатели растворимости и время растворения субстанций для приготовления растворов для лекарственного электрофореза

Наименование раствора	Растворимость лекарственной субстанции в воде	Время растворения «сухого концентрата», сек
1. Раствор кислоты аскорбиновой 5 %	легко растворим	120,00 ± 6,53
2. Раствор натрия бромида 5%	легко растворим	6,00 ± 1,13
3. Раствор новокаина 5%	очень легко растворим	19,00 ± 0,66
4. Раствор цинка сульфата 3%	очень легко растворим	180,00 ± 17,28
5. Раствор калия йодида 5%	очень легко растворим	4,00 ± 0,66
6. Раствор меди сульфата 1%	легко растворим	60,00 ± 1,13

Данные таблицы 2 свидетельствуют о технологичности приготовления растворов для лекарственного электрофореза растворением дозированных порошков во флаконах, а также подтверждают возможность фасовки субстанций во флаконы без предварительного измельчения.

На основании полученных данных предложен показатель качества: время растворения порошка – не более 5 минут (в 200 мл воды очищенной при температуре 20 °С), который включен в НД (спецификацию) на лекарственные средства – порошки для приготовления растворов для электрофореза («сухие концентраты»).

#### **4.3. Разработка технологии производства и норм качества порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза**

Проведена наработка на базе исследовательского отдела ОАО «Татхимфармпрепараты» опытной партии порошков для приготовления 200 мл растворов для лекарственного электрофореза во флаконах стеклянных: калия йодида 5 % - «Калия йодид, порошок 10 г», кислоты аскорбиновой 5 % - «Кислота аскорбиновая, порошок 10 г», меди сульфата 1% - «Меди сульфат, порошок 2 г», натрия бромида 5 % - «Натрия бромид, порошок 10 г», новокаина 2% и 5 % - «Новокаин, порошок 4 г (10 г)», цинка сульфата 3 % - «Цинка сульфат, порошок 6 г».

Общая технологическая схема производства «сухих концентратов» - порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза - является традиционной, представлена на рисунке 4 и состоит из следующих стадий:

ВР 1. Подготовка воды

ВР 2. Санитарная обработка

ВР 3. Подготовка сырья

УМО 4. Фасовка и упаковка порошков

Особенностью технологии производства порошков для приготовления растворов для электрофореза «Калия йодид, порошок 10 г», «Кислота аскорбиновая, порошок 10 г», «Меди сульфат, порошок 2 г», «Натрия бромид, порошок 10 г», «Новокаин, порошок 4 г (10 г)», «Цинка сульфат, порошок 6 г» является отсутствие необходимости в стадии технологического процесса «Измельчение» (рис.4).



Рис.4. Технологическая схема производства «сухих концентратов» - порошков для приготовления растворов для электрофореза

Измельчение является критической технологической операцией [98] в производстве порошков, поскольку может быть причиной изменения качества промежуточной или готовой продукции, в том числе из-за «перекрестного загрязнения» вследствие остаточных количеств лекарственных субстанций на

технологическом оборудовании для размола (контролируемый параметр – «полнота отмывки оборудования»), и технологических потерь. Физико-химические свойства используемых лекарственных субстанций – высокая растворимость - обеспечивают быстрое растворение (до 5 минут) порошков в воде (таблица 2) и позволяют проводить фасовку субстанций без измельчения, что целесообразно технологически и экономически.

Перечень контрольных точек технологического процесса производства порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза представлен в таблице 3.

Таблица 3.

Перечень контрольных точек технологического процесса производства порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза

КТ	Наименование этапа	Контролируемый показатель
КТ-1	ВР -3. Подготовка сырья	Контроль лекарственных субстанций в производственном подразделении по органолептическим показателям
КТ-2	УМО-4. Фасовка	Контроль порошков в производственном подразделении по показателю: «средняя масса порошка во флаконе»
КТ-3	Контроль готовой продукции	Контроль лекарственного препарата в ОТК по показателям: <ul style="list-style-type: none"> <li>• описание;</li> <li>• растворимость;</li> <li>• подлинность;</li> <li>• прозрачность раствора;</li> <li>• цветность раствора;</li> <li>• рН раствора;</li> <li>• примеси (в соответствии с ФСП);</li> <li>• количественное содержание;</li> <li>• средняя масса порошка;</li> <li>• микробиологическая чистота;</li> <li>• время растворения.</li> </ul>

В качестве тары для порошков для приготовления растворов для электрофореза нами были предложены флаконы стеклянные с риской (указателем объема раствора).

Известна возможность использования полимерной тары, в частности, пакетов полиэтиленовых, для упаковки порошков [30, 32], что является удобным для транспортировки, хранения и утилизации лекарственных средств. Показатели насыпной массы лекарственных субстанций (таблица 1) позволяют производить фасовку в саше и пеналы. Однако, в случае приготовления растворов из порошков - «сухих концентратов» медицинским персоналом физиотерапевтического отделения МО, по нашему мнению, наиболее важным является обеспечение наличия этикетки на флаконе с раствором, приготовленным из «сухого концентрата», а это возможно только в случае фасовки порошков во флаконы, где и производится растворение. Причем, полимерные флаконы не обеспечивают возможность визуального контроля прозрачности раствора, приготовленного медицинским персоналом растворением порошка. В связи с указанным фасовку лекарственных субстанций проводили в бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов вместимостью 250 мл по ГОСТ 10782-85, закупоренные пробками из резины марки ИР-21, и обжатые алюминиевыми колпачками по ГОСТ Р 51314-99. Вторичная упаковка – пачки картонные – обеспечивает защиту растворов от света.

Флаконы имеют следующие преимущества перед такими видами упаковки порошков, как саше и пластиковые пеналы:

- порошок для приготовления раствора не перемещается из флакона в другую тару, что исключает его потери, раствор приготавливается разведением содержимого флакона водой очищенной. Флакон, содержащий 200 мл воды очищенной стерильной, входит в комплект поставки;

- флакон с порошком для приготовления раствора для электрофореза оформлен этикеткой с указанием наименования лекарственного средства, что исключает ошибки медицинского персонала при использовании раствора;
- этикетка дополнительно содержит свободное поле для указания медицинским персоналом следующей информации:
  - дата приготовления раствора,
  - приготовил (подпись),
  - срок годности раствора – 7 суток (раздел 4.4);
- укупорка флаконов с порошками для приготовления растворов для электрофореза «под обкатку» обеспечивает контроль «первого вскрытия» лекарственного препарата.

При разработке норм качества на лекарственные средства – порошки для приготовления растворов для электрофореза – были взяты за основу фармакопейные статьи ГФ XII и НД производителей на соответствующие субстанции [26, 44, 23, 25, 21, 22].

В спецификацию нами были дополнительно введены показатели:

- **Содержание активного вещества во флаконе** - определяли весовым методом, норму допустимого отклонения массы порошков от номинальной  $\pm 3\%$  установили, исходя из требований ОФС «Порошки» (ГФ XI, вып.2, с.150): отклонения, допустимые в массе дозированных порошков при массе порошка свыше 1,00 г. Согласно ОСТ 64-492-85 «Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование» [6] норма допустимого отклонения на промышленное фасование по массе порошков приведена на наименьшую массу диапазона свыше 10 до 100 г.
- **Время растворения** – обосновано экспериментально (табл. 2), определяли визуально, содержимое флакона должно раствориться без остатка в 200 мл воды очищенной температуры 20 °С в течение 5 минут, за исключением порошка кислоты никотиновой, для которого время растворения в указанных условиях не должно превышать 20 минут.

- **Микробиологическая чистота** – по ГФ XII, ч.1, с.160, порошок для приготовления раствора для электрофореза должен соответствовать категории 2 (лекарственные препараты, применяемые местно, наружно) [45].

Срок годности сухих концентратов установлен 2 года (период наблюдения; данные ОАО «Татхимфармпрепараты»), однако многолетний опыт хранения указанных субстанций в производственных аптеках в стеклянных штангласах позволяет предположить возможность более длительного хранения.

Нормы качества разработанных лекарственных средств включены в проекты ФСП и представлены в таблицах 4 – 9.

Таблица 4.

Спецификация. Калия йодид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
1	2	3
Описание	Визуально	Бесцветные, белые кубические кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Во влажном воздухе сыреет
Растворимость	ГФ XII, ч 1, с.92	Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 95%, легко растворим в глицерине
Подлинность	Качественные реакции: На йодид, ГФ XI, вып.1, с 161, метод А	Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет при окислении йодида нитритом натрия в кислой среде
	На калий, ГФ XI, вып.1, с 161, метод А	При обработке раствора кислотой винной, натрия ацетатом и 95% спиртом образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей
Прозрачность р-ра	ГФ XII, ч.1, с. 98	Раствор должен быть прозрачным
Цветность раствора	ГФ XII, ч.1, с. 93	Раствор должен быть бесцветным
Щелочность	Титриметрия	Бромтимоловый синий изменяет окраску от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной

1	2	3
Потеря в массе при сушении	Гравиметрия, ГФ XI, вып.1, с. 176	Не более 1%
Сульфаты	ГФ XI, вып.1, с.167	Не более 0,01%
Тяжелые металлы	ГФ XII, ч.1, с 121, метод 1	Не более 0,001%
Йодноватая кислота, тиосульфат, сульфит	Качественная реакция	Синее окрашивание с крахмалом должно появиться от прибавления не более 1 капли 0,1 М раствора йода
Барий	Качественная реакция	Отсутствие. Раствор должен оставаться прозрачным в течение 15 минут после прибавления серной кислоты в среде кислоты хлористоводородной
Мышьяк	ГФ XI, вып.1, с. 173, метод 1	Не более 0,0001%
Цианиды	Качественная реакция	Отсутствие. Раствор не должен окрашиваться в синий цвет
Железо	ГФ XII, ч.1, с 119, метод 1	Не более 0,001%
Нитраты	Качественная реакция	Отсутствие. Влажная лакмусовая бумага не должна окрашиваться в синий цвет
Количественное определение калия йодида	Титриметрия	Не менее 99,5% (в пересчете на сухое вещество)
Микробиологическая чистота	ГФ XII, ч.1, с.160	Категория 2 (для применения наружно)
Содержание активного вещества во флаконе	ГФ XI, вып.2, с.150	Не менее 97% и не более 103% от количества граммов, указанных на этикетке
Время растворения	Визуально	Содержимое флакона должно раствориться без остатка в 200 мл воды очищенной температуры 20 °С в течение 5 минут
Упаковка	По 6 г во флакон стеклянный	
Маркировка	В соответствии с ФСП	
Хранение	В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

Таблица 5.

Спецификация. Кислота аскорбиновая, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
1	2	3
Описание	Визуальный	Белый или почти белый кристаллический порошок или кристаллы
Растворимость	ГФ XII, ч 1, с.92	Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте 96%, практически не растворим в хлороформе
Подлинность	А. ИК-спектроскопия В. УФ-спектрофотометрия С. Качественная реакция	Соответствует ИК-спектру стандартного образца Величина удельного показателя поглощения в максимуме поглощения должна быть от 545 до 585 Образуется темный осадок с раствором серебра нитрата
Температура плавления	ГФ XII, ч.1, с. 29	От 191 °С до 192 °С
Прозрачность раствора	ГФ XII, ч.1, с. 98	Прозрачный по сравнению с водой или не превышает эталона мутности 1
Цветность раствора	ГФ XII, ч.1, с. 93	Бесцветный или не превышает эталона цветности В7
рН	ГФ XII, ч.1, с. 507	От 2,1 до 2,6 (5% раствор)
Удельное вращение	ГФ XII, ч.1, с. 507	От +20,5° до +21,5° (в 10% свежеприготовленном растворе препарата)
Медь	Атомно-абсорбционная спектрометрия	Не более 5 ppm (0,0005%)
Железо	Атомно-абсорбционная спектрометрия	Не более 2 ppm (0,0002%)
Тяжелые металлы	Европейская Фармакопея, метод Е, ГФ XII, метод 2	Не более 3 ppm (0,0003%)
Сульфатная зола	ГФ XII, ч.1, с. 115	Не более 0,1%

1	2	3
Щавелевая кислота	ГФ XII, ч.1, с.507	Не более 0,2%
Остаточные органические растворители	ГЖХ	Этанол – не более 5000 ppm Метанол – не более 3000 ppm
Количественное определение	Титриметрический ГФ XII, ч.1, с.509	99,5% - 100,5 % в пересчете на сухое вещество
Микробиологическая чистота	ГФ XII, ч.1, с.160	Категория 2 (для применения наружно)
Содержание активного вещества во флаконе	ГФ XI, вып.2, с.150	Не менее 97% и не более 103% от количества граммов, указанных на этикетке
Время растворения	Визуально	Содержимое флакона должно раствориться без остатка в 200 мл воды очищенной температуры 20 °С в течение 20 минут
Упаковка		По 10 г в стеклянный флакон.
Маркировка		В соответствии с НД
Хранение	В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

Таблица 6.

Спецификация. Меди сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 2 г

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
1	2	3
Описание	Визуальный	Синие кристаллы или синий кристаллический порошок, без запаха, металлического вкуса. Медленно выветривается на воздухе
Растворимость	ГФ XII, ч 1,с.92	Легко растворим в воде, очень легко – в кипящей воде. Практически нерастворим в 95% спирте

1	2	3
Подлинность	Качественные реакции: На медь ГФ X, ст.191	Раствор препарата 1:20 при соприкосновении с железом покрывает его красным налетом металлической меди. При прибавлении к раствору по каплям раствора аммиака образуется голубой осадок, растворяющийся в избытке аммиака.
	На сульфаты ГФ XI, вып.1, стр.159	С сульфатом бария образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3%
Прозрачность раствора	ГФ XII, ч.1, с. 98	Должен быть прозрачным
Цветность раствора	ГФ XII, ч.1, с. 93	Должен быть голубого цвета
pH	ГФ XII, ч.1, с. 89	От 4,4 до 5,6 (1% раствор)
Хлориды	ГФ XI, вып.1, стр.165	Не более 0,005%
Тяжелые металлы	ГФ XII, ч.1, с. 121	Не более 0,03%
Количественное определение	Титриметрический	От 98,0 до 101,0% в пересчете на сухое вещество
Микробиологическая чистота	ГФ XII, ч.1, с.160	Категория 2 (для применения наружно)
Содержание активного вещества во флаконе	ГФ XI, вып.2, с.150	Не менее 97% и не более 103% от количества граммов, указанных на этикетке
Время растворения	Визуально	Содержимое флакона должно раствориться без остатка в 200 мл воды очищенной температуры 20 °С в течение 5 минут
Упаковка	По 2 г во флакон стеклянный	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	При температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

Таблица 7.

Спецификация. Новокаина гидрохлорид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 4 г (10 г)

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
1	2	3
Описание	Визуальный	Белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы
Растворимость	ГФ XII, ч. 1, с. 92	Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96%, мало растворим в хлороформе
Подлинность	ИК-спектроскопия	ИК- спектр субстанции в области от 4000 до 400 см <sup>-1</sup> по положению полос поглощения должен соответствовать спектру СО новокаина гидрохлорида
	Качественная реакция с калия перманганатом	Фиолетовая окраска раствора должна изменяться на желтоватую
	Качественная реакция на хлориды	Соответствует
	Качественная реакция на первичные ароматические амины	Образование оранжево- красного окрашивания, переходящее в вишнево- красное
Температура Плавления	ГФ XII, ч. 1, с. 29	От 154 °С до 158 °С
Прозрачность Раствора	ГФ XII, ч. 1, с. 98	Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном В9
Цветность Раствора	ГФ XII, ч. 1, с. 93	Раствор 2,5 г субстанции в 50 мл воды должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В9
рН	ГФ XII, ч. 1, с. 89	От 6,0 до 7,5 (1% раствор)
Посторонние Примеси	ТСХ	Любой единичной примеси не более 0,05%
Потеря массы при высушивании	ГФ XII, ч. 1, с. 604	Не более 0,5%

1	2	3
Сульфатная зола	ГФ XII ч.1, с. 115	Не более 0,1%
Тяжелые металлы	ГФ XII, ч.1, с.121	Не более 0,001%
Количественное определение	Титриметрический (нитритометрия)	От 99,0 до 101,0% в пересчете на сухое вещество
Микробиологическая чистота	ГФ XII, ч.1, с.160	Категория 2 (для применения наружно)
Содержание активного вещества во флаконе	ГФ XI, ч.2, с.150	Не менее 97% и не более 103% от количества граммов, указанных на этикетке
Время растворения	Визуально	Содержимое флакона должно раствориться без остатка в 200 мл воды очищенной температуры 20 0С в течение 5 минут
Упаковка	По 4 г (10 г) во флакон стеклянный	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

Таблица 8.

Спецификация. Натрия бромид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
1	2	3
Описание	Визуальный	Белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса, гигроскопичен
Растворимость	ГФ XII, ч. 1, с.92	Растворим в 1,5 ч. воды и 10 ч. Спирта
Подлинность	Качественные реакции: На натрий, ГФ XI, ч.1, с 162, метод А	При добавлении раствора цинкуранилацетата в уксуснокислой среде образуется желтый кристаллический осадок

1	2	3
	На бромиды, ГФ XI, вып.1, с 159, метод А	При добавлении хлористоводородной кислоты, хлорамина и хлороформа хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет
Прозрачность раствора	ГФ XII, ч.1, с. 98	Прозрачный по сравнению с водой или не превышает эталона мутности 1
Цветность раствора	ГФ XII, ч.1, с. 93	Раствор должен быть бесцветным
Щелочность	Титриметрия	Бромтимоловый синий изменяет окраску от прибавления не более 0,5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной
Потеря в массе при сушении	Гравиметрия, ГФ XI, вып.1, с. 176	Не более 4%
Сульфаты	ГФ XI, вып.1, с.167	Не более 0,01%
Тяжелые металлы	ГФ XII, ч.1, с 121, метод 1	Не более 0,001%
Йодиды	ГФ XI, вып.1, с.161, метод А	При добавлении серной кислоты, раствора нитрита натрия или хлорида окисного железа и хлороформа, хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет
Барий, кальций, броматы	Качественная реакция	Отсутствие. Раствор должен оставаться прозрачным и не должен окрашиваться в желтый цвет в течение 5 минут после прибавления серной кислоты в среде кислоты хлористоводородной
Мышьяк	ГФ XI, ч.1, с. 173, метод 1	Не более 0,0001%
Железо	ГФ XII, ч.1, с 119, метод 1	Не более 0,001%
Количественное определение натрия бромида	Титриметрия	Не менее 99,0% и не более 100,6% (в пересчете на сухое вещество)
Микробиологическая чистота	ГФ XII, ч.1, с.160	Категория 2 (для применения наружно)

1	2	3
Содержание активного вещества во флаконе	ГФ XI, вып.2, с.150	Не менее 97% и не более 103% от количества граммов, указанных на этикетке
Время растворения	Визуально	Содержимое флакона должно раствориться без остатка в 200 мл воды очищенной температуры 20 °С в течение 5 минут
Упаковка	По 10 г в стеклянный флакон.	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

Таблица 9.

Спецификация. Цинка сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 6 г

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
1	2	3
Описание	Визуальный	Белый кристаллический порошок или бесцветные прозрачные кристаллы без запаха. На воздухе выветривается
Растворимость	ГФ XII, ч. 1, с.92	Очень легко растворим в воде, практически не растворим в спирте 96%
Подлинность	Качественные реакции: На цинк ГФ XI, вып.1, стр.165, метод А	Образуется белый осадок, нерастворимый в уксусной кислоте разведенной 30% и легко растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3%
	На сульфаты ГФ XI, вып.1, стр.159	С раствором бария образуется белый осадок, растворимый в хлористоводородной кислоте разведенной 8,3%
Прозрачность раствора	ГФ XII, ч.1, с. 98	Прозрачный по сравнению с водой или не превышает эталона мутности 1
Цветность раствора	ГФ XII, ч.1, с. 93	Бесцветный или не превышает эталона цветности В7

1	2	3
рН	ГФ XII, ч.1, с.89	От 4,4 до 5,6 (3% раствор)
Хлориды	ГФ XI, вып.1, стр.165	Не более 0,005%
Мышьяк	ГФ XI, вып.2, с.162	Не более 0,0001%
Тяжелые металлы	ГФ XII, ч.1, с.121	Не более 0,002%
Количественное определение	Титриметрический	От 99,0 до 101,0% в пересчете на сухое вещество
Микробиологическая чистота	ГФ XII, ч.1, с.160	Категория 2 (для применения наружно)
Содержание активного вещества во флаконе	ГФ XI, вып.2, с.150	Не менее 97% и не более 103% от количества граммов, указанных на этикетке
Время растворения	Визуально	Содержимое флакона должно раствориться без остатка в 200 мл воды очищенной температуры 20 °С в течение 5 минут
Упаковка	По 6 г во флакон стеклянный	
Маркировка	В соответствии с НД	
Хранение	При температуре не выше 25 °С	
Срок годности	2 года	

#### **4.4. Обоснование сроков годности растворов для лекарственного электрофореза, приготовленных из «сухих концентратов».**

Для обоснования сроков годности растворов для лекарственного электрофореза: кислоты аскорбиновой 5%, кислоты никотиновой 1%, калия йодида 5%, натрия бромида 5 %, новокаина 5% (наибольшая из используемых концентраций), цинка сульфата 3%, меди сульфата 1%, приготовленных добавлением 200 мл стерильной воды очищенной к порошкам во флаконах стеклянных, проведено определение массы навески лекарственных веществ в полученных растворах [5] в процессе хранения в защищенном от света месте при комнатной температуре в течение 10 суток (исследования выполнены на базе Казанского филиала ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора совместно с руководителем аналитической лаборатории Р.Р.Галеевым, старшим

провизором-аналитиком Р.Г.Гатауллиной и провизором-аналитиком А.И.Анисимовой). Пробы растворов отбирали и анализировали по известным методикам аптечного экспресс-анализа [69] на 1 (исходный раствор), 3, 5, 7, 9, 10 день хранения. Результаты исследования представлены в таблице 10.

Данные, представленные в таблице 10, свидетельствуют о том, что количественное содержание лекарственных веществ в изученных растворах, приготовленных растворением во флаконе порошков, находилось в пределах норм допустимых отклонений, регламентированных для растворов аптечного изготовления (Приказ Минздрава РФ № 305 от 16.10.1997 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках», п. 2.7. «Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении массо-объемным способом») [5].

Таблица 10.

Результаты анализов количественного содержания лекарственных веществ (г) в 200 мл растворов для лекарственного электрофореза, подтверждающие сохранность препарата в процессе хранения

Наименование раствора	Период хранения (дней)						Допустимые отклонения [5]	Заключение
	1	3	5	7	9	10		
1. Раствор калия йодида 5%	9,8720± 0,0002	9,866± 0,0002	9,852± 0,0002	9,846± 0,0002	9,846± 0,0002	9,832± 0,0002	9,700-10,300	соответствует
2. Раствор кислоты аскорбиновой 5%	10,100± 0,0004	10,153± 0,0002	10,086± 0,0002	10,060± 0,0003	10,026± 0,0002	9,966± 0,0005	9,700-10,300	соответствует
3. Раствор меди сульфата 1%	2,0520± 0,0002	2,046± 0,0002	2,032± 0,0004	2,026± 0,0002	2,026± 0,0002	2,012± 0,0002	1,900-2,100	соответствует
4. Раствор натрия бромиды 5%	9,9720± 0,0004	9,906± 0,0002	9,946± 0,0002	9,926± 0,0002	9,906± 0,0002	9,906± 0,0002	9,700-10,300	соответствует
5. Раствор новокаина 5%	9,8860± 0,0004	9,852± 0,0002	9,832± 0,0005	9,872± 0,0004	9,832± 0,0004	9,831± 0,0006	9,700-10,300	соответствует
6. Раствор цинка сульфата 3%	6,1120± 0,0002	6,092± 0,0002	6,066± 0,0002	6,060± 0,0003	6,046± 0,0002	6,032± 0,0002	5,820-6,180	соответствует

Совместно с сотрудниками ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора: руководителем микробиологического отдела Кирилловой Ю.М., старшим микробиологом Скворцовой В.А. изучена также микробиологическая чистота полученных растворов (таблица 11).

Таблица 11.  
Определение микробиологической чистоты растворов для лекарственного электрофореза, приготовленных из «сухих концентратов», в процессе хранения

Наименование раствора	Исх. Анализ				10 день			
	Аэробные бакт. и грибы (суммарно), не более $10^2$ в 1 мл	Энтеро бакт. и др. граммотриц. бакт., не более $10^1$ в 1 мл	Pseudomonas aeruginosa, отсутствие в 1 мл	Staphylococcus aureus, отсутствие в 1 мл	Аэробные бакт. и грибы (суммарно), не более $10^2$ в 1 мл	Энтеробактерии и др. граммотриц. бакт., не более $10^1$ в 1 мл	Pseudomonas aeruginosa, отсутствие в 1 мл	Staphylococcus aureus, отсутствие в 1 мл
1. Раствор калия йодида 5%	30	2	Отсутствуют	Отсутствуют	<10	1	Отсутствуют	Отсутствуют
2. Раствор кислоты аскорбиновой 5 %	50	2	Отсутствуют	Отсутствуют	<10	0	Отсутствуют	Отсутствуют
3. Раствор натрия бромида 5%	30	4	Отсутствуют	Отсутствуют	<10	1	Отсутствуют	Отсутствуют
4. Раствор новокаина 5%	25	4	Отсутствуют	Отсутствуют	<10	2	Отсутствуют	Отсутствуют
5. Раствор меди сульфата 1%	45	5	Отсутствуют	Отсутствуют	<10	2	Отсутствуют	Отсутствуют
6. Раствор цинка сульфата 3%	10	2	Отсутствуют	Отсутствуют	<10	1	Отсутствуют	Отсутствуют

Как следует из данных таблицы 11, микробиологическая чистота всех растворов для электрофореза, полученных растворением порошков во флаконах водой очищенной стерильной, при хранении в течение 10 суток при комнатной температуре соответствует требованиям ОФС 42-0067-07 (ГФ XII, вып. 1., с

160). Интересно отметить уменьшение количества микроорганизмов при хранении растворов, что, по-видимому, связано как с действием высоких концентраций солей, так и с их антисептическими свойствами [68].

В результате проведенного исследования нами обоснован срок годности растворов для лекарственного электрофореза, приготовляемых растворением сухих концентратов во флаконе стеклянном – 7 суток:

- Предлагаемый срок хранения составляет 2/3 от подтвержденного экспериментально,
- Приготовление растворов для электрофореза 1 раз в неделю удобно для персонала ЛПУ, это позволяет как своевременно получать необходимые лекарственные препараты из аптеки (как правило, в определенный день недели), так и облегчает контроль за соблюдением сроков годности растворов (согласно графику) [106, 107, 118].

**Заключение по главе 4.** Определена номенклатура растворов для лекарственного электрофореза аптечного изготовления для перевода в промышленное производство в качестве стерильных растворов. Выявлены прописи аптечного изготовления для перевода в промышленное производство в качестве сухих концентратов растворов. Изучены технологические характеристики сухих концентратов (сыпучесть, насыпная масса) и установлено время растворения сухих концентратов при получении 200 мл растворов для лекарственного электрофореза: калия йодида 5 %, кислоты аскорбиновой 5%, натрия бромиды 5%, новокаина 5%, цинка сульфата 3%, меди сульфата 1%. Представлена технологическая схема производства сухих концентратов растворов для лекарственного электрофореза во флаконах, особенностью которой является фасовка порошков без измельчения, и определены их нормы качества. Изучена химическая и микробиологическая стабильность растворов, приготовленных из «сухих концентратов», обоснованы их сроки годности - 7 суток. Этикетка флаконов стеклянных – упаковка

порошков для приготовления растворов для электрофореза - должна дополнительно содержать информацию: дата приготовления раствора, приготовил (подпись), срок годности раствора – 7 суток.

## **Глава 5. Разработка технологии получения и стандартизация раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения**

Изучение современной номенклатуры лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках для нужд МО, показало широкое использование в стационарах стерильных растворов натрия хлорида 10%-ной концентрации аптечного изготовления, не производящихся промышленными предприятиями (раздел 3.3).

Следует отметить, что для нужд ветеринарии стерильный инфузионный раствор натрия хлорида 10% во флаконах стеклянных производится ООО Фирма «БиоХимФарм», г. Владимир [177], ООО "Агросервис", г. Воронеж [181].

### **5.1. Разработка технологии получения раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения во флаконах стеклянных**

При разработке технологии раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения учитывали особенности производственной базы – ОАО «Татхимфармпрепараты».

В качестве тары для раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения были выбраны бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов вместимостью 250 или 450 мл по ГОСТ 10782-85, укупоренные пробками из резины марок ИР-21 или 52-362/1 по ТУ 38.006269-95 или 52- 599/3 по ТУ 9467-019-00152164-2004, и обжатые алюминиевыми колпачками по ГОСТ Р 51314-99 или ТУ 9467-003-05749470-94, исходя из следующих причин:

- устойчивость стеклянных флаконов, обеспечивающая удобство при использовании лекарственного препарата медицинским персоналом,
- наличие соответствующего технологического оборудования (для мойки, фасовки и стерилизации) на ОАО «Татхимфармпрепараты».

Для производства раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения является приемлемой общепринятая технологическая схема получения стерильных растворов, используемая в производстве ОАО «Татхимфармпрепараты» на участке глазных капель (рис.5).

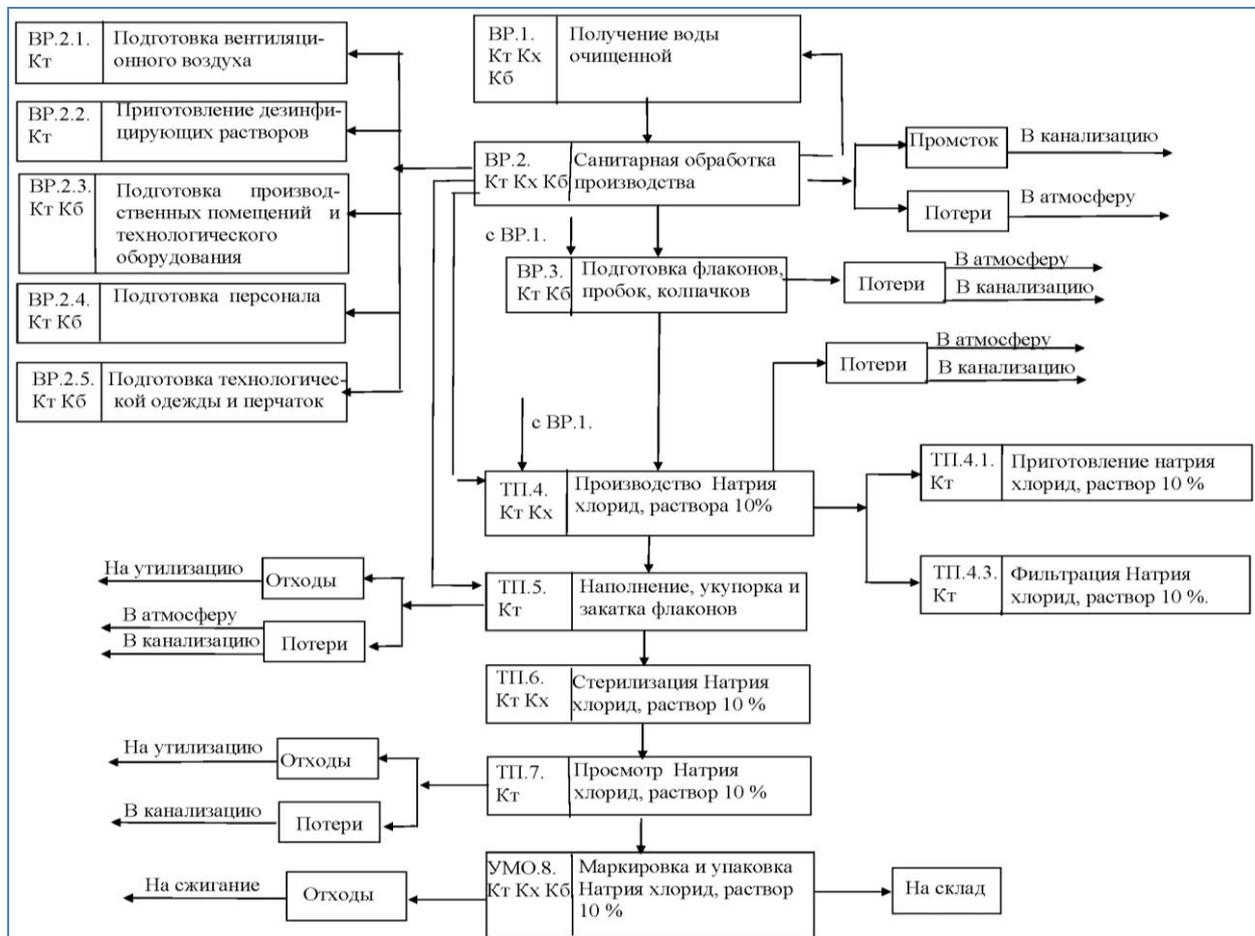


Рис.5. Технологическая схема производства раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения

Технология производства раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения включает следующие стадии:

- ВР.1. Получение воды очищенной
- ВР.2. Санитарная обработка производства
- ВР.3. Подготовка флаконов, пробок, колпачков
- ТП.4. Производство Натрия хлорид, раствор 10%
- ТП.5. Наполнение, укупорка и закатка флаконов

- ТП 6. Стерилизация Натрия хлорид, раствор 10%
- ТП 7. Просмотр Натрия хлорид, раствор 10%
- ТП 8. Маркировка и укупорка Натрия хлорид, раствор 10%

Основным отличием данной технологической схемы от технологии производства инфузионного гипертонического раствора натрия хлорида (производился ранее в ампулах по ФС 42-894-74) [15] является отсутствие критической и энергозатратной стадии термической депирогенизации порошка натрия хлорида, поскольку требование апиrogenности не предъявляется к стерильным растворам для наружного применения.

Перечень контрольных точек технологического процесса производства ЛС Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный представлен в таблице 12.

Таблица 12.

Перечень контрольных точек технологического процесса производства Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный

КТ	Наименование этапа	Контролируемый показатель
1	2	3
КТ-1	ТП-4. Производство раствора натрия хлорида 10%	Контроль раствора в производственном подразделении по показателям: <ul style="list-style-type: none"> <li>• описание.</li> <li>• подлинность,</li> <li>• цветность,</li> <li>• прозрачность,</li> <li>• рН 5,0 – 7,0,</li> <li>• количественное содержание от 0,097 до 0,103 г/мл</li> </ul>
КТ-2	ТП-5. Наполнение, укупорка и закатка флаконов	Контроль раствора в производственном подразделении по показателю «извлекаемый объем»
КТ-3	ТП-6. Стерилизация	Контроль раствора в производственном подразделении по показателю «стерильность»
КТ-4	ТП-7. Просмотр флаконов	Контроль раствора в производственном подразделении по показателю: «механические включения»

1	2	3
КТ-5	УМО-8. Маркировка и упаковка Натрия хлорид, раствора для наружного применения 10% стерильного	Контроль лекарственного средства в ОТК по показателям: <ul style="list-style-type: none"> <li>• описание.</li> <li>• подлинность,</li> <li>• цветность,</li> <li>• прозрачность,</li> <li>• рН 5,0 – 7,0,</li> <li>• механические включения,</li> <li>• количественное содержание от 0,097 до 0,103 г/мл,</li> <li>• извлекаемый объем,</li> <li>• стерильность.</li> </ul>

## 5.2. Разработка методики кулонометрического определения натрия хлорида в 10% растворе и норм качества раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения

При разработке норм качества раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения были учтены требования зарубежной НД к стерильным изотоническому и гипертоническим растворам натрия хлорида, а также требования ФС на раствор натрия хлорида 10% для инъекций в ампулах, в настоящее время не выпускающийся отечественной фармацевтической промышленностью.

Раствор натрия хлорида стерильный 0,9% (0,85%-0,95%) в воде очищенной для кожного (наружного применения) описан в British Pharmacopoeia 2011, Volume III, Formulated Preparations: Specific Monographs [169]. Приведена качественная реакция на натрий (визуально, желтые цвет пламени при внесении препарата на платиновой проволоке в огонь). Количественное определение рекомендовано проводить титрованием препарата 0,1 н раствором нитрата серебра с использованием в качестве индикатора хромата калия. Отмечается, что на этикетке препарата должно иметься указание «не предназначен для инъекций».

Фирмой «Бакстер Хелскейр корпорейшн» был зарегистрирован раствор натрия хлорида 12% в пластиковых контейнерах по 150 мл (НД 42-5306-95) – технологический раствор для деглицеролизации замороженных эритроцитов после размораживания; рН раствора 4,5 – 7,0. Количественное содержание натрия хлорида определяли методом потенциометрического титрования раствором серебра нитрата [99]. Данная методика является трудоемкой и требует нитрата серебра, который не только удорожает стоимость продукции, но и требует особых условий хранения и учета.

ФС 42-894-74 (введена взамен МРТУ 558-62) «Раствор натрия хлорида 10% для инъекций» в ампулах нейтрального стекла по 10 мл указывала рН раствора 5,0 – 7,0. Для определения количественного содержания натрия хлорида рекомендовано титрование 0,1 н раствором нитрата серебра до оранжево-желтого окрашивания (индикатор - хромат калия) [15]. Однако визуальная индикация конечной точки титрования (к.т.т.) снижает точность определения, а использование нитрата серебра для проведения серийных анализов экономически не выгодно.

Весьма перспективно количественное определение натрия хлорида кулонометрическим титрованием при постоянной силе тока [35]. При электролизе воды на катоде образуются электрогенерированные гидроксид-ионы по схеме:  $2\text{H}_2\text{O} + 2\text{e} \rightarrow \text{H}_2\uparrow + 2\text{OH}^-$ , которые легко и быстро могут вступать в реакцию с кислотой.

Нами под руководством доцента кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии к.х.н. С.Г.Абдуллиной совместно с провизором О.А.Лира проведены исследования по разработке методики количественного определения натрия хлорида в 10% растворе методом гальваностатической кулонометрии в сочетании с ионообменной хроматографией [63].

Кулонометрическое титрование электрогенерированными гидроксид-ионами проводили на кулонометре «Эксперт-006» (НПП «Эконикс-Эксперт»,

Россия) при постоянной силе тока 5 мА из насыщенного водного раствора  $K_2SO_4$ , смешанного с водой в соотношении 1:7, к.т.т. определяли потенциометрически с помощью лабораторного комбинированного «полумикро»-рН-электрода ЭСК-10614 (ООО «Измерительная техника», Россия). Генераторным и вспомогательным электродами служили платиновые спирали площадью 0,5 мм<sup>2</sup>.

*Методика количественного определения натрия хлорида в субстанции:* около 1 г (точная навеска) субстанции растворяют в мерной колбе на 100 мл и доводят водой до метки. 2 мл полученного раствора вносят в колонку с катионитом КУ-2 и промывают водой очищенной, собирая элюат в мерную колбу на 100 мл. 0,5 мл полученного раствора вносят в кулонометрическую ячейку. Содержание натрия хлорида в пересчёте на сухое вещество (X,%) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{m \times 100 \times 100 \times 100 \times 100}{a \times 2 \times 0,5 \times (100 - W)}$$

где m – масса натрия хлорида, найденная кулонометрически, г;

a – навеска препарата, г;

W – потеря в массе при высушивании, %.

*Методика количественного определения натрия хлорида в 10% растворе:* 10 мл 10% раствора переносят в мерную колбу на 100 мл и доводят водой до метки. 2 мл полученного раствора пропускают через колонку с катионитом КУ-2, собирая элюат в мерную колбу на 100 мл. 0,5 мл полученного раствора вносят в кулонометрическую ячейку. Содержание натрия хлорида (X, г/мл) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{m \times 100 \times 100}{10 \times 2 \times 0,5}$$

где m – масса натрия хлорида, найденная кулонометрически, г.

Методом «введено – найдено» показано, что хлористоводородная кислота, образующаяся при пропускании раствора натрия хлорида через катионит, быстро и количественно взаимодействует с электрогенерированными гидроксид-ионами. Относительное стандартное отклонение не превышает 0,02, что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки (табл. 13).

Таблица 13.

Определение натрия хлорида кулонометрическим титрованием в сочетании с ионообменной хроматографией ( $n=5, P=95\%$ )

Введено, мкг	Найдено, мкг	$S_r$
136	134±4	0,013
211	212±3	0,010
286	285±2	0,011

Количественное определение натрия хлорида (в %) в субстанции проводили методом аргентометрического титрования, рекомендуемым НД, и по разработанной методике. Правильность и воспроизводимость предлагаемой методики оценивалась по результатам 5 определений при 100% уровне концентрации с помощью критерия Стьюдента и критерия Фишера соответственно (табл.14).

Таблица 14.

Метрологические характеристики методик количественного определения натрия хлорида в субстанции в пересчёте на сухое вещество ( $P = 95\%$ )

Найдено кулонометрически, %	Метрологические характеристики	Найдено аргентометрически, %	Метрологические характеристики	$F_{\text{рассч}}$	$t_{\text{рассч}}$
100,00	$X_{\text{ср}}= 100,09$	99,93	$X_{\text{ср}}= 100,23$	11,77	0,57
100,07	$\Delta X_{\text{ср}}= 0,08$	100,14	$\Delta X_{\text{ср}}= 0,26$		
100,09	$S_x= 0,02739$	100,26	$S_x= 0,09397$		
100,13	$S_r= 0,0006$	100,33	$S_r= 0,0021$		
100,16	$\epsilon_{\text{ср}}= 0,08 \%$	100,49	$\epsilon_{\text{ср}}= 0,26$		

Поскольку  $F_{\text{расч}} = 11,77 < F_{\text{табл}} = 15,98$  (при  $P=99\%$ ), то можно заключить, что различие между дисперсиями статистически не значимо. Методы сравнимы по воспроизводимости, и метод кулонометрического титрования по воспроизводимости несколько лучше метода аргентометрического титрования. Рассчитанное значение критерия Стьюдента  $P=95\%$  и  $f=8$  ( $t_{\text{расч}} = 0,57 < t_{\text{табл}} = 2,306$ ) свидетельствует, что различие между средними также статистически не значимо. Полученные результаты позволили предложить методику кулонометрического определения натрия хлорида в стерильных растворах.

Для исследования были использованы растворы натрия хлорида 10% стерильные для наружного применения, изготовленные в аптеке ГМУ «Республиканская клиническая больница №3» (г.Казань) и в аптеке №57 ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана» (г.Казань) надлежащего качества (согласно данным внутриаптечного контроля методом аргентометрического титрования). Результаты кулонометрического титрования экстенпоральных растворов натрия хлорида 10% стерильных для наружного применения представлены в таблице 15.

Таблица 15.

Кулонометрическое определение натрия хлорида в растворе 10 % после пропускания через колонку с катионитом ( $n=5$ ,  $P=95\%$ )

Раствор натрия хлорида 10%	Найдено кулонометрически натрия хлорида, г/мл	$S_r$	Норма допустимых отклонений
50 мл стерильный для наружного применения Аптека ГМУ «РКБ №3», г.Казань, анализ 315 от 02.11.2010	0,099±0,001	0,008	0,096 – 0,104
100 мл стерильный для наружного применения Аптека ГМУ «РКБ №3», анализ 318 от 02.11.2010	0,099±0,001	0,008	0,096 – 0,104
200 мл стерильный для наружного применения Аптека №57, анализ 465/466 от 03.06.2010	0,101±0,001	0,010	0,097 – 0,103

Полученные результаты не выходят за рамки норм допустимых отклонений [5].

Результаты исследований позволяют предложить методику кулонометрического определения натрия хлорида в 10% растворе стерильном для наружного применения. Методика кулонометрического титрования отличается экспрессностью и простотой проведения эксперимента, при этом анализ значительно удешевляется за счет сокращения числа используемых реактивов, не требует применения стандартных образцов и дорогостоящего оборудования, может эффективно использоваться для проведения массовых анализов на фармацевтических предприятиях [63] и предложена для включения в ФСП «Натрия хлорид, раствор 10% стерильный во флаконах».

Спецификация на лекарственный препарат «Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный» представлена в таблице 16.

### **5.3. Изучение стабильности раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения во флаконах стеклянных**

Разработан лабораторный регламент [14] и на базе исследовательского отдела ОАО «Татхимфармпрепараты» наработаны по технологической схеме, представленной на рис. 5, опытные серии лекарственного средства «Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный» 200 мл и 400 мл во флаконах стеклянных, закупоренных пробками резиновыми, обжатыми алюминиевыми колпачками. Растворы натрия хлорида 10% были простерилизованы в автоклаве паром под давлением 1,1 ати при температуре 120 °С в течение 12 минут.

Таблица 16.

Спецификация. Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
Описание	Визуально	Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса
Подлинность	ГФ XI ГФ XI	Характерная реакция Б на натрий Характерная реакция на хлориды
Цветность	ГФ XII, ч.1, с.93	Должен быть бесцветным
Прозрачность	ГФ XII, ч.1, с.98	Должен быть прозрачным
рН	ГФ XII, ч.1, с.89	От 5,0 до 7,0
Механические включения	РД 42-501-98	В соответствии с требованиями
Извлекаемый объем	ГФ XI, вып.2, с.141	Не менее номинального объема
Стерильность	ОФС 42-0068-07	Должен быть стерильным
Количественное определение	Титриметрический Гальваностатическая кулонометрия	От 0,097 до 0,103 г/мл
Упаковка	По 200 или 400 мл в бутылки стеклянные бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов	
Маркировка	В соответствии с ФСП	
Хранение	В сухом месте, при температуре не выше 25 <sup>0</sup> С Замораживание препарата не является противопоказанием к его применению. Несмачиваемость внутренней поверхности бутылки не является противопоказанием к его применению препарата.	
Срок годности	2 года	

Лекарственный препарат был заложен на естественное хранение при комнатной температуре (15 – 25 °С), результаты анализов представлены в таблице 17 (в качестве примера приведены данные по фасовке 200 мл).

Таблица 17.

Результаты анализов Натрия хлорида, раствор 10% стерильный для наружного применения 200 мл, подтверждающие сохранность препарата в процессе хранения ОАО «Татхимфармпрепараты»

Дата изготовления и номер загрузки	Результаты анализов по ФСП 42 –											
	Описание	Подлинность		рН 5-7 ГФ XII, часть 1, с.85	Механические примеси РД 42-501-98	Объем содержимого упаковки / номинальный объем ОСТ 64-492-85, от 197 мл до 203 мл	Стерильность ГФ XII, часть 1, с.150	Количественное содержание, г, считая на 1 мл раствора от 0,09 до 0,11	Дата анализа	Отклонения от требований НД	Срок хранения	Выводы по хранению
		Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса	Натрий ГФ XI, вып. 1, с.159, реакция Б									
1	2	3	4	5	7	8	12	13	14	15	16	17
з.11210	Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса	Положительная	Положительная	5,9	Соответствует	Соответствует	Стерильно	0,098	19.12.10	-	-	Годен
	То же	То же	То же	6,0	То же	То же	То же	0,097	22.06.11	-	6 мес	Годен
	-"	-"	-"	6,0	-"	-"	-"	0,097	25.12.11	-	1 г	Годен
	-"	-"	-"	6,2	-"	-"	-"	0,098	24.06.12	-	1 г 6 мес	Годен
	-"	-"	-"	6,2	-"	-"	-"	0,100	25.12.12	-	2 г	Годен
з.21210	Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса	Положительная	Положительная	6,2	Соответствует	Соответствует	Стерильно	0,101	19.12.10	-	-	Годен
	То же	То же	То же	6,2	То же	То же	То же	0,101	22.06.11	-	6 мес	Годен
	-"	-"	-"	6,3	-"	-"	-"	0,102	25.12.11	-	1 г	Годен
	-"	-"	-"	6,3	-"	-"	-"	0,101	24.06.12	-	1 г 6 мес	Годен
	-"	-"	-"	6,3	-"	-"	-"	0,102	25.12.12	-	2 г	Годен

1	2	3	4	5	7	8	12	13	14	15	16	17
3.31210	Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса	Положительная	Положительная	6,4	Соответствует	Соответствует	Стерильно	0,099	20.12.10	-	-	Годен
	То же	То же	То же	6,5	То же	То же	То же	0,098	22.06.11	-	6 мес	Годен
	-"	-"	-"	6,5	-"	-"	-"	0,098	25.12.11	-	1 г	Годен
	-"	-"	-"	6,5	-"	-"	-"	0,099	24.06.12	-	1 г 6 мес	Годен
	-"	-"	-"	6,5	-"	-"	-"	0,100	25.12.12	-	2 г	Годен
3.41210	Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса	Положительная	Положительная	6,1	Соответствует	Соответствует	Стерильно	0,102	20.12.10	-	-	Годен
	То же	То же	То же	6,1	То же	То же	То же	0,099	22.06.11	-	6 мес	Годен
	-"	-"	-"	6,2	-"	-"	-"	0,101	25.12.11	-	1 г	Годен
	-"	-"	-"	6,4	-"	-"	-"	0,102	24.06.12	-	1 г 6 мес	Годен
	-"	-"	-"	6,5	-"	-"	-"	0,102	25.12.12	-	2 г	Годен
3.51210	Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса	Положительная	Положительная	6,1	Соответствует		Стерильно	0,100	20.12.10	-	-	Годен
	То же	То же	То же	6,1	То же	То же	То же	0,099	22.06.11	-	6 мес	Годен
	-"	-"	-"	6,2	-"	-"	-"	0,101	25.12.11	-	1 г	Годен
	-"	-"	-"	6,4	-"	-"	-"	0,102	24.06.12	-	1 г 6 мес	Годен
	-"	-"	-"	6,5	-"	-"	-"	0,101	25.12.12	-	2 г	Годен

Примечание. Препарат «Натрия хлорида, раствор 10% стерильный для наружного применения 200 мл» хранился во флаконах стеклянных вместимостью 250 мл по ГОСТ 10782-85, укупоренных пробками резиновыми марки ИР-21, обжатыми алюминиевыми колпачками по ГОСТ Р 51314-99 в защищенном от света месте при комнатной температуре (15 – 25 °С)

Как следует из данных, представленных в таблице 17, Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный является стабильным при хранении в течение 2-х лет (срок наблюдения) и соответствует нормам качества, указанным в спецификации (табл. 15), включенной в проект ФСП «Натрия хлорид, раствор 10% стерильный во флаконах».

**Заключение по главе 5.** В настоящее время раствор натрия хлорида 10% стерильный для наружного применения в РФ не зарегистрирован, и его изготовление осуществляется только в аптеках. Разработана технология получения лекарственного средства «Натрия хлорид, раствор 10% стерильный для наружного применения 200 мл (400 мл)» во флаконах стеклянных, укупоренных пробками резиновыми, обжатыми алюминиевыми колпачками. Составлен лабораторный регламент производства, наработаны опытные серии лекарственного препарата. Предложено определение количественного содержания натрия хлорида в препарате кулонометрическим титрованием; разработанная методика отличается экспрессностью и простотой проведения эксперимента. Обоснованы нормы качества препарата, составлена спецификация «Натрия хлорид, раствор 10% стерильный во флаконах», включенная в проект ФСП, и обоснован срок годности препарат – 2 года (срок наблюдения).

## **Глава 6. Разработка технологии получения инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в контейнерах полипропиленовых 50 мл – 250 мл и 100 мл – 1000 мл**

Анализ рецептуры лекарственных форм, изготавливаемых для МО в производственных аптеках, показал, что в настоящее время продолжается изготовление инфузионных растворов [101]. Несмотря на то, что в соответствии с требованиями ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» из экстермпоральной рецептуры исключены инфузионные и инъекционные растворы в фасовке, аналогичной выпускающейся промышленными предприятиями, номенклатура инфузионных растворов аптечного изготовления часто дублирует препараты промышленного производства (растворы натрия хлорида 0,9%, глюкозы 5% и др.), поскольку инфузионные растворы промышленного производства не всегда выпускаются в необходимых для применения объемах [104, 108].

В связи с указанным нами проведены исследования по разработке промышленной технологии получения изотонических инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5%, входящих в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [40, 131], на строящемся фармацевтическом предприятии ООО «Татполифарм» [135] в полимерной таре, позволяющей проводить фасовку объемов ЛС от 50 мл до 1000 мл, и тем самым обеспечивать потребности практического здравоохранения в различных объемах инфузионных ЛС.

### **6.1. Сравнительный анализ стоимости инфузионных растворов в различных видах тары (на примере 0,9% раствора натрия хлорида)**

В обзоре литературы (раздел 1.4) показаны преимущества полимерной тары для инфузионных растворов перед стеклянной тарой.

Нами проведены исследования [105] по влиянию вида тары на цену инфузионного раствора на примере наиболее востребованного в

госпитальном секторе фармацевтического рынка ЛС [180] - растворов натрия хлорида 0,9% в стеклянной (200 мл и 400 мл) и полимерной таре (250 мл и 500 мл); использованы данные Государственного Реестра предельных отпускных цен [120]. Результаты исследования представлены в таблице 18.

Таблица 18.

Средние цены на инфузионные растворы натрия хлорида 0,9% промышленного производства

Вид тары	К-во производителей	Объем, мл	Цена упаковки (руб.)			Средняя цена 1мл, руб.
			средняя	минимальная	максимальная	
Бутылки стеклянные	16	200,0	22,34	15,61	28,73	0,1117
	14	400,0	25,76	18,15	32,52	0,0644
Полимерный пакет, контейнер	16	250,0	27,53	18,22	35,10	0,1101
	15	500,0	31,12	23,70	40,61	0,0622
Полимерный флакон	3	250,0	21,48	19,23	23,76	0,0859
	3	500,0	24,04	20,25	28,89	0,0480

Анализ данных, приведенных в таблице 18, показывает, что стоимость 1 мл инфузионного раствора 0,9% натрия хлорида в полимерной таре ниже, чем в стеклянной. Наиболее экономически выгодным в качестве тары инфузионных растворов является использование полимерных флаконов: в данной таре ниже как средняя цена упаковки (сопоставимых объемов), так и средняя цена 1 мл инфузионного раствора.

Однако полимерные флаконы изготавливаются из поливинилхлорида и обладают существенным недостатком - выделение токсичных веществ при термической стерилизации [57].

Является перспективным использование для упаковки инфузионных растворов безобъемно складывающихся («полумягких») контейнеров из полипропилена: по сравнению с поливинилхлоридными флаконами в

полипропиленовом контейнере уменьшена диффузия токсичных веществ в инфузионный раствор при стерилизации, что повышает его безопасность. Кроме того, полумягкий контейнер из полипропилена может быть использован в виде заготовки для производства и хранения в безобъемном сложенном состоянии под вакуумом в стерильных пакетах, что обеспечивает экономичность использования объемов складских помещений. В случае остановки машины по получению контейнеров по техническим причинам, поточная линия розлива растворов не будет остановлена, т.к. возможно производить запас контейнеров.

По сравнению с пакетами из эластичной пленки, корпус контейнера герметизирован только 2-мя соединительными швами, что улучшает его эксплуатационные свойства.

В связи с указанным для упаковки инфузионных растворов на строящемся фармацевтическом предприятии ООО «Татполифарм» нами предложено использование контейнера полипропиленового.

## **6.2. Исследование объема фасовки инфузионных растворов в различных видах тары (на примере инфузионных растворов глюкозы)**

Согласно данным информационного Web-журнала «Клиническая фармация», глюкоза входит в ТОП-10 торговых марок в секторе госпитальных закупок российского фармацевтического рынка (2011 г.) [129]. Растворы глюкозы в различных концентрациях составляют более 20% от всего объёма продаж инфузионных растворов в натуральном выражении [121].

Нами изучен современный ассортимент инъекционных растворов глюкозы, зарегистрированных в Российской Федерации, в аспекте их концентрации и видов упаковки [104]. Объектами исследования являлись данные ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития Российской Федерации, размещенные на

официальном сайте [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru) по состоянию на июнь 2012 г. [119].

Установлено, что всего в настоящее время зарегистрировано 34 производителя инъекционных растворов глюкозы, из них 29 – отечественных и 5 - зарубежных. Тарой инъекционных растворов глюкозы являются ампулы, а инфузионных – бутылки стеклянные (бутылки для крови и кровезаменителей; бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов), бутылки полиэтиленовые, флаконы пластиковые, контейнеры поливинилхлоридные, контейнеры полиолефиновые с 1 портом и с 2 портами и контейнеры пластиковые из полиэтилена, полиамида, полипропилена "Виафло". Из данных по регистрации различных видов упаковок инъекционных растворов глюкозы, представленных на рис.6, следует, что в настоящее время полимерная упаковка преобладает по количеству зарегистрированных позиций.

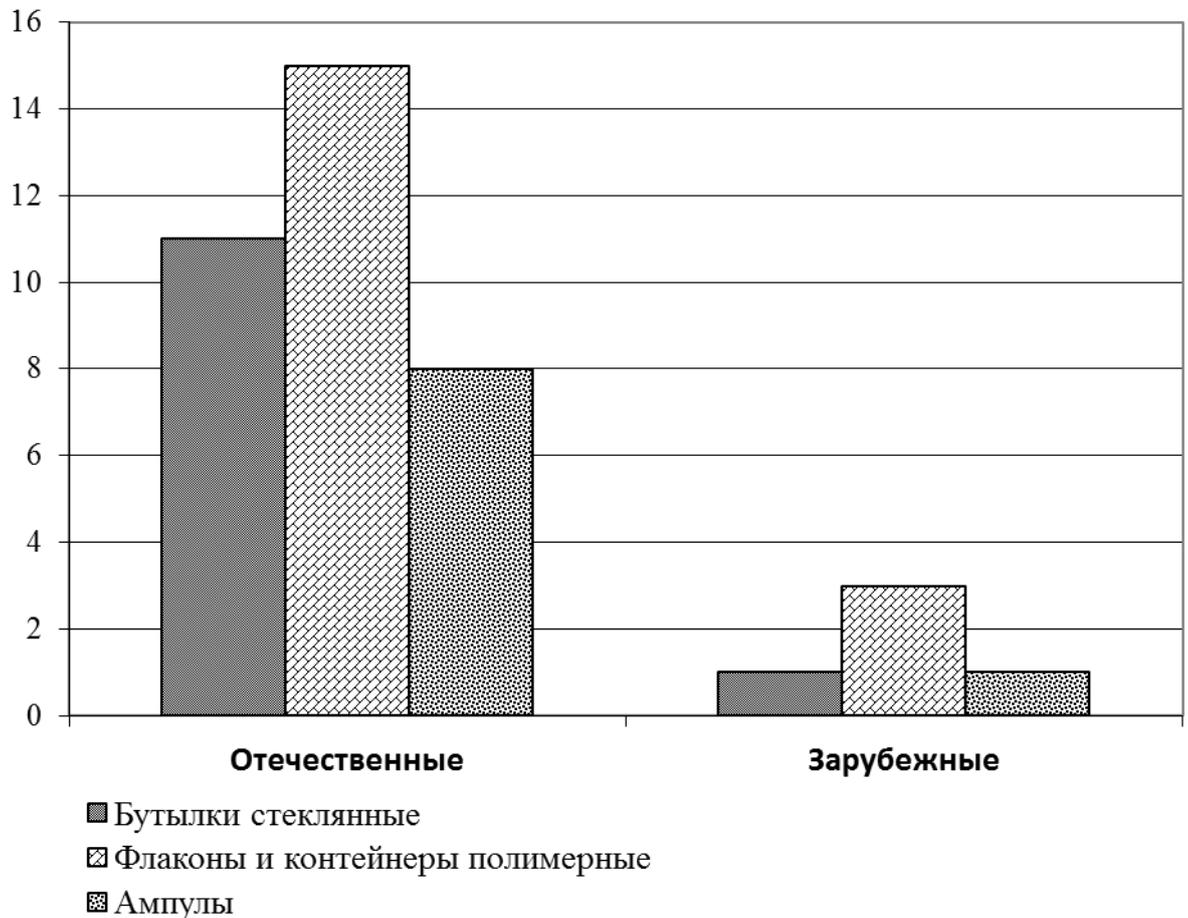


Рис. 6. Регистрация инъекционных растворов глюкозы по видам упаковки

Инъекционные растворы глюкозы выпускаются в концентрациях 5%, 10%, 20%, 25%, 40%. В бутылках стеклянных объемом от 100 мл до 500 мл и флаконах и контейнерах полимерных объемом от 50 мл до 500 мл зарегистрированы концентрации инфузионных растворов глюкозы: 5%, 10%, 20%, 40%. Следует отметить, что сроки годности инъекционных растворов глюкозы в различных упаковках варьируют в стеклянных бутылках от 2 до 3 лет, в полимерных флаконах от 1,5 до 3 лет.

Данные по концентрации зарегистрированных инъекционных растворов глюкозы, видам и объемам упаковки представлены в таблице 19.

Таблица 19

Концентрация и объемы инъекционных растворов глюкозы

№№ п/п	Вид упаковки	Зарегистрированные концентрации	Объем, мл
1	Бутылки стеклянные	5% 10% 20% 40%	100, 200, 250, 400, 500 100, 200, 250, 400, 500 100, 200, 400, 500 100, 200, 400, 500
2	Флаконы и контейнеры полимерные	5% 10% 20% 40%	50, 100, 250, 500, 1000 50, 100, 250, 500, 1000 250, 500 250, 500
3	Ампулы	5% 10% 25% 40%	5, 10 5, 10 5, 10 5, 10, 20

Из данных, представленных в таблице 19, видны различия в объемах инъекционных растворов глюкозы в бутылках стеклянных и полимерной упаковке.

Производители растворов глюкозы во флаконах полимерных регистрируют продукцию, ранее отсутствовавшую на фармацевтическом рынке – растворы глюкозы для инъекций 5% и 10% объемом 50 мл, что имеет большое значение для рационального применения данного препарата в лечебно-профилактических учреждениях, в особенности, в детской практике. Это подтверждают данные проведенного нами совместно с зав.аптекой

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница №2» г.Казани к.фармац.н. З.Б.Абдулгалимовой анализа листов назначения медикаментов по расходу инфузионных растворов глюкозы в отделениях педиатрии (55 коек) и патологии новорожденных (10 коек) детской клиники за 2011 г. (таблица 20).

Таблица 20

Расход инфузионных растворов в детской клинике ГАУЗ «РКБ №2» г.Казани за 2011 г.

№ п/п	Концентрация и объем инфузионных растворов глюкозы	Ед. изм	Отделение патологии новорожденных		Отделение Педиатрии	
			Всего назначено	Расход на 1 койко-день	Всего назначено	Расход на 1 койко-день
1	Р-р глюкозы 5%- 60 мл	Фл	3000	0,822		
2	Р-р глюкозы 5%-100 мл	Фл			600	0,030
3	Р-р глюкозы 5%-200 мл	Фл			300	0,015
4	Р-р глюкозы 10%-40 мл	Фл	1500	0,411		
5	Р-р глюкозы 10%-100 мл	Фл			100	0,005
6	Р-р глюкозы 10%-200 мл	Фл			50	0.002

Данные, представленные в таблице 20, свидетельствуют о востребованности практическим здравоохранением инфузионных растворов глюкозы объемом менее 100 мл и необходимости промышленного выпуска раствора глюкозы 5%-ного объемом 50 мл для микропедиатрии, поскольку недостаток малых объемов растворов глюкозы на фармацевтическом рынке обуславливает сохранение аптечного изготовления растворов глюкозы в объемах 40 - 60 мл, в соответствии с требованиями ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» [1] отличающихся от выпускаемых промышленностью.

Данные о расходе инфузионных растворов глюкозы в расчете на 1 койко-день могут быть использованы при планировании потребности в медикаментах [104].

В связи с указанным для обеспечения потребностей здравоохранения в различных объемах инфузионных растворов нами предложено использование на строящемся производстве ООО «Татполифарм» полипропиленовых контейнеров 2-х типов: вместимостью 50 мл - 250 мл и 100 мл - 1000 мл.

### **6.3. Модификация конструкции контейнера полипропиленового**

С целью улучшения эксплуатационных и потребительских характеристик контейнера полипропиленового проведены исследования по модификации его конструкции.

Известен контейнер для крови и ее компонентов [75], представляющий собой резервуар из эластичной пленки с герметизирующими швами, снабженный трубками и штуцерами, каждый из которых заключен в защитную оболочку с отрывным лепестком, в котором защитная оболочка выполнена из «рукавной» пленки. К недостаткам данной конструкции известного контейнера для крови и ее компонентов следует отнести сложность в использовании, а технология его изготовления требует достаточно большого количества эластичного материала.

Близким по технической сущности к предлагаемой конструкции является контейнер для крови и /или компонентов крови [88], содержащий емкость, состоящую из корпуса, содержащего лицевую и тыльную стороны, и внутренней полости; лицевая и/или тыльная сторона корпуса емкости контейнера содержит, по меньшей мере, две области, у которых различны значения пределов прочности при растяжении, лицевая сторона корпуса емкости соединена с тыльной стороной корпуса емкости посредством, по меньшей мере, одного соединительного шва; и к корпусу емкости присоединена, по меньшей мере, одна трубка, соединенная с внутренней полостью емкости. К недостаткам данной конструкции контейнера можно отнести сложность в использовании, а также трудоемкость изготовления и достаточно большое количество эластичного материала, что обусловлено изготовлением контейнера из нескольких слоев эластичного материала.

Изготовление конструкции контейнера трудоемко также в связи с изготовлением слоев с разными значениями прочности.

Для модификации конструкции контейнера для производства инфузионных растворов на ООО «Татполифарм» в качестве базовой была использована конструкция контейнера полипропиленового, соответствующего требованиям ГОСТ Р 51760-2001 «Тара потребительская полимерная» [11], фирмы Pharmadule (Швеция), Reg. Design 30-002 [179]. Полипропиленовый контейнер Pharmadule представляет собой емкость, состоящую из корпуса с присоединенной одной трубкой и соединенной с внутренней полостью для вакуумирования и заполнения инфузионным раствором. Для повышения эффективности контейнера, в верхней части корпуса заодно с каналом для вакуумирования и заполнения инфузионным раствором выполнена петля для подвешивания контейнера при его использовании.

Компания Promens Medical Packaging (Дания) также производит контейнеры полипропиленовые для инфузионных растворов Intra-Con (от 100 мл до 1000 мл). Их конструкция отличается типоразмером, отсутствием канала для заполнения контейнера инфузионным раствором, а также тем, что горловина выполнена совместно с корпусом контейнера и укупорена евроколпачком [178].

В литературе представлены сведения о присоединении к контейнеру Intra-Con порта посредством приваривания патрубка, что является критической технологической операцией в отношении риска микробной обсемененности и пирогенности инфузионного раствора [29].

В контейнерах Pharmadule и Intra-Con материал укупорки контактирует с инфузионным раствором.

Техническим результатом изобретения [52] является модификация конструкции контейнера из полипропилена, обеспечивающая высокую степень герметичности. Горловина контейнера модифицированной конструкции, предусматривающей основание для пробки, выполнена

совместно с внутренней полостью емкости контейнера. Это обеспечивает возможность укупорки контейнера без переходников, улучшает эксплуатационные свойства упаковки (уменьшение риска нарушения герметичности) и уменьшает себестоимость продукции. Таким образом, предложенная модификация конструкции контейнера полипропиленового сочетает преимущества полимерных пакетов (упрощение технологической операции заполнения инфузионным раствором под вакуумом, возможность заготовки и хранения в безобъемно-сложенном состоянии) и флаконов (возможность укупорки контейнера без патрубков). Причем, возможность фасовки в полипропиленовые контейнеры малых объемов инъекционных растворов для внутривенного капельного введения (50 мл) отвечает современным потребностям педиатрии.

В качестве укупорки модифицированных контейнеров предложено использование пробки порта производства Plumet (Германия) (основание пробки при этом не используется), которая вставляется в основание для пробки, предусмотренное конструкцией контейнера, не соприкасаясь с раствором. При этом инфузионные растворы не контактируют с резиновой мембраной, расположенной внутри пластикового колпачка, что исключает диффузию посторонних веществ из пробки в раствор [36].

Технический результат изобретения достигается тем, что в контейнере для инфузионных растворов и/или крови, представляющем собой емкость, состоящую из корпуса с внутренней полостью, корпус контейнера выполнен из материала полипропилена, и в него введены канал для вакуумирования и заполнения инфузионным раствором, пробка, с наружной стороны которой расположен язычок для стерильности пробки, с внутренней стороны ее расположен резиновый уплотнитель, введена горловина, причем она выполнена заодно с внутренней полостью емкости и расположена в центре нижней части корпуса, а на тонкую перегородку установлен резиновый уплотнитель с возможностью соприкосновения с ней, при этом пробка посажена на горловину и соединена с ней жестко. В верхней части корпуса заодно с

каналом для вакуумирования и заполнения инфузионным раствором выполнена петля для подвешивания контейнера при его использовании [52].

На рис.7 представлена модифицированная конструкция контейнера из полипропилена с портом Plumat.

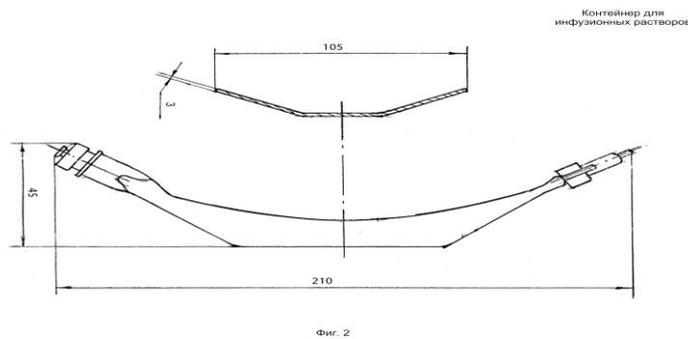
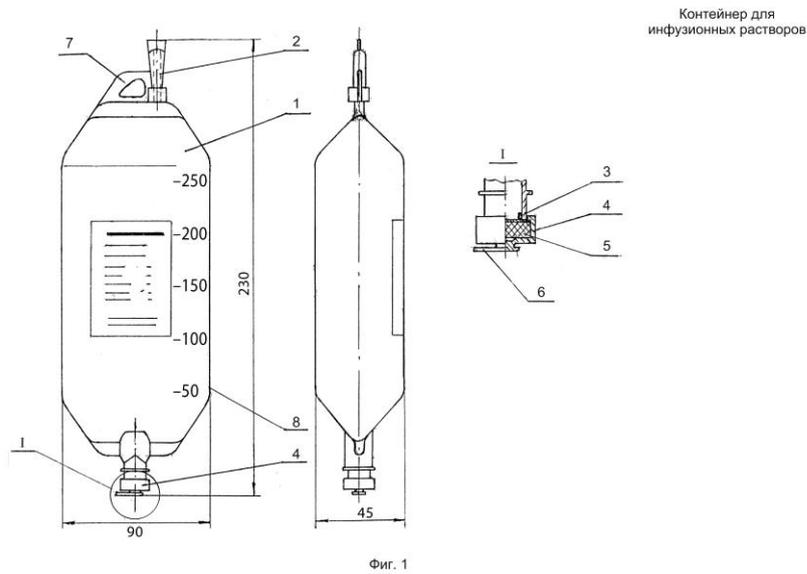


Рис.7. Модифицированная конструкция инфузионного контейнера из полипропилена с портом Plumat

Фиг.1 – общий вид контейнера

Фиг.2 – вид сбоку в сложенном состоянии

- 1 - корпус контейнера
- 2 – канал для заполнения контейнера инфузионным раствором
- 3 - горловина с тонкой перегородкой
- 4 – пробка
- 5 – уплотнитель резиновый
- 6 - язычок
- 7 – петля
- 8 – шкала

Предложен выпуск контейнеров 2-х типов: вместимостью 50 мл - 250 мл и 100 мл - 1000 мл.

При использовании контейнеров с инфузионным раствором для вливаний удаляют язычок 6 на пробке 4, посаженной жестко (припаяна) на горловине корпуса, обеспечивая доступ к резиновому уплотнителю 5. Игла системы вводится в контейнер 1 через резиновый уплотнитель 5 и тонкую перегородку 3 горловины контейнера, не нарушая герметичности и стерильности инфузионных растворов. Контейнер подвешивают на петле 7. Система готова к работе. После использования контейнер приводится в безобъемно-сложенное состояние, что облегчает его хранение до утилизации. Внешний вид контейнера представлен на рис. 8.



Рис.8. Контейнер полипропиленовый с портом Plumat (фото)

Предлагаемая упаковка, кроме преимуществ в производстве, транспортировке и использовании в МО, выполняет также маркетинговые функции [39] – является имиджевой составляющей ООО «Татполифарм» и обеспечивает защиту продукции от фальсификации.

#### **6.4. Химико-токсикологическое изучение инфузионного контейнера полипропиленового**

Вышеописанная конструкция контейнера была изготовлена в асептических условиях из контейнера «Pharmadule» из полипропилена имп., соответствующего требованиям ГОСТ Р 51760-2001 «Тара потребительская полимерная» [11].

В асептических условиях контейнеры 1 с пробками Plumet были заполнены через канал для заполнения 2 (рис.7) водой для инъекций или 0,9% инфузионным раствором натрия хлорида (в соответствии с требованиями НД для проведения испытаний); затем канал запаивали.

Контейнеры были исследованы по химико-токсикологическим показателям в Испытательном лабораторном центре ФГУ НИИ физико-химической медицины Росздрава (заключение № 3788.008 от 6 октября 2008 г.) согласно ГОСТ Р 50855-96 «Контейнеры для крови и ее компонентов. Требования химической и биологической безопасности и методы испытаний» [9], ГОСТ Р 51148-98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность» [10], ГН 2.3.3972-00 «ПДК химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами» [17], МР 1849-78 «Методические рекомендации по определению формальдегида в водных вытяжках и модельных средах» [119], МУ 1.1.037-95 «Биотестирование продукции из полимерных и других материалов» [20] (раздел 2.2.3).

Результаты химических испытаний, представленные в таблице 21, свидетельствуют о том, что при стерилизации водных растворов из контейнера не диффундируют восстановительные примеси и формальдегид, что является важным для обеспечения как стабильности, так и безопасности инфузионных растворов. Значения показателей изменения рН вытяжки, ультрафиолетового поглощения, характеризующего суммарное количество

мигрирующих из контейнера веществ, поглощающих в области длин волн от 230 до 360 нм, концентрации тяжелых металлов соответствует требованиям нормативной документации.

Таблица 21.

Результаты химических испытаний контейнера полипропиленового

№	Наименование показателя	Допустимые значения	Результаты испытания	Выводы
1	Восстановительные примеси	Не более 1,0 м 0,02 н раствора тиосульфата натрия	0	Соответствует
2	Изменение рН вытяжки	Не более ( $\pm$ )1,0	0,37	Соответствует
3	Ультрафиолетовое поглощение	Не более 0,3 (диап. 230-360 нм)	0,005	Соответствует
4	Концентрация тяжелых металлов в вытяжке из контейнера:			
	Медь	До 1,0 мг/л	0,01	Соответствует
	Свинец	До 0,03мг/л	0,01	Соответствует
	Хром	До 0,1 мг/л	0,01	Соответствует
	Кадмий	До 0,001мг/л	0,0001	Соответствует
	Барий	До 0,01мг/л	0,01	Соответствует
	Олово	До 0,01мг/л	0,01	Соответствует
5	Формальдегид	До 0,01 мг/л	0	Соответствует

Результаты токсикологических испытаний (таблица 22) показывают, что вытяжка из контейнера полипропиленового с портом Plumat для внутривенного раствора не оказывает раздражающего действия на кожу крыс и слизистые оболочки глаз кроликов, не токсична, стерильна, апирогенна и по всем показателям соответствует требованиям нормативной документации [54].

Таблица 22.  
Результаты токсикологических испытаний контейнера полипропиленового

№	Наименование показателя	Допустимые значения	Результаты испытания	Выводы
1	Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки животных (в баллах)			
	Кожа	0	0	Соответствует
	Слизистая глаза кролика	0	0	Соответствует
2	Острая токсичность на белых мышах при внутрибрюшинном введении			
	Смертность	нет	Нет	Соответствует
	Клинические симптомы интоксикации	нет	Нет	Соответствует
	Макроскопические изменения органов и тканей	нет	Нет	Соответствует
	Весовые коэффициенты внутренних органов (наличие достоверных изменений)	нет	Нет	Соответствует
3	Определение гемолитической активности	Не более 2%	0	Соответствует
4	Индекс токсичности	От 70 до 120%	113,2%	Соответствует
5	Данные по стерильности и апиrogenности образца			
	Стерильность	Стерильно	Стерильно	Соответствует
	Апиrogenность	апиrogenно	апиrogenно	Соответствует

На разработанную конструкцию контейнера полипропиленового составлены ТУ 9444-001-77185702-2012 «Контейнер полипропиленовый с портом для внутривенного раствора».

### **6.5. Изучение стабильности инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в контейнерах полипропиленовых**

В асептических условиях были изготовлены растворы натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5%, которыми наполнены опытные образцы контейнеров полипропиленовых, укупоренных пробкой Plumat.

Состав раствора натрия хлорида 0,9% для инъекций [44]:

Натрия хлорида	9 г
Воды для инъекций	до 1 л

Состав раствора глюкозы для инъекций [98]:

Глюкозы безводной	50 г
Натрия хлорида	0,26 г
Кислоты хлористоводородной	0,1 н до рН 3-4
Воды для инъекций	до 1 л

Технологические схемы производства инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в контейнерах полипропиленовых с портом являются традиционными для производства инфузионных растворов в полимерных пакетах или контейнерах [47] и представлены на рис. 9, 10.

Основными стадиями технологического процесса являются:

- подготовка производственных помещений и оборудования;
- получение воды для инъекций;
- подготовка лекарственных субстанций;
- подготовка гранулята полипропилена;
- приготовление растворов лекарственных веществ;
- фильтрование растворов;
- изготовление, наполнение и герметизация контейнеров с инфузионным раствором;
- укупорка контейнера пробкой;
- стерилизация контейнеров автоклавированием при температуре 121°C;
- маркировка готового продукта и упаковка.

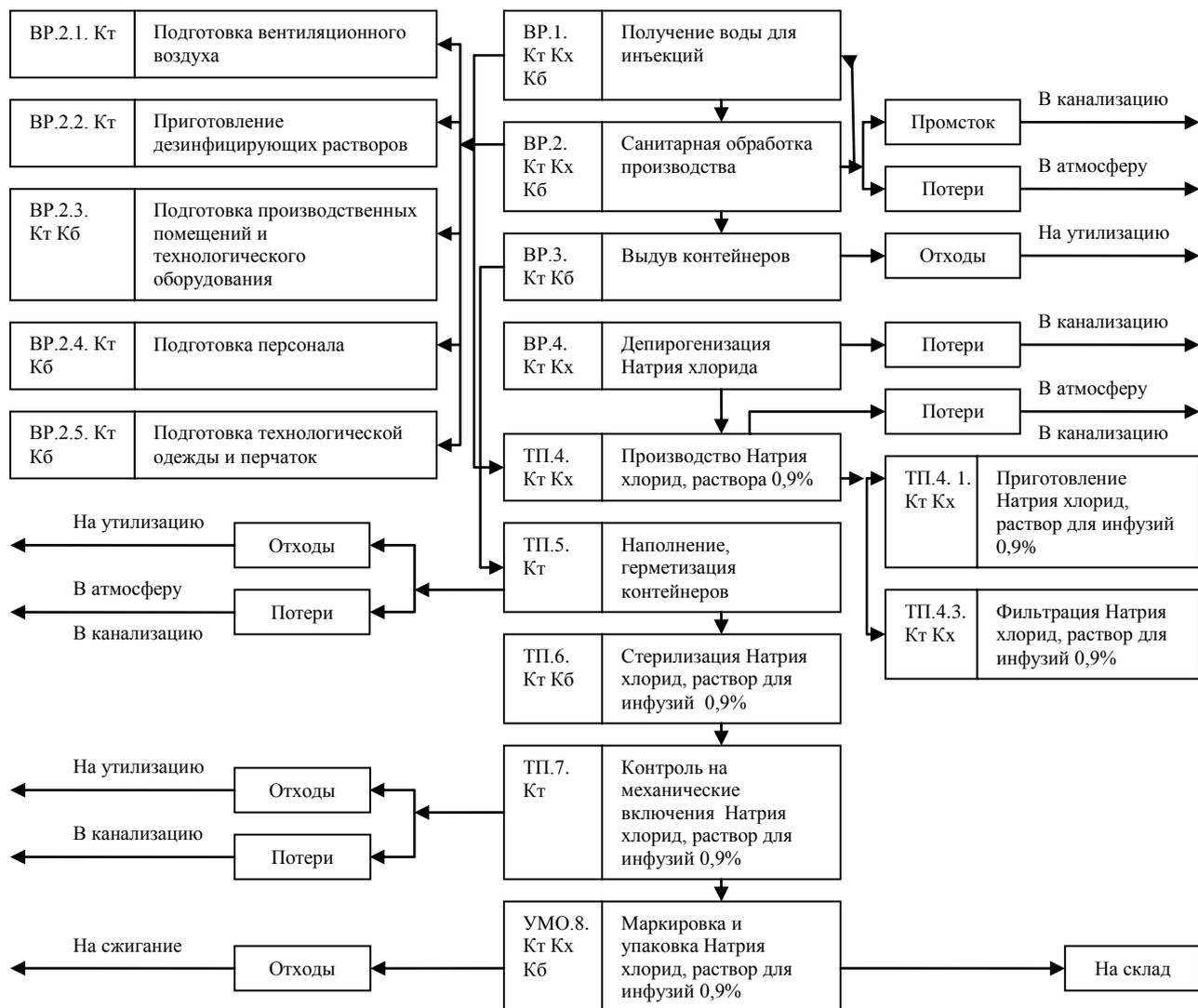


Рис.9. Технологическая схема производства лекарственного средства «Натрия хлорид, раствор для инъекций 0,9% в контейнерах полипропиленовых с портом»

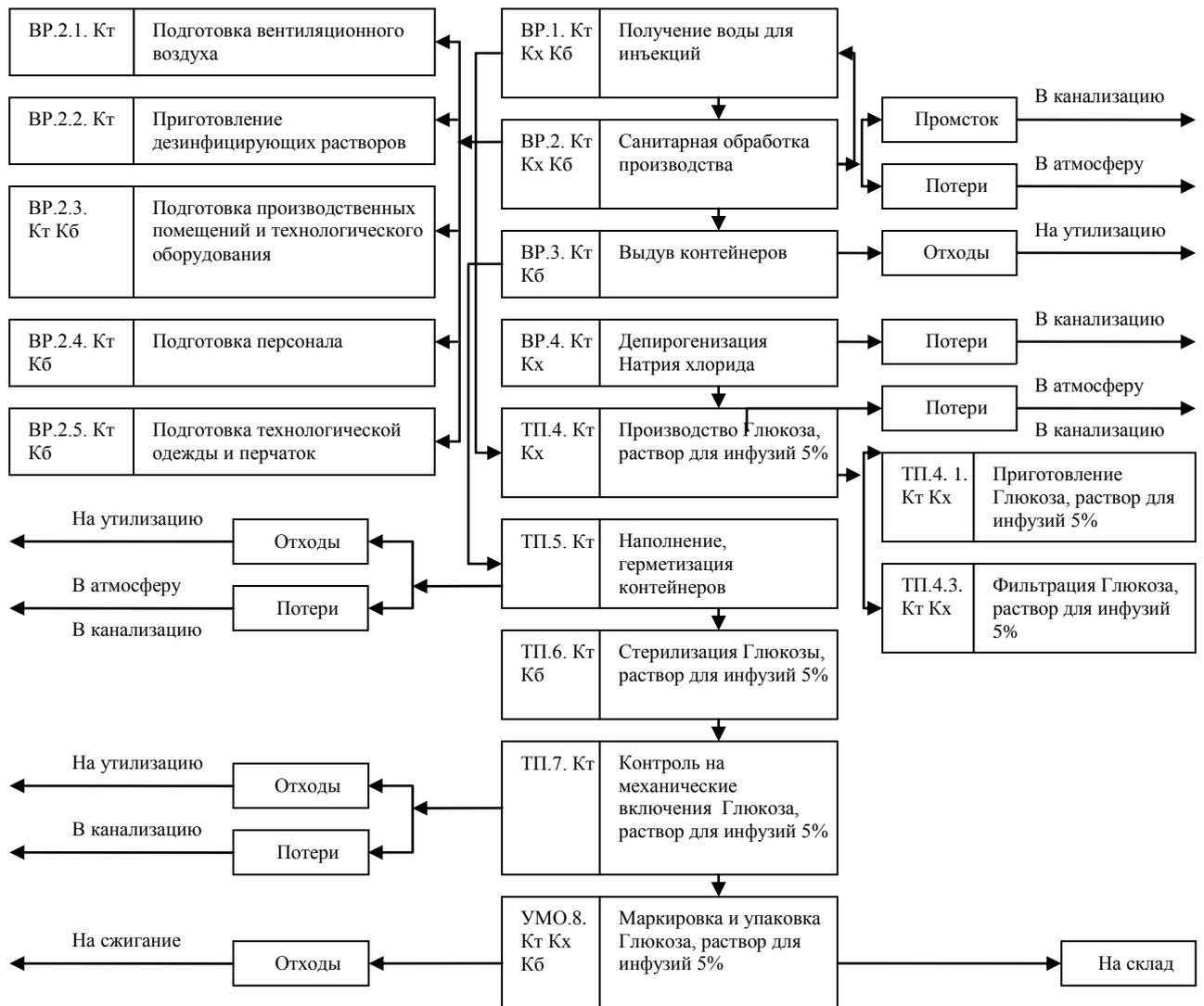


Рис.10. Технологическая схема производства лекарственного средства «Глюкоза, раствор для инъекций 5% в контейнерах полипропиленовых с портом»

Основными особенностями технологии производства инфузионных растворов являются: для раствора натрия 0,9% - термическая депирогенизация субстанции натрия хлорида; для раствора глюкозы 5% - стабилизация раствора введением стабилизатора Вейбеля, предотвращающего карамелизацию глюкозы, и необходимость термической депирогенизации входящей в его состав субстанции натрия хлорида.

Использование полипропиленовых контейнеров не требует проведения работ по подготовке тары (мойка, сушка флаконов стеклянных). Для производства полипропиленового контейнера с портом методом «экструзии с раздувом» на ООО «Татполифарм» планируется использовать «Двухстанционную экструзионно-выдувную машину SMC 3000DST- E70PE BC» (SMC Corporation Ltd., Таиланд), которая позволяет в асептических апиrogenных условиях при температуре 260 °С формировать контейнеры из полипропилена, после чего из него откачивается воздух, и контейнер герметизируется термическим свариванием. Герметичный контейнер поступает на следующий технологический участок, где заполняется инфузионным раствором. Пробка «Plumat» вставляется в основание контейнера, не контактируя с инфузионным раствором. Кроме того, возможно использование герметично упакованных в двойную полиэтиленовую пленку стерильных контейнеров со склада, хранящихся в безобъемно-сложенном состоянии.

Контролируемыми показателями технологического процесса производства контейнеров полипропиленовых для инфузионных растворов на этапе ВР-3 являются:

- Контроль воздуха в производственном подразделении по требованиям класса А.
- Испытания контейнера по санитарно-химическим, токсикологическим и биологическим показателям в соответствии с ГОСТ Р 50855-96.

Спецификация «Натрия хлорид, раствор для инфузий 0,9% в контейнере полипропиленовом» представлена в таблице 23.

Таблица 23.

Спецификация. Натрия хлорид, раствор для инъекций 0,9% в контейнерах полипропиленовых с портом

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Органолептический	Бесцветная прозрачная жидкость соленого вкуса
Подлинность	ГФ XI ГФ XI	Характерная реакция Б на натрий Характерная реакция на хлориды
Цветность	ГФ XII, ч.1, с. 93	Должен быть бесцветным
Прозрачность	ГФ XII, ч.1, с. 98	Должен быть прозрачным
рН	Потенциометрический ГФ XII, ч.1, с.89	От 5,0 до 7,0
Механические включения	РД 42-501-98	Должны отсутствовать
Тяжелые металлы	ГФ XII, ч.1, с.121	Не более 0,0005 %
Извлекаемый объем	ГФ XI, вып.2, с.141	Не менее номинального объема
Стерильность	ГФ XII, ч.1, с.150	Должен быть стерильным
Пирогенность	ГФ XII, ч.1, с.125	Должен быть апиrogenным
Количественное определение	Титриметрический или Гальваностатическая кулонометрия	От 0,0086 до 0,0094 г/мл
Упаковка	По 50, 100, 200, 250, 400, 500, 700, 1000 мл в контейнеры полипропиленовые с портом с инструкцией по применению в полиэтиленовых пакетах	
Маркировка	В соответствии с ФСП	
Хранение	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 <sup>0</sup> С Замораживание препарата не является противопоказанием к его применению	
Срок годности	2 года	

Спецификация «Глюкоза, раствор для инфузий 5% в контейнере полипропиленовом» представлена в таблице 24.

Таблица 24.

Спецификация. Глюкоза, раствор для инъекций 5% в контейнерах полипропиленовых с портом

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Органолептический	Бесцветная прозрачная жидкость сладкого вкуса
Подлинность Глюкоза	Реакция с реактивом Фелинга	Кирпично-красный осадок
Натрий	Качественная реакция ГФ XI	Характерная реакция Б на натрий
Хлориды	Качественная реакция ГФ XI	Характерная реакция на хлориды
Цветность	ГФ XII, ч.1, с. 93	Должен быть бесцветным
Прозрачность	ГФ XII, ч.1, с. 98	Должен быть прозрачным
рН	Потенциометрический ГФ XII, ч.1, с.89	От 3,0 до 4,1
Механические включения	РД 42-501-98	Должны отсутствовать
5-гидроксиметилфурфурол и родственные соединения	Спектрофотометрический	Оптическая плотность раствора не должна превышать 0,25
Тяжелые металлы	ГФ XII, ч.1, с.121	Не более 0,0005 %
Извлекаемый объем	ГФ XI, вып.2, с.141	Не менее номинального объема
Стерильность	ГФ XII, ч.1, с.150	Должен быть стерильным
Пирогенность	ГФ XII, ч.1, с.125	Должен быть апирогенным
Количественное определение	Рефрактометрический или Поляриметрический	От 0,0475 до 0,0525 г/мл
Упаковка	По 50, 100, 200, 250, 400, 500, 700, 1000 мл в контейнеры полипропиленовые с портом с инструкцией по применению в полиэтиленовых пакетах	
Маркировка	В соответствии с ФСП	
Хранение	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 <sup>0</sup> С Замораживание препарата не является противопоказанием к его применению	
Срок годности	18 месяцев	

Контроль качества инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в контейнерах полипропиленовых с портом «Plumat» при хранении проводили согласно требованиям НД совместно с ООО «Конфарм» (г.Москва). Лекарственные препараты хранили в защищенном от света месте при комнатной температуре (15 – 25 °С) и относительной влажности 60% ± 5 %. Пробы для контроля отбирали в течение 1-го года хранения – через 3 мес., в течение 2-го года хранения – через 6 мес.

Данные по результатам исследования стабильности инфузионных растворов в контейнерах полипропиленовых с портом «Plumat» представлены в таблицах 25, 26 (на примере фасовки 250 мл).

Таблица 25.

Результаты анализов Натрия хлорида, раствор 0,9% для инфузий 250 мл в контейнерах полипропиленовых с портом Plumat ООО «Гатполифарм», подтверждающие сохранность препарата в процессе хранения

Показатели	Период хранения ( месяцы)							Заключение
	0 05.08.2008	3 04.11.2008	6 05.02.2009	9 05.05.2009	12 07.08.2009	18 08.02.2010	24 04.08.2010	
Описание	Бесцветная прозрачная жидкость	Соответствует						
Подлинность Натрий Хлориды	соответствует соответствует	Соответствует						
Прозрачность	Прозрачный	Соответствует						
Цветность	Бесцветный	Соответствует						
pH (5,5 – 7,0)	6,2 6,5 6,5 6,8 6,6	6,0 6,1 6,4 6,5 6,4	5,9 6,4 6,3 6,5 6,5	5,8 6,5 6,5 6,2 6,4	5,9 6,5 6,5 6,1 6,4	6,0 6,3 6,0 6,2 6,2	5,8 6,4 6,2 6,0 6,0	Соответствует
Механические включения	отсутствуют	Соответствует						
Тяжелые металлы (не более 0,0005%)	соответствует г	Соответствует						
Извлекаемый объем	соответствует г	Соответствует						
Пирогенность	апирогенный	Соответствует						
Стерильность	стерильный	Соответствует						
Количественное содержание натрия хлорида, г/мл (от 0,0086 до 0,0094 )	0,0090 0,0091 0,0089 0,0092 0,0090	0,0090 0,0089 0,0088 0,0092 0,0090	0,0089 0,0090 0,0088 0,0090 0,0089	0,0089 0,0087 0,0091 0,0090 0,0092	0,0090 0,0089 0,0089 0,0092 0,0092	0,0089 0,0092 0,0090 0,0092 0,0092	0,0089 0,0088 0,0091 0,0092 0,0092	Соответствует



Таблица 26 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Извлекаемый объем	соответствует	Соответствует						
Пирогенность	апирогенный	Соответствует						
Стерильность	стерильный	Соответствует						
Количественное содержание глюкозы, г/мл (от 0,0475 до 0,0525 г/мл)	0,0492 0,0499 0,0502 0,0490 0,0500	0,0492 0,0496 0,0506 0,0502 0,0498	0,0490 0,0498 0,0504 0,0502 0,0504	0,0488 0,0480 0,0500 0,0498 0,0500	0,0480 0,0486 0,0500 0,0490 0,0494	0,0475 0,0478 0,0480 0,0488 0,0486	<b>0,0474</b> 0,0476 0,0480 0,0482 0,0480	Соответствует в течение 18 мес.

Показатели качества инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% сохранялись неизменными в течение 24 мес. (срок наблюдения).

При исследовании стабильности инфузионных растворов глюкозы 5% после 24 мес. хранения выявлено несоответствие качества лекарственного препарата по показателю «количественное содержание». По-видимому, несмотря на то, что концентрация тяжелых металлов в вытяжке из контейнера соответствует допустимым нормам, это может быть причиной ускорения деструкции глюкозы при хранении инфузионных растворов, и это совпадает с данными производителей растворов глюкозы в полимерных флаконах, регламентирующих срок годности – 1.5 года (раздел 6.2).

На основании проведенных исследований предлагается установить срок годности инфузионных растворов в полипропиленовых контейнерах: натрия хлорида 0,9% - 24 мес., глюкозы 5% - 18 мес.

**Заключение по главе 6.** Предложена модификация полипропиленового контейнера для инфузионных растворов, позволяющая проводить фасовку объемов ЛС от 50 мл до 250 мл и от 100 мл до 1 л. Горловина контейнера модифицированной конструкции, предусматривающей основание для пробки, выполнена совместно с внутренней полостью емкости контейнера, что предотвращает контакт материала укупорки с инфузионным раствором, улучшает эксплуатационные свойства упаковки (уменьшение риска нарушения герметичности) и снижает себестоимость продукции.

Изучены химико-токсикологические характеристики контейнера, установлено его соответствие по всем показателям требованиям нормативной документации.

Изучена стабильность инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в контейнерах полипропиленовых, укупоренных пробкой Plumet, и обоснованы сроки годности.

Составлена нормативно-техническая документация: ТУ 9444-001-77185702-2012 «Контейнер полипропиленовый с портом для внутривенного раствора» и лабораторные регламенты регламент ОАО «Татполифарм»: «Глюкоза, раствор 5% для инфузий в контейнерах полипропиленовых с портом» (ЛР 1648016813-001-12), «Натрия хлорид, раствор 0,9% для инфузий в контейнерах полипропиленовых с портом» (ЛР 1648016813-002-12).

## ВЫВОДЫ

1. На основании анализа современной номенклатуры лекарственных препаратов, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций, выявлены составы, перспективные для перевода в промышленное производство: растворы для лекарственного электрофореза, гипертонический раствор натрия хлорида 10%-ный стерильный для наружного применения, инъекционные растворы глюкозы 5% и натрия хлорида 0,9% в объеме 50 мл.
2. Обоснован состав, разработаны технология производства на ОАО «Татхимфармпрепараты» и нормы качества порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза во флаконах стеклянных в комплекте с флаконами воды стерильной очищенной (200 мл): «Калия йодид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г», «Кислота аскорбиновая, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г», «Натрия бромид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г», «Новокаина гидрохлорид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 4 г (10 г)», «Меди сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 2 г», «Цинка сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 6 г». Срок годности растворов для лекарственного электрофореза, получаемых растворением порошков, - 7 суток.
3. Разработаны технология производства на ОАО «Татхимфармпрепараты» и нормы качества лекарственного средства «Натрия хлорид, раствор для наружного применения 10% стерильный во флаконах стеклянных», экспериментально установлен срок годности – 2 года. Разработана методика количественного определения натрия хлорида в растворе 10% стерильном кулонометрическим титрованием в сочетании с ионообменной хроматографией.
4. Модифицирована конструкция контейнера для инфузионных растворов, отличающаяся тем, что корпус контейнера выполнен из

полипропилена, и в него введен канал для вакуумирования и заполнения инфузионным раствором; внутренняя полость емкости предусматривает основание для пробки; горловина контейнера выполнена совместно с внутренней полостью емкости. Конструкция обеспечивает возможность укупорки контейнера без переходников, при этом инфузионные растворы не контактируют с материалом укупорки (решение о выдаче патента на полезную модель по заявке «Контейнер для инфузионных растворов и/ или крови» №2013115966/15 (023702), ТУ 9444-001-77185702-2012 «Контейнер полипропиленовый с портом для внутривенного раствора»). Изучены химико-токсикологические характеристики контейнера, установлено его соответствие по всем показателям требованиям нормативной документации.

5. Разработаны технология производства на ООО «Татполифарм», нормы качества и экспериментально установлены сроки годности инъекционных растворов в контейнерах полипропиленовых 50 мл – 250 мл и 100 мл - 1000 мл «Натрия хлорид, раствор 0,9% для инъекций» (2 года), «Глюкоза, раствор 5% для инъекций» (18 мес.).

### Список литературы

1. Об обращении лекарственных средств [Электронный ресурс] : федер. закон от 12 апр. 2010 г. № 61-ФЗ // Консультант плюс. – Режим доступа : <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=107431>.
2. О мерах по дальнейшему улучшению лекарственного обслуживания населения [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения СССР от 11 июля 1961 г. № 308 : (в ред. от 27.07.1978 № 78, с изм., внесен. приказом М-ва здравоохранения СССР от 03.07.1968 № 523) // Законодательство в медицине. – Режим доступа : <http://www.worklib.ru/laws/ml03/pages/10009791.php>.
3. Об утверждении «Сборника унифицированных лекарственных прописей» [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения СССР от 12 авг. 1991 г. № 223 // Юнико-94. – Режим доступа : [http://www.unico94.ru/official/docs/show/?id=417&main\\_id=417](http://www.unico94.ru/official/docs/show/?id=417&main_id=417).
4. О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках) [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Рос. Федерации от 16 июля 1997 г. № 214 // Консультант плюс. – Режим доступа : <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=16599>.
5. О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Рос. Федерации от 16 окт. 1997 г. № 305 // Консультант плюс. – Режим доступа : <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=127307>
6. Об утверждении отраслевого стандарта «Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование ОСТ 64-492-85» [Электронный ресурс]: приказ М-ва мед. пром-сти СССР от 26.02.1985 г.

№78 // Мед. Портал. – Режим доступа : <http://rudocor.net/medicine2009/bz-dv/med-eqpun.htm>

7. О создании комиссии по изучению и унификации аптечных прописей препаратов на основе лекарственного растительного сырья [Электронный ресурс] : приказ Ком. по здравоохранению Адм. Санкт-Петербурга от 24.07.1998 № 212-п // Консультант плюс. – Режим доступа : <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=SPB;n=13552>.

8. ГОСТ 10782–85. Бутылки стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов. Технические условия [Электронный ресурс]. – Введ. 1987–01–01 ; взамен ГОСТ 10782–77. – Режим доступа : <http://gostexpert.ru/gost/gost-10782-85>.

9. ГОСТ Р 50855–96. Контейнеры для крови и ее компонентов. Требования химической и биологической безопасности и методы испытаний. – 1997–01–01. – Москва : Изд-во стандартов, 1996. – 44 с.

10. ГОСТ Р 51148–98. Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность. – Введ. 1999–01–01. – Москва : Госстандарт России, 1998. – 19 с.

11. ГОСТ Р 51760–2011 Тара потребительская полимерная. Общие технические условия. – Введ. 2012–07–01 : взамен ГОСТ Р 51760–2001. – Москва : Госстандарт России, 2001. – 52 с.

12. ГОСТ Р 52770–2007. Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний. – Введ. 2008–07–01. – Москва : Стандартиформ, 2007. – 21 с.

13. ОСТ 42–2–72. Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности. – Введ. 1973–07–01. – Москва, 1972. – 6 с.

14. ОСТ 64-02-003-2002. Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения [Электронный ресурс]. – Введ.

2003–04–15 ; взамен ОСТ 42–505–96. – Режим доступа : <http://www.opengost.ru/iso/2949-ost-64-02-003-2002-produkciya-medicinskoj-promyshlennosti.-tehnologicheskie-reglamenty-proizvodstva.html>.

15. ФС 42–894–74. Раствор натрия хлорида 10% для инъекций. – Введ. 1975–01–14 ; взамен ИРТУ 42 № 558–62. – [Б. м., б. г.]. – 1 с.

16. НД 42–12008. Глюкоза (С\*Фарм-Декс) : П N014132/01-070808, Испания / заявитель регистрации С. Л. Каргилл Иберика. – Испания, [б.г.]. – 1 с.

17. ГН 2.3.3972-00. Предельно допустимые количества химических веществ, выделяющихся из материалов, контактирующих с пищевыми продуктами. – Ввод в действие 01.08.2000 ; взамен СанПиН 42–123–4240–86: – Москва : Федер. центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000. – 55 с. – Режим доступа : [http://www.fcgsen.ru/DOC/lab\\_doc/gn\\_972\\_00.pdf](http://www.fcgsen.ru/DOC/lab_doc/gn_972_00.pdf).

18. ПР 64–05–001–2002. Правила организации чистых производств и контроля качества изделий медицинского назначения из полимеров, тканых и нетканых материалов, имеющих контакт с кровью [Электронный ресурс] / М-во пром-сти, науки и технологий Рос. Федерации, 2002 // Библиотека ГОСТов, стандартов и нормативов. – Режим доступа : [http://www.infosait.ru/norma\\_doc/41/41511/index.htm](http://www.infosait.ru/norma_doc/41/41511/index.htm).

19. МР 1849–78 Методические рекомендации по определению формальдегида в водных вытяжках и модельных средах [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=ESU;n=23788>.

20. МУ 1.1.037–95 Биотестирование продукции из полимерных и других материалов. – Утв. и введ. в действие Председателем Госкомсанэпиднадзора России, Главным гос. санитар. врачом Рос. Федерации 20 дек. 1995 г. – Москва : Госкомсанэпиднадзор России, 1996. – 6 с. – Режим доступа : <http://files.stroyinf.ru/Data1/10/10450/>.

21. ЛС-000007-310810. Прокаина гидрохлорид / владелец РУ АГ. Мипичем (Швейцария) ; производитель Хубей Максфарм Индастриз Ко., Лтд (Китай). – [Б. м., б. г.]. – 1 с.
22. ЛСР 000630/10-030210. Цинка сульфат : фармакопейная статья предприятия / производитель Производств. фармац. компания «Обновление» (Россия). – [Б. м., б. г.]. – 1 с.
23. ЛС-002479-160311. Калия йодид : фармакопейная ст. предприятия / производитель Производств. фармац. компания «Обновление» (Россия) заявитель Производств. фармац. компания «Обновление» (Россия). – [Б. м., б. г.]. – 1 с.
24. ЛСР-007720/09-011009. Натрия хлорид : фармакопейная статья предприятия / производитель Тюмен. хим.-фармац. завод (Россия) ; заявитель Тюмен. хим.-фармац. завод (Россия). – [Б. м., б. г.]. – 1 с.
25. ЛСР-009381/09-191109. Калия йодид : фармакопейная ст. предприятия / производитель Самарамедпром, Россия ; заявитель Самарамедпром (Россия). – [Б. м., б. г.]. – 1 с.
26. Аскорбиновая кислота (витамин С) : утв. Фармац. экспертной группой ФГУ «НЦ ЭСПМ» Росздравнадзора 5 марта 2007 г. / владелец РУ Норсист Джeneral Фармасьютикал Фактори (Китай) ; производитель Норсист Джeneral Фармасьютикал Фактори (Китай) ; заявитель Индукерн Кеми АГ Б. м., б. г.]. – 1 с.
27. Абаев, Ю. К. Лекарственные средства в лечении ран [Электронный ресурс] / Ю. К.Абаев // Мед. знания. – 2010. – № 6. – С. 2–5. – Режим доступа : [http://www.bsmu.by/files/publikacii/det\\_xir/leksred.pdf](http://www.bsmu.by/files/publikacii/det_xir/leksred.pdf).
28. Абдулгалимова, З. Б. Оптимизация обеспечения многопрофильного стационара антисептическими средствами : автореф. дис. ... канд. фармац. наук / З. Б. Абдулгалимова. – Пермь, 2009. – 24 с.

29. Абдуллин, И. Ш. МИЗ им. М. Горького станет первым российским производителем полипропиленовых контейнеров для асептического розлива инфузионных растворов. – Мед. бизнес. – 2004. – № 2 (114). – С. 32–33.
30. Артемьев, А. И. О возможности хранения летучих порошкообразных лекарственных средств в полиэтиленовых пакетах / А. И. Артемьев, Н. В. Аникина, Л. А. Приходько // Фармация. – 1980. – № 6. – С. 15–17.
31. Артемьев, А. И. Прогнозирование срока хранения рибофлавина в глазных каплях в полиэтиленовой упаковке / А. И. Артемьев, Н. И. Бессонова // Фармация. – 1978. – № 4. – С. 51–56.
32. Артемьев, А. И. Теоретические основы эффективного использования полимерной упаковки для хранения химически стабильных лекарственных средств // Фармация. – 1981. – № 4. – С. 45–46.
33. Балабан, Е. И. Применение прокаина методами электрофореза и мезотерапии в комплексной коррекции биологического возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. И. Балабан. – Москва, 2012. – 24 с.
34. Боголюбов, В. М. Физиотерапия в реабилитации больных ревматоидным артритом / В. М. Боголюбов, В. Д. Сидоров // Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация. – 2012. – № 2. – С. 3–11.
35. Будников, Г.К. Основы современного электрохимического анализа / Г. К. Будников, В. Н. Майстренко, М. Р. Вяселев. – Москва : Мир ; Бином, 2003. – 592 с.
36. Булатов, А. Е. Анализ тенденций в использовании первичной упаковки при производстве инфузионных растворов в РФ / А. Е. Булатов, Е. О. Трофимова // Ремедиум. – 2013. – № 1. – С. 48–53.
37. Булатов, А. Е. Производство инфузий в России: опасная "игра" по разным правилам // Ремедиум. – 2010. – № 10. – С. 43–50.
38. Влияние кристаллоидных и коллоидных инфузионных сред на структуру эритроцитов человека / А. А. Гусев [ и др.] // Нейрохирургия. – 2005. – № 2. – С. 27–31.

39. Вольская, Е. Маркетинговые функции упаковки лекарственных препаратов // Ремедиум. – 2010. – № 8. – С.7–14.
40. Воробьева, Н. В. Анализ структуры ассортимента лекарственных средств для инъекций и инфузий, включенных в перечень ЖНВЛС, по фармакологическим группам / Н. В. Воробьева, С. Н. Егорова, Р. Р. Сабиржан // Фармация и общественное здоровье. Секции: Фармакология. Фарм. Химия. Фарм. технология. Управление экономики фармации : материалы ежегод. конф., Екатеринбург, 17 февр. 2009 г. – Екатеринбург, 2009. – С. 190 –193.
41. Гипертонический раствор хлорида натрия улучшает функцию сердца и легких при операциях в условиях искусственного кровообращения / В. В. Ломиворотов [и др.] // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – № 5. – С. 035–047.
42. Государственный стандарт послевузовской профессиональной подготовки специалистов с высшим медицинским образованием по специальности № 040502 «Фармацевтическая технология» / М-во здравоохранения Рос. Федерации, Учеб.-метод. объединение мед. и фармацевт. вузов, Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – Москва, 2000. – С. 12.
43. Государственная фармакопея РФ. Вып. 1 / М-во здравоохранения Рос. Федерации. – 12-е изд. – Москва : Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2008. – 704 с.
44. Государственная Фармакопея СССР. – 10-е изд. / М-во здравоохранения СССР. – Москва : Медицина, 1968. – 1079 с.
45. Государственная Фармакопея СССР : в 2 вып. Вып.1 / М-во здравоохранения СССР. – 11-е изд. – Москва : Медицина, 1987. – 334 с.
46. Государственная Фармакопея СССР : в 2 вып. Вып. 2 / М-во здравоохранения СССР. – 11-е изд. – Москва : Медицина, 1990. – 400 с.
47. Губин, М. М. Технология лекарств по GMP: инфузионные растворы / М. М. Губин. – Калуга : Облиздат, 2011. – 222 с.

48. Джафарова, А. Д. Димексид-электрофорез при лечении пульпита в зубах с труднопроходимыми корневыми каналами // Мед. бизнес. – 2001. – № 5. – С. 11.
49. Дополнительные показатели качества и методики контроля инфузионных растворов в полимерной упаковке / Г. Н. Крюкова [и др.] // Вестн. службы крови России. – 2000. – № 2. – С.38–40.
50. Дударенкова, М. Р. Разработка организационно-экономических подходов к аптечному изготовлению лекарственных препаратов на территориальном уровне (на примере Оренбургской области) : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук / М. Р. Дударенкова. – Пермь, 2011. – 24 с.
51. Егорова, С. Н. Аптечное изготовление: лекарственные формы, не имеющие промышленных аналогов // Новая аптека. – 2007. – № 6. – С. 39–42.
52. Заявка на полезную модель № 2013115966. Контейнер для инфузионных растворов и / или крови / Сабиржан Р. А., Сабиржан Р. Р. – Заявл. 09.04.2013. – Режим доступа : [http://www1.fips.ru/fips\\_serv1/fips\\_servlet](http://www1.fips.ru/fips_serv1/fips_servlet).
53. Изготовление лекарственных форм в условиях аптеки / Г. А. Олейник [и др.] // Новая аптека. Эффектив. упр. – 2007. – № 10. – С. 25–30.
54. Изучение токсикологических характеристик контейнера полипропиленового для инфузионных растворов / Р. Р. Сабиржан, А. К. Мартынов, И. В. Артемкина, С. Н. Егорова // Всероссийская научная школа «Биоматериалы и нанобиоматериалы: актуальные проблемы и вопросы безопасности» : тезисы, 18–22 июня 2012 г., Казань. – Казань, 2012. – С. 44.
55. Интоксикация натрием с летальным исходом вследствие перитонеального лаважа гипертоническим раствором NaCl / Л. Боррас [и др.] // Судеб.-мед. экспертиза. – 2009. – № 4. – С.35–35.
56. Израелян, Л. А. Влияние комбинированного гипертонического – коллоидного раствора ГиперХАЕС на гемодинамические показатели, показатели транспорта кислорода, внутричерепное давление и церебральную

оксигенацию / Л. А. Израелян, А. Ю. Лубнин // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 2. – С.31–35.

57. Исследование миграции диоксифталата из поливинилхлоридных контейнеров «Гемакон» в кровь, её компоненты, консерванты и инфузионные растворы / С. Я. Ланина [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 1993. – Т. 38, № 3. – С. 26–28.

58. Кирьянова, В. В. Применение электрофореза сульфата цинка и тиосульфата натрия в лечении больных дисбиозом кишечника / В. В. Кирьянова, К. В. Горбачева // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2002. – № 3. – С.28–30.

59. Комарова, Л. А. Применение лекарственного электрофореза в комплексном лечении больных мочекаменной болезнью / Л. А. Комарова, В. В. Кирьянова, Н. С. Тагиров // Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация. – 2006. – № 6. – С. 17–20.

60. Комплексная восстановительная терапия пациентов с умеренным и низким риском развития повторного инсульта / И. М. Самойлова [и др.] // Паллиатив. медицина и реабилитация. – 2010. – № 4. – С.26–29.

61. Коррекция гемодинамики гипертоническим раствором хлорида натрия при критических состояниях / П. С. Жбанников [и др.] // Общ. реаниматология. – 2007. – № 5–6. – С. 178–181.

62. Косенко, В. В. Вопросы качества инъекционных и инфузионных растворов аптечного изготовления // Вестн. Росздравнадзора. – 2010. – № 3. – С. 6–12.

63. Кулонометрическое определение натрия хлорида в стерильных растворах / С. Г. Абдуллина, О. А. Лира, Р. Р. Сабиржан, С. Н. Егорова // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 4 (99). – С. 182–185.

64. Лалабонова, Х. Физиотерапевтическое и медикаментозное лечение артроза височно-нижнечелюстного сустава / Х. Лалабонова, А. Бакырджиев // Стоматология. – 2008. – № 3. – С. 50–51.
65. Леонтьева, Ф. Р. Повышение эффективности аптечного изготовления лекарств / Ф. Р. Леонтьева, Р. С. Сафиуллин, Р. И. Ягудина // Фармация. – 2004. – № 4. – С. 17–20.
66. Лепяхин, В. К. Сборник унифицированных лекарственных прописей / В. К. Лепяхин ; под ред. В. К. Лепяхина, А. Д. Апазова. – Москва : Фармимэкс, 1995. – 154 с.
67. Майдыкова, Э. Е. Изготовление лекарственных средств в условиях аптеки: нормативная база и практическая реализация // Новая аптека. – 2012. – № 5. – С. 24–28.
68. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд. – Москва : Новая волна ; Издатель Умеренков, 2010. – 1216 с.
69. Методы анализа лекарств / Н. П. Максютин [и др]. – Киев : Здоровье, 1984. – 224 с.
70. Мирошниченко, А. Г. Малообъемная реанимация: влияние на гемодинамику и гемостаз при травматическом шоке / А. Г. Мирошниченко, В. А. Семкичев, В. Е. Марусанов // Скорая мед. помощь. – 2010. – № 3. – С. 42–48.
71. Мумин, А. Н. Применение электро- и фонофореза куриозина при лечении трофических язв // Мед. новости. – 2012. – № 3. – С. 58–60.
72. Новое противошоковое средство «Гемостабил» / В. С. Ярочкин [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1998. – № 8. – С. 29–30.
73. Олейник, Г. А. Аптечное изготовление лекарств: проблемы и перспективы / Г. А. Олейник, Л. А. Чекрышкина // Рос. аптеки. – 2008. – № 22. – С. 17–18.

74. Оценка эффективности антигистаминной и антиоксидантной терапии при комбинированных аллергозах респираторной системы / Г. А. Гаджимирзаев [и др.] // Рос. оториноларингология. – 2012. – № 2. – С. 53–59.
75. Пат. № 1161117 (а.с.СССР), МК<sup>4</sup> А 61 М 1/02. Контейнер для крови и ее компонентов / В. Е. Зеленецкий [и др.] – Заявл. 03.12.1982 ; опубл. 15.06.1985, бюл. изобретений № 22. – Перед загл. авт. : Н. М.Шишов, Л. А. Конюхова, И. М. Гуртовой, Б. В. Пестов, Н. П. Щипанов.
76. Пат. № 2063779 Российская Федерация, МПК<sup>6</sup> А61N1/30, А61N33/04 Способ лечения онихомикозов / В. В.Кириянова [и др.]. – Заявка № 93030804/14 ; заявл. 15.06.1993 ; опубл. 20.07. 1996. – Перед загл. авт. : З. К. Фролова, Л. А .Комарова, Н. А. Тихонова.
77. Пат. 2153364 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61N1/30, А61К31/315. Способ лечения дисбактериоза кишечника с повышенной пролиферацией грибов рода *Candida* / В. В. Кириянова, К. В. Горбачева, Н. Н. Климко – № 98118967/14 ; заявл.19.10.1998 ; опубл. 27.07.2000.
78. Пат. № 2153899 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61N1/30, А61К33/18, А61К33/30. Способ лечения микотических поражений бронхолегочной системы / В. В. Кириянова, Р. М. Чернопятов, А. В. Максимов. –№ 97111384/14 ; заявл. 08.07.1997 ; опубл. 10.08.2000.
79. Пат. № 2155581 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61К9/08, А61К31/05, А61L31/00. Композиция для изготовления контейнеров для инфузионных растворов / О. В. Свинцова [и др.] – Заявл. 02.03.2000 ; опубл. 10.09.2000. – Перед загл. авт. : А. И. Чуткин, Р. И. Соколова, С. В. Васильева.
80. Пат. 2155613 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61N1/30, А61N5/067, А61К33.30, А61К35/74. Способ лечения кандидозного вульвовагинита / В. В. Кириянова, А. К. Мирзабалаева, Г. И. Егорова. – № 97111358/14 ; заявл. 08.07.1997 ; опубл. 10.09.2000.

81. Пат. 2160109 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61К33/04, А61К35/14, А61М1/30, А61М1/38, А61Н1/32, А61Р15/08 Способ лечения эндокринного бесплодия / Е. А.Сандакова, И. В. Терещенко. – № 2000104155/14 ; заявл. 21.02.2000 ; опубл. 10.12.2000.

82. Пат. 2177309 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61К9/08, А61К31/10, А61Р31/00. Противовоспалительное средство / А. Г. Рудаков – № 2000114268/14 ; заявл. 05.06.2000 ; опубл. 27.12.2001.

83. Пат. 2179830 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61В17/24. Способ лечения воспалительных заболеваний верхних челюстных пазух / В. И. Кобылянский. – № 2001101572/14 ; заявл. 16.01.2001 ; опубл. 2002.

84. Пат. № 2218367 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> С08L9/02, С08L27/06, С08К13/02, А61J1/00С08К13/02, С08К3:06, С08К3:22, С08К3:36, С08К5:09, С08К5:31, С08К5:40, С08К5:47. Композиция для изготовления изделий медицинской техники / Н. А. Жовнер, Т. П. Жовнер, Ю. Л. Брейтер – № 2001122824/04 ; заявл. 27.06.2003 ; опубл. 10.12.2003.

85. Пат. 2223091 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61К9/08, А61К35/78, А61Р25/20. Состав с седативной активностью (варианты) / Т. Д. Синева [и др.]. – №2002125603/15 ; заявл. 2002.09.25 ; опубл. 2004.02.10. – Перед загл. авт. : Е. И. Саканян, Н. Ю. Фролова, Т. С. Потехина.

86. Пат. 2254875 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61L2/00, А61L2/24. Устройство комплекса для изготовления инфузионных растворов в полимерных контейнерах / Е. В. Макушенко [и др.]. – № 200313781/15 ; заявл. 17.12.2003 ; опубл. 27.06.2005. – Перед загл. авт. : К. К.Раевский, С. З. Умаров, Ю. В. Мирошниченко.

87. Пат. 2262340 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61К31/715, А61К31/70, А61К31/195, А61Р7/00. Способ получения инфузионного препарата для экстренного восстановления и поддержания микроциркуляции крови / В. П. Панов [и др.]. – № 2004127188/15 ; заявл. 14.09.2004 ; опубл. 20.10.2005. –

- Перед загл. авт. : Г. К. Коротаев, Н. А. Кирьянов, А. В. Карякин, А. В. Панов, Л. П. Гринева, Ю. А. Котова, А. И. Чуткин, О. В. Свинцова, А. И. Уляев.
88. Пат. 2264829 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61L2/00, А61L2/24. Лаборатория инфузионных растворов в полимерных контейнерах / Е. В. Макушенко [и др.]. – № 2003137816/15 ; заявл. 17.12.2003 ; опубл.27.11.2005. – Перед загл. авт. : К. К. Раевский, С. З. Умаров, Ю. В. Мирошниченко.
89. Пат. 2413495 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> А61J1/05, А61K9/08, А61M5/14. Способ подготовки инфузионных растворов к хранению / П. В. Сорокин. – № 2009127963/15 ; заявл. 20.07.2009 ; опубл. 10.03.2011.
90. Полимерный контейнер для инфузионных растворов : свид. на полезную модель RU 38602 / Е. В. Макушенко [и др.]. – Заявл. 17.12.2003 ; опубл.10.07.2004. – Перед загл. авт. : К. К.Раевский, С. З. Умаров, Ю. В. Мирошниченко.
91. Пономарева, Е. А. Анализ работы производственной аптеки, функционирующей в г. Волгограде / Е. А. Пономарева, И. Н. Тюренков, Л. Н. Горшунова // Человек и лекарство : тез. докл. XV Рос. нац. конгр., Москва, 14–18 апр. 2008 г. – Москва, 2008. – С. 686.
92. Пономарева, Е. А. Оптимизация работы производственных аптек в современных условиях / Е. А. Пономарева, И. Н. Тюренков, Л. Н. Горшунова // Человек и лекарство : тез. докл. XVI Рос. нац. конгр., Москва, 6–10 апр. 2009. Москва, 2009. – С. 585–586.
93. Пономарева, Е. А. Оптимизация работы производственных аптек в современных условиях : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 14.04.03 / Е. А. Пономарева. – Пятигорск, 2012. – 24 с.
94. Пономарева, Е. А. Реалии аптечного изготовления лекарственных средств / Е. А. Пономарева, И. Н. Тюренков // Ремедиум. – 2010. – № 11. – С. 47–48.
95. Пономарева, Е. А. Финансово-экономические аспекты функционирования производственных аптек / Е. А. Пономарева, И. Н. Тюренков // Вестн. Росздравнадзора. – 2011.– № 2.– С. 25–34.

96. Прокопишина, Л.В. Эндоназальный электрофорез паразином в комплексном лечении аллергического ринита / Л. В. Прокопишина, В. Ф. Ону, А. Ф. Дербенцева // Аллергология и иммунология. – 2006. – № 3. – С. 281.
97. Протощак, В. В. Внутрипузырная фармакотерапия воспалительных, нейрогенных и неопластических заболеваний мочевого пузыря : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. В. Протощак. – Санкт-Петербург, 2012. – 48 с.
98. Пятигорская, Н. В. Анализ рисков. Система критических контрольных точек при прогнозировании опасного фактора // Фармация. – 2009. – № 8. – С. 23–28.
99. Раствор натрия хлорида 12% в пластиковых контейнерах: НД 42-5306-95 / «Бакстер Хелскейр корпорейшн»
100. Рюмина, И. И. Профилактика, диагностика и лечение омфалита у новорожденных / И. И. Рюмина, В. В. Зубков, Н. В. Евтеева // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 68–74.
101. Сабиржан, Р. Р. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры // Р. Р. Сабиржан, С. Н. Егорова // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. – 2012. – № 10 (129) – С. 31–35.
102. Сабиржан, Р. Р. Изучение современной номенклатуры лекарственных форм аптечного изготовления // Гор. здравоохранение. – 2009, спец. вып. : XVI Всероссийская научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине», 22–23 апр. 2011 г., Казань. – С. 118.
103. Сабиржан, Р. Р. Инъекционные лекарственные формы аптечного изготовления, не имеющие промышленных аналогов // Гор. здравоохранение. – 2009, спец. вып. : XIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молодые ученые в медицине», Казань, 29–30 апр. 2009. – С. 150–151.

104. Сабиржан, Р. Р. Исследование ассортимента инъекционных растворов глюкозы промышленного производства / Р. Р. Сабиржан, З. Б. Абдугалимова, С. Н. Егорова // Материалы II Международной научно-практической конференции «Современная наука: тенденции развития», 30 июля 2012 г., Краснодар. – Краснодар, 2012. – С. 196–197.
105. Сабиржан, Р. Р. Исследование ассортимента инъекционных растворов натрия хлорида промышленного производства / Р. Р. Сабиржан, С. Н. Егорова // II молодежная научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых, 28 сент. 2012 г., Санкт-Петербург. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 69–72.
106. Сабиржан, Р. Р. Исследования по переводу экстемпоральных прописей растворов для лекарственного электрофореза в промышленное производство / Р. Р. Сабиржан, Н. В. Воробьева, С. Н. Егорова // Матеріали III науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології», 21-23 листопада 2012 року, Харків. – Харків: 2012. – С. 141–142.
107. Сабиржан, Р. Р. Обоснование возможности промышленного производства растворов для лекарственного электрофореза по экстемпоральным прописям в виде сухих концентратов во флаконах / Р. Р. Сабиржан, Н. В. Воробьева, С. Н. Егорова // Материалы 68-й региональной конференции по фармации и фармакологии, 22–25 янв. 2013 г., Пятигорск. – Пятигорск, 2013. – С. 199.
108. Солонина, А. В. Современные реалии аптек лечебно-профилактических учреждений / А. В. Солонина, Р. И. Ягудина // Клинич. фармація. – 2012. – № 1. – С. 109–113.
109. Столыпин, В. Требования GMP к упаковке лекарственных средств (часть 2) / В. Столыпин, Л. Гурарий // Ремедиум. – 2004. – № 11. – С. 86–87.

110. Трунова, О. В. Применение лазерной терапии и электрофореза кальция при хроническом остеомиелите у детей // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2010. – № 5. – С.16–19.
111. Улащик, В. С. Электрофорез лекарственных веществ: руководство для специалистов / В. С. Улащик ; Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т физиологии. – Минск : Беларуская навука, 2010. – 403 с.
112. Физико-химическая характеристика лекарственных препаратов для внутрипузырного электрофореза при заболеваниях мочевого пузыря (экспериментальное исследование) / В. В. Протошак [и др] // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. – 2011. – № 3. – С. 7–10.
113. Физико- химические исследования полипропиленов после стерилизации / Т. И. Давиденко [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1994. – № 8 – С. 51–56.
114. Шевченко, К. В. Гиперосмолярная кома со смертельным исходом после клизмного введения гипертонического раствора хлорида натрия / К. В. Шевченко, З. Д. Давыдова // Пробл. экспертизы в медицине. – 2003. – Т.3, № 10–2. – С. 36.
115. Шоферова, С. Д. Применение эндоназального электрофореза ипратропия бромида при лечении больных аллергическим ринитом // С. Д. Шоферова, Е. Н. Андриевская, Р. Ф. Галеев // Вестн. Санкт-Петербург. гос. мед. акад. – 2008. – № 4. – С. 235–237.
116. Эндоназальный электрофорез с танаканом при лечении ранних форм сосудистых заболеваний мозга / Н. А. Борисова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 5. – С. 89–91.
117. Ягудина, Р. И. Будущее у внутриаптечного изготовления лекарств // Новая аптека. Эффектив. упр.. – 2008. – № 3. – С. 28–29.
118. Воробьева, Н. В. Разработка составов и технологии сухих концентратов растворов для лекарственного электрофореза [Электронный ресурс] / Н. В. Воробьева, Р. Р. Сабиржан, С. Н. Егорова // Современные проблемы науки и

образования. – 2012. – № 6. – URL: [www.science-education.ru/106-7807](http://www.science-education.ru/106-7807). – (Дата обращения 21.12.2012).

119. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>.

120. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx?s>.

121. Губин, М. М. Производство инфузионных растворов в России: особенности и перспективы [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.vipsmed.ru/index.php?pid=catalog&gid=18&id=47>.

122. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата Гемостабил ЛС-000634-161107 [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.medp.spb.ru>.

123. Калинин, А. Л. Клинико-патогенетические аспекты действия гипертонических кристаллоидных и коллоидно-кристаллоидных растворов [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.critical.ru/ann/pages/review.html>.

124. Карабинцева, Н. О. Состояние экстенпоральной рецептуры в аптеках Новосибирска [Электронный ресурс] / Н. О. Карабинцева, И. А. Джупарова, Т. А. Лебедева // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 4. – Режим доступа : [http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=757](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=757).

125. Лекарственный электрофорез [Электронный ресурс] // EUROLAB : мед. портал. – Режим доступа : <http://www.eurolab.ua/physiotherapy/3134/26569/>.

126. Лекарственный электрофорез [Электронный ресурс] // Физиотерапия. – 2008–2012. – Режим доступа : <http://physis.ru/content/view/90/32/>.

127. Лекарственный электрофорез [Электронный ресурс] // Радиус. Оборудование для реабилитации. – Режим доступа : <http://www.radius.by/ru/pages/electrophoresis.html>.

128. Медицинская энциклопедия [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medical-enc.ru/15/perevyazki.shtml>.

129. Милованова, М. Объем сектора госпитальных закупок российского фармрынка в 1 половине 2011 г. достиг объема 2,2 млрд долларов США [Электронный ресурс]. / М. Милованова // Клинич. фармация. – Режим доступа : <http://hospital-apteka.ru/digest/farmacevtrिनok/921-obem-sektora-gospitalnyh-zakupok-rossijskogo-farmrynka-v-1-polovine-2011-g-dostig-obema-22-mlrd-dollarov-ssha.html>.

130. Натрия хлорид. Описание действующего вещества в справочнике Rlsnet [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_1007.htm](http://rlsnet.ru/mnn_index_id_1007.htm).

131. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год [Электронный ресурс] : (утв. распоряжением Правительства Рос. Федерации от 7 дек. 2011 г. № 2199-р. : с изм. на 30 июля 2012 г.) // Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – Режим доступа : <http://docs.cntd.ru/document/902317123>.

132. Петрухина, И. Производственным аптекам прописали господдержку [Электронный ресурс] / И. Петрухина, Д. Мусина // Фармац. вестн. – 2007. – № 36. – Режим доступа : <http://www.pharmvestnik.ru/publs/staryj-arxiv-gazety/proizvodstvennym-aptekam-propisali-gospodderzhku.html>.

133. Пилотный клинический протокол ведения больных с внематочной беременностью [Электронный ресурс] / А. С. Гаспаров [и др.]. // Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», Сочи. – 2011. – Режим доступа : <http://praesens.ru/assets/files/Protokoly/%27.pdf>.

134. Реалии и перспективы инфузионной терапии в России (по материалам ОАО «Фирма Медполимер») [Электронный ресурс] // Клинич. анестезиология и реаниматология. – 2008. – Т.5, № 2. – С. 41–42. – Режим доступа : [http://www.medp.spb.ru/files/publications/kair\\_t5.pdf](http://www.medp.spb.ru/files/publications/kair_t5.pdf).

135. Республика Татарстан. Центр кластерного развития в области переработки полимеров. Татполифарм [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://cluster-rt.ru/proekty/realizuemye\\_proekty/tatpolifarm](http://cluster-rt.ru/proekty/realizuemye_proekty/tatpolifarm).
136. Решение республиканского совещания «Итоги деятельности фармацевтической службы Республики Татарстан за 2012 год и задачи на 2013 год» [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://minzdrav.tatarstan.ru/rus/info.php?id=189081>.
137. Словари и энциклопедии академика [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc\\_medicine/11353/](http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/11353/).
138. Фрезениус – Каби – ГиперХАЕС (сайт) [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.fresenius-kabi.ru/17.htm>.
139. Электрофорез лекарственный [Электронный ресурс] / Medical-Enc.ru 2007–2012. – Режим доступа: <http://www.medical-enc.ru/26/electrophoresis-shtml>.
140. Электрофорез лекарственных веществ [Электронный ресурс] / Медкурсор.ру 2009–2012. – Режим доступа : <http://www.medkursor.ru/biblioteka/rukovodstvo/elektrolechenie/13742.html>.
141. Яркаяева, Ф. Ф. Основные показатели деятельности фармацевтической службы Республики Татарстан в 2010 году [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://minzdrav.tatarstan.ru/rus/doklad.htm?page=4&pub\\_id=71031](http://minzdrav.tatarstan.ru/rus/doklad.htm?page=4&pub_id=71031).
142. Acute haemodynamic effects of a hypertonic saline/dextran solution in stable patients with severe sepsis / R. P. Oliveira [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2002. – Т. 28, № 11. – P. 1574–1581.
143. Aloumanis, V. Drug compatibility with a new generation of VISIV polyolefin infusion solution containers / V. Aloumanis, T. C. Kupiec, L. A. Trissel // International Journal of Pharmaceutical Compaunding. – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 162–165.

144. Analysis by liquid chromatography and infrared spectrometry of di(2-ethylhexyl)phthalate released by multilayer infusion tubing / D. Bourdeaux [et al.] // *J. Pharm. Biomed Anal.* – 2004. – № 35 (1). – P. 57–64.
145. Angle, N. Hypertonic saline infusion: can it regulate human neutrophil function? / N. Angle, P. R. Cabello, D. B. Hoyt // *Shock.* – 2000. – Vol. 14, № 5. – P. 503–508.
146. Bunn, F. Colloid solutions for fluid resuscitation / F. Bunn, D. Trivedi, S. Ashraf // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 23. – CD001319.
147. Comparison of 7.2% hypertonic saline - 6% hydroxyethyl starch solution and 6% hydroxyethyl starch solution after the induction of anesthesia in patients undergoing elective neurosurgical procedures / L. Shao [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2013. – Vol. 68, №3. –P. 323–328.
148. Garbaciak, J. A. Hypertonic saline as an abortifacient in a select group of patients / J. A. Garbaciak, R. J. Benzie // *Obstet gynecol.* – 1983. – № 1. – P. 37–41.
149. Jenke, D. Extraction of stearate salts from plastic materials used in pharmaceutical applications // *DA J. Pharm. Sci. Technol.* – 2010. – Vol. 64, № 3. – P. 200–210.
150. Effect of freeze-thawing on the long-term stability of calcium levofolinate in 5% dextrose stored on polyolefin infusion bags / M. Lebitasy [et al.], // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2009. – Aug; № 34 (4). – P. 423–428.
151. Hamodynamische Reactionen nach praoperativer hypervolamischer Hamodilution mit hyperten-hyperonkotischen Kolloiden bei Koronarbypassoperationen / G. P. Molter [et al.] // *Der Anaesthesist.* – 2003. – № 10. – S. 905–918.
152. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children / P. Marchisio [et al.] // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* – 2012.– Jul–Sep., № 25 (3). – P. 721–730.

153. Kaushal, G. Stability of extemporaneously compounded diltiazem hydrochloride infusions stored in polyolefin bags / G. Kaushal, B. E. Sayre, T. Prettyman // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2013. – May 15; № 70 (10). – P. 894–899.
154. Noh, D. Compatibility of Diazepam with polypropylene multilayer infusion container / Dong II Noh, Kyu Nam Park, Heung Jae Chun // *Macromolecular Research.* – 2009. – Vol. 17, № 7. – P. 516–521.
155. Patent US 8110263 B2. Double packing materials for infusion solution / Boo Geun Kim. – Application number US 12/738,451 ; PCT number PCT/KR2008/006062 ; filing date 15.10.2008, issue date 7 Feb. 2012.
156. Patent US 20130123739. A1. Multi-Layer Tube For Medical Use And Medical Infusion Bag / Katsuyuki Yshikawa. – Application number US 13/813,156 ; filing date 27.07.2011 ; issue date 16.05.2013.
157. Pearson, S. D. Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components / S. D. Pearson, L. A. Trissel // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1993. – Vol. 50, № 7. – P. 1405–1409.
158. Physicochemical stability of oxaliplatin in 5% dextrose injection stored in polyvinyl chloride, polyethylene, and polypropylene infusion bags / C. Eiden [et al.] // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2009. – Nov 1; № 66 (21). – P. 1929–1933.
159. Robins, J. Alternatives in mildtrimester abortion induction / J. Robins, E. J. Surrago // *Obstet Gynecol.* – 1980. – Vol. 56, № 6. – P. 716–722.
160. Stability of diluted adenosine solutions in polyvinyl chloride infusion bags / M. Kaltenbach [et al.] // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2011. – Aug 15; № 68 (16). – P. 1533–1536.
161. Stability of levothyroxine injection in glass, polyvinyl chloride, and polyolefin containers / A. J. Frenette [et al.] // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2011. – Vol. 68, № 18. – P. 1723–1728.

162. Stability of oxaliplatin in infusion bags containing 5% dextrose injection / P. André [et al.] // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2007. – Vol. 64, № 18. – P. 1950 – 1954.
163. Stability of ready-to-use temsirolimus infusion solution (100mg/L) in polypropylene containers under different storage conditions / S. Poujol [et al.] // *Ann. Pharm. Fr.* – 2012.– № 70 (3). – P. 155–162.
164. Strandvik, G. F. Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure // *Anaesthesia.* – 2009. – Vol. 64 (9). – P. 990 – 1003.
165. The Comparison of Hypertonic Saline (7.5%) and Normal Saline (0.9%) for Initial Fluid Administration Before Spinal Anesthesia / Kati Jrvel [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2000. – № 91. – P. 1461–1465.
166. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6% in non-cystic fibrosis bronchiectasis / C.H. Nicolson [et al.] // *Respiratory Medicine.* – 2012. – № 106 (5). – P. 661–667.
167. Treleano, A. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application / A. Treleano, G. Wolz, R. Brandsch, F. Welle // *Int. J. Pharm.* – 2009. – № 369 (1–2). – P. 30–37.
168. Trissel, L. A. Drug compatibility with new polyolefin infusion solution containers / L. A. Trissel, Q. A. Xu, M. B. Baker // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2006. – № 63. – P.2379–2382.
169. British Pharmacopoeia Commission Secretariat [Electronic resource]. – 2011. – Vol. 3 : Formulated Preparations: Specific Monographs. – Режим доступа : <http://www.pharmacopoeia.gov.uk/the-british-pharmacopoeia-commission/bpc-secretariat.php>.
170. Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness of closed vs. open infusion containers. The case of Intensive Care Units in Italy [Electronic resource] / R.Tarricone [et al.] // *Cost Effectiveness and Resource Allocation.* – 2010. – Vol. 8; Issue 1; Start page 8. – Режим доступа : –

[http://www.journaldatabase.org/articles/hospital\\_costs\\_central\\_line-associated.html/](http://www.journaldatabase.org/articles/hospital_costs_central_line-associated.html/).

171. Hydroxyethyl Starch Solutions: FDA Safety Communication – Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding [Electronic resource] // U.S. Food and Drug Administration. – Режим доступа :

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm358349.html>. – [Posted 06/11/2013].

172. Mölnlycke Health Care (официальный сайт) [Electronic resource]. – Режим доступа: <http://www.molnlycke.com/ru/>.

173. Sodium Chloride (Parenteral-Local) / Drugs.com [Electronic resource]. – Режим доступа: <http://www.drugs.com/mmx/sodium-chloride>.

174. Svensen, Christer H. Hypertonic solutions: an update [Electronic resource]. – Режим доступа: [www.itaccs.com/traumacare/archive/summer\\_02/solutions.pdf](http://www.itaccs.com/traumacare/archive/summer_02/solutions.pdf).

175. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury / S. Khanna [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – № 28. – P. 1144–1151.

176. WHO Technical Report Series, No. 902, 2002 Annex 9. Guidelines on packaging for pharmaceutical products [Electronic resource]. – Режим доступа: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/GuidelinesPackagingPharmaceuticalProductsTRS902Annex9.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesPackagingPharmaceuticalProductsTRS902Annex9.pdf).

177. URL: <http://biohimfarm.ru>.

178. URL: [http://packaging.promens.com/promens/CMS/Files/PRODUITS/FICHE\\_ARGU/200804\\_medical\\_intra-con\\_IV\\_containers.pdf](http://packaging.promens.com/promens/CMS/Files/PRODUITS/FICHE_ARGU/200804_medical_intra-con_IV_containers.pdf).

179. URL: <http://www.pharmadule.com/>.

180. URL: <http://www.pharmexpert.ru/analytics/6/2356/>.

181. URL: <http://www.vrnagro.ru>.

Общество с ограниченной ответственностью "ТАТПОЛИФАРМ"

94 4470

СОГЛАСОВАНО

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель испытательного  
центра «Энергия плюс»

Генеральный директор

  
Н.П. Шандова  
Для документов 08.08.2012 г.

  
Г.А. Сабирзянова  
2012 г.

НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

КОНТЕЙНЕР ПОЛИПРОПИЛЕНОВЫЙ С ПОРТОМ ДЛЯ  
ВНУТРИВЕННОГО РАСТВОРА

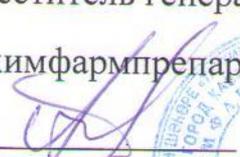
Технические условия

ТУ 9444-001-77185702-2012

№ подл.	Подпись и дата	Взам. инв. №	Индв. № дубл.	Подпись и дата

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
ОАО «Татхимфармпрепараты» по развитию

  
А.Н. Анисимов

2013 г



## ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство Цинка сульфат,

порошок для приготовления раствора для электрофореза, 6 г

ЛР 00480750-092-2013

г. Казань

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
ОАО «Татхимфармпрепараты» по развитию

А.Н.Анисимов



«146» 01 2013 г

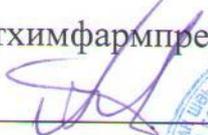
## ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство Натрия хлорид,  
раствор для наружного применения 10% стерильный

ЛР 00480750-089-2013

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
ОАО «Татхимфармпрепараты» по развитию

  
А.Н. Анисимов

2013 г



## ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство Новокаина гидрохлорид,

порошок для приготовления раствора для электрофореза, 4 г (10 г)

ЛР 00480750-088-2013

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
ОАО «Татхимфармпрепараты» по развитию

А.Н.Анисимов

2013 г



## ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство Натрия бромид,

порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г

ЛР 00480750-085-2013

г. Казань

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
ОАО «Татхимфармпрепараты» по развитию

А.Н.Анисимов

2013 г



## ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство Меди сульфат,

порошок для приготовления раствора для электрофореза, 2 г

ЛР 00480750-084-2013

г. Казань

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
ОАО «Татхимфармпрепараты» по развитию

А.Н.Анисимов

2013 г



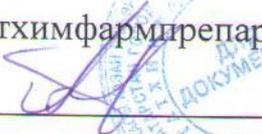
## ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство Кислота аскорбиновая, порошок для приготовления  
раствора для электрофореза, 10 г  
ЛР 00480750-081-2013

г. Казань

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
ОАО «Татхимфармпрепараты» по развитию

  
А.Н. Анисимов

«18» 01 2013 г

## ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство Калия йодид,

порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г

ЛР 00480750-080-2013

г. Казань

УТВЕРЖДАЮ

Зам.генерального директора  
ОАО «Татхимфармпрепараты»  
по развитию, к.т.н.  
А.Н.Анисимов



01 2013 г.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

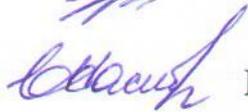
- 1. Предложение для внедрения:** Состав, технология и нормы качества сухих концентратов растворов для лекарственного электрофореза: «Калия йодид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г», «Кислота аскорбиновая, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г», «Меди сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 2 г», «Натрия бромид, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 10 г», «Новокаин, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 4 г (10 г)», «Цинка сульфат, порошок для приготовления раствора для электрофореза, 6 г»
- 2. Кем разработано:** на кафедре фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
- 3. Авторы:** зав.кафедрой фармации ФПКиППС профессор С.Н.Егорова, аспирант Р.Р.Сабиржан, доцент к.фармац.н. Н.В.Воробьева
- 4. Где внедрено:** наработаны опытные образцы и установлены нормы качества порошков для приготовления растворов для лекарственного электрофореза в исследовательском отделе ОАО «Татхимфармпрепараты»
- 5. Эффективность внедрения:** предложение конкурентно-способной продукции, заменяющей аптечный ассортимент
- 6. Замечания и предложения:** целесообразно рекомендовать к внедрению на промышленных предприятиях.

Ответственные за внедрение:

И.о. начальника исследовательского отдела  
к.х.н.

Зам. начальника исследовательского отдела

 Ю.В.Филиппов

 Ш.Ф.Насыбуллин

УТВЕРЖДАЮ

Зам.генерального директора  
ОАО «Татхимфармпрепараты»  
по развитию, к.т.н.  
А.Н.Анисимов



01 2013 г

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

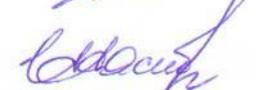
- 1. Предложение для внедрения:** Состав, технология и нормы качества раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения 200 мл, 400 мл
- 2. Кем разработано:** на кафедре фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
- 3. Авторы:** зав.кафедрой фармации ФПКиППС профессор С.Н.Егорова, аспирант Р.Р.Сабиржан
- 4. Где внедрено:** наработаны опытные образцы и установлены нормы качества раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения 200 мл, 400 мл в исследовательском отделе ОАО «Татхимфармпрепараты»
- 5. Эффективность внедрения:** предложение конкурентно-способной продукции, заменяющей аптечный ассортимент
- 6. Замечания и предложения:** целесообразно рекомендовать к внедрению на промышленных предприятиях.

Ответственные за внедрение:

И.о. начальника исследовательского отдела  
к.х.н.

Зам. начальника исследовательского отдела

  
Ю.В.Филиппов

  
Ш.Ф.Насыбуллин



УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор  
ООО «Татполифарм»

Г.А.Сабирзянова

» 5 января 2013 г

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

- 1. Предложение для внедрения:** Состав, технология и нормы качества раствора натрия хлорида 0.9% инфузионного в контейнере полипропиленовом 50 мл – 1000 мл
- 2. Кем разработано:** на кафедре фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
- 3. Авторы:** аспирант Р.Р.Сабиржан
- 4. Где внедрено:** наработаны опытные образцы и установлены нормы качества раствора натрия хлорида 0,9% инфузионного в контейнере полипропиленовом
- 5. Эффективность внедрения:** предложенный лекарственный препарат включен в перспективный план производства
- 6. Замечания и предложения:** целесообразно рекомендовать к внедрению на промышленных предприятиях.

Ответственные за внедрение:

Начальник исследовательского отдела

Зам. начальника исследовательского отдела

Р.А.Сабиржан

А.М.Саченков



УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор  
ООО «Татполифарм»

Г.А.Сабирзянова

« 24 » января 2013 г

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Предложение для внедрения:** Состав, технология и нормы качества раствора глюкозы 5% инфузионного в контейнере полипропиленовом 50 мл – 1000 мл
2. **Кем разработано:** на кафедре фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
3. **Авторы:** аспирант Р.Р.Сабиржан
4. **Где внедрено:** наработаны опытные образцы и установлены нормы качества раствора глюкозы 5% инфузионного в контейнере полипропиленовом
5. **Эффективность внедрения:** предложенный лекарственный препарат включен в перспективный план производства
6. **Замечания и предложения:** целесообразно рекомендовать к внедрению на промышленных предприятиях.

Ответственные за внедрение:

Начальник исследовательского отдела

Зам. начальника исследовательского отдела

Р.А.Сабиржан

А.М.Саченков

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе  
ГБОУ ВПО ОмГМА  
Минздрава России

профессор Патюков А.Г.

« 15 » января 2013 г.



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение для внедрения:** Учебно-методическое пособие «Технология растворов для лекарственного электрофореза» для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования.

**Кем разработано:** кафедра фармации ФПКиППС ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Авторы:** аспирант Сабиржан Р.Р., доцент кафедры фармации ФПКиППС к.фармац.н. Воробьева Н.В.

**Где внедрено:** кафедра фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России.

**Эффективность внедрения:** повышение эффективности последиplomного обучения провизоров-интернов и слушателей циклов повышения квалификации: технологов, аналитиков и организаторов

**Замечания и предложения:** целесообразно рекомендовать в качестве дополнительной литературы в рамках подготовки провизоров-интернов и слушателей циклов повышения квалификации провизоров по специальностям «Фармацевтическая технология», «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» и «Управление и экономика фармации».

Заведующая кафедрой  
фармацевтической технологии  
с курсом биотехнологии  
ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России  
доктор мед. наук

Пеньевская Н.А.

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России

профессор В.М. Ивойлов

« 01 » 2013 г.



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

- Предложение для внедрения:** Учебно-методическое пособие «Технология растворов для лекарственного электрофореза»
- Кем разработано:** на кафедре фармации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет».
- Авторы:** аспирант Сабиржан Р.Р., доцент кафедры фармации ФПКипПС к.фармац.н. Воробьева Н.В.
- Где внедрено:** ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, кафедра фармацевтической технологии.
- Эффективность внедрения:** повышение эффективности последипломного обучения провизоров-технологов, провизоров-аналитиков и провизоров-организаторов.
- Замечания и предложения:** целесообразно рекомендовать в качестве дополнительной литературы в рамках подготовки провизоров-интернов и циклов повышения квалификации провизоров по специальностям «Фармацевтическая технология», «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» и «Управление и экономика фармации».

Ответственные за внедрение:

Зав. кафедрой  
фармацевтической и  
токсикологической  
химии, д. фарм. н., профессор

П.В. Кузнецов

Зав. кафедрой  
фармацевтической технологии,  
к. фарм. н., доцент

Ю.Г. Чистохин

Учебный ассистент

Ю.С. Федорова



УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор  
ООО «Татполифарм»

Г.А.Сабирзянова

« 01 » декабря 2013 г.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Предложение для внедрения:** модификация конструкции инфузионного контейнера полипропиленового, ТУ 9444-001-77185702-2012 «Контейнер полипропиленовый с портом для внутривенного раствора»
2. **Кем разработано:** на кафедре фармации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, в ООО «Татполифарм»
3. **Авторы:** аспирант Р.Р.Сабиржан, начальник исследовательского отдела Р.А.Сабиржан
4. **Где внедрено:** ООО «Татполифарм»
5. **Эффективность внедрения:** предложенная полипропиленовая упаковка инфузионных растворов включена в перспективный план производства
6. **Замечания и предложения:** целесообразно рекомендовать к внедрению на промышленных предприятиях.

Ответственный за внедрение:

Зам. начальника исследовательского отдела

А.М.Саченков

Для служебного пользования

Экз. № 2

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор  
ООО «Татполифарм»



Г.А.Сабирзянова

» 25 » декабрь 2012 г.

## ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство

«Натрия хлорид, раствор 0,9% для инфузий»

в контейнере полипропиленовом 50 мл – 1000 мл

ЛР 1648016813-002-12

Для служебного пользования

Экз. № 2

«УТВЕРЖДАЮ»



Генеральный директор  
ООО «Татполифарм»

Г.А.Сабирзянова

» 2012 г.

## ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство

«Глюкоза, раствор 5% для инфузий»

в контейнере полипропиленовом 50 мл – 1000 мл

ЛР 1648016813-001-12

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
(РОСПАТЕНТ)**

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995. Телефон (8-499) 240-60-15. Факс (8-495) 531-63-18

На № - от -

Наш № 2013115966/15(023702)

*При переписке просим ссылаться на номер заявки и  
сообщить дату получения настоящей корреспонденции  
от*Сабиржану Р.А.  
ул. Брюсова, 35, кв. 1  
г. Казань  
РТ  
420030

09 СЕН 2013

**РЕШЕНИЕ  
о выдаче патента на полезную модель**

(21) Заявка № 2013115966/15(023702)

(22) Дата подачи заявки 09.04.2013

В результате экспертизы заявки на полезную модель установлено, что

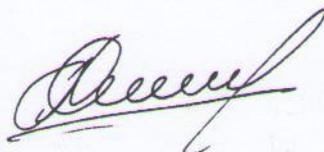
 заявленная полезная модель заявленная группа полезных моделей

относится к объектам патентных прав, заявка подана на техническое решение, охраняемое в качестве полезной модели, и документы заявки соответствуют установленным требованиям, предусмотренным Гражданским кодексом Российской Федерации, в связи с чем принято решение о выдаче патента на полезную модель.

Заключение по результатам экспертизы прилагается.

Приложение: на 4 л. в 1 экз.

Руководитель



Б.П.Симонов



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по образовательной деятельности  
ГБОУ ВПО «Казанский государственный  
медицинский университет»

профессор  Мухарьямова Л.М.

«  2012 г.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

1. **Предложение для внедрения:** Учебно-методическое пособие «Технология растворов для лекарственного электрофореза»
2. **Кем разработано:** на кафедре фармации ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет».
3. **Авторы:** аспирант Сабиржан Р.Р., доцент кафедры фармации ФПКиППС к.фармац.н. Воробьева Н.В.
4. **Где внедрено:** в учебный и лекционный материал на кафедре факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет».
5. **Эффективность внедрения:** повышение эффективности последиplomного обучения провизоров-технологов, провизоров-аналитиков и провизоров-организаторов
6. **Замечания и предложения:** целесообразно рекомендовать в качестве дополнительной литературы в рамках подготовки провизоров-интернов и циклов повышения квалификации провизоров по специальностям «Фармацевтическая технология», «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» и «Управление и экономика фармации».

Ответственные за внедрение:

Зав. кафедрой фармации ФПКиППС КГМУ  
д.фармац.н., профессор



С.Н.Егорова

Доцент кафедры фармации ФПКиППС КГМУ к.п.н



Н.Н.Муслимова