



УЧЕБНИК

А.С. Гаврилов

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**3-е издание,
переработанное**



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»**

УЧЕБНИК

А.С. Гаврилов

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**3-е издание,
переработанное**

Министерство науки и высшего образования РФ

**Рекомендовано Координационным советом по области образования
«Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебника для
использования в образовательных учреждениях, реализующих основные
профессиональные образовательные программы высшего образования
специалитета по специальности 33.05.01 «Фармация»**

Регистрационный номер рецензии 1422 от 17 июня 2021 года



Москва

Издательская группа

«ГЭОТАР-Медиа»

2022

57535

УДК 615.1.01(075.8)
ББК 52.825я73-1
Г13

01-УЧБ-3892

Автор:

А.С. Гаврилов — д-р фармацевт. наук, проф. кафедры фармации ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Рецензенты:

Б.Н. Бекетов — д-р фармацевт. наук, проф., профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России;

С.Н. Егорова — д-р фармацевт. наук, проф., заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Гаврилов, А. С.

Г13 Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов : учебник / А. С. Гаврилов. — 3-е изд., перераб. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 864 с. : ил. — DOI: 10.33029/9704-6465-6-GPH-2022-1-864.
ISBN 978-5-9704-6465-6

В учебнике рассмотрены основные правила, примеры и схемы и изготовления лекарственных препаратов в условиях рецептурно-производственных отделов аптек. Значительное внимание уделено вопросам организации производственной деятельности, а также материалам по государственному нормированию качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Информация систематизирована по основным разделам и темам фармацевтической технологии. Текстовый материал дополнен современными прописями рецептов, изображением аптечного оборудования, контрольными вопросами, заданиями, тестовым контролем по аккредитации.

Издание предназначено студентам высшего профессионального образования, обучающимся по специальности «Фармация» по дисциплине «Фармацевтическая технология», учащимся медицинских и фармацевтических колледжей, а также фармацевтам и провизорам для подготовки к государственной аккредитации.

УДК 615.1.01(075.8)
ББК 52.825я73-1

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Гаврилов А.С., 2021
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2022
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2022

ISBN 978-5-9704-6465-6

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	14
Предисловие	16
Глава 1. Технология лекарственных форм как наука	18
1.1. Основные термины, используемые в технологии лекарственных форм,	19
1.1.1. Термины [Федеральный закон ФЗ № 429 «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарст- венных средств”» (с изменениями на 27 декабря 2019 г.)]	20
1.2. Взаимосвязь основных терминов технологии лекарственных форм с терминами других отраслей науки	25
1.3. Примеры экономической целесообразности медикаментозного лечения в сравнении с хирургическими и другими методами медицины	27
1.4. Проблемы и перспективы экстенпорального изготовления лекарств	28
Глава 2. Стандартизация и нормирование в фармации	39
2.1. Основы стандартизации	39
2.2. Виды стандартов,	40
2.3. Нормативные документы по стандартизации в области здравоохранения	42
2.4. Цели и задачи стандартизации в фармации	43
2.5. Система стандартизации в фармации,	43
2.6. Государственное нормирование производства и изготовления лекарственных препаратов	44
2.6.1. Нормирование состава прописи лекарственных препаратов	46
2.6.2. Ограничение круга лиц, которым разрешается изготавливать лекарственные препараты (право на фармацевтическую деятельность),	66
2.6.3. Нормирование условий производства и изготовления лекарственных препаратов	70
2.6.4. Нормирование условий и технологических процессов изготовления лекарственных препаратов	75
2.7. Направления государственного нормирования качества субстанций, применяемых для изготовления лекарственных препаратов	87

2.8. Оборудование, используемое для приготовления лекарственных препаратов	87
2.9. Направления государственного контроля лекарственных средств	88
Глава 3. Асептика, стерилизация	103
3.1. Асептический блок	104
3.2. Устройства и оборудование для поддержания асептических условий	111
3.3. Устройства кондиционирования, фильтрации и стерилизации воздуха	114
3.4. Порядок и оборудование для обработки помещений и оборудования	118
3.5. Подготовка персонала к работе в асептических условиях ...	122
3.6. Обработка, мойка тары и вспомогательных материалов.	123
3.7. Стерилизации лекарственных средств, вспомогательных веществ тары и материалов	128
3.7.1. Термическая стерилизация	130
3.7.2. Стерилизация фильтрованием	137
3.7.3. Стерилизация ультрафиолетовой радиацией	141
3.7.4. Радиационная стерилизация	141
3.7.5. Химическая стерилизация	142
Глава 4. Биофармация — теоретическая основа технологии лекарственных форм	155
4.1. Основные механизмы всасывания лекарственных средств ...	157
4.2. Распределение лекарственных средств в организме; биологические барьеры	157
4.3. Биодоступность	164
4.4. Виды биодоступности	165
4.5. Биоэквивалентность	167
4.6. Терапевтическая неэквивалентность	170
4.7. Фармацевтические факторы	170
4.7.1. Вид лекарственной формы	171
4.7.2. Влияние вспомогательных веществ, их природы, физическое состояние, количество	171
4.7.3. Химическая природа фармацевтической субстанции. . .	173
4.7.4. Физическое состояние лекарственного вещества (размер частиц, форма кристаллов, наличие или отсутствие заряда на поверхности частиц и др.)	173
4.7.5. Фармацевтическая технология и субмодальные факторы	174

Глава 5. Вспомогательные вещества	183
5.1. Требования, предъявляемые к вспомогательным веществам	185
5.2. Классификация вспомогательных веществ	186
5.3. Преимущества и недостатки природных вспомогательных веществ	187
5.4. Основные представители природных вспомогательных веществ	187
5.4.1. Крахмал	187
5.4.2. Альгинаты	189
5.4.3. Агар-агар	189
5.4.4. Пектин	191
5.4.5. Целлюлоза	192
5.4.6. Коллаген	194
5.4.7. Желатин	194
5.5. Неорганические природные полимеры, используемые в фармацевтической технологии	196
5.5.1. Bentonиты	196
5.5.2. Aerosil®	197
5.5.3. Тальк	198
5.6. Полусинтетические вспомогательные вещества	199
5.6.1. Отдельные представители полусинтетических вспомогательных веществ	199
5.6.2. Карбоксиметилцеллюлоза	200
5.6.3. Молифицированные крахмалы	200
5.7. Синтетические вспомогательные вещества	201
5.7.1. Поливинол	201
5.7.2. Поливинилпирролидон®	202
5.7.3. Полиакриламид	202
5.7.4. Полиэтиленоксида	203
5.7.5. Спены	203
5.7.6. Твины	204
5.7.7. Силиконы	204
5.8. Применение вспомогательных веществ в фармацевтической технологии	207
5.8.1. Стабилизирующие вспомогательные вещества	207
5.8.2. Антиокислители (антиоксиданты)	207
5.8.3. Противомикробные стабилизаторы	209
5.8.4. Эмульгаторы	212
5.8.5. Солюбилизаторы	215

5.8.6. Пролонгирующие вещества (пролонгаторы)	216
5.8.7. Корректирующие вещества	218
Глава 6. Метрологическое обеспечение точности в фармации.	
Дозирование по массе и объему	226
6.1. Метрология	226
6.2. Измеренное значение и погрешность	227
6.3. Методы измерений	228
6.4. Основные метрологические показатели средств измерения	229
6.5. Государственная система обеспечения единства измерений	230
6.6. Дозирование	231
6.6.1. Дозирование по массе	231
6.6.2. Дозирование по объему	240
6.6.3. Дозирование каплями	243
6.7. Представление результата измерения, дозирования, вычислений	245
Глава 7. Классификация лекарственных средств	251
7.1. Классификация лекарственных средств	251
7.2. Дозы лекарственных средств	256
7.2.1. Правила расчета доз с учетом возраста	256
7.2.2. Правила оформления дозы прописью в рецепте	256
7.3. Проверка выписанных доз	258
7.3.1. Массы веществ в прописи рецепта выписаны распределительным способом	258
7.3.2. Массы веществ в прописи рецепта выписаны разделительным способом	260
7.4. Требования к оформлению надписей на штангласах	263
Приложение 7.1. Требования к маркировке изготовленных лекарственных препаратов для медицинского применения	264
Приложение 7.2. (Справочное) для решения задач (Государственная фармакопея X)	267
Глава 8. Классификация лекарственных форм	276
8.1. Общие требования, предъявляемые к лекарственным формам	276
8.2. Классификация лекарственных форм по агрегатному состоянию	277
8.2.1. Твердые лекарственные формы	277

8.2.2. Мягкие лекарственные формы	278
8.2.3. Жидкие лекарственные формы	278
8.2.4. Газообразные лекарственные формы	279
8.3. Классификация лекарственных форм в зависимости от способа применения или метода дозирования	279
8.4. Классификация лекарственных форм в зависимости от способа и пути введения в организм	279
8.5. Дисперсологическая классификация лекарственных форм (на основе строения дисперсных систем)	281
8.5.1. Свободно дисперсные системы (системы без связей между частицами)	282
8.5.2. Связнодисперсные системы	284
8.5.3. Комбинированные и микрогетерогенные системы	284
8.6. Особенности технологии	285
Заключение	285
Глава 9. Порошки	292
9.1. Преимущества порошков перед другими лекарственными формами	292
9.2. Недостатки порошков в сравнении с другими лекарственными формами	293
9.3. Требования Государственной фармакопеи к качеству порошков	293
9.4. Свойства порошков	295
9.4.1. Химические свойства	295
9.4.2. Физические свойства	295
9.4.3. Технологические свойства порошков	297
9.5. Технология изготовления порошков	300
9.6. Примеры приготовления сложных порошков	315
9.7. Фармацевтическая несовместимость порошков	321
9.7.1. Отсыревание смесей твердых веществ	322
Заключение	325
Глава 10. Капсулы	358
10.1. Твердые желатиновые капсулы; виды и размеры	359
10.2. Технология капсулирования	361
10.3. Упаковка и контроль качества	368
10.4. Регулирование фармакокинетики	369
Заключение	370
Глава 11. Жидкие лекарственные формы.	
Термины и определения	376

Глава 12. Растворы	380
12.1. Растворители	381
12.1.1. Вода	382
12.2. Растворимость веществ по Государственной фармакопее ...	391
Глава 13. Растворы, изготавливаемые в концентрациях по массе и по объему. Неводные растворы	399
13.1. Характеристика неводных растворов	400
13.2. Отдельные органические растворители, применяемые для изготовления лекарственных форм.	401
13.3. Спирт этиловый*, правила разведения, отпуска и учета.	403
13.3.1. Разведение спирта	405
13.3.2. Примеры решения задач по разведению спирта	406
13.4. Этианольные растворы твердых веществ	407
13.4.1. Технология неводных и этанольных растворов	409
13.5. Растворы лекарственных средств в нелетучих растворителях	411
13.5.1. Лекарственные препараты на основе нелетучих растворителей.	411
13.5.2. Лекарственные препараты на основе Глицерина* и пропиленгликоля	413
Глава 14. Растворы, изготавливаемые в массо-объемной концентрации. Водные растворы. Методы изготовления	433
14.1. Стадия 1. Подготовительная	434
14.1.1. Определение общего объема	434
14.1.2. Расчет массы навески вещества или объема концентрированного или стандартного раствора	436
14.1.3. Проверка доз вещества списков А и Б	437
14.1.4. Выбор растворителя	438
14.1.5. Расчет объема растворителя	438
14.1.6. Подготовка рабочего места, лекарственных средств и вспомогательных материалов.	442
14.2. Стадия 2. Растворение	443
14.3. Стадия 3. Фильтрование или процеживание	445
14.4. Стадия 4. Введение в состав раствора жидких лекарственных средств	448
14.5. Стадия 5. Упаковка, укупорка растворов	450
14.6. Стадия 6. Оформление	451
14.7. Стадия 7. Контроль качества	453
Заключение	454

Глава 15. Стандартные растворы	467
15.1. Приготовление растворов кислоты хлористоводородной ...	468
15.2. Изготовление растворов аммиака и кислоты уксусной	469
15.3. Изготовление растворов стандартных жидкостей, имеющих два названия.	469
Глава 16. Концентрированные растворы лекарственных веществ для бюреточных установок	474
16.1. Технология концентрированных растворов	475
16.2. Исправление концентрации полученных растворов	476
16.3. Оформление концентрированных растворов	478
16.4. Оценка качества концентрированных растворов	478
Глава 17. Изготовление жидких лекарственных форм, содержащих ароматные воды	484
Глава 18. Капли	488
18.1. Требования нормативной документации, предъявляемые к каплям	489
18.2. Преимущество капель перед другими лекарственными формами.	489
18.3. Недостатки капель для внутреннего применения	490
18.4. Технология получения капель для внутреннего и наружного применения	490
18.5. Капли для носа	493
18.6. Капли отоларингологические [<i>Guttae otologicae (otoguttae)</i>]	497
Заключение	500
Глава 19. Растворы высокомолекулярных соединений и защищенных коллоидов.	511
19.1. Свойства и особенности изготовления растворов природных высокомолекулярных соединений	512
19.2. Примеры приготовления растворов некоторых природных высокомолекулярных соединений	514
19.3. Приготовление растворов синтетических и полусинтетических высокомолекулярных соединений	515
19.4. Растворы защищенных коллоидов	517
Глава 20. Суспензии	528
20.1. Преимущества суспензий	528
20.2. Недостатки суспензий.	529
20.3. Физические свойства суспензий	529
20.4. Методы изготовления суспензий	531

20.5. Вспомогательные вещества, применяемые для стабилизации суспензий	531
20.6. Технология получения суспензий	532
Заключение	536
Глава 21. Эмульсии	550
21.1. Определения и характеристики	550
21.2. Введение фармацевтических субстанций в состав эмульсий	554
21.2.1. Эмульгаторы	555
21.2.2. Инверсия фаз	560
21.2.3. Стабильность эмульсий от расслаивания	560
21.3. Технология получения эмульсий	560
Заключение	566
Глава 22. Сборы (<i>Species</i>)	572
22.1. Технология приготовления сборов	573
22.2. Состав некоторых сборов	574
Глава 23. Настои и отвары (<i>Infusa et decocta</i>)	579
23.1. Теоретические основы процесса экстракции	580
23.2. Факторы, влияющие на эффективность экстракции и качество водных извлечений	582
23.3. Технологическая схема получения водных извлечений из лекарственного растительного сырья	585
23.4. Частная технология получения водных извлечений	587
23.5. Технология извлечений с использованием экстрактов-концентратов	590
23.6. Оборудование для изготовления водных извлечений	595
23.7. Технология изготовления сложных лекарственных препаратов, содержащих водные извлечения	595
23.8. Оформление и упаковка	598
Заключение	598
Глава 24. Фармацевтическая несовместимость жидких лекарственных форм и способы ее предотвращения	613
24.1. Несовместимость, обусловленная физико-химическими явлениями	613
24.2. Несовместимость лекарственных средств, вызванная химическими явлениями	616
24.3. Предотвращение фармацевтической несовместимости	622
Глава 25. Инъекционные лекарственные формы	628
25.1. Лекарственные формы	628

25.2. Растворители, лекарственные средства и вспомогательные материалы, применяемые для изготовления инъекционных растворов	634
25.3. Взаимная несовместимость инъекционных растворов	641
25.4. Стабилизация инъекционных растворов	643
25.4.1. Стабилизация растворов солей слабых оснований и сильных кислот (растворы солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований)	644
25.4.2. Стабилизация растворов солей слабых кислот и сильных оснований	646
25.4.3. Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ	646
25.4.4. Примеры стабилизации растворов для инъекций	648
25.5. Технология изготовления растворов для инъекций	649
25.6. Контроль растворов на отсутствие механических включений	652
25.7. Общие требования, предъявляемые к инъекционным лекарственным формам Государственной фармакопеей	654
25.8. Маркировка растворов для инъекций	654
25.9. Хранение растворов для инъекций	655
Заключение	655
Глава 26. Плазмозамещающие растворы (<i>Solutiones plasmosubstituentes</i>)	666
26.1. Требования, предъявляемые к плазмозамещающим растворам	666
26.2. Классификация плазмозамещающих растворов	670
26.3. Технология изготовления инфузионных растворов	670
26.4. Примеры инфузионных растворов	674
26.5. Растворы для ионофореза	675
Глава 27. Мази (<i>Unguenta</i>)	684
27.1. Характеристика мазей	684
27.2. Основы мазей	688
27.3. Отдельные примеры основ для мазей	688
27.4. Технология изготовления мазей	696
27.4.1. Выбор основы для мазей	697
27.4.2. Приготовление мазевых основ	697
27.4.3. Введение фармацевтических субстанций в мази	698
27.5. Примеры изготовления мазей	699
27.6. Оборудование для изготовления, расфасовки и упаковки мазей	706

27.7. Оформление, оценка качества, срок годности мазей	706
27.8. Несовместимость ингредиентов мазей.	709
27.8.1. Физическая несовместимость.	709
27.8.2. Химическая несовместимость.	709
27.9. Гели для фонофореза.	710
27.10. Медицинские карандаши и помады.	713
Заключение	716
Глава 28. Линименты	739
28.1. Технология изготовления линиментов	739
28.1.1. Примеры изготовления линиментов	740
28.1.2. Оценка качества линиментов	742
Глава 29. Суппозитории.	745
29.1. Классификация суппозиториев.	745
29.2. Основы для изготовления суппозиториев	747
29.2.1. Гидрофобные основы	748
29.2.2. Дифильные (липофильно-гидрофильные) основы.	749
29.2.3. Гидрофильные основы.	749
29.3. Технология изготовления суппозиториев	751
29.4. Методы изготовления суппозиториев	751
29.4.1. Метод ручного формования (выкатывания).	751
29.4.2. Правила введения фармацевтических субстанций в основу суппозиториев	752
29.4.3. Изготовление суппозиториев методом литья в формы	754
29.5. Оборудование для изготовления суппозиториев методом литья	757
29.6. Технология изготовления суппозиториев методом литья	757
29.7. Упаковка и хранение суппозиториев	758
29.8. Анализ качества изготовленных суппозиториев.	759
Заключение	759
Глава 30. Глазные лекарственные формы.	773
30.1. Требования Государственной фармакопеи к глазным каплям	775
30.2. Технология изготовления глазных капель.	775
30.2.1. Обеспечение стерильности	775
30.2.2. Обеспечение отсутствия механических включений	778
30.2.3. Обеспечение точности дозирования лекарственных средств	778
30.2.4. Обеспечение комфортности	778
30.2.5. Регулирование pH	780

30.2.6. Обеспечение химической стабильности	781
30.2.7. Обеспечение пролонгирования действия	782
30.3. Тара и упаковка для фасовки офтальмологических растворов	783
30.4. Оборудование для изготовления глазных капель	784
30.5. Технологическая схема изготовления глазных капель и растворов	785
30.6. Примеры изготовления глазных капель	786
30.7. Глазные растворы	790
30.8. Глазные мази	794
30.8.1. Основы для глазных мазей	794
30.8.2. Технология изготовления глазных мазей	795
Приложение	796
Глава 31. Лекарственные формы для детей	808
31.1. Особенности фармакокинетики лекарственных средств детского организма	809
31.2. Технология изготовления лекарственных форм для детей	811
31.2.1. Особенности технологии изготовления лекарственных форм для детей	812
31.3. Лекарственные формы леденцов для рассасывания	816
Глава 32. Лекарственные формы с антибиотиками	829
32.1. Общая характеристика антибиотиков	830
32.2. Классификация антибиотиков	831
32.3. Лекарственные формы антибиотиков	831
32.4. Отдельные представители антибиотиков. Основные свойства и лекарственные формы	833
32.5. Правила и примеры изготовления лекарственных форм с антибиотиками	837
32.6. Упаковка лекарственных форм антибиотиков	840
32.7. Оценка качества лекарственных форм с антибиотиками	840
Заключение	841
Предметный указатель	850

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

•	— ЛС не зарегистрировано в РФ
•	— ЛС в России аннулировано, т.е. исключено из официального Регистра лекарственных средств
•	— торговое название ЛС
АО	— антиокислитель
ВМС	— высокомолекулярные соединения
ВРД	— высшая разовая доза
ВСД	— высшая суточная доза
ГЛБ	— гидрофильно-липофильный баланс
ГОСТ	— межгосударственный стандарт
ГОСТ Р	— государственный стандарт Российской Федерации
ГФ	— Государственная фармакопея
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
КВП	— коэффициент водопоглощения
КМЦ	— карбоксиметилцеллюлоза
КУО	— коэффициенты увеличения объема
ЛПУ	— лечебно-профилактическое учреждение
ЛРС	— лекарственное растительное сырье
ЛС	— лекарственное средство
ЛФ	— лекарственная форма
МЦ	— метилцеллюлоза
НГЦ	— нитроглицерин
НД	— нормативный документ
НмПВ	— наименьший предел взвешивания
НПВ	— наибольший предел взвешивания
НС	— наркотическое средство
ОФС	— общая фармакопейная статья
ПАВ	— поверхностно-активные вещества
ПВ	— психотропное вещество
ПВП	— Поливинилпирролидон*
ПВС	— поливиниловый спирт
ПККН	— Постоянный комитет по контролю наркотиков
ПКУ	— предметно-количественный учет
ППК	— паспорт письменного контроля

ПЭГ	— полиэтиленгликоль
ПЭО	— полиэтиленоксид
РД	— разовая доза
СД	— суточная доза
СМС	— синтетическое моющее средство
ФС	— фармакопейная статья
ФСП	— фармакопейная статья предприятия
х.ч.	— химически чистый
ч.д.а.	— чистый для анализа
ЭДТА	— этилендиаминтетрауксусная кислота
GMP	— Good manufacturing practices
Na-КМЦ	— натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы

ПРЕДИСЛОВИЕ

«Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов» является третьим изданием одноименного учебника, переработанным и дополненным в соответствии с изменениями в законодательстве РФ, нормирующем производственную деятельность аптек.

Учебник предназначен для подготовки студентов высшего профессионального образования, обучающихся по специальности «Фармация» дисциплине «Фармацевтическая технология», а также может быть рекомендован для углубленного изучения фармацевтической рецептуры в рамках элективного курса студентам, обучающимся по специальности «Лечебное дело».

Учебник подготовлен на кафедре фармации Уральского государственного медицинского университета.

Все разделы учебника построены по единому принципу. Сначала определения, термины, затем преимущества и недостатки рассматриваемых лекарственных форм, правила и примеры их изготовления, упаковки и маркировки, вопросы совместимости. Каждая глава оканчивается контрольными вопросами, ситуационными задачами на основе современных прописей препаратов, контрольными задачами на основе часто повторяемых прописей, практическими заданиями и тестами из сборника тестовых заданий по аккредитации.

В учебнике предусмотрены разделы по государственному нормированию качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и по правилам изготовления *ex tempore* твердых, жидких и мягких лекарственных форм. Особое внимание уделено разделам, находящимся на пересечении фармакологии, медицины, организации фармацевтической деятельности. Студенты, изучив правила и особенности изготовления и применения лекарственных препаратов, биохимические особенности организма больного человека, смогут грамотно и аргументированно объяснить посетителю аптеки преимущества и недостатки одних лекарственных форм в сравнении с другими и оказать консультационную помощь врачам и пациентам. Впервые представлены современные лекарственные формы в виде карамели, помад

и карандашей, растворов для электрофореза, гелей для фонофореза, используется большое количество иллюстраций, на которых изображены современное аптечное оборудование, вспомогательные материалы, тара и упаковка.

В учебнике приведено более 500 составов препаратов экстенпорального изготовления, выпускаемых зарубежными фармацевтами, эффективность которых основана на самых современных достижениях медицины, фармакологии, а безопасность доказана клиническими исследованиями.

В учебнике имеются практически все необходимые справочные данные, используемые провизором-технологом для выполнения основных расчетов и решения задач студентами фармацевтических специальностей. Автор с благодарностью примет все критические замечания и предложения читателей.

Благодарность

Автор выражает огромную благодарность и уважение: Лойду Ван Ашлену — почетному профессору Университета Оклахомы (США), Кузеловичу Яну — профессору, декану фармацевтического факультета университета им. Каменского (Словакия), Танаескул Вонгивату — профессору, декану фармацевтического факультета университета города Кхон Кхен (Тайланд), за обучение автора и студентов УГМА организации производственной деятельности аптек за рубежом, а также специалистам фармацевтам-технологам, оказавшим помощь в подготовке и издании учебника.

Глава 1

ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ КАК НАУКА

В настоящее время невозможно представить жизнь общества без лекарств. Именно организация лекарственного обеспечения позволяет обеспечивать комфортную и продолжительную жизнедеятельность человека. Академик И.П. Павлов отмечал, что лекарственный препарат является универсальным оружием врача и что никакие вмешательства, будь то хирургические, акушерские или другие, не обходятся без использования лекарственных препаратов.

Более 100 лет назад Н.И. Пирогов указывал, что будущее принадлежит медицине медикаментозной.

Действительно, в настоящее время 90% всех назначений врача приходится на использование лекарственных препаратов. Лекарственные препараты широко применяются для лечения послеоперационных осложнений, при пересадке органов и тканей, лечении сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных, вирусных заболеваний, а также болезней нервной системы. Таким образом, лекарственное обеспечение является основой жизнедеятельности современного общества.

Ни одно новое лекарственное средство (ЛС) не может быть использовано без переработки с целью получения эффективного лекарственного препарата. Действительно, как употребить 0,0005 г нитроглицерина (НГЦ)? Для этого должна быть изготовлена удобная для применения лекарственная форма (ЛФ) — или твердая (таблетка), или жидкая (раствор), содержащая на один прием данную дозу ЛС.

При этом ЛФ должна быть рациональной с точки зрения обеспечения максимально возможной эффективности ЛС, его стабильности при хранении.

В частности, НГЦ разрушается в кислоте желудка, но хорошо всасывается слизистой оболочкой ротовой полости. Поэтому оптимальной является ЛФ в виде таблетки для сублингвального всасывания.

Кроме того, НГЦ — легколетучая жидкость. Поэтому необходимо предусмотреть, чтобы он мало испарялся из таблетки, т.е. надо ввести вспомогательные вещества, снижающие пористость таблетки [в нашем

случае это полимеры полиэтиленгликоль (ПЭГ) и повидон (Поливинилпирролидон*) (ПВП)], при этом их количество не должно ухудшать скорость высвобождения НГЦ из таблетки и всасываемость через слизистую оболочку.

Препарат должен быть стабилен при хранении, т.е. гарантированно в течение срока годности содержать дозу ЛС, указанную на упаковке. Сказанное выше свидетельствует: для создания эффективного и безопасного лекарственного препарата необходимо использование всех самых последних достижений науки и технологии. Поэтому технология ЛФ — отдельная отрасль научных знаний, основанная на достижениях науки и техники, целью которой является создание эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

1.1. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Фармацевтическая наука (фармация) — система научных знаний об изыскании, свойствах, производстве, анализе ЛС и препаратов, а также об организации фармацевтической службы и маркетинга.

Технология ЛФ является составной частью фармацевтической науки.

Технология ЛФ — наука о теоретических основах и производственных процессах переработки ЛС и вспомогательных веществ в лекарственные препараты путем придания им определенной ЛФ.

Задача технологии ЛФ — изучение теоретических и технологических процессов изготовления ЛФ и на основании установленных физических, химических, механических и других закономерностей реализация на практике наиболее эффективных и экономичных производственных процессов.

Основные направления технологии ЛФ включают:

- разработку теоретических обоснований существующих методов изготовления ЛФ;
- создание новых ЛФ, в которых максимально проявляется лечебный эффект, минимально-побочное действие и которые удобны при использовании больными;
- совершенствование старых способов изготовления ЛФ и создание новых на основании использования современных достижений смежных наук.

Основные пути решения задач технологии ЛФ состоят:

- в применении знаний медицины, химии и биохимии для изготовления эффективных и безопасных лекарственных препаратов;
- использовании современного оборудования для изготовления ЛФ;
- расширении ассортимента вспомогательных веществ, концентратов и полуфабрикатов для изготовления ЛФ в условиях аптек;
- применении физико-химических методов оценки качества ЛФ;
- использовании современных упаковочных материалов.

Любая технология, в том числе и фармацевтическая, опирается на технику, в которой материализованы знания и производственный опыт, накопленные в процессе развития общественного производства. В нашем случае техника представлена как совокупность машин, механизмов, приборов, устройств, используемых в фармацевтическом производстве.

Технология ЛФ сравнительно молодая наука. Только в 30-х гг. XX в. она перестала считаться областью эмпирических знаний и завоевала право быть наукой.

В связи с этим фармацевтическая технология как учебная дисциплина включает следующие разделы: законодательные основы изготовления и производства ЛС, процессы и аппараты фармацевтической технологии, технология производства и изготовления ЛФ.

1.1.1. Термины [Федеральный закон ФЗ № 429 «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств”» (с изменениями на 27 декабря 2019 г.)]

Лекарственные средства — вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К ЛС относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Фармацевтические субстанции — ЛС в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ

ные зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.

Вспомогательные вещества — вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств.

Лекарственные препараты — ЛС в виде ЛФ, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Лекарственная форма — состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

Дозировка — содержание одного или нескольких действующих веществ в количественном выражении на единицу дозы, или единицу объема, или единицу массы в соответствии с ЛФ либо для некоторых видов ЛФ количество высвобождаемого из ЛФ действующего вещества за единицу времени.

Наркотические ЛС — лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие наркотические средства (НС) и включенные в Перечень НС, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о НС 1961 г.

Психотропные ЛС — лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие психотропные вещества (ПВ) и включенные в Перечень НС, ПВ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Конвенцией о ПВ 1971 г.

Радиофармацевтические ЛС — ЛС, которые содержат в готовой для использования форме один радионуклид или несколько радионуклидов (радиоактивные изотопы).

Референтный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований ЛС и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требо-

ваниями части 3 статьи 18 настоящего Федерального закона, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата.

Воспроизведенный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же ЛФ, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями.

Взаимозаменяемый лекарственный препарат — лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, ЛФ и способ введения.

Лекарственное растительное сырье (ЛРС) — свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства ЛС организациями-производителями ЛС или для изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.

Лекарственный растительный препарат — лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида ЛРС или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке.

Международное непатентованное наименование ЛС — наименование фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения.

Торговое наименование ЛС — наименование ЛС, присвоенное его разработчиком.

Общая фармакопейная статья (ОФС) — документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и/или методов контроля качества конкретной ЛФ, ЛРС, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа ЛС для медицинского применения,

а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам.

Фармакопейная статья (ФС) — документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества ЛС для медицинского применения.

Нормативная документация — документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества ЛС для медицинского применения, методов контроля его качества и установленный его производителем.

Нормативный документ (НД) — документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества и/или методов контроля качества ЛФ, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа ЛС для ветеринарного применения, требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам и установленный его производителем.

Качество ЛС — соответствие ЛС требованиям ФС либо в случае ее отсутствия нормативной документации или НД.

Безопасность ЛС — характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью.

Эффективность лекарственного препарата — характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности.

Комплексная оценка лекарственного препарата — оценка зарегистрированного лекарственного препарата, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий применения лекарственного препарата в целях принятия решений о возможности включения лекарственного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов.

Обращение ЛС — разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз в Российскую Федерацию, вывоз из Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение ЛС.

Фармацевтическая деятельность — деятельность, включающая в себя оптовую торговлю ЛС, их хранение, перевозку и/или розничную торговлю лекарственными препаратами, их отпуск, хранение, перевозку, изготовление лекарственных препаратов.

Организация оптовой торговли ЛС — организация, осуществляющая оптовую торговлю ЛС, их хранение, перевозку в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона.

Аптечная организация — организация, структурное подразделение медицинской организации, осуществляющие розничную торговлю лекарственными препаратами, хранение, перевозку, изготовление и отпуск лекарственных препаратов для медицинского применения в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона.

Фальсифицированное ЛС — ЛС, сопровождаемое ложной информацией о его составе и/или производителе.

Недоброкачественное ЛС — ЛС, не соответствующее требованиям ФС либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или НД.

Контрафактное ЛС — ЛС, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства.

Производство ЛС — деятельность по производству ЛС организациями-производителями ЛС на одной стадии, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных ЛС.

Производитель ЛС — организация, осуществляющая производство ЛС в соответствии с требованиями законодательства.

Изготовление ЛС аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, осуществляется по рецептам на лекарственные препараты, по требованиям медицинских организаций, ветеринарных организаций в соответствии с правилами изготовления и отпуска лекарственных препаратов, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

1.2. ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСНОВНЫХ ТЕРМИНОВ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ТЕРМИНАМИ ДРУГИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ

Термин (от лат. *terminus* — предел, граница) — слово или словосочетание, отражающие определенные понятия какой-либо специальной области науки, техники и т.д. Правильная терминология позволяет достоверно характеризовать изучаемые предметы и явления, независимо от субъективных факторов.

Терминология технологии ЛФ включает:

- термины технологии ЛФ;
- международные химические термины;
- термины специальных фармацевтических наук (фармацевтическая химия, фармакогнозия, организация и экономика фармации и др.);
- термины медицинских наук;
- технические термины (аппараты, процессы, материалы).

Все термины, используемые в технологии ЛФ взаимосвязаны, т.е. определяют отдельные стадии жизненного цикла лекарства, но объединены в связанную цепочку понятий и определений. Например, на схеме 1 показана взаимосвязь терминов, характеризующих разработку и производство лекарственных препаратов.

Законодательно установлено: к ЛС относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты. Фармацевтические субстанции больным для лечебных целей не назначаются, они служат лишь исходным материалом для изготовления лекарственных препаратов. Поэтому необходимо различать понятия «лекарственное средство» и «лекарственная форма». Для изготовления ЛФ, поскольку это сложная композиция (система), необходим, помимо ЛС, еще один компонент — вспомогательные вещества. Это дополнительные вещества, используемые для изготовления ЛФ. Вспомогательные вещества весьма разнообразны по своей природе и технологическому назначению (см. схему 1).

Изготовление ЛФ из ЛС обычно сопровождается приданием им определенных геометрических форм. Например, таблетки имеют форму дисков, пилюли — шариков, свечи — конуса и т.д. Причем геометрическая форма подбирается таким образом, чтобы обеспечить максимальное терапевтическое действие ЛС и удобство применения. Иногда трудно провести резкую границу между понятиями «лекар-



Схема 1. Взаимосвязь терминов в дисциплине «Технология лекарственных форм» и «лекарственное средство», особенно в тех случаях, когда технологические операции, которым подвергались ЛС при изготовлении ЛФ, были простыми. Например, ацетилсалициловая кислота, находящаяся в одной большой упаковке (штанглас, пакет), является ЛС, а именно фармацевтической субстанцией, но та же ацетилсалициловая кислота, развешенная на отдельные дозы по 0,3 г и упакованная в бумажные капсулы, является ЛФ с определенным способом применения. В то же время ацетилсалициловая кислота, взятая из штангласа, может быть использована для изготовления и других ЛФ (мазей, свечей и др.). Другой пример: валерианы лекарственной корневиш с корнями настойка (Валерианы настойка^а), находясь в емкости вместимостью 10 л, является ЛС, а именно галеновым препаратом. Эта же Валерианы настойка^а, расфасованная во флаконы по 30 мл, которую назначают как капли для внутреннего применения, является ЛФ — каплями.

Понятия «лекарственная форма» и «лекарственное средство» тесно связаны между собой. Общим между ЛС и ЛФ является то, что они содержат одно и то же лекарственное вещество (субстанцию).

Разница заключается в том, что они имеют различную геометрическую форму, полученную посредством введения наполнителей. ЛФ подбирается в соответствии со способом применения. ЛС — в соответствии с фармакологическим действием.

Например, метамизол натрия (Анальгин[®]) выпускается в следующих ЛФ: порошки, таблетки, раствор и др. Однако метамизол натрия как ЛС применяется в качестве обезболивающего, независимо от ЛФ, его содержащей. Следует отметить, что одна ЛФ может включать разные лекарственные субстанции, например таблетки Цитрамон[®] содержат ацетилсалициловую кислоту, парацетамол и кофеин.

1.3. ПРИМЕРЫ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ В СРАВНЕНИИ С ХИРУРГИЧЕСКИМИ И ДРУГИМИ МЕТОДАМИ МЕДИЦИНЫ

Лекарственное обеспечение — основа жизни современного общества. В настоящее время производство и изготовление лекарств — отрасль мировой экономики, объем которой равен объему производства всех химических веществ.

Рассмотрим некоторые примеры экономической целесообразности производства ЛС и препаратов.

Туберкулез. До появления антибиотиков каждый заболевший туберкулезом проводил 3—4 года в специализированном санатории (при ежегодной стоимости пребывания там более чем 70 тыс. долларов в ценах 1993 г.). За период с 1947 г. более чем 10 млрд долларов были сэкономлены в результате терапии туберкулеза лекарственными препаратами изониазида и рифампицина.

Шизофрения. Ежегодная стоимость медикаментозного лечения — 4500 долларов; при лечении в стационаре стоимость лечения одного пациента превышает 73 тыс. долларов. Эффективные препараты позволили 400 тыс. пациентов обходиться без психиатрических клиник, сэкономив, таким образом, для бюджета страны около 25 млрд долларов.

Язвенная болезнь желудка. Операция резекции желудка стоит почти 30 тыс. долларов. В результате разработки и внедрения современных H_2 -блокаторов стоимость терапии язвы желудка снизилась до 900 долларов в год. В период с 1977 по 1987 г. наблюдалось 80% сокращение количества случаев хирургического лечения язвенной болезни желудка, что сэкономило 224 млн долларов в ежегодных затратах на здравоохранение (по данным The Boston Consulting Group Inc.).

В скором будущем на рынке появятся эффективные лекарственные препараты для лечения наиболее значимых болезней человечества:

- избыточной массы тела — таблетки, снижающие аппетит;
- гепатита В и С;
- депрессии — аналоги флуоксетина;
- не вызывающие привыкания обезболивающие;
- болезни Паркинсона и Альцгеймера.

Недалеко время, когда будут созданы лекарства для окончательной победы человечества над онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

1.4. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Ежегодно в мире растет количество людей, которым не помогают препараты, выпускаемые промышленностью. Для них предписание лечения на основе лекарств индивидуального изготовления — единственная надежда на выздоровление. Кроме того, если добавить к терапии химическими ЛС вещества природного происхождения, а также рецепты старинные или народные, то преимущества индивидуального изготовления лекарств становятся очевидными. Кроме того, фармацевты, в отличие от врачей, могут в комплексе определить химическую и физиологическую несовместимость лекарственных препаратов; оценить устойчивость, эффективность и безопасность ЛФ, взаимосвязь режима приема с видом ЛФ, состоянием организма больного, условиями приема пищи, сна, отдыха и т.п.

Далеко не всем порошкам и микстурам можно найти промышленную замену, особенно если они выписываются для новорожденных. Во-первых, потому что для их изготовления берутся ничтожно малые дозы ингредиентов, а во-вторых, учитываются индивидуальные особенности пациента, что в заводском исполнении сделать невозможно.

К тому же при некоторых заболеваниях в мазях, детских микстурах, суспензиях и препаратах должны присутствовать специальные вещества, а промышленность такие лекарства не выпускает. В условиях аптечного производства изготавливаются лекарственные препараты, нестойкие при хранении, что не позволяет производить их массово на промышленных предприятиях. Препараты заводского изготовления рассчитаны на длительное хранение (не менее 2 лет).

И самое главное, производственные аптеки также должны сохраняться и потому, что в соответствии с учением академика И.П. Павлова при лечении используется индивидуальный подход к больным. Многие прописи сложного состава с индивидуальными дозировками могут быть приготовлены только в условиях аптечного производства, где имеются высококвалифицированные работники. Зарубежный опыт показывает, что индивидуализация лечения может быть успешно реализована только с помощью изготовления препаратов с несколькими вариантами дозировок в условиях рецептурно-производственных отделов аптек.

Таким образом, технология ЛФ — это:

- наука, базирующаяся на достижениях медицины, химии, физики, биохимии;
- конечная стадия превращения фармакологически активных лекарственных веществ в готовый для применения продукт практической медицины;
- социально значимая и высокодоходная отрасль мировой экономики.

Правило

Изготовленные в аптеке препараты отличаются от произведенных в промышленности, так как они:

- прописаны и изготовлены с учетом индивидуальных особенностей пациента, в то время как промышленные препараты предназначены для среднестатистического пациента с массой тела 70 кг;
- более эффективны, так как лечащий врач может вносить изменения в состав препарата и дозировку в процессе лечения;
- более безопасны, так как можно определить, кто и когда изготавливал каждую капсулу и каждый раствор.

Лозунг медицины сегодняшнего дня: каждому пациенту — грамотного врача и ответственного фармацевта. Только при объединении усилий врача, провизора и пациента можно достичь выздоровления.

Контрольные вопросы

1. Что такое термин?
2. Почему недопустимо различное толкование научных терминов?
3. Каковы основные термины технологии ЛФ? Какая связь существует между ними?
4. Какое значение имеет лекарственное лечение в современной медицине?
5. Какая взаимосвязь имеется между аптечным и промышленным производством лекарственных препаратов?
6. Какие основные задачи стоят перед технологией ЛФ? Каковы пути их решения?

Ситуационные задачи

- Приведите пример обсуждения с врачом эффективности назначения препаратов экстенпорального изготовления.
- Предложите конспект диалога фармацевта с посетителем аптеки о преимуществах препаратов экстенпорального изготовления.

Тесты к главе 1

Выберите все правильные ответы.

1. Фармакологическое средство — это:
 - а) ЛС в виде определенной ЛФ;
 - б) вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний;
 - в) дополнительное вещество, необходимое для изготовления лекарственного препарата;
 - г) ЛС, представляющее собой индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество.
2. ЛС — это:
 - а) вещества или их комбинации, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности;
 - б) вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний;
 - в) дополнительное вещество, необходимое для изготовления лекарственного препарата;
 - г) индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество.

3. **Лекарственные препараты — это:**
 - а) твердые дозированные ЛС, готовые к применению;
 - б) твердые и жидкие дозированные ЛС, готовые к применению;
 - с) дозированные ЛС, готовые к применению;
 - д) вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний.
4. **Фармацевтические субстанции — это:**
 - а) ЛС в виде действующих веществ, обладающих фармакологической активностью, предназначенных для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющие их эффективность;
 - б) лекарственные препараты в виде действующих веществ, обладающих фармакологической активностью, предназначенных для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющие их эффективность;
 - с) дополнительное вещество, необходимое для изготовления лекарственного препарата;
 - д) индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество.
5. **Проведение в РФ единой государственной политики в области обеспечения лекарственными препаратами граждан на территории РФ относится к полномочиям:**
 - а) органов исполнительной власти субъектов РФ;
 - б) федеральных органов исполнительной власти;
 - с) аптекных организаций;
 - д) организаций-производителей лекарственных препаратов.
6. **В соответствии с 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» не запрещается продажа:**
 - а) фальсифицированных ЛС;
 - б) ЛС аптечного изготовления;
 - с) контрафактных ЛС;
 - д) лекарственных препаратов, не зарегистрированных для применения в РФ.
7. **Согласно ст. 56 Федерального закона 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» не имеют право осуществлять изготовление лекарственных препаратов:**
 - а) индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность;
 - б) аптечные организации, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность;

- с) медицинские организации, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленные подразделения, расположенные в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации;
 - д) ветеринарные аптечные организации.
8. Изготовление лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями осуществляется по:
- а) просьбе посетителя аптеки на основании предъявленного им флакона с этикеткой ранее применяемого изготовленного в аптеке лекарственного препарата;
 - б) рецептам на ветеринарные лекарственные препараты;
 - с) требованиям ветеринарных организаций;
 - д) рецептам на лекарственные препараты по требованиям медицинских организаций.
9. Проведение мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения возложено на:
- а) органы исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов РФ;
 - б) Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и ее территориальные органы (Роспотребнадзор);
 - с) Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальные органы (Росздравнадзор);
 - д) Минздрав России.
10. Сертификат качества свидетельствует о:
- а) соответствии серии ЛС действующему НД (ФСП);
 - б) высоком качестве ЛС;
 - с) легальности продажи;
 - д) валидированном процессе производства.
11. Соответствие ЛС требованиям ФС либо в случае ее отсутствия нормативной документации или НД — это:
- а) эффективность ЛС;
 - б) безопасность ЛС;
 - с) качество ЛС;
 - д) обращение ЛС.
12. Характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе их эффективности и оценки риска причинения вреда здоровью, — это:
- а) качество ЛС;
 - б) безопасность ЛС;

- с) эффективность ЛС;
 - д) обращение ЛС.
13. Характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности — это:
- а) обращение ЛС;
 - б) качество ЛС;
 - с) безопасность ЛС;
 - д) эффективность ЛС.
14. ЛС, сопровождаемое ложной информацией о составе и/или производителе ЛС, — это:
- а) ПВ;
 - б) патентованное ЛС;
 - с) НС;
 - д) фальсифицированное ЛС.
15. Оригинальный препарат — это:
- а) новое ЛС, впервые появившееся на фармацевтическом рынке, которое зарегистрировано в законодательном порядке и охраняется патентом;
 - б) ЛС, продающееся под международным непатентованным названием либо под патентованным названием, отличающимся от фирменного названия разработчика препарата;
 - с) новое ЛС в новой ЛФ;
 - д) препарат, обладающий принципиально новым механизмом действия.
16. В 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» дано следующее определение фальсифицированного ЛС:
- а) ЛС, находящееся в обороте с нарушением патентного законодательства;
 - б) ЛС, не соответствующее требованиям ФС либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или НД;
 - с) ЛС, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства;
 - д) ЛС, сопровождаемое ложной информацией о его составе и/или производителе.
17. В 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» дано следующее определение недоброкачественного ЛС:
- а) ЛС, не соответствующее требованиям ФС либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или НД;

- b) ЛС, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства;
 - c) ЛС, находящееся в обороте с нарушением патентного законодательства;
 - d) ЛС с истекшим сроком годности.
18. В 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» дано следующее определение контрафактного ЛС:
- a) ЛС, не соответствующее требованиям ФС либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или НД;
 - b) ЛС, сопровождаемое ложной информацией о его составе и/или производителе;
 - c) ЛС, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства;
 - d) ЛС, находящееся в обороте с нарушением патентного законодательства.
19. Наименование действующего вещества фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения, — это:
- a) международное непатентованное наименование ЛС;
 - b) торговое наименование ЛС;
 - c) группировочное наименование лекарственного препарата;
 - d) наименование референтного лекарственного препарата.
20. Наименование ЛС, присвоенное его разработчиком, держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата, — это:
- a) международное непатентованное наименование ЛС;
 - b) торговое наименование ЛС;
 - c) группировочное наименование лекарственного препарата;
 - d) наименование референтного лекарственного препарата.
21. Наименование лекарственного препарата, не имеющего международного непатентованного наименования, или комбинации лекарственных препаратов, используемое в целях объединения их в группу под единым наименованием исходя из одинакового состава действующих веществ, — это:
- a) группировочное наименование лекарственного препарата;
 - b) международное непатентованное наименование ЛС;
 - c) торговое наименование ЛС;
 - d) наименование референтного лекарственного препарата.

22. Лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же ЛФ, что и референтный лекарственный препарат, биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями, называется _____ лекарственный препарат:
- а) контрафактный;
 - б) воспроизведенный;
 - в) фальсифицированный;
 - г) недоброкачественный.
23. Наименование ЛС, присвоенное его разработчиком, держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата, является:
- а) группировочным;
 - б) международным непатентованным;
 - в) торговым;
 - г) химическим.
24. Не подлежат государственной регистрации:
- а) новые комбинации зарегистрированных ранее лекарственных препаратов;
 - б) воспроизведенные лекарственные препараты;
 - в) оригинальные лекарственные препараты;
 - г) экстенпоральные лекарственные препараты.
25. Официальным источником информации о ЛС, зарегистрированных для применения на территории РФ, является:
- а) Государственная фармакопея;
 - б) регистр ЛС России;
 - в) энциклопедия ЛС;
 - г) государственный реестр ЛС.
26. Документом, подтверждающим качество лекарственных препаратов, является:
- а) удостоверение о качестве и безопасности;
 - б) технологический регламент;
 - в) декларация о соответствии;
 - г) регистрационное удостоверение.
27. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата — это:
- а) документ, подтверждающий факт государственной регистрации лекарственного препарата;

- b) количество ЛС, произведенное в результате одного технологического цикла его производителем;
 - c) кодовое обозначение, присвоенное лекарственному препарату при его государственной регистрации;
 - d) кодовое обозначение, присвоенное результату единовременного исследования химической эквивалентности лекарственных препаратов.
28. Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» аптечная организация определена как:
- a) организация, осуществляющая поставку ЛС медицинским и аптечным организациям;
 - b) организация, осуществляющая оптовую торговлю ЛС, их хранение, перевозку;
 - c) организация, структурное подразделение медицинской организации, осуществляющие розничную торговлю лекарственными препаратами, хранение, изготовление и отпуск лекарственных препаратов для медицинского применения;
 - d) организация, осуществляющая отпуск лекарственных препаратов населению и медицинским организациям.
29. Согласно положению о лицензировании фармацевтической деятельности фармацевтическая деятельность не включает следующие работы и услуги в сфере обращения ЛС для медицинского применения:
- a) оптовая торговля ЛС для медицинского применения;
 - b) распространение лекарственных препаратов;
 - c) перевозка ЛС (лекарственных препаратов) для медицинского применения;
 - d) розничная торговля, отпуск, изготовление лекарственных препаратов для медицинского применения.
30. Фармацевтическую деятельность не осуществляют:
- a) организации оптовой торговли ЛС;
 - b) организации-производители ЛС;
 - c) аптечные организации, индивидуальные предприниматели;
 - d) медицинские организации и их структурные подразделения, расположенные в сельских населенных пунктах, в которых отсутствуют аптечные организации.
31. К видам аптек, утвержденным Минздравом России, не относится аптека:
- a) межбольничная;

- б) готовых ЛФ;
 - с) производственная;
 - д) производственная с правом изготовления асептических лекарственных препаратов.
32. Розничную торговлю лекарственными препаратами могут осуществлять все, кроме:
- а) аптеки медицинской организации;
 - б) аптечных организаций;
 - с) индивидуальных предпринимателей, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность;
 - д) медицинских организаций, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленных подразделений (амбулатории, фельдшерско-акушерские пункты и т.д.), расположенных в сельских населенных пунктах, в которых отсутствуют аптечные организации.
33. Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» в перечень организаций, имеющих право осуществлять фармацевтическую деятельность, не включены:
- а) аптечные организации, ветеринарные аптечные организации;
 - б) организации оптовой торговли ЛС;
 - с) центры контроля качества ЛС;
 - д) индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность.
34. Перечень товаров, разрешенных к реализации через аптечные организации, установлен:
- а) правилами продажи отдельных видов товаров;
 - б) приказом Минздрава России от 04.03.2003 г. № 80;
 - с) Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» (ст. 55);
 - д) приказом Минздравсоцразвития России № 785 от 14.12.2005 г.
35. Согласно законодательству РФ к обращению ЛС не относится:
- а) распространение ЛС;
 - б) разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества;
 - с) производство, изготовление, хранение;
 - д) перевозка, ввоз на территорию РФ, вывоз с территории РФ, реклама.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
b	a	c	a	b	b	c	d	c	a
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
c	b	d	d	a	d	a	b	a	b
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
a	b	c	d	d	c	a	c	b	b
31	32	33	34	35					
a	a	c	c	a					

Глава 2

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И НОРМИРОВАНИЕ В ФАРМАЦИИ

В настоящем учебнике значительное внимание уделено вопросам организации фармацевтической деятельности рецептурно-производственного отдела аптеки. Это обосновано тем, что в настоящее время существенно изменяется роль провизора в аптечном учреждении. Основную часть рабочего времени специалист вынужден посвящать вопросам организации фармацевтической деятельности, анализу соответствия санитарного и фармацевтического режима требованиям нормативной документации, которая непрерывно совершенствуется.

Автор считает, что для качественного обучения студентов правилам изготовления лекарственных препаратов необходимо сначала сформировать у учащихся представление о правилах выписывания рецептов, организации фармацевтического порядка, а затем переходить к вопросам изготовления лекарств.

Вопросы нормирования качества имеют значение в любой отрасли производства. Установление правил проведения отдельных операций, норм качества и расхода сырьевых материалов, требований к готовому продукту не только способствует получению препаратов высокого качества, но и уменьшает материальные потери, которые особенно возрастают при нарушении технологического режима.

Лекарственные препараты — это своеобразные предметы потребления, особенность которых состоит в том, что в них нуждаются больные люди. Поэтому требования, предъявляемые к лекарственным препаратам, особенно высоки, так как от их качества зависят не только сила лечебного эффекта, но и наличие побочного, нередко токсического действия.

2.1. ОСНОВЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ

Стандарт (от англ. — норма, образец): в широком смысле слова — образец, эталон, модель, принимаемые за исходные для сопоставления с ними других подобных объектов.

Стандарт — НД по стандартизации, разработанный, как правило, на основе согласия, характеризующегося отсутствием возражений по существенным вопросам у большинства заинтересованных сторон, принятый (утвержденный) признанным органом (предприятием) (ГОСТ Р 1.0-92. Государственная система стандартизации РФ. Основные положения).

Стандартизация — деятельность по установлению норм, правил и характеристик в целях обеспечения: безопасности продукции, работ и услуг для окружающей среды, жизни, здоровья и имущества; технической и информационной совместимости, а также взаимозаменяемости продукции; качества продукции, работ и услуг в соответствии с уровнем развития науки, техники и технологии; единства измерений; экономии всех видов ресурсов; безопасности хозяйственных объектов с учетом риска возникновения природных и техногенных катастроф и других чрезвычайных ситуаций; обороноспособности и мобилизационной готовности страны (Федеральный закон «О стандартизации» в ред. от 27.12.95 № 211-ФЗ, ст. 1).

2.2. ВИДЫ СТАНДАРТОВ

В зависимости от сферы действия различают стандарты разного статуса или категории: международный стандарт, межгосударственный стандарт (ГОСТ), государственный стандарт Российской Федерации (ГОСТ Р), стандарт отрасли (ОСТ), стандарт предприятия (СТП).

В дополнение к существующим на территории Российской Федерации действуют и другие стандарты.

- **Правила (ПР)** — документ, устанавливающий обязательные для применения организационно-технические и/или общетехнические положения, порядки, методы выполнения работ.
- **Рекомендации (Р)** — документ, содержащий добровольные для применения организационно-технические и/или общетехнические положения, порядки, методы выполнения работ (ГОСТ Р 1.10).
- **Норма** — положение, устанавливающее количественные или качественные критерии, которые должны быть удовлетворены (ИСО/МЭК 2).

Примеры норм

- Санитарно-пищевые нормы и правила «Гигиенические требования к качеству и безопасности сырья и пищевых продуктов» (СанПиН 2.3.2.1078 с изменениями на 6 июля 2011 г.).
- Нормы радиационной безопасности (СанПиН 2.6.1.2523-09).

- **Регламент** — документ, содержащий обязательные правовые нормы и принятый органом власти. При стандартизации продукции (услуг) и обязательной сертификации указанных объектов широко используют технические регламенты.
- **Технический регламент** — нормативно-технический документ, который устанавливает характеристики продукции (услуги) и связанные с ней процессы и методы производства (ГОСТ 1.0).

Примеры технических регламентов

- ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок...».
- ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания».

Термин «технический регламент», как и термин «нормативный документ», — родовое понятие. К техническим регламентам относятся:

- законодательные акты, постановления Правительства Российской Федерации, содержащие требования, нормы, технические характеристики;
- ГОСТы и ГОСТы Р, в части устанавливаемых в них обязательных требований;
- нормы и правила федеральных органов исполнительной власти, в компетенцию которых входит установление обязательных требований [например, строительные нормы и правила — СНиП Госстроя России; санитарные правила и нормы — СанПиН Минздрава России, например, Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность (СанПиН 2.1.3.2630-10 с изменениями на 10 июня 2016 г.)].

Для упорядочения ввозных пошлин, правильного налогообложения (НДС) и сертификации все товары разделяются на категории в указанных ниже классификаторах.

- **Общероссийский классификатор продукции по видам экономической деятельности ОК 034-2014** — официальный документ, представляющий собой систематизированный свод наименований продукции (услуги, работы). Используется иерархический метод классификации и последовательный метод кодирования. ЛС (раздел С.21) классифицированы в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической системой классификации.
- **Общероссийский классификатор видов экономической деятельности (ОКВЭД2)** входит в состав Национальной системы стандартизации РФ и предназначен для классификации и кодирования видов экономической деятельности и информации о них.

2.3. НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Согласно приказу Минздрава России РФ от 4 июня 2001 г. № 181 «О введении в действие отраслевого стандарта “Система стандартизации в здравоохранении. Основные положения”» целью организации и проведения работ по стандартизации в здравоохранении является повышение качества профилактических и лечебно-диагностических мероприятий при решении задач сохранения и улучшения здоровья населения. Система стандартизации в здравоохранении направлена на совершенствование управления отраслью, обеспечение ее целостности за счет единых подходов к планированию, нормированию, лицензированию и сертификации, на повышение качества медицинской помощи, рациональное использование кадровых и материальных ресурсов, оптимизацию лечебно-диагностического процесса, интеграцию отечественного здравоохранения в мировую медицинскую практику.

Документами, нормирующими деятельность в сфере здравоохранения, являются:

- ГОСТы Р на объекты стандартизации в области здравоохранения;
- международные (региональные) стандарты, правила, нормы и рекомендации по стандартизации в области здравоохранения;
- общероссийские классификаторы технико-экономической информации;
- отраслевые стандарты и классификаторы в области здравоохранения;
- стандарты и классификаторы в области здравоохранения, принимаемые на административно-территориальном уровне субъектом Российской Федерации;
- стандарты и классификаторы в области здравоохранения, принимаемые на уровне медицинских организаций, предприятий и учреждений;
- стандарты и классификаторы в области здравоохранения, принимаемые на уровне научных обществ и общественных организаций;
- руководящие документы, правила и нормы, рекомендации в области здравоохранения, принимаемые на отраслевом уровне, на уровне субъекта Российской Федерации, учреждений и предприятий, осуществляющих медицинскую, фармацевтическую деятельность и деятельность, связанную с медицинской техникой, а также ассоциаций, научных общественных, иных общественных организаций.

Правило

Основным отличием технического регулирования фармацевтической отрасли в сравнении с другими является приоритет отраслевого законодательства.

Таким образом, система стандартизации в здравоохранении предусматривает разработку и принятие стандартов следующих видов в зависимости от специфики объектов стандартизации:

- основополагающие стандарты;
- стандарты на продукцию (услуги);
- стандарты на работы (процессы);
- стандарты на методы контроля (испытаний, измерений, анализа).

2.4. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ СТАНДАРТИЗАЦИИ В ФАРМАЦИИ

Цель организации и проведения работ по стандартизации в фармации — создание и развитие системы стандартизации в данной отрасли, как основы повышения качества фармацевтической деятельности при решении задач сохранения и улучшения здоровья населения.

2.5. СИСТЕМА СТАНДАРТИЗАЦИИ В ФАРМАЦИИ

Система стандартизации в фармации направлена на совершенствование управления отраслью, обеспечение ее целостности за счет единых подходов к планированию, нормированию, лицензированию и сертификации, на повышение качества фармацевтических препаратов и услуг, рациональное использование кадровых и материальных ресурсов, оптимизацию процесса лекарственного обеспечения, интеграцию отечественной фармации в мировую медицинскую практику. Перечень объектов стандартизации представлен в табл. 2.1.

Таблица 2.1. Объекты стандартизации фармацевтической деятельности

Продукция			Услуги		Процессы (работы)	
Сырье	Материалы	ЛС и препараты	Материальные	Нематериальные	Материальные при изготовлении лекарственных препаратов	Нематериальные (управленческая, статистическая, банковская, издательская деятельность)

Окончание табл. 2.1

Продукция	Услуги	Процессы (работы)
В том числе: термины, обозначения; параметры и размеры; технические требования; методы контроля; правила приемки; правила маркировки, упаковки, транспортирования и хранения	В том числе: термины; технические термины; методы оценки; классификация предприятий; требования к квалификации персонала; требования к организации аптечных учреждений	В том числе: термины; измерительные процессы; технологические процессы; процессы защитного действия (на людей, природу)

2.6. ГОСУДАРСТВЕННОЕ НОРМИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА И ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Нормирование (в любой отрасли промышленности) — установление правил проведения отдельных операций, норм качества и расхода сырьевых материалов, требований к готовому продукту. Нормирование способствует получению товаров высокого качества и уменьшает материальные потери, которые особенно возрастают при нарушении технологического режима.

Лекарственные препараты — это своеобразные предметы потребления, особенность которых состоит в том, что в них нуждаются больные люди. Поэтому установление норм их качества является необходимым условием для безопасности и эффективности.

Регламентация качества лекарственных препаратов в России началась еще в XVIII в. Циркуляры по оценке качества и руководства по изготовлению лекарственных препаратов с течением времени менялись. В настоящее время в Российской Федерации осуществляется непрерывный и исчерпывающий государственный контроль за производством и изготовлением лекарственных препаратов.

В любой отрасли экономики для эффективного контроля за деятельностью любого предприятия необходимо:

- во-первых, создание норм или параметров, которым должно отвечать предприятие или выпускаемая им продукция;
- во-вторых, установление методов проверки соответствия показателей установленным нормам.

Государственное нормирование производства лекарственных препаратов представляет собой комплекс *требований* (узаконенных соответ-

ствующими документами) к качеству ЛС, препаратов, вспомогательных технологических веществ и материалов, а также к процессу производства и изготовления лекарственных препаратов.

Необходимость государственного нормирования производства и изготовления лекарственных препаратов связана с тем, что:

- в них нуждаются больные люди;
- невозможен контроль их качества со стороны самих больных.

Техническим регламентом о безопасности ЛС (проект) установлены следующие требования, предъявляемые к ЛС.

1. ЛС, выпускаемые в обращение на территории Российской Федерации, при условии их использования в соответствии с рекомендациями врача и инструкцией по медицинскому применению в течение срока их годности и надлежащих условий хранения, не должны причинять вреда жизни или здоровью человека.

2. Требования к ЛС включают:

- требования к качеству и безопасности ЛС;
- требования к упаковке и маркировке ЛС.

В отдельной статье установлены требования к качеству и безопасности ЛС.

- ЛС, выпускаемые на территории Российской Федерации, должны соответствовать установленным стандартам качества.
- Стандарты качества ЛС обеспечивают разработку и обращение качественного, эффективного и безопасного ЛС и устанавливают единые требования к ЛС, применяемым на территории Российской Федерации.
- Стандарты качества ЛС подразделяются:
 - на государственные стандарты качества ЛС:
 - ◊ ОФС;
 - ◊ ФС;
 - стандарты качества предприятия:
 - ◊ фармакопейная статья;
 - ◊ нормативная документация для зарубежных организаций-производителей.
- Государственные стандарты качества утверждаются федеральным органом исполнительной власти в сфере здравоохранения и социального развития.
- Стандарты качества предприятия являются неотъемлемой частью регистрационного досье и вводятся в действие федеральным ор-

ганом исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере здравоохранения и социального развития.

- Для обеспечения качества и безопасности ЛС стандарты качества ЛС должны своевременно пересматриваться с учетом новых достижений медицинской, фармацевтической и других наук, а также положений ведущих зарубежных фармакопей, рекомендаций ведущих международных организаций в области фармацевтической науки.
- При разработке нового ЛС, в случае отсутствия государственного стандарта качества на фармацевтическую субстанцию, используемую для производства указанного ЛС, одновременно с разработкой стандарта предприятия на ЛС разрабатывается стандарт предприятия на фармацевтическую субстанцию, используемую для его производства.
- Срок действия государственных стандартов качества устанавливается до их пересмотра; срок действия стандартов качества предприятия устанавливается на 5 лет.

Законодательно установлены следующие направления нормирования изготовления лекарственных препаратов:

- 1) нормирование состава прописей лекарственных препаратов;
- 2) ограничение круга лиц, которым разрешается изготавливать лекарственные препараты (право на фармацевтическую деятельность);
- 3) установление норм качества для лекарственных и вспомогательных веществ, используемых для изготовления лекарственных препаратов;
- 4) нормирование условий изготовления и технологических процессов производства лекарственных препаратов.

Разберем последовательно перечисленные направления нормирования изготовления лекарственных препаратов.

2.6.1. Нормирование состава прописи лекарственных препаратов

Состав лекарственных препаратов определяется соответствующими прописями. Прописи подразделяются на стандартные и нестандартные.

Нормирование состава стандартных прописей

Стандартные прописи создаются после проверки органами Министерства здравоохранения эффективности лечебного действия лекарственных препаратов. Стандартные прописи подразделяются на официальные и мануальные.

А. Официальные — прописи, утвержденные Государственным фармакологическим комитетом и ФГК Минздрава России, имеющие ФС, ФСП. Официальные прописи — это составы таблеток, растворов, мазей, суппозитория, выпускаемых в промышленности. Прописи установлены в Государственной фармакопее, в ФСП-изготовителя, приказах Минздрава России. Нормирование состава официальной прописи осуществляется в соответствии с [ФЗ № 61 и ГОСТ Р 52249-2009], разрабатывается и утверждается в следующих видах:

- ОФС;
- ФС;
- ФС на ЛС (препарат) конкретного предприятия-производителя ЛС — ФСП.

ОФС включает в себя перечень нормируемых показателей или методов испытания для конкретной ЛФ, описание физических, физико-химических, химических, биохимических, биологических, микробиологических методов анализа ЛС, требования к используемым реактивам, титрованным растворам, индикаторам.

ФС разрабатывается на ЛС (препарат) под международным непатентованным названием, если оно имеется (для монокомпонентных ЛС) и содержит обязательный перечень показателей и методов контроля качества (с учетом его ЛФ), соответствующих положениям ведущих зарубежных фармакопей.

ФС на ЛС (препарат) конкретного предприятия-производителя ЛС содержит перечень показателей и методов контроля качества ЛС производства конкретного предприятия и разрабатывается с учетом требований Государственной фармакопии и ФЗ № 61.

Государственная фармакопея (ГФ) (Pharmacopoea от греч. pharmakon — лекарство и poieo — делать) — сборник государственных стандартов качества ЛС, имеющий законодательный характер [ФЗ № 61].

Б. Мануальные прописи — тоже стандартные, многократно проверенные. Они широко применяются на практике, но описание их приведено не в фармакопее, а в специальных сборниках (мануалах). В мануальных прописях часто указано название или фамилия автора-разработчика. Например, капли Вотчала, микстура Павлова, кашли Зеленина, линимент Вишневского. Множество мануальных прописей представлено в мануале «Рецептурные прописи лекарственных средств, известные под фамилиями авторов» [Министерство здравоохранения СССР, 1965; Министерство здравоохранения СССР. Приказ от 12 августа 1991 г. № 223 «Об утверждении сбор-

ника унифицированных лекарственных прописей» (действующий)]. Сборник утвержден в целях повышения качества обеспечения населения лекарствами, сокращения малопродуктивного ручного труда в аптечных учреждениях и организации серийного производства часто повторяющихся прописей ЛС в аптеках и на промышленных предприятиях.

Сборник содержит следующие разделы:

- 1) микстуры (витаминные, стимулирующие метаболические процессы, регулирующие кислотно-основное равновесие, седативные, нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные, местноанестезирующие, отхаркивающие);
- 2) растворы (спазмолитические, ферментные, ветрогонные, солевые, для электрофореза);
- 3) стерильные растворы для инъекций, инфузий, промывания;
- 4) капли для внутреннего применения (сердечные, спазмолитические);
- 5) капли в нос, глазные капли, капли в уши;
- 6) жидкости для наружного применения (антисептические, антимикробные);
- 7) суспензии для наружного и внутреннего применения;
- 8) пасты, мази, линименты;
- 9) порошки.

Всего в сборнике приведено более 1000 прописей, в том числе именных, указаны технология изготовления, показания, противопоказания, дозировка с учетом возраста пациента.

За рубежом стандартные прописи установлены в интернет-ресурсах, например, www.medisca.net, <https://compoundingtoday.com>, <https://www.researchgate.net>, <https://media.dav-mediien.de>, где имеется более 1000 составов, рекомендуемых к изготовлению в аптеках.

Нормирование состава нестандартных прописей

Помимо стандартных, используются нестандартные (индивидуальные) прописи — рецепты, назначаемые врачом определенному пациенту. Они называются врачебными, или магистральными (*formulae magistrales*, от лат. *magistr* — мастер).

Согласно приказу Минздрава России (от 14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»), все лекарственные препараты выписываются на специальном бланке, называемом — рецепт.

Рецепт (от лат. *resipere* — брать, принимать; *rescriptum* — отглагольное существительное «взятое») — письменное предписание врача об изготовлении лекарственного препарата или об отпуске готового препарата с указанием способа применения (медицинское значение рецепта). Рецепт является указанием об изготовлении определенного лекарственного препарата. Помимо медицинского и технологического значений, рецепт имеет хозяйственное и юридическое значение. Лица, выписывающие рецепты и готовящие по ним лекарственные препараты, несут юридическую ответственность.

Нормирование состава нестандартных прописей состоит в установлении правил и норм оформления и выдачи рецепта (14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»). Приказом установлено: медицинские работники выписывают рецепты на лекарственные препараты за своей подписью и с указанием своей должности. Назначение и выписывание лекарственных препаратов осуществляются медицинским работником по международному непатентованному наименованию, а при его отсутствии — группировочному наименованию. В случае отсутствия международного непатентованного наименования и группировочного наименования лекарственного препарата, лекарственный препарат назначается и выписывается медицинским работником по торговому наименованию.

Врачи при наличии соответствующих показаний обязаны выдать больным рецепты, заверенные своей подписью и личной печатью. Рецепты должны выписываться (с учетом оплаты лекарственного препарата и характера действия входящих в их состав лекарственных веществ) на бланках, отпечатанных типографским способом, по формам, утвержденным настоящим приказом. Рецепты выписываются четко и разборчиво чернилами или шариковой ручкой с обязательным заполнением всех предусмотренных в бланке граф. Исправления в рецепте не допускаются.

Структура рецепта

Рецепт состоит из следующих разделов и граф.

- *Inscriptio* (от лат. *inscribere* — надписывать). В надписи указывают наименование, адрес и телефон лечебного учреждения, в котором был выписан рецепт. Код лечебно-профилактической медицинской организации печатается полностью или ставится штамп.

На рецепте частнопрактикующего врача должны быть указаны его фамилия, домашний адрес и номер телефона, наименование организации, выдавшей лицензию, дата выдачи и срок ее действия.

- *Nomen aegroti* — фамилия и инициалы больного. В рецепте указывают фамилию и инициалы больного, для детей и лиц старше 60 лет — возраст.
- *D (r)* — дата выдачи рецепта (число, месяц, год).
- *Nomen medici* — фамилия и инициалы врача.
- *Invocatio* — обращение (от лат. *invocare* — вызывать, умолять). В рецепте эта часть представлена одним словом *Recipe* — возьми, которое обычно пишется сокращенно: *Rp.*; *Rec.*; *R.* Это юридически характеризует предписание врача фармацевту и показывает, что данный документ является рецептом, и на него распространяются все законоположения о рецепте.
- *Desi natio materialium*, или *Ordinatio*, — перечисление на латинском языке лекарственных веществ, из которых готовят лекарственный препарат.

Правило 1

Если в рецепте прописаны наркотические, психотропные и сильнодействующие вещества, то сначала указывают НС, затем психотропные, затем сильнодействующие, а затем все остальные.

Если в рецепте прописаны НС, ПВ в смеси с другими ингредиентами, то запрещается отпускать их вне состава изготовленного лекарственного препарата.

Примечание 1. За рубежом для предотвращения ошибок дозу вещества рекомендуется указывать без 0 после запятой. Например, 4 г (правильно), но не 4,0 г (неправильно).

Примечание 2. Врач в рецепте выписывает 100% действующее вещество. Например, если выписан раствор декстрозы (Глюкозы), это означает, что для изготовления используется безводная Глюкоза* 100%. При изготовлении ЛФ из Глюкозы* моногидрата необходимо увеличить навеску на 10% (влагосодержание субстанции).*

Adjuvans (помогающее, содействующее) — вспомогательные вещества, содействующие основному ЛС в проявлении должного лечебного эффекта.

Corrigens (корриген) *constituens* (наполнитель) — корригирующие вещества. К корригенам относится группа вспомогательных веществ, применение которых дает возможность исправлять вкус, цвет, запах

различных лекарственных веществ. Корректирующие вещества имеют большое значение в детской практике.

Pruescriptio, или *subscriptio*, — предписание, подпись. После перечисления лекарственных веществ указывается ЛФ, которая должна быть изготовлена.

Для обозначения ЛФ должны использоваться только принятые сокращения (табл. 2.2).

- *Signatura* — сигнатура, обозначение. Начинается словами *signa* или *signetur* (обозначь, пусть будет обозначено), которые сокращенно обозначаются одной буквой — S. Содержание сигнатуры предназначено для пациента. В ней указывают, как следует применять лекарственный препарат. Поэтому сигнатура пишется на русском языке или русском и национальном языках.
- *Subscriptio medici* — личная подпись врача. Рецепт заканчивается личной подписью и печатью врача. Все сокращения, возможные при выписывании рецепта, нормируются приказом (Приказ Минздрава России от 14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения») (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Важнейшие рецептурные сокращения

№ п/п	Сокращение	Полное написание	Перевод
1	<i>aa</i>	<i>ana</i>	по, поронну
2	<i>ac, acid.</i>	<i>acidum</i>	кислота
3	<i>aer.</i>	<i>aerogolum</i>	аэрозоль
4	<i>amp.</i>	<i>ampulla</i>	ампула
5	<i>aq.</i>	<i>aqua</i>	вода
6	<i>aq. purif.</i>	<i>aqua purificata</i>	вода очищенная
7	<i>but.</i>	<i>butyrum</i>	масло (твердое)
8	<i>caps.</i>	<i>capsula</i>	капсула
9	<i>comp., cps</i>	<i>compositus (a, um)</i>	сложный
10	<i>D.</i>	<i>Da (Detur, Dentur)</i>	Выдай (Пусть выдано, Пусть будет выдано)
11	<i>D.S.</i>	<i>Da, Signa Detur, Signetur</i>	Выдай, обозначь Пусть будет выдано, Обозначено

Продолжение табл. 2.2

№ п/п	Сокращение	Полное написание	Перевод
12	<i>D.i.d.</i>	<i>Da (Dentur) tales doses</i>	Выдай! (Пусть будут выданы) такие дозы
13	<i>dil.</i>	<i>dilutus</i>	разведенный
14	<i>Div. in p. aeq.</i>	<i>Divide in partes aequales</i>	Раздели на равные части
15	<i>emuls.</i>	<i>emulsio</i>	эмульсия
16	<i>extr.</i>	<i>extractum</i>	экстракт, вытяжка
17	<i>F.</i>	<i>Fiat (fiat)</i>	Пусть образуется (образуются)
18	<i>gran.</i>	<i>granulum</i>	гранулы
19	<i>gt., gutt.</i>	<i>gutta, guttae</i>	капля, капли
20	<i>gt. peror.</i>	<i>guttae perorulis</i>	капли для приема внутрь
21	<i>inf.</i>	<i>infusum</i>	настой
22	<i>in amp.</i>	<i>in ampullis</i>	в ампулах
23	<i>in tab.</i>	<i>in tab(u)letis</i>	в таблетках
24	<i>in tab. prolong.</i>	<i>in tab(u)letis prolongatis</i>	в таблетках с пролонгированным высвобождением
25	<i>in tab. prolong. obd.</i>	<i>in tab(u)letis prolongatis obductis</i>	в таблетках с пролонгированным высвобождением, покрытых оболочкой
26	<i>lin.</i>	<i>linimentum</i>	жидкая мазь
27	<i>liq.</i>	<i>liquor</i>	жидкость
28	<i>lot.</i>	<i>lotion</i>	лосьон
29	<i>m. pil.</i>	<i>massa pilularum</i>	пильюльная масса
30	<i>membr. bucc.</i>	<i>membranulae buccales</i>	пленки зашечные
31	<i>M.</i>	<i>Misce, Misceatur</i>	Смешай! (Пусть будет смешано)
32	<i>mixt.</i>	<i>mixtura</i>	микстура
33	<i>N.</i>	<i>numero</i>	числом
34	<i>ol.</i>	<i>oleum</i>	масло (жирное)
35	<i>past.</i>	<i>pasta</i>	паста

Окончание табл. 2.2

№ п/п	Сокращение	Полное написание	Перевод
36	<i>pil.</i>	<i>pilula, pilulae</i>	пилюля, пилюли
37	<i>p. aeq.</i>	<i>partes aequales</i>	равные части
38	<i>ppt., prave.</i>	<i>praecipitatus</i>	осажденный
39	<i>pulv.</i>	<i>pulvis</i>	порошок
40	<i>q.s.</i>	<i>quantum satis</i>	сколько потребуется, сколько надо
41	<i>r., rad.</i>	<i>radix</i>	корень
42	<i>Rp</i>	<i>Recipe</i>	Возьми
43	<i>Rep.</i>	<i>Repete, Repetatur</i>	Повтори (Пусть будет повторено)
44	<i>rhiz.</i>	<i>rhizoma</i>	корневище
45	<i>S.</i>	<i>Signa, Signetur</i>	Обозначь (Пусть будет обозначено)
46	<i>sem.</i>	<i>semen</i>	семя
47	<i>simpl.</i>	<i>simplex</i>	простой
48	<i>sir.</i>	<i>sirupus</i>	сироп
49	<i>sol.</i>	<i>solutio</i>	раствор
50	<i>sol. perm.</i>	<i>solutio peroralis</i>	раствор для приема внутрь
51	<i>spr.</i>	<i>spray</i>	спрей
52	<i>spr. nas.</i>	<i>spray nasale</i>	спрей назальный
53	<i>supp.</i>	<i>suppositorium</i>	свеча, суппозиторий
54	<i>susp.</i>	<i>suspensio</i>	суспензия, взвесь
55	<i>tabl.</i>	<i>tab(u)letta</i>	таблетка
56	<i>t-ra, tinct.</i>	<i>tinctura</i>	настойка
57	<i>STT</i>	<i>Systemata Therapeutica Transcutanea</i>	Трансдермальная терапевтическая система
58	<i>ung.</i>	<i>unguentum</i>	мазь
59	<i>vitr.</i>	<i>vitrum</i>	склянка

Виды рецептов

Рецепты на лекарственные препараты выписываются на рецептурных бланках по формам № 148-1/у-88, № 148-1/у-04 (л), № 107-1/у и № 107/у-НП.

Наркотические и психотропные лекарственные препараты списка II Перечня выписываются на специальном рецептурном бланке по форме, утвержденной приказом Минздрава России от 01.08.2012 г. № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления» (с изменениями на 11 декабря 2019 г.).

Особенности бланка рецепта на НС (рис. 2.1).

**СПЕЦИАЛЬНЫЙ РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК
НА НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ИЛИ ПСИХОТРОПНЫЕ ВЕЩЕСТВА**

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Код формы по ОНКО
Формы № 148-1/у-04
установленная форма
для назначения наркотических
средств и психотропных
веществ

Итого выданных рецептов

№ _____

Серия _____ № _____

_____ 20__ г.
(дата выписки рецепта)

(подпись, печать - нужны подтверждены)

И.И.О. пациента _____

Врач _____

Серия и номер свидетельства специалиста _____

Имя, фамилия, отчество _____

И.И.О. _____

(подпись, печать, удостоверение)

Подпись и печать врача _____

(подпись, печать, удостоверение) _____ И.И.О.

И.И.О. и подпись уполномоченного лица медицинской организации _____ И.И.О.

Имя, фамилия, отчество _____

И.И.О. и подпись работника медицинской организации _____

Форм выписки рецепта 19 листов

Рис. 2.1. Бланк рецепта для выдачи наркотического средства

Рецептурные бланки — защищенная полиграфическая продукция уровня «В», изготавливаемая на бумаге розового цвета размером 10×15 см, должны иметь серию и номер. Рецептурный бланк является документом строгой отчетности и должен храниться в специальных помещениях, сейфах или в специально изготовленных шкафах, обитых оцинкованным железом, с надежным внутренним или навесным замком. Помещения, сейфы, шкафы, в которых хранятся рецептурные бланки, должны быть закрыты на замки и после окончания работы опечатаны печатью уполномоченной организации (медицинской организации) или опломбированы.

Правила оформления формы № 107/у-НП «Специальный рецептурный бланк на НС и ПВ»

1. На рецептурном бланке по форме № 107/у-НП выписываются НС или ПВ, внесенные в список II Перечня НС, ПВ и их прекурсоров.
2. Рецептурный бланк заполняется врачом, назначившим наркотический (психотропный) лекарственный препарат, либо фельдшером (акушеркой), на которого в порядке, установленном приказом [Приказ Минздрава России № 252н (с изменениями на 31.10.2017 г.)], возложены отдельные функции лечащего врача по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические (психотропные) лекарственные препараты.
3. Рецептурный бланк заполняется разборчиво, четко, чернилами или шариковой ручкой. Исправления при заполнении рецептурного бланка не допускаются.
4. На рецептурном бланке проставляются штамп медицинской организации (с указанием полного наименования медицинской организации, ее адреса и телефона) и дата выписки рецепта на наркотический (психотропный) лекарственный препарат.
5. В строках «Ф.И.О. пациента» и «Возраст» указываются полностью фамилия, имя, отчество (последнее — при наличии) пациента, его дату рождения [Письмо Минздрава от 20.05.2019 «О новых формах рецептурных бланков на лекарственные препараты» поясняет, что аптекам не запрещается отпускать лекарственные препараты по рецептам, оформленным на рецептурных бланках старого образца формы № 148-1/у-06(л) и № 148-1/у-04(л) с учетом их срока действия].
6. В строке «Серия и номер полиса обязательного медицинского страхования» указывается номер полиса обязательного медицинского страхования пациента.

7. В строке «Номер медицинской карты амбулаторного больного (истории развития ребенка)» указывается номер медицинской карты амбулаторного больного (истории развития ребенка).
8. В строке «Ф.И.О. врача (фельдшера, акушерки)» указывается полностью фамилия, имя, отчество (последнее — при наличии) врача (фельдшера, акушерки), выписавшего рецепт на наркотический (психотропный) лекарственный препарат.
9. В строке «Rp.:» на латинском языке указывается наименование наркотического (психотропного) лекарственного препарата (международное непатентованное или химическое либо в случае их отсутствия — торговое наименование), его дозировка, количество и способ приема.
10. На одном рецептурном бланке выписывается одно наименование наркотического (психотропного) лекарственного препарата.

Количество выписываемого на рецептурном бланке наркотического (психотропного) лекарственного препарата указывается прописью.

Способ приема наркотического (психотропного) лекарственного препарата указывается на русском языке или на русском и государственном языках республик, входящих в состав РФ. При указании способа приема наркотического (психотропного) лекарственного препарата запрещается ограничиваться общими указаниями, такими как «Внутреннее», «Известно».

11. Рецепт на наркотический (психотропный) лекарственный препарат заверяется подписью и личной печатью врача либо подписью фельдшера (акушерки), подписью руководителя (заместителя руководителя или руководителя структурного подразделения) медицинской организации, выдавшей рецепт на наркотический (психотропный) лекарственный препарат [с указанием его фамилии, имени, отчества (последнее — при наличии)], а также круглой печатью медицинской организации, в оттиске которой должно быть идентифицировано полное наименование медицинской организации.
12. В строке «Отметка аптечной организации об отпуске» ставится отметка аптечной организации об отпуске наркотического (психотропного) лекарственного препарата [с указанием наименования, количества отпущенного наркотического (психотропного) лекарственного препарата и даты его отпуска].

Отметка аптечной организации об отпуске наркотического (психотропного) лекарственного препарата заверяется подписью работника аптечной организации, отпустившего наркотический

(психотропный) лекарственный препарат [с указанием его фамилии, имени, отчества (последнее — при наличии)], а также круглой печатью аптечной организации, в оттиске которой должно быть идентифицировано полное наименование аптечной организации.

13. Рецепты на НС и ПВ, внесенные в список II Перечня, хранят 5 лет.

14. Изменение в Федеральном законе «О наркотических средствах и психотропных веществах» предусматривает, в частности, продление срока действия рецепта на такие препараты с 5 до 15 дней со дня выписывания согласно ФЗ № 501. Родственники больных избавлены от необходимости возвращать упаковки использованных лекарств. Закон устанавливает приоритет доступа к медицинской помощи пациентов, нуждающихся в обезболивании.

15. После отпуска наркотических и психотропных лекарственных препаратов списка II, в том числе в виде трансдермальных терапевтических систем, психотропных лекарственных препаратов списка III лицу, получившему лекарственный препарат, выдается сигнатура с желтой полосой в верхней части и надписью черным шрифтом на ней «Сигнатура», в которой указываются:

- наименование и адрес местонахождения аптеки или аптечного пункта;
- номер и дата выписанного рецепта;
- фамилия, имя, отчество (при наличии) лица, для которого предназначен лекарственный препарат, дата рождения;
- номер медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, для которого предназначен лекарственный препарат;
- фамилия, имя, отчество (при наличии) медицинского работника, выписавшего рецепт, его контактный телефон либо телефон медицинской организации;
- содержание рецепта на латинском языке;
- фамилия, имя, отчество (при наличии) и подпись фармацевтического работника, отпустившего лекарственный препарат;
- дата отпуска лекарственного препарата (Приказ Минздрава России от 11.07.2017 г. № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»).

Особенности бланка рецепта № 148-1/у-88 (рис. 2.2).

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Наименование (полное)
медицинской организации

Наименование (полное) индивидуального
предпринимателя (указать адрес, номер
и дату лицензия, наименование организации
на государственном языке, выданного лицензия)

Код формы по ОКУЛ
Код учреждения по ОКПО
Медицинская документация
Форма № 148-1/у-88
Утверждена приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 14 января 2019 г. № 4н

Серия №

РЕЦЕПТ

« _____ » _____ 20 _____ г.
(дата оформления рецепта)

(взрослый, детский — нужно подчеркнуть)

Фамилия, инициалы имени и отчества (последнее — при наличии) пациента

Дата рождения _____

Адрес места жительства или № медицинской карты амбулаторного
пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях

Фамилия, инициалы имени и отчества (последнее — при наличии) лечащего
врача (фельдшера, акушерки) _____

руб. | коп. | Кр.

Подпись
и печать лечащего врача
(подпись фельдшера, акушерки)

М. П.

Рецепт действителен в течение 15 дней

Рис. 2.2. Бланк рецепта формы № 148-1/у-88

Рецептурный бланк формы № 148-1/у-88 предназначен для выписывания:

1. ПВ, внесенных в список III Перечня лекарственных препаратов (психотропные лекарственные препараты);
2. нных лекарственных препаратов, подлежащих предметно-количественному учету (ПКУ);
3. лекарственных препаратов, обладающих анаболической активностью;
4. лекарственных препаратов, указанных в п. 5 «Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества», утвержденного приказом Министерства здравоохранения [Приказ Минздрава России от 17.05.2012 г. № 562н «Об утверждении Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества» (с изменениями на 31.10.2017 г.)];
5. лекарственных препаратов индивидуального изготовления, содержащих НС или ПВ списка II Перечня и другие фармакологические активные вещества в дозе, не превышающей высшую разовую дозу (ВРД), и при условии, что этот комбинированный лекарственный препарат не является наркотическим или психотропным лекарственным препаратом списка II Перечня.

Рецептурные бланки форм № 148-1/у-04(л) предназначены для выписывания лекарственных препаратов гражданам, имеющим право на бесплатное получение лекарственных препаратов или получение лекарственных препаратов со скидкой.

На рецептурном бланке формы № 148-1/у-04(л) внизу имеется линия отрыва, разделяющая рецептурный бланк и корешок.

Корешок от рецепта, выписанного на указанном рецептурном бланке, выдается пациенту (лицу, его представляющему) в аптечной организации, на корешке делается отметка о наименовании лекарственного препарата, дозировке, количестве, способе применения, и он остается у пациента (лица, его представляющего).

Рецептурный бланк формы № 107-1/у предназначен для выписывания: лекарственных препаратов, указанных в п. 4 «Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского при-

менения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества», утвержденного приказом Министерства здравоохранения [Приказ Минздрава России от 17.05.2012 г. № 562н «Об утверждении Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества» (с изменениями на 31.10.2017 г.)], а также иных (только не наркотических, психотропных и сильнодействующих) лекарственных препаратов.

Рецепты на лекарственные препараты, выписанные на рецептурных бланках 148-1/у-04 (л), действительны в течение 30 дней или 90 или 180 дней (гражданам, достигшим пенсионного возраста, инвалидам первой группы, детям-инвалидам, а также гражданам, страдающим хроническими заболеваниями, требующими длительного курсового лечения), со дня оформления до дня выписывания (рис. 2.3, 2.4) (Письмо Минздрава от 20.05.2019 г. «О новых формах рецептурных бланков на лекарственные препараты» поясняет, что аптекам не запрещается отпускать лекарственные препараты по рецептам, оформленным на рецептурных бланках старого образца формы № 148-1/у-06(л) и № 148-1/у-04(л) с учетом их срока действия).

Рецепты на лекарственные препараты, выписанные на рецептурных бланках формы № 107/у, действительны в течение 60 дней со дня выписывания. При выписывании медицинским работником рецептов на готовые лекарственные препараты и лекарственные препараты индивидуального изготовления пациентам с хроническими заболеваниями на рецептурных бланках формы № 107/у разрешается устанавливать срок действия рецепта в пределах до 1 года и превышать рекомендуемое количество лекарственного препарата для выписывания на один рецепт, установленное приложением приказа.

При выписывании таких рецептов медицинский работник делает пометку: «Пациенту с хроническим заболеванием», указывает срок действия рецепта и периодичность отпуска лекарственных препаратов из аптечной организации или индивидуальным предпринимателем, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность (ежедневно, ежемесячно и иные периоды), заверяет это указание своей подписью и личной печатью, а также печатью медицинской организации «Для рецептов».

ФОРМА РЕЦЕПТУРНОГО БЛАНКА N 148-1/у-04 (л)

**Министерство
здравоохранения
Российской
Федерации**

МЕСТО
ДЛЯ ШТРИХКОДА
❧

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
от "___" _____ 2019 г. N ____

Штамп
Код

--	--	--	--	--

медицинской организации

[illegible]

Штамп
Код

--	--	--	--	--

индивидуального предпринимателя

[illegible]

Код формы по ОКУД 3108805

Форма N 148-1/у-04 (л)

Код категории граждан			Код нозологической формы (по МКБ)					Источник финансирования (подчеркнуть)	% оплаты (подчеркнуть)
								1. <u>Федеральный бюджет</u> 2. <u>Бюджет субъекта Российской Федерации</u> 3. <u>Муниципальный бюджет</u>	1. <u>Бесплатно</u> 2. <u>50%</u> 3. <u>Иной %</u>

PREVENT

Серия

N

Дата оформления:

--	--	--	--	--

20__г.

Фамилия, инициалы имени и отчества
(последнее – при наличии)
пациента _____

Дата рождения:

--	--

--	--

--	--	--	--

[illegible]

Рис. 2.3. Бланк рецепта формы № 148-1/у-04(л)

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Наименование (штамп)
Медицинского учреждения

Наименование (штамп) медицинского учреждения
предоставляющего услуги адрес: _____
в _____ области, _____ район, _____
пос. _____, _____, _____

Код формы по ОКУД
Код учреждения по ОКПО
Международный документальный
Формы № 107-1/у
Утверждена приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от 14 января 2019 г. № 4н

РЕЦЕПТ

(взрослый, детский — нужно подчеркнуть)

« _____ » _____ 20 ____ г.

Фамилия, инициалы имени и отчества (последнее — при наличии) пациента

Дата рождения _____

Фамилия, инициалы имени и отчества (последнее — при наличии) лечащего
врача (фельдшера, акушерки) _____

руб. | коп. | Rp.

руб. | коп. | Rp.

руб. | коп. | Rp.

Подпись

и печать лечащего врача

(подпись фельдшера, акушерки)

М. П.

Рецепт действителен в течение 60 дней, до 1 года

(нужное подчеркнуть)

(указать количество месяцев)

Рис. 2.4. Бланк рецепта формы № 107/у

Рецепты на производные барбитуровой кислоты, эфедрин, псевдоэфедрин в чистом виде и в смеси с другими ЛС, лекарственные препараты, обладающие анаболической активностью, комбинированные лекарственные препараты, содержащие кодеин (его соли), для лечения пациентов с хроническими заболеваниями могут выписываться на курс лечения до 60 дней.

В этих случаях на рецептах производится надпись «По специальному назначению», отдельно скрепленная подписью медицинского работника и печатью медицинской организации «Для рецептов».

Хранение

Остаются и хранятся у субъекта розничной торговли рецепты (с отметкой «Лекарственный препарат отпущен») на:

- наркотические и психотропные лекарственные препараты списка II, психотропные лекарственные препараты списка III — в течение пяти лет;
- лекарственные препараты, отпускаемые бесплатно или со скидкой, — в течение трех лет;
- комбинированные лекарственные препараты, содержащие НС или ПВ, внесенные в списки II и III Перечня, изготовленные в аптечной организации, лекарственные препараты, обладающие анаболической активностью, лекарственные препараты, подлежащие ПКУ, — в течение трех лет;
- лекарственные препараты в жидкой ЛФ, содержащие более 15% этанола (Этилового спирта*) от объема готовой продукции, иные лекарственные препараты, относящиеся по анатомо-терапевтическо-химической системе классификации к антипсихотическим средствам (код N05A), анксиолитикам (код N05B), снотворным и седативным средствам (код N05C), антидепрессантам (код N06A) и не подлежащие ПКУ, — в течение трех месяцев.

Правила выписывания рецептов на бланке формы № 148-1/у-04(л)

- Рецепт выписывается врачом (фельдшером) в 3 экземплярах, с двумя экземплярами которого пациент обращается в аптечное учреждение (организацию). Последний экземпляр рецепта подклеивается в амбулаторную карту пациента.

НС и ПВ списка II для амбулаторного лечения граждан, имеющих право на получение ЛС бесплатно и со скидкой, выписываются на специальном рецептурном бланке на НС и ПВ, к которому дополнительно выписываются рецепты на рецептурном бланке формы № 148-1/у-04(л).

Психотропные вещества списка III, иные ЛС, подлежащие ПКУ, анаболические стероиды, предназначенные для амбулаторного лечения граждан, имеющих право на получение ЛС бесплатно и со скидкой, выписываются на рецептурном бланке № 148-1/у-88, к которому дополнительно выписываются рецепты на рецептурном бланке формы № 148-1/у-04(л).

Все остальные ЛС, не включенные в перечень ЛС, отпускаемых без рецепта врача, выписывают на рецептурных бланках формы № 107/у.

Примечание 1. Перечень ЛС, подлежащих ПКУ установлен Приказом Минздрава России от 22.04.2014 г. № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету» (с изменениями на 27.07.2018 г.).

Примечание 2. Рецепты на ЛС с пометкой «*statim*» (немедленно) обслуживаются в срок, не превышающий 2 рабочих дня с момента обращения заболевшего человека в аптечное учреждение (организацию).

Рецепты на ЛС с пометкой «*cito*» (срочно) обслуживаются в срок, не превышающий 2 рабочих дня с момента обращения в аптечное учреждение (организацию).

Рецепты на ЛС, входящие в минимальный ассортимент ЛС, обслуживаются в срок, не превышающий 5 рабочих дней с момента обращения в аптечное учреждение.

Рецепты на ЛС, включенные в Перечень ЛС, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера), и не вошедшие в минимальный ассортимент ЛС, обслуживаются в срок, не превышающий 10 рабочих дней с момента обращения в аптечное учреждение (организацию).

Рецепты на ЛС, назначаемые по решению врачебной комиссии, утвержденной главным врачом лечебно-профилактической медицинской организации, обслуживаются в срок, не превышающий 15 рабочих дней с момента обращения в аптечное учреждение. Изменения в законе «О наркотических средствах и психотропных веществах» предусматривают, в частности, продление срока действия рецепта на такие препараты с 5 до 30 дней. В соответствии с приказом, назначение и выписывание наркотических и психотропных лекарственных препаратов пациентам может производиться как по решению врачебной комиссии, так и самостоятельно лечащим врачом — участковым терапевтом, участковым педиатром, врачом-специалистом (в случае, если такой порядок утвержден руководством данного медицинского учреждения). Лечащему врачу также предоставлено право выписки кодеинсодержащих лекарственных препаратов больным с затяжными и хроническими заболеваниями на курс до двух месяцев.

Приказом Минздрава России от 11.12.2019 г. № 1022н разрешается изготавливать рецептурные бланки формы № 107-1/у и формы № 148-1/у-04(л) с помощью компьютерных технологий. Рецепт в форме электронного документа, содержащий назначение НС или ПВ, подписывается с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи лечащего врача или фельдшера, акушерки.

Нормирование совместимости ЛС. Совместимость ЛС является основным требованием, определяющим правильность выписанного рецепта.

Несовместимость ЛС — ослабление, потеря или извращение лечебного эффекта ЛС или усиление их побочного или токсического действия. Различают фармацевтическую и фармакологическую несовместимость.

Фармацевтической несовместимостью называют такое сочетание ингредиентов, при котором в результате взаимодействия лекарственных веществ между собой или со вспомогательными веществами существенно изменяются их физические и химические свойства и терапевтическое действие.

Изменения, происходящие при совместном применении ЛС, относят к фармакологической несовместимости и рассматривают в курсе фармакологии.

Несовместимость по характеру процессов, ее вызывающих, делят на следующие группы (схема 2.1).

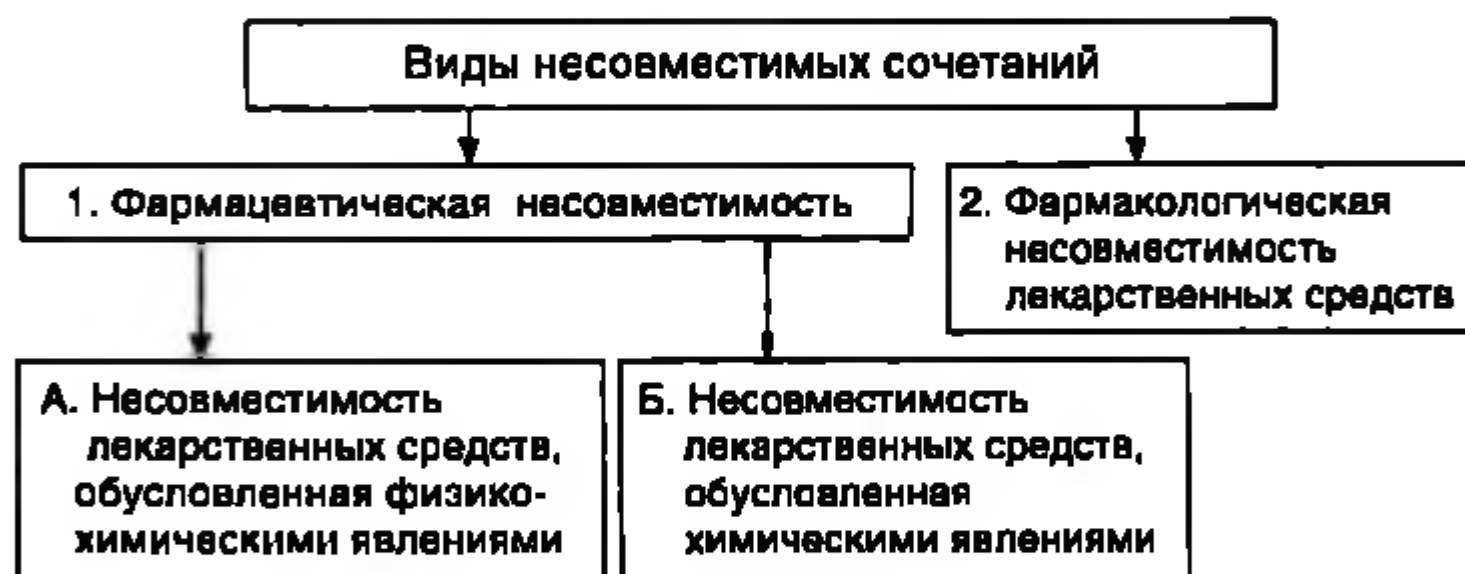


Схема 2.1. Виды несовместимых сочетаний

Юридические аспекты проблемы фармацевтической несовместимости
Рецепт, содержащий несовместимые лекарственные вещества, считается недействительным.

Провизор обязан проверить совместимость ингредиентов в ЛФ.

Приказом Минздрава России от 26.10.2015 г. № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» введено принципиально новое правило изготовления инъекционных растворов. Запрещается изготавливать инъекционные и инфузионные растворы при отсутствии данных о химической совместимости входящих в них ЛС, технологии и режиме

стерилизации, а также при отсутствии методов контроля качества, установленных ФС, ОФС либо в случае ее отсутствия — документа в области контроля качества.

При поступлении в аптеку неправильно выписанного рецепта с него снимается копия и проводится регистрация в журнале. Подлинник рецепта погашается аптекой отметкой «рецепт недействителен» и возвращается пациенту.

2.6.2. Ограничение круга лиц, которым разрешается изготавливать лекарственные препараты (право на фармацевтическую деятельность)

Право на занятие медицинской и фармацевтической деятельностью

Право на занятие медицинской и фармацевтической деятельностью ограничивается Федеральным законом № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями на 8 июня 2020 г.) и Федеральным законом от 10.01.2003 г. № 15-ФЗ.

До 2016 г. для занятия фармацевтической деятельностью провизору требовалось наличие диплома специалиста, в котором указывалась специальность «Фармация», квалификация «провизор» и сертификат специалиста, где установлено: «допущен к осуществлению медицинской или фармацевтической деятельности по специальности...» и далее один из трех вариантов: управление и экономика фармации; фармацевтическая технология; фармацевтическая химия и фармакогнозия [Приказ Минздравсоцразвития России от 23.07.2010 г. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения» (зарегистрирован в Минюсте России 25.08.2010 г. № 18247)].

Начиная с 2016 г. выпускники фармацевтических факультетов после завершения обучения проходят первичную аккредитацию (Приказ Минздрава России от 02.06.2016 г. № 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов»). После успешного прохождения трех последовательных этапов — тестирования, оценки практических навыков в симулированных условиях и решения ситуационных задач — специалистам выдается свидетельство об аккредитации с указанием специальности «Управление и экономика

фармации», «Фармацевтическая технология», «Фармацевтическая химия и фармакогнозия».

Порядок аккредитации установлен Приказом Минздрава России № 327н от 14.04.2020 г. «Об особенностях допуска физических лиц к осуществлению медицинской и фармацевтической деятельности». Выпускник вуза, получивший диплом провизора общей практики, сможет работать на рядовых должностях в фарморганизациях. Однако для того чтобы стать руководителем аптечной организации, работать в центрах контроля качества ЛС, в системе судебно-медицинской экспертизы, в научно-исследовательских лабораториях по разработке новых ЛС и других организациях, выпускникам обязательно потребуется обучение в интернатуре/ординатуре.

Для работы в аптечной организации на должностях «провизор-технолог», «заведующий (начальник) структурного подразделения (отдела) аптечной организации» необходимо иметь высшее образование — специалитет по специальности «Фармация», закончить интернатуру/ординатуру по специальности «Фармацевтическая технология» и дополнительное профессиональное образование — повышение квалификации не реже одного раза в 5 лет в течение всей трудовой деятельности (Приказ Минтруда России от 09.03.2016 г. № 91н «Об утверждении профессионального стандарта “Провизор”»).

Приказом Минздрава России от 23.07.2010 г. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел “Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения”» (с изменениями на 09.04.2018 г.) законодательно установлены квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения (фармации).

Провизор

Должностные обязанности. Осуществляет прием рецептов, требований медицинских организаций, отпуск ЛС и изделий медицинского назначения в соответствии с действующими правилами, хранение ЛС и изделий медицинского назначения в соответствии с их физико-химическими свойствами и установленными правилами хранения. Изготавливает ЛС. Проводит контроль качества поступающих и изготовленных в фармацевтической организации ЛС, применяя все виды внутриаптечного контроля и фармацевтического анализа. Информировует врачей и население о наличии и применении ЛС и изделий медицинского назначения, про-

водит санитарно-просветительную работу по вопросам их применения среди населения. Участвует в оформлении заявки на получение, прием и распределение ЛС и изделий медицинского назначения.

Должен знать: Конституцию Российской Федерации; законы и иные нормативные правовые акты Российской Федерации по вопросам фармации; фармацевтическое дело; организацию и экономику аптечной службы; нормативные и методические документы по технологии изготовления, контролю качества ЛС, фармацевтическому порядку, санитарному режиму; маркетинг ЛС и изделий медицинского назначения; методы получения и обработки научно-технической информации; основы функционирования бюджетно-страховой медицины и добровольного медицинского страхования; медицинскую этику; психологию профессионального общения; основы трудового законодательства; правила внутреннего трудового распорядка; правила по охране труда и пожарной безопасности.

Требования к квалификации. Высшее профессиональное образование по специальности «фармация», послевузовское и/или дополнительное профессиональное образование и сертификат специалиста по специальности «фармацевтическая технология», «фармацевтическая химия и фармакогнозия» без предъявления требований к стажу работы.

Старший провизор — высшее профессиональное образование по специальности «фармация», послевузовское и/или дополнительное профессиональное образование и сертификат специалиста по специальности «фармацевтическая технология», «фармацевтическая химия и фармакогнозия», стаж работы по направлению профессиональной деятельности не менее 5 лет.

Целевые виды деятельности провизора-технолога. Провизор-технолог обязан осуществлять проверку рецептов в отношении правильности написания и оформления, совместимости ингредиентов, разовых и суточных доз ЛС списков А и Б. Провизор-технолог также руководит работой фармацевтов при изготовлении лекарственных препаратов и внутриаптечных заготовок, контролирует выполнение всех технологических требований. Он контролирует соблюдение санитарного режима в производственных помещениях, исправность и точность всех весоизмерительных приборов.

Обязанности провизора-технолога. Провизор-технолог должен:

- знать фармацевтическое дело, законодательные акты, методические и НД, определяющие порядок деятельности аптечного предприятия (организации) по оказанию лекарственной помощи населению;

- знать управленческую, организационную, производственную и экономическую деятельность аптечного учреждения. Должен организовать производственный процесс по лекарственному обеспечению населения и лечебно-профилактических медицинских организаций;
- уметь изготавливать ЛФ всех видов и оформлять их к отпуску в соответствии с существующими требованиями и обучать персонал аптеки правильным методам изготовления лекарственных препаратов;
- уметь проверять качество ЛФ, изготавливаемых в аптеках, с использованием современных методов контроля;
- знать все НД, регламентирующие фармацевтическую деятельность; вести работы по контролю соблюдения законодательства в аптечном учреждении;
- знать правила реализации ЛС и оказывать квалифицированную консультацию по надлежащему хранению и применению лекарственных препаратов.

Ответственность провизора (фармацента) технолога — специалисты, занятые изготовлением рецептурных лекарственных препаратов или биологически активных добавок должны иметь соответствующую профессиональную подготовку и обязаны постоянно расширять свои знания в этой области, принимая участие в семинарах и/или изучая соответствующую литературу. Провизор должен хорошо знать НД, нормирующие порядок изготовления рецептурных нестерильных и стерильных лекарственных препаратов, расчеты, используемые при изготовлении рецептурных лекарственных препаратов и другие, действующие на федеральном или региональном уровне правила или законы. Провизор несет ответственность за качество всех препаратов, изготовленных на основе рецептурных прописей; использование или отбраковку всех субстанций, вспомогательных материалов, тары для ЛС, укупорочных материалов и маркировку; выполнение и проверку всех записей, относящихся к приготовлению прописи, чтобы гарантировать отсутствие ошибок; обеспечение надлежащей эксплуатации, чистоты и применение всего оборудования, используемого при изготовлении ЛС; соблюдение того, что только персонал, имеющий соответствующее разрешение (аккредитацию), может изготавливать и даже находиться в непосредственной близости от операций по изготовлению данного ЛС; гарантию того, что ЛС и/или компоненты ЛС разрешены для применения в РФ. Провизор должен гарантировать, что персонал, занятый изготовлением, одет в чистую одежду, соответствующую типу выполняемой операции, например, халаты, перчатки, маски, обувь или другую санитарную

одежду, необходимую для защиты от контакта и предотвращения возможного загрязнения лекарственного препарата. При изготовлении ЛС провизор должен обеспечить выполнение процедур, предотвращающих загрязнение других ЛС (например, пенициллинами).

Обучение персонала. Обучение и повышение квалификации персонала фармацевтических учреждений осуществляется в соответствии с порядком, установленным приказом МЗ РФ (Приказ Минздрава России от 03.08.2012 г. № 66н «Об утверждении Порядка и сроков совершенствования медицинскими работниками и фармацевтическими работниками профессиональных знаний и навыков путем обучения по дополнительным профессиональным образовательным программам в образовательных и научных организациях»). Весь персонал, вовлеченный в процесс изготовления, оценки качества, упаковки и маркировки изготовленных препаратов, должен быть соответствующим образом подготовлен, в зависимости от категории изготавливаемого средства. Все обучение должно сопровождаться соответствующими стандартными операционными процедурами и документацией. Все фармацевты и весь персонал, вовлеченный в изготовление рецептурных ЛС, должны быть хорошо обучены и принимать участие в действующих, имеющих отношение к данной проблематике, обучающих программах. В обязанности провизора (фармацевта) входит прохождение обучающих программ и ее продолжение. Стандарты, установленные законодательством, требуют, чтобы все сотрудники были в достаточной мере обучены своим производственным функциям, и чтобы весь процесс их подготовки был надлежащим образом документирован.

2.6.3. Нормирование условий производства и изготовления лекарственных препаратов

Производство и изготовление лекарственных средств

Производство ЛС (препаратов) — серийное получение ЛС в соответствии с правилами организации производства и контроля качества ЛС, утвержденными федеральным органом контроля качества ЛС (GMP) по ГОСТу [ГОСТ Р 52249-2009. Национальный стандарт Российской Федерации; Правила производства и контроля качества лекарственных средств; Good manufacturing practice for medicinal products (GMP)].

Законодательство [Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 г. № 916 «Об утверждении правил организации производства и контро-

ля качества лекарственных средств» (с изменениями на 18.12.2015 г.) устанавливает требования к организации производства и контроля качества ЛС для медицинского и ветеринарного применения. Правила, установленные в приказе, распространяются на все виды ЛС и устанавливают общие требования к организации их производства и контроля качества, а также специальные требования к организации производства отдельных видов ЛС. Настоящие Правила не распространяются на вопросы охраны труда персонала, занятого в производстве, на обеспечение промышленной безопасности, пожарной безопасности, взрывобезопасности, химической безопасности, санитарно-гигиенической безопасности и иной безопасности при производстве ЛС, а также не затрагивают вопросы охраны окружающей среды. Принятие необходимых мер в указанных случаях является непосредственной обязанностью производителя в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации.

В 2020 г. вводятся дополнительные требования в части прослеживаемости ЛС [Постановление Правительства РФ от 14.12.2018 г. № 1556 «Об утверждении Положения о системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения» (с изменениями на 20.03.2020 г.)].

Производство ЛС осуществляется на основе соответствующих лицензий предприятиями-производителями ЛС (схема 2.2), а изготовление — аптеками с рецептурно-производственным отделом.

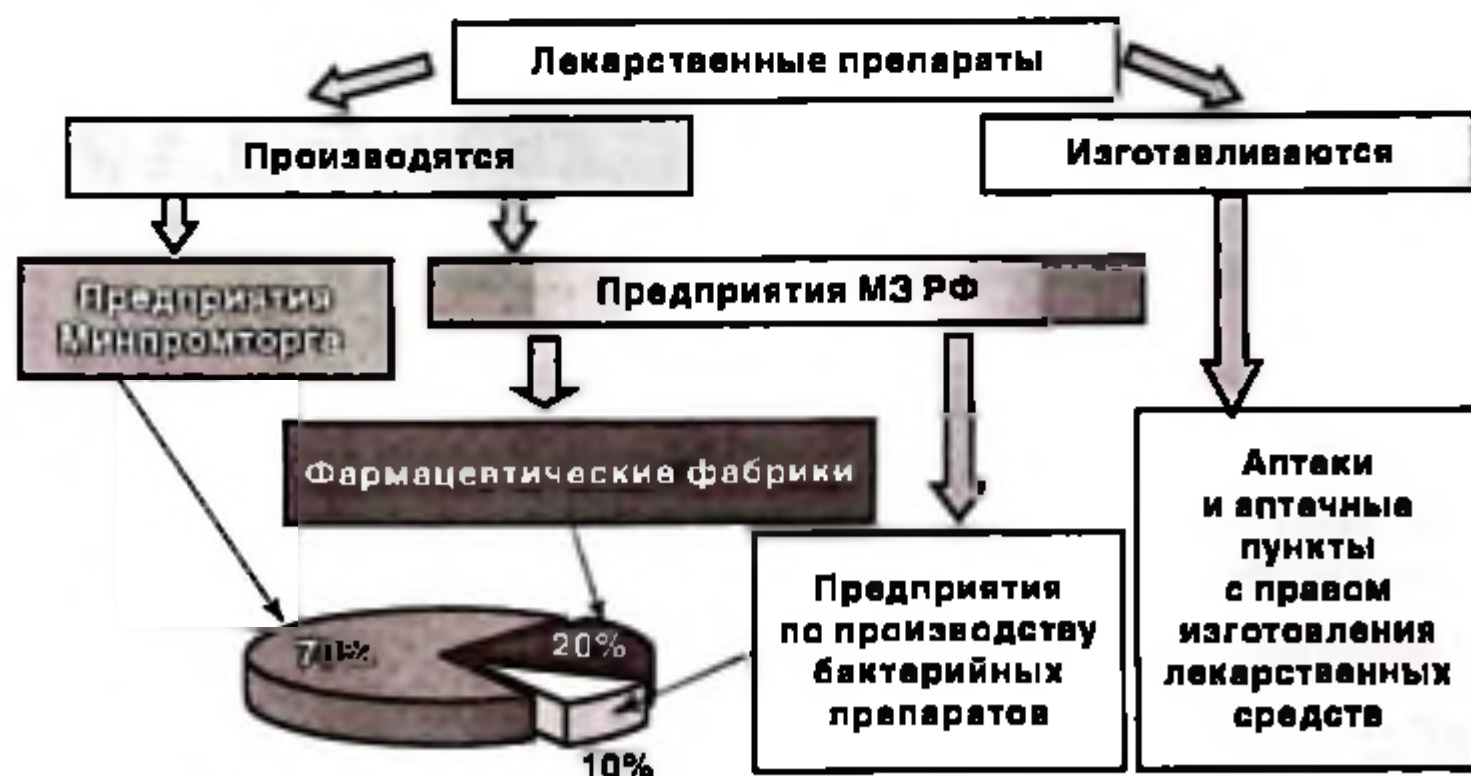


Схема 2.2. Производители лекарственных средств и их доля в общем объеме

Лицензия на производство лекарственных средств

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 20.08.2010 г. № 650 «О внесении изменений в некоторые законодательные акты Правительства Российской Федерации в связи с принятием Федерального закона «Об обращении лекарственных средств»» (с изменениями на 28.06.2012 г.) лицензирование деятельности по производству ЛС для медицинского назначения отнесено к полномочиям Минпромторга России. Департамента химико-технологического комплекса и биотехнологических технологий (Приказ Минпромторга России от 01.09.2010 г. № 744 «Об организации работ в Министерстве промышленности и торговли Российской Федерации по лицензированию производства лекарственных средств»).

Положение о лицензировании производства ЛС утверждено Постановлением Правительства РФ от 06.07.2012 г. № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств» (с изменениями на 15.05.2020 г.).

Лицензия на производство ЛС выдается предприятию-производителю ЛС федеральным органом исполнительной власти, в компетенцию которого входит лицензирование производства ЛС. Лицензия выдается на срок не менее чем 5 лет. Лицензия на производство ЛС содержит:

- 1) перечень ЛС, разрешенных к производству предприятием-производителем ЛС;
- 2) данные об условиях производства ЛС, включая размещение оборудования и количество производственных помещений;
- 3) фамилии, имена, отчества лиц, ответственных за производство, качество и маркировку ЛС.

Виды аптечных организаций

В соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 27.07.2010 г. № 553н «Об утверждении видов аптечных организаций» по характеру деятельности аптечные организации подразделяются на три вида.

1. Аптека, осуществляющая розничную торговлю (отпуск) лекарственных препаратов населению:
 - готовых лекарственных форм;
 - производственная с правом изготовления лекарственных препаратов;
 - производственная с правом изготовления асептических лекарственных препаратов.
2. Аптека как структурное подразделение медицинской организации:
 - готовых лекарственных форм;
 - производственная с правом изготовления лекарственных препаратов;

- производственная с правом изготовления асептических лекарственных препаратов;
 - производственная с правом изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов.
3. Аптечный пункт, в том числе как структурное подразделение медицинской организации.
 4. Аптечный киоск [Министерство здравоохранения Российской Федерации приказ от 31 июля 2020 года №780н «Об утверждении видов аптечных организаций»].

Аптечные организации могут осуществлять следующие функции.

- Реализация населению готовых лекарственных препаратов (в том числе гомеопатических препаратов) по рецептам и без рецептов врача, учреждениям здравоохранения по требованиям или заявкам.
- Изготовление лекарственных препаратов по рецептам врачей и требованиям учреждений здравоохранения, изготовление внутри аптечной заготовки в соответствии с утвержденными прописями и фасовка лекарственных препаратов и ЛРС с последующей их реализацией.
- Отпуск лекарственных препаратов бесплатно или со скидкой отдельным группам населения в соответствии с действующим законодательством РФ и на основании заключенных договоров с территориальными органами управления здравоохранением, лечебно-профилактическими медицинскими учреждениями и страховыми компаниями.
- Торговля эффективными и безопасными лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также дезинфицирующими средствами, предметами и средствами личной гигиены, посудой для медицинских целей, предметами и средствами, предназначенными для ухода за больными, новорожденными и детьми, не достигшими возраста трех лет, очковой оптикой и средствами ухода за ней, минеральными водами, продуктами лечебного, детского и диетического питания, биологически активными добавками, парфюмерными и косметическими средствами, медицинскими и санитарно-просветительными печатными изданиями, предназначенными для пропаганды здорового образа жизни.
- Отпуск предметов через пункт проката в соответствии с установленным порядком.
- Предоставление населению необходимой информации по надлежащему использованию и хранению лекарственных препаратов в домашних условиях.
- Предоставление медицинским работникам необходимой информации об имеющихся в аптеке лекарственных препаратах, в также о новых лекарственных препаратах.

- Оказание первой медицинской помощи (Приказ Минздрава России от 31.08.2016 г. № 647н «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения»).

Изготовление лекарственных препаратов — комплекс технических, технологических и организационных мероприятий, включающий получение лекарственных препаратов, проверку их качества, подготовку персонала и рабочего места, само изготовление лекарственного препарата в соответствии с требованиями НД, фасовку и упаковку, проверку качества и отпуск препарата:

- по рецептам врачей;
- по требованиям лечебно-профилактических медицинских организаций;
- стандартным прописям с последующей их реализацией в пределах юридического лица по рецептам врача.

Изготовление лекарственных препаратов проводится из ЛС, зарегистрированных в РФ. При этом аптечное учреждение должно иметь лицензию на фармацевтическую деятельность, выданную в установленном порядке органом исполнительной власти субъекта РФ, на основании заключения территориального органа контроля качества ЛС о соответствии условий изготовления ЛС в аптечном учреждении требованиям федерального закона.

В своей деятельности производственная аптека должна руководствоваться правилами (Приказ Минздрава России от 26.10.2015 г. № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»), которые устанавливают требования к изготовлению и отпуску лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность с правом изготовления лекарственных препаратов для медицинского применения. Настоящие правила распространяются на изготовление и отпуск лекарственных препаратов аптечными организациями и индивидуальными предпринимателями, в том числе по рецептам на лекарственные препараты.

Известны семь категорий сложности изготовления, введенные для того, чтобы обеспечить понимание ассистентами особенностей технологии различных ЛФ (в порядке возрастания).

- Категория 1. Нестерильные — обычно простые, технология заключается в смешивании двух и более субстанций.

- Категория 2. Нестерильные сложные — обычно изготавливаемые из упаковок «ангро», требующие расчетов.
- Категория 3. Стерильные, уровень риска 1 (низкий), где проводятся простейшие операции по изготовлению стерильных препаратов, например, приготовление раствора подачей с помощью стерильного шприца стерильной воды из ампулы в стерильный флакон с антибиотиком в помещениях 5-го класса чистоты по ISO.
- Категория 4. Стерильные, уровень риска 2 (средний) — изготовление препаратов по утвержденным прописям, где выполняются несколько технологических операций, например, жидкости для парентерального питания в многодозовых ампулах или флаконах.
- Категория 5. Стерильные, уровень риска 3 (высокий) — изготовление препаратов с высоким риском контаминации микроорганизмами, в том числе из воздуха, с классом качества по ISO ниже 5, паузы до стерилизации более 6 ч, использование до стерилизации нестерильных ингредиентов и оборудования, например, изготовление растворов из перечня часто повторяющихся прописей из нестерильных субстанций и воды для инъекций. В данном случае до стерилизации растворы подлежат обязательному фильтрованию через фильтр 1,2 мкм.
- Категория 6. Радиофармпрепараты.
- Категория 7. Ветеринарные препараты.

2.6.4. Нормирование условий и технологических процессов изготовления лекарственных препаратов

Включает следующие составные части:

- нормирование санитарного режима и условий асептики;
- нормирование условий приемки, хранения ЛС, препаратов и изделий медицинской техники;
- нормирование правил работы с сильнодействующими, ядовитыми наркотическими ЛС;
- нормирование процесса изготовления лекарственных препаратов, выполнения правил изготовления, упаковки, оформления и контроля.

Нормирование санитарного режима и условий асептики

Основные требования установлены [Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (с изменениями на 26.07.2019 г.)], и [Постановление Главного санитарного врача от 24 декабря 2020 года №44], а нормативы [Приказ Минздрава России № 309 от 21.10.1997 г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций» (с изменениями на 24.04.2003 г.)].

Приказ включает инструкцию по санитарному режиму аптечной организации. Настоящая инструкция содержит основные требования, предъявляемые к санитарному режиму аптечного производства и личной гигиене работников аптек. Действие инструкции распространяется на все аптеки независимо от их формы собственности и ведомственной подчиненности, находящиеся на территории Российской Федерации. Инструкция содержит 10 разделов и 11 приложений.

Правила

1. Общие положения.
2. Термины и определения.
3. Санитарные требования к помещениям и оборудованию аптек.
4. Санитарные требования к помещениям и оборудованию асептического блока.
5. Санитарное содержание помещений, оборудования и инвентаря.
6. Санитарно-гигиенические требования к персоналу аптек.
7. Санитарные требования к получению, транспортировке и хранению воды очищенной и воды для инъекций.
8. Санитарные требования при изготовлении ЛС в асептических условиях.
9. Санитарные требования при изготовлении нестерильных ЛФ.
10. Объекты микробиологического контроля в аптеках.

Приложения:

1. Рекомендуемые состав и площади помещений аптек, обслуживающих население.
2. Максимальный перечень рабочих мест производственной аптеки.
3. Освещенность рабочих помещений, источники света, тип ламп в аптеках.
4. Расчетные температуры, кратности воздухообменов аптечных организаций (аптек).
5. Подготовка персонала к работе в асептическом блоке.
6. Правила поведения, обработка рук персонала, правила эксплуатации бактерицидных ламп.
7. Средства и режимы дезинфекции различных объектов.
8. Обработка укупорочных средств и вспомогательного материала.
9. Обработка аптечной посуды.
10. Режимы и методы стерилизации различных объектов.
11. Требования к микробиологической чистоте ЛС.

Нормирование условий приемки, хранения лекарственных средств, препаратов и изделий медицинской техники

Законодательно установлены правила хранения ЛС в оптово-логистических компаниях (Приказ Минздрава России от 31.08.2016 г. № 646н «Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения») и аптеках (ГФ XV) [Приказ Минздрава России от 23.08.2010 г. № 706н «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств» (с изменениями на 28.12.2010 г.)].

Правила содержат следующие разделы.

- Общие положения.
- Общие требования к устройству и эксплуатации помещений хранения ЛС.
- Общие требования к помещениям для хранения ЛС и организации их хранения.
- Требования к помещениям для хранения огнеопасных и взрывоопасных ЛС и организации их хранения.
- Особенности организации хранения ЛС в складских помещениях.
- Особенности хранения отдельных групп ЛС в зависимости от физических и физико-химических свойств, воздействия на них различных факторов внешней среды.

Нормирование процесса изготовления лекарственных препаратов в части правил работы с сильнодействующими, ядовитыми наркотическими лекарственными средствами

Согласно законодательству [Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах» (с изменениями на 26.07.2019 г.)], организации, участвующие в обороте наркотических и сильнодействующих веществ, могут вести свою деятельность только на основании соответствующей лицензии. Порядок получения лицензии установлен приказом МЗ РФ (Приказ Минздравсоцразвития России от 16.03.2010 г. № 158н «Об утверждении методических указаний по осуществлению органами государственной власти субъектов Российской Федерации переданных полномочий по лицензированию деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ»).

В зависимости от количества хранящихся ЛС Постановлением Правительства [Правительство Российской Федерации. Постановление от 31 декабря 2009 г. № 1148 «О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров (с изменениями

на 10.11.2017 г.)] установлены четыре категории помещений в целях обеспечения безопасности.

Приказ МЗ РФ [Приказ Минздрава России № 330 от 12.11.1997 г. «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических лекарственных средств» (с изменениями на 18.03.2019 г.)] предусматривает мероприятия по технической укреплённости и определяет основные принципы создания многорубежных систем охранно-пожарной сигнализации для защиты помещений (специальных хранилищ) с НС, внесенными в списки, издаваемые Постоянным комитетом по контролю наркотиков (ПККН). Кроме того, приказ определяет мероприятия по надлежащему учету и хранению наркотических ЛС и содержит 11 приложений:

1. «Типовые требования по технической укреплённости и оснащению средствами охранно-пожарной сигнализации помещений с хранением наркотических средств».
2. «Форма специального рецептурного бланка на наркотическое лекарственное средство».
3. «Расчетные нормативы потребности наркотических лекарственных средств для амбулаторных и стационарных больных».
4. «Правила хранения и учета наркотических лекарственных средств в аптеках».
5. «Правила хранения и учета наркотических лекарственных средств и специальных рецептурных бланков в лечебно-профилактических медицинских организациях».
6. «Положение о списании и уничтожении наркотических лекарственных средств и специальных рецептов, не использованных онкологическими больными».
7. «Правила хранения, учета и отпуска наркотических лекарственных средств и специальных рецептурных бланков на наркотические средства в аптечных складах (базах)».
8. «Правила хранения и учета наркотических средств в контрольно-аналитических лабораториях».
9. «Правила хранения и учета наркотических средств в научно-исследовательских институтах, лабораториях и учебных заведениях».
10. «Акт на уничтожение использованных ампул из-под наркотических лекарственных средств».
11. «Форма внеочередного донесения, представляемого Министерству здравоохранения Российской Федерации о хищении и краже наркотиков из аптечных и лечебно-профилактических медицинских организаций».

Формирование списка ПКУ в аптеке по Приказу Минздрава России от 22.04.2014 г. № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету». К ним относятся:

- ЛС — фармацевтические субстанции и лекарственные препараты, содержащие НС, ПВ и их прекурсоры, включенные в списки II, III, IV перечня;
- ЛС — фармацевтические субстанции и лекарственные препараты, содержащие сильнодействующие и ядовитые вещества, внесенные в списки для целей ст. 234 и др. статей УК РФ (Постановление Правительства РФ от 29.12.2007 г. № 964);
- комбинированные лекарственные препараты, содержащие, кроме малых количеств НС и ПВ и их прекурсоров, другие фармакологические активные вещества (кодеин-, фенобарбитал-, эфедрин-содержащие и др.);
- прегабалин, тропикамид, циклопентолат.

ПКУ должен быть организован в соответствии приказом Минздравсоцразвития России № 785. Он ведется в журнале, который должен быть пронумерован, прошнурован, количество страниц заверяется подписью руководителя и печатью аптеки. Журнал заводится на год. На первой странице указывается перечень лекарственных препаратов, которые учитываются в данном журнале. На каждое наименование, дозировку, фасовку для учета отводится отдельная развернутая страница. Записи производятся лицом, ответственным за его ведение и сохранность этих ценностей. Поступление отражается в хронологическом порядке. По каждому наименованию указываются документ, его номер и дата. Расход отражается ежедневно, общим итогом отдельно по каждому наименованию, указывается отпуск по амбулаторным рецептам, лечебным учреждениям, отделам аптеки. По итогам за месяц подчитывается расход по каждому виду реализации и общий расход за месяц данного ЛС, выводится остаток, который сопоставляется с фактическим остатком на конец месяца. Учет и ведение журнала производятся лицом, уполномоченным руководителем, приказом по аптеке.

Нормирование процесса изготовления лекарственных препаратов, выполнения правил изготовления, упаковки, оформления и контроля

Основные положения, требования и правила изготовления установлены в соответствующих статьях ГФ XV и Приказе Минздрава России от 26.10.2015 г. № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска

лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». Настоящие правила устанавливают требования к изготовлению и отпуску лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность с правом изготовления лекарственных препаратов для медицинского применения по рецептам и требованиям-накладным.

В разделе I приказа обозначены:

- порядок хранения фармацевтических субстанций;
- порядок ведения журнала лабораторных и фасовочных работ;
- требования к упаковке и маркировке изготовленных препаратов.

В разделах II–V прописаны характеристика, классификация и особенности изготовления различных ЛФ:

- твердых;
- жидких;
- мягких.

Правила контроля качества препаратов указаны в разделе VII. Определены семь разновидностей контроля: приемочный, письменный, опросный, органолептический, физический, химический, контроль при отпуске препаратов.

Информационный материал в текстовой форме и в форме таблиц, представленный в 15 приложениях.

Нормирование процесса изготовления лекарственных препаратов в части показателей и порядка контроля качества изготовленных лекарственных препаратов с поэтапным контролем

Контроль качества готового продукта включает систему мероприятий по обеспечению НД, реактивами и приборами, обучение персонала, проведение физико-химического анализа, регистрацию результатов, проверку и самоконтроль.

1. **Общие положения.** Все изготовленные лекарственные препараты подлежат обязательному письменному, органолептическому контролю при отпуске. Результаты всех видов контроля записывают в отдельном журнале. Журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритура-

ший, Этилового спирта* и фасовки ЛС должен быть пронумерован, прошнурован и скреплен подписью руководителя аптечной организации и печатью.

2. Приемочный контроль. Все ЛС и вспомогательные материалы при поступлении в аптеку подвергаются приемочному контролю.

Приемочный контроль проводится с целью предупреждения поступления в аптеку некачественных ЛС. Заключается в проверке поступающих ЛС на соответствие требованиям по показателям:

- описание;
- упаковка;
- маркировка;

в проверке правильности оформления расчетных документов (счетов), а также наличия сертификатов соответствия производителя и других документов, подтверждающих качество ЛС в соответствии с действующими НД.

3. Виды обязательного контроля

■ *Письменный*

При изготовлении лекарственных препаратов, в том числе по рецептам и требованиям, а также в виде внутриаптечной заготовки, заполняется паспорт письменного контроля (ППК), в котором указываются:

- а) дата изготовления лекарственного препарата;
- б) номер рецепта или требования;
- в) наименование медицинской организации, название отделения (при наличии); номер серии, количество в серии — для лекарственных препаратов в виде внутриаптечной заготовки;
- г) наименования взятых ЛС и их количества, степень взятых гомеопатических разведений или гомеопатических субстанций, число доз, подписи лиц, изготовивших, расфасовавших и проверивших ЛФ.

Все расчеты для изготовления лекарственного препарата производятся до изготовления лекарственного препарата и записываются в ППК.

Если в состав лекарственного препарата входят НС, психотропные, ядовитые и сильнодействующие вещества, а также другие ЛС, подлежащие ПКУ, их количество указывается на оборотной стороне рецепта.

В случае, если лекарственные препараты изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицом, ППК заполняется в процессе изготовления лекарственного препарата.

Правило 2

Паспорт заполняется немедленно после изготовления ЛФ по памяти, на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций. В паспорте следует указывать формулы расчета и использованные при этом коэффициенты.

При изготовлении порошков, суппозиториев указываются общая масса, количество и масса отдельных доз. Общая суппозиторная масса, концентрация и объем (или масса) изотонирующего вещества, добавленного в глазные капли, растворы для инъекций и инфузий, должны быть указаны не только в ППК, но и на оборотной стороне рецепта на лекарственный препарат.

В случае использования концентрированных растворов в ППК указываются их состав, концентрация и взятый объем.

Паспорт сохраняется в аптеке в течение 2 мес.

Изготовленные лекарственные препараты, рецепты и требования, по которым изготовлены лекарственные препараты, заполненные ППК передаются на проверку провизору, выполняющему контрольные функции при изготовлении и отпуске лекарственных препаратов.

Контроль заключается в проверке соответствия записей в ППК назначениям в рецепте или требовании, правильности произведенных расчетов.

Если провизором-аналитиком проведен полный химический контроль качества изготовленного лекарственного препарата, то на ППК проставляется номер химического анализа и подпись провизора-аналитика.

• Органолептический

Органолептический контроль является обязательным видом контроля и заключается в проверке лекарственного препарата по внешнему виду, запаху, однородности смешивания, отсутствию механических включений в жидких ЛФ. На вкус проверяются выборочно ЛФ, предназначенные для детей.

Однородность порошков, тритураций гомеопатических, масел, сиропов, мазей, суппозиториев проверяется выборочно у каждого фармацевта (провизора) в течение рабочего дня с учетом всех видов изготовленных ЛФ.

Результаты органолептического контроля регистрируются в журнале регистрации результатов органолептического, физического

и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам на лекарственные препараты, требованиям медицинских организаций и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, triturаний. Этилового спирта* и фасовки ЛС.

• **Контроль при отпуске**

Контролю при отпуске лекарственных препаратов подвергаются все изготовленные лекарственные препараты, в рамках которого проверяется соответствие:

- а) упаковки лекарственного препарата физико-химическим свойствам входящих в него ЛС;
- б) указанных в рецепте или требовании доз НС, психотропных, сильнодействующих веществ возрасту пациента;
- в) реквизитов рецепта, требования сведениям, указанным на упаковке изготовленного лекарственного препарата;
- г) маркировки лекарственного препарата требованиям приказа.

При выявлении одного из указанных несоответствий изготовленный лекарственный препарат не подлежит отпуску.

4. **Виды выборочного контроля**

• **Физический**

Физический контроль заключается в проверке общей массы или объема лекарственного препарата, количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в лекарственный препарат, количества гранул в 1 г гомеопатических гранул, распадаемости гомеопатических гранул.

В рамках физического контроля проверяется также качество упаковки изготовленного лекарственного препарата. Лекарственные препараты, изготовленные по рецептам, требованиям, подлежат физическому контролю выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов изготовленных ЛФ, но не менее 3% от их количества за день. Лекарственные препараты, изготовленные в виде внутриаптечной заготовки, подлежат физическому контролю в количестве не менее трех упаковок каждой серии (в том числе фасовка промышленной продукции и гомеопатических ЛС). Физический контроль обязательно осуществляется в отношении лекарственных препаратов, предназначенных для применения у детей в возрасте до 1 года, содержащих НС, психотропные и сильнодействующие вещества, лекарственных препаратов, требующих стерилизации, суппозиториях, инъекционных гомеопатических растворов, пластоек гомеопатических матричных. Результаты физического контроля фиксируются в журнале регистрации результатов органолептически-

го, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, триггераций, Этилового спирта* и фасовки ЛС.

• **Опросный**

Опросный контроль осуществляется выборочно и проводится после изготовления фармацевтом (провизором) не более пяти ЛФ. При проведении опросного контроля провизором, осуществляющим контрольную функцию, называется первое входящее в состав лекарственного препарата ЛС, а в лекарственных препаратах сложного состава указывается также его количество, после чего фармацевтом (провизором) указываются все иные используемые ЛС и их количества. При использовании концентрированных растворов фармацевтом (провизором) указываются также их состав и концентрация.

Примечание. Правило «четырех глаз».

Правило «четырех глаз» при изготовлении лекарств законодательно не определено. К нему обращаются в связи с изготовлением сложных препаратов, особенно содержащих высокие дозы сильнодействующих и ядовитых веществ. Правило «четырех глаз» (в буквальном смысле слова «изгляд через плечо») может быть прописано в стандартных операционных процедурах на изготовление препаратов с высокоэффективными веществами, ЛФ для новорожденных детей и других. Разумеется, в случае каких-либо неопределенностей, возникающих в процессе изготовления, необходимо обязательно приглашать второго человека. В более широком смысле принцип «четырех глаз» уже реализован в некоторой степени: в части заполнения ЛПК, где установлены подписи: «Изготовил...» и «Проверил...». Однако присутствие второго специалиста во время изготовления таких препаратов, по мнению зарубежных фармацевтов, является обязательным (Die "Allgemeinen Vorschriften" zu Ph. Eur., DAB und DAC/NRF gelten für alle Monographien und sonstigen Texte. DAC/NRF 2019/2 p. 25).

• **Химический контроль**

Химический контроль заключается в оценке качества изготовления ЛС по показателям: «подлинность», «испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» (качественный анализ) и «количественное определение» (количественный анализ) лекарственных веществ, входящих в его состав.

Качественному анализу подвергаются обязательно:

- а) очищенная вода и вода для инъекций ежедневно из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу — на каждом рабочем месте на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Вода, предназначенная для изготовления стерильных растворов, должна быть также проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида;

- б) все ЛС и концентрированные растворы (в том числе настойки гомеопатические матричные, тритурации гомеопатические первого десятичного разведения, растворы гомеопатические первого десятичного разведения), поступающие из помещений для хранения в помещения для изготовления лекарственных препаратов;
- в) ЛС, поступившие в аптечную организацию, к индивидуальному предпринимателю в случае возникновения сомнения в их качестве;
- г) концентрированные растворы, жидкие ЛС в бюреточной установке и в штангласах с пипетками, находящиеся в помещении изготовления лекарственных препаратов, при их заполнении;
- д) расфасованные ЛС промышленного производства;
- е) гомеопатические лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки. Качество лекарственного препарата оценивают по вспомогательным веществам.

Вода очищенная и вода для инъекций должны ежеквартально подвергаться полному качественному и количественному анализу.

Качественному анализу подвергаются выборочно: лекарственные препараты различных ЛФ, изготовленные фармацевтом (провизором) в течение рабочего дня, но не менее 10% от общего количества изготовленных каждым фармацевтом лекарственных препаратов, кроме гомеопатических.

Качественному и количественному анализу (полный химический контроль) подвергаются обязательно:

- а) все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение значения pH, изотонирующих и стабилизирующих веществ. Растворы для инъекций и инфузий после стерилизации проверяются по значению pH, подлинности и количественному содержанию действующих веществ; стабилизаторы после стерилизации проверяются лишь в случае, предусмотренном документом в области контроля качества;
- б) стерильные растворы для наружного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения и иные стерильные растворы);
- в) глазные капли и мази, содержащие НС, психотропные, сильнодействующие вещества. При анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяется до стерилизации;

- г) все ЛФ, предназначенные для лечения новорожденных и детей до 1 года;
- д) растворы атропина (Атропина сульфата^а) и кислоты хлористоводородной (для внутреннего применения), растворы серебра нитрата;
- е) все концентрированные растворы, тритурации, кроме гомеопатических тритураций;
- ж) лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки каждой серии, кроме гомеопатических лекарственных препаратов;
- з) стабилизаторы, применяемые при изготовлении растворов для инъекций и инфузий, буферные растворы, применяемые при изготовлении глазных капель;
- и) концентрация Этилового спирта^а при разведении, а также в случае возникновения сомнений в качестве Этилового спирта^а при его поступлении в аптечную организацию, к индивидуальному предпринимателю;
- к) инъекционные гомеопатические растворы;
- л) ЛФ, изготовленные по рецептам и требованиям, в количестве не менее трех ЛФ при работе в одну смену с учетом различных видов ЛФ. Особое внимание должно обращать на ЛФ для детей, применяемые в офтальмологической практике, содержащие наркотические и ядовитые средства, растворы для лечебных клизм.

Примечание. За рубежом при изготовлении лекарств аналитическое тестирование, как правило, не проводится, поскольку качеством обеспечивается производственным процессом, включая контроль во время изготовления, правило «четыре глаза». Полный химический контроль, во-первых, чрезвычайно затратен, длителен, требует двойного количества пробы для проведения анализа, оборудования и специалиста высочайшего класса. Европейская фармакопея 2012 г. официально требует проведения сенсорного («органолептического») теста рецептурных лекарств, который должен быть задокументирован фармацевтом или его представителем перед отпуском в соответствии с положениями 3 и 4. параграф 1с раздела 7. Предполагается, что фармацевт или, если возможно, его официально зарегистрированный представитель проводит сенсорную проверку самостоятельно. Сенсорная проверка проводится визуальным осмотром готового продукта в нескрытой упаковке. В случае стерильной и защищенной от вскрытия упаковки она не может быть открыта. Обязательно в отчете по изготовлению ЛФ должен быть указан результат сенсорного тестирования (внешний вид).

На этикетке или инструкции должны быть указаны все ингредиенты состава, их количество, а также подписи изготавлившего и проверившего качество препарата.

2.7. НАПРАВЛЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОГО НОРМИРОВАНИЯ КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Фармацевт должен в первую очередь использовать субстанции лекарственных веществ из списка фармакопей, выпускаемых на предприятиях, имеющих соответствующую лицензию. Фармацевт также должен использовать вспомогательные компоненты, зарегистрированные в органах Роспотребнадзора, выпускаемые на предприятиях, получателях свидетельства о государственной регистрации в РФ (см. сайт rsc.ru). Если компоненты получены из других источников, фармацевты должны профессионально оценить качество компонентов при получении, хранении или применении, при малейших сомнениях направить образцы на экспертизу в контрольно-аналитическую лабораторию соответствующей области аккредитации. Если компоненты не отвечают фармакопейным требованиям, то могут использоваться вещества высшего качества, имеющие квалификацию «химически чистый», «чистый для анализа», входящие в перечень химических веществ, применяемых в пищевой промышленности. Если субстанция приобретается у неофициального дистрибьютора, то повторный контроль качества в контрольно-аналитической лаборатории необходим (с профессиональной точки зрения). В случае использования субстанций, получаемых из жвачных животных (например, коровы, козы, овцы), поставщик должен предоставить письменную гарантию, что эти животные родились, выращены и забиты в странах, где нет коровьей губчатой энцефалопатии и губчатого энцефалита у коз и овец. Субстанции не должны храниться на полу, а должны использоваться и храниться таким образом, чтобы избежать загрязнения, и с учетом их срока годности (Письмо Минздрава России от 05.08.2016 г. № 2070168/25-4).

2.8. ОБОРУДОВАНИЕ, ИСПОЛЬЗУЕМОЕ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Оборудование и аппаратура, используемые при изготовлении ЛС, должны быть необходимой конструкции и производительности. Условия его хранения должны обеспечивать отсутствие загрязнения и находиться в месте, удобном для работы и обслуживания. Оборудование

должно состоять из таких материалов, чтобы поверхности, контактирующие с компонентами ЛС, не были ни реакционноспособными к веществам, ни сорбирующими и поэтому не могли влиять на чистоту изготавливаемых ЛС или изменить их качество.

Автоматизированное, механическое, электронное оборудование, используемое для изготовления и контроля ЛС, должно регулярно подвергаться проверке, калибровке и проверяться с целью гарантии должного функционирования. Непосредственно перед началом операции изготовления фармацевт должен проверить оборудование, чтобы определить его исправность.

Оборудование после использования должно быть соответствующим образом убрано. Следует уделять особое внимание чистке оборудования, используемого для изготовления ЛС, требующих мер предосторожности, например антибиотиков, цитотоксинов, онкологических препаратов и других опасных материалов. По возможности для этих целей должно быть предназначено особое оборудование. Если же одно и то же оборудование применяется для приготовления всех ЛС, то должны выполняться соответствующие процедуры, которые обеспечивают тщательную мойку оборудования до начала изготовления других препаратов (U.S. Pharmacopeia/National Formulary, Rockville MD, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., 2020; ГФ XV).

2.9. НАПРАВЛЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОГО КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Законом о ЛС в Российской Федерации установлен приоритет государственного контроля:

- производства;
- изготовления;
- качества;
- эффективности;
- безопасности ЛС.

Государственное регулирование отношений в сфере обращения ЛС осуществляется путем:

- 1) государственной регистрации ЛС;
- 2) лицензирования деятельности в сфере обращения ЛС;
- 3) аттестации и сертификации специалистов;
- 4) государственного контроля производства, изготовления, качества, эффективности, безопасности ЛС;

5) государственного регулирования цен на ЛС.

Для осуществления государственного регулирования отношений в сфере обращения ЛС существует Государственная система контроля качества, эффективности, безопасности ЛС, которая включает:

- федеральный орган исполнительной власти и органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации;
- научно-исследовательские учреждения, институты, лаборатории;
- этические советы, действующие при МЗ РФ и учреждениях здравоохранения;
- экспертные советы по обращению ЛС при Правительстве Российской Федерации;
- информационную систему.

Государственный контроль качества произведенных ЛС определен ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. Настоящий стандарт является идентичным переводом правил GMP Европейского Союза (GMP EC) «Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use» по состоянию на 31.01.2009 г.

Государственный контроль (надзор) в сфере обращения ЛС включает в себя:

- 1) лицензионный контроль в сфере производства ЛС и в сфере фармацевтической деятельности;
- 2) федеральный государственный надзор в сфере обращения ЛС;
- 3) выборочный контроль качества ЛС (Федеральный закон от 22.12.2014 г. № 429-ФЗ).

Контрольные вопросы

1. Что представляет собой государственное нормирование производства лекарственных препаратов?
2. Какие имеются виды стандартов? Какова их применимость?
3. Система стандартизации в фармации. Назовите объекты стандартизации.
4. Как формируется состав лекарственного препарата? Что представляют собой стандартные и нестандартные прописи?
5. Что такое рецепт? Какова его структура?
6. Можно ли готовить лекарственный препарат по рецепту, если в рецепте завышена ВРД? Как должен поступить провизор-технолог?
7. Какими документами ограничивается круг лиц, имеющих право на занятие фармацевтической деятельностью в РФ?

8. Каковы должностные обязанности провизора?
9. Как нормируются условия производства лекарственных препаратов?
10. Какими приказами нормируется технологический процесс изготовления лекарственных препаратов?
11. Перечислите объекты нормирования процессов изготовления лекарственных препаратов на основе НС и ПВ?
12. Перечислите виды внутриаптечного контроля при изготовлении лекарственных препаратов.
13. Каковы основные правила оформления лекарственных препаратов? Перечислите основные этикетки и дополнительные надписи.
14. Какими приказами нормируется качество лекарственных препаратов?

Ситуационные задачи

- 1. Приведите пример обсуждения с врачом рецепта, выписанного с нарушением требований законодательства:
ЛС выписано на несоответствующем бланке;
превышена доза ЛС без соответствующего оформления;
превышена норма отпуска этанола (Этиловый спирт^А).
- 2. Предложите конспект диалога фармацевта с посетителем аптеки о преимуществах препаратов экстенпорального изготовления.

Тесты к главе 2

1. Объектами стандартизации фармацевтической деятельности не являются:
 - а) продукция;
 - б) услуги;
 - в) процессы (работы);
 - г) персонал.
2. Выберите неправильный ответ. Законодательно установлены следующие направления нормирования изготовления лекарственных препаратов:
 - а) нормирование состава прописей лекарственных препаратов;
 - б) ограничение круга лиц, которым разрешается изготавливать лекарственные препараты (право на фармацевтическую деятельность);
 - в) установление норм качества для лекарственных и вспомогательных веществ, используемых для изготовления лекарственных препаратов;

- d) нормирование технологических регламентов производства лекарственных препаратов.
- 3. Выберите неправильный ответ. Прописи разделяют на:
 - a) официальные;
 - b) официальные;
 - c) мануальные;
 - d) часто повторяющиеся.
- 4. Что неверно? Изготовление лекарственных препаратов — комплекс технических, технологических и организационных мероприятий, включающий:
 - a) изготовление лекарственного препарата, фасовку, упаковку, проверку качества в соответствии с требованиями НД;
 - b) отпуск препарата пациенту;
 - c) подготовку персонала и рабочего места;
 - d) оформление рецепта.
- 5. К фармацевтическому работнику, согласно ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», относится физическое лицо, которое имеет:
 - a) фармацевтическое образование, работает в фармацевтической организации и в трудовые обязанности которого входят оптовая торговля ЛС, их хранение, перевозка и/или розничная торговля лекарственными препаратами для медицинского применения, их изготовление, отпуск, хранение и перевозка;
 - b) фармацевтическое образование и работает в центре контроля качества ЛС;
 - c) фармацевтическое образование и работает в Росздравнадзоре;
 - d) фармацевтическое образование и работает в центре фармацевтической информации.
- 6. Номенклатура фармацевтических специальностей для лиц с высшим фармацевтическим образованием не включает:
 - a) клиническую фармацию;
 - b) управление и экономику фармации;
 - c) фармацевтическую технологию;
 - d) фармацевтическую химию и фармакогнозию.
- 7. К должностям, утвержденным для фармацевтических работников, имеющих высшее фармацевтическое образование, не относятся:
 - a) фармацевт;
 - b) провизор, провизор-стажер;
 - c) старший провизор;
 - d) провизор-аналитик.

8. Согласно ФЗ № 61 «Об обращении ЛС» на первичной упаковке ЛС не указывается информация о:
- а) наименовании лекарственного препарата (международное непатентованное, или химическое, или торговое наименование);
 - б) сроке годности;
 - в) номере серии;
 - г) условиях хранения.
9. На вторичной упаковке ЛС, полученных из крови, плазмы крови, органов и тканей человека, должна наноситься надпись:
- а) «Продукция прошла радиационный контроль»;
 - б) «Гомеопатический»;
 - в) «Антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, к вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В отсутствуют»;
 - г) знак радиационной опасности.
10. На вторичной упаковке лекарственных препаратов, поступающих в обращение, хорошо читаемым шрифтом на русском языке должна быть указана необходимая информация, кроме:
- а) условия отпуска, условия хранения, предупредительные надписи;
 - б) наименование лекарственного препарата (международное непатентованное или химическое и торговое наименования), номер серии, дата выпуска (для иммунобиологических лекарственных препаратов), номер регистрационного удостоверения, срок годности, способ применения;
 - в) дозировка или концентрация, объем, активность в единицах действия либо количество доз в упаковке, ЛФ;
 - г) сведения о декларировании соответствия.
11. Согласно ФЗ «Об обращении лекарственных средств» на вторичной (потребительской) упаковке ЛС не указывается информация о:
- а) номере серии;
 - б) способах применения и дозах;
 - в) сроке годности;
 - г) наименовании производителя лекарственного препарата.
12. Розовый сигнальный цвет в виде поля на белом фоне соответствует этикетке, используемой для оформления ЛФ, предназначенных для применения:
- а) наружного;
 - б) инъекционного;
 - в) внутреннего;
 - г) офтальмологического.

13. Все этикетки для оформления лекарственных препаратов, изготовленных или расфасованных в аптечной организации, обязательно должны содержать предупредительную надпись:
- а) «Беречь от детей»;
 - б) «Хранить в прохладном и защищенном от света месте»;
 - в) «Хранить в недоступном для детей месте»;
 - г) «Обращаться с осторожностью».
14. Предупредительная надпись «Хранить в прохладном месте», наклеиваемая на изготовленные лекарственные препараты, должна иметь следующий текст и сигнальный цвет:
- а) на синем фоне белый шрифт;
 - б) на голубом фоне белый шрифт;
 - в) на зеленом фоне белый шрифт;
 - г) на красном фоне белый шрифт.
15. Предупредительная надпись «Хранить в защищенном от света месте», наклеиваемая на изготовленные лекарственные препараты, должна иметь следующий текст и сигнальный цвет:
- а) на красном фоне белый шрифт;
 - б) на голубом фоне белый шрифт;
 - в) на зеленом фоне белый шрифт;
 - г) на синем фоне белый шрифт.
16. Предупредительная надпись «Беречь от огня», наклеиваемая на изготовленные лекарственные препараты, должна иметь следующий текст и сигнальный цвет:
- а) на синем фоне белый шрифт;
 - б) на красном фоне белый шрифт;
 - в) на голубом фоне белый шрифт;
 - г) на зеленом фоне белый шрифт.
17. Предупредительная надпись «Для новорожденных», наклеиваемая на изготовленные лекарственные препараты, должна иметь следующий текст и сигнальный цвет:
- а) на синем фоне белый шрифт;
 - б) на красном фоне белый шрифт;
 - в) на зеленом фоне белый шрифт;
 - г) на голубом фоне белый шрифт.
18. Аптечные этикетки для наружного применения имеют на белом фоне сигнальный цвет:
- а) оранжевый;
 - б) розовый;

- с) зеленый;
 - д) синий.
19. Согласно Приказу № 751н от 26.10.2015 г. на этикетках для глазных капель и глазных мазей должна быть отпечатана предупредительная надпись:
- а) «Беречь от детей»;
 - б) «Хранить в прохладном и защищенном от света месте»;
 - с) «Хранить в прохладном месте»;
 - д) «Хранить в защищенном от света месте».
20. В ГФ XIII издания дано следующее определение понятия «хранение»:
- а) совокупность климатических условий хранения;
 - б) лицензируемый вид деятельности, являющийся составной частью обращения ЛС;
 - с) процесс размещения товара в складских помещениях, содержание и уход за ними с целью обеспечения их качества и количества;
 - д) процесс хранения ЛС до момента их использования в пределах установленного срока годности, являющийся составной частью обращения ЛС.
21. Приказ № 706н устанавливает требования к:
- а) помещениям для хранения ЛС;
 - б) оформлению торгового зала;
 - с) хранению рекламной продукции;
 - д) оборудованию медицинской организации.
22. ЛС с истекшим сроком годности должны храниться:
- а) отдельно от других групп ЛС, в специально выделенной зоне;
 - б) в сейфе под замком;
 - с) вместе со всеми ЛС;
 - д) в отдельном помещении.
23. Термометры и гигрометры в помещении хранения ЛС должны находиться на расстоянии от дверей, окон и отопительных приборов не менее:
- а) 4 м;
 - б) 1 м;
 - с) 2 м;
 - д) 3 м.
24. В помещениях хранения ЛС проверка температуры и влажности воздуха должна осуществляться не реже:
- а) 2 раз в сутки;
 - б) 1 раза в смену;

- с) 2 раз в смену;
 - д) 1 раза в сутки.
25. В помещениях хранения ЛС показатели температуры и влажности регистрируются в:
- а) журнале (карте) регистрации параметров воздуха;
 - б) стеллажной карте;
 - с) журнале учета операций, связанных с обращением ЛС для медицинского применения;
 - д) журнале учета ЛС с ограниченным сроком годности.
26. Журнал (карта) регистрации температуры и влажности воздуха в помещениях хранения аптеки после окончания текущего года хранится в течение:
- а) 5 лет;
 - б) 3 лет;
 - с) 1 года;
 - д) срока хранения, устанавливаемого руководителем.
27. В помещениях хранения установка стеллажей должна осуществляться таким образом, чтобы:
- а) расстояние между стеллажами составляло не менее 0,5 м;
 - б) они находились от наружных стен на расстоянии не менее 0,5 м;
 - с) они находились от пола на расстоянии не менее 0,75 м;
 - д) они обеспечивали доступ к ЛС, свободный проход персонала, а также доступность стеллажей, стен, пола для уборки.
28. Контроль за своевременной реализацией в аптеке лекарственных препаратов с ограниченным сроком годности ведется в:
- а) журнале регистрации лекарственных препаратов с ограниченным сроком годности и стеллажной карточке;
 - б) инвентарной карточке;
 - с) оборотной ведомости;
 - д) акте.
29. Стеллажная карта, как документ, идентифицирующий хранящиеся ЛС, не должна содержать информацию о:
- а) стоимости ЛС;
 - б) наименовании ЛС;
 - с) номере серии ЛС;
 - д) производителе ЛС.
30. Информация на стеллажной карте не включает:
- а) способ применения;
 - б) наименование ЛС, форму выпуска и дозировку;

- c) номер серии, срок годности;
 - d) наименование производителя ЛС.
31. Лекарственное вещество, особо чувствительное к свету:
- a) ментол;
 - b) цинка оксид;
 - c) эфирное эвкалиптовое масло;
 - d) серебра нитрат.
32. К лекарственным веществам, разлагающимся с образованием летучих продуктов, не относится:
- a) калия йодид;
 - b) водорода пероксид;
 - c) хлорамин Б;
 - d) натрия гидрокарбонат.
33. При обеспечении условий хранения и изготовления лекарственных препаратов необходимо учитывать, что углерод диоксид воздуха способен снижать качество:
- a) рибофлавина;
 - b) аминафиллина (Эуфиллина^а);
 - c) борной кислоты;
 - d) бензокаина (Анестезина^а).
34. Высокой гигроскопичностью обладает:
- a) магния оксид;
 - b) калия перманганат;
 - c) теофиллин;
 - d) кальция хлорид.
35. При температуре не ниже +9 °С следует хранить:
- a) 40% раствор формальдегида;
 - b) жирные масла;
 - c) Глюкозу^а;
 - d) магния оксид.
36. Согласно правилам пользования ФС под «теплой» подразумевают температуру:
- a) 35–37 °С;
 - b) 40–50 °С;
 - c) 18–20 °С;
 - d) 36–38 °С.
37. К летучим растворителям, применяемым в аптечной практике, относят:
- a) этанол;
 - b) глицерол (Глицерин^а);

- с) оливковое масло;
 - д) парафин жидкий (Масло вазелиновое*).
38. Пахучие ЛС следует хранить:
- а) в герметически закрытой таре;
 - б) в таре, заполненной доверху;
 - с) в таре, залитой сверху парафином;
 - д) только в стеклянной таре.
39. Количество огнеопасных ЛС в нерасфасованном виде, допустимое для хранения в помещениях для хранения огнеопасных и взрывоопасных ЛС, расположенных в зданиях другого назначения, не должно превышать (кг):
- а) 200;
 - б) 150;
 - с) 100;
 - д) 250.
40. Спирты в больших количествах хранятся в металлических емкостях, заполняемых не более чем на _____ % объема:
- а) 85;
 - б) 80;
 - с) 75;
 - д) 90.
41. Вещества, обладающие легковоспламеняющимися и горючими свойствами, вне помещения для хранения огнеопасных и взрывчатых ЛС разрешено хранить в количестве до _____ кг.
- а) 50;
 - б) 5;
 - с) 10;
 - д) 100.
42. К легковоспламеняющимся ЛС относятся:
- а) органические масла;
 - б) спирт, спиртовые растворы;
 - с) спиртовые и эфирные настойки, спиртовые и эфирные экстракты;
 - д) растительные масла.
43. Рецепт на лекарственный препарат с пометкой «СТО» с момента обращения больного в аптечную организацию обслуживается в срок, не превышающий _____ рабочих дней:
- а) двух;
 - б) одного;

- с) пяти;
 - д) десяти.
44. Врач обязан в рецепте написать дозу лекарственного вещества прописью и поставить восклицательный знак, если превышает:
- а) предельно допустимое количество лекарственных препаратов на один рецепт;
 - б) высшая суточная доза;
 - с) количество упаковок лекарственного препарата;
 - д) ВРД.
45. Рецепт на бланке формы № 107-1/у подписывается врачом и заверяется:
- а) круглой печатью медицинской организации;
 - б) треугольной печатью медицинской организации «Для рецептов»;
 - с) личной печатью врача;
 - д) гербовой печатью медицинской организации.
46. При выписывании пациентам с хроническими заболеваниями рецептов на лекарственные препараты со сроком действия рецепта в пределах до одного года медицинский работник должен сделать пометку «Пациенту с хроническим заболеванием», указать срок действия рецепта и периодичность отпуска лекарственных препаратов из аптечной организации (еженедельно, ежемесячно и иные периоды), заверить это указание своей подписью и личной печатью, а также:
- а) круглой печатью медицинской организации;
 - б) печатью медицинской организации «Для рецептов»;
 - с) гербовой печатью медицинской организации;
 - д) штампом медицинской организации.
47. Если в рецепте прописаны наркотические вещества, психотропные и сильнодействующие вещества, то сначала указывают:
- а) НС;
 - б) психотропные;
 - с) сильнодействующие;
 - д) все остальные.
48. Рецепты на лекарственные препараты, не подлежащие ПКУ, выписанные на бланках формы 148-1/у-04(л) и 148-1/у-06(л), действительны в течение _____ дней:
- а) 10;
 - б) 5;

- с) 30;
 - д) 90.
49. НД, устанавливающим требования по оформлению рецептурного бланка на НС, ПВ списка II перечня НС, ПВ и их прекурсоров, является:
- а) Приказ Минздрава России от 01.08.2012 г. № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления»;
 - б) Приказ Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»;
 - в) Приказ Минздравсоцразвития России от 12.02.2007 г. № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания»;
 - г) Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
50. Психотропные вещества, внесенные в список III перечня НС, ПВ и их прекурсоров, выписываются на рецептурном бланке формы №:
- а) 148-1/у-88 «Рецептурный бланк»;
 - б) 107/у-НП «Специальный рецептурный бланк на НС и ПВ»;
 - в) 107-1/у «Рецептурный бланк»;
 - г) 148-1/у-04 (л) «Рецептурный бланк».
51. Расход наркотических ЛС дополнительно учитывается в журнале:
- а) регистрации операций, связанных с оборотом НС и ПВ;
 - б) регистрации операций, связанных с оборотом прекурсоров НС и ПВ;
 - в) регистрации операций, связанных с оборотом НС и ПВ II списка Перечня НС, ПВ и их прекурсоров;
 - г) учета операций, связанных с обращением ЛС для медицинского применения, подлежащих ПКУ.
52. Поступление в аптечную организацию калия перманганата необходимо оформить в:
- а) журнале регистрации операций, при которых изменяется количество прекурсоров НС и ПВ;

- b) журнале учета операций, связанных с обращением ЛС для медицинского применения;
 - c) журнале учета операций, связанных с оборотом НС и ПВ;
 - d) книге учета наркотических и других ЛС, подлежащих ПКУ.
53. Срок хранения рецептов на наркотические и психотропные лекарственные препараты списка II перечня НС, ПВ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, составляет в аптечной организации:
- a) 1 год;
 - b) 5 лет;
 - c) 3 года;
 - d) 10 лет.
54. На рецептурном бланке формы 107/у-НП не требуется:
- a) номера медицинской карты больного;
 - b) штампа медицинской организации;
 - c) круглой печати медицинской организации;
 - d) печати медицинской организации «Для рецептов».
55. Срок действия рецепта, в котором выписан раствор трименеридина (Промедола*) 2% в ампулах, составляет:
- a) 30 дней;
 - b) 10 дней;
 - c) 15 дней;
 - d) 2 мес.
56. Срок хранения рецепта в аптеке, в котором выписан раствор морфина (Морфина гидрохлорида*) 1% в ампулах, составляет:
- a) 10 лет;
 - b) 1 год;
 - c) 3 года;
 - d) 5 лет.
57. Порядок отпуска из аптечных организаций раствора Промедола* 2% в ампулах осуществляется по рецепту, выписанному на бланке формы №:
- a) 107/у-НП;
 - b) 107-1/у, имеющему штамп медицинской организации, личную печать и подпись врача;
 - c) 148-1/у-88, имеющему штамп медицинской организации, личную печать и подпись врача;
 - d) 148-1/у-88, имеющему штамп медицинской организации, личную печать и подпись врача, печать «Для рецептов».

58. К оснащению торгового зала аптечной организации не относятся:
- а) витрина для выкладки лекарственных препаратов и других товаров, разрешенных к отпуску из аптечных организаций, холодильная витрина или холодильники для хранения термолabile лекарственных препаратов;
 - б) шкафы для хранения лекарственных препаратов и других товаров, разрешенных к отпуску из аптечных организаций;
 - с) шкаф для хранения санитарной одежды;
 - д) контрольно-кассовая техника или регистратор продаж.
59. Согласно требованиям санитарного режима перед началом работы в помещениях аптечной организации проводят:
- а) влажную уборку с применением дезсредств;
 - б) уборку;
 - с) сухую уборку;
 - д) генеральную уборку.
60. Оборудование производственных помещений и торговых залов аптек подвергают уборке:
- а) еженедельно;
 - б) ежедневно;
 - с) не реже 2 раз в неделю;
 - д) не реже 2 раз в декаду.
61. Согласно требованиям санитарного режима в аптечной организации смена полотенец для личного пользования должна производиться:
- а) 2 раза в неделю;
 - б) 1 раз в неделю;
 - с) ежедневно;
 - д) 1 раз в 2 дня.
62. Поверхности стен и потолков производственных помещений аптеки должны быть:
- а) любыми, допускающими сухую уборку;
 - б) гладкими, допускающими сухую уборку;
 - с) любыми, допускающими влажную уборку;
 - д) гладкими, без нарушения целостности покрытия, допускающими влажную уборку с применением дезсредств.
63. Смена специальной (санитарной) одежды производится не реже:
- а) 1 раза в неделю;
 - б) 2 раз в неделю;
 - с) 1 раза в 2 дня;
 - д) 1 раза в месяц.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
d	d	a	d	a	a	a	d	c	d
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
b	d	c	b	d	b	c	a	b	d
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
a	a	d	d	a	c	d	a	a	a
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
d	a	b	d	a	b	a	a	c	c
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
c	d	a	d	c	b	a	c	a	a
51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
a	a	b	c	c	d	a	c	a	b
61	62	63							
c	d	b							

Глава 3

АСЕПТИКА, СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Асептика — условия и комплекс мероприятий, направленных на предотвращение микробного и другого загрязнения при получении стерильной продукции на всех этапах технологического процесса.

Согласно Приказу Минздрава России № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных средств» в асептических условиях изготавливают:

- растворы для инъекций и инфузий;
- ирригационные растворы, вводимые в полости, не содержащие микроорганизмов;
- жидкие ЛФ для новорожденных и детей до 1 года;
- препараты в жидкой ЛФ, содержащие антибиотики и другие антимикробные вещества (фармацевтическая субстанция), а также предназначенные для нанесения на раны и ожоговые поверхности;
- капли глазные, офтальмологические растворы для орошений и примочек;
- концентрированные растворы (в том числе гомеопатические разведения);
- жидкие лекарственные препараты в виде внутриаптечной заготовки.

ГФ предъявляет особые требования к стерильным и асептически изготавливаемым ЛФ. Требования изложены:

- в ФС: «*Formic medicamentorum pro injectionibus*», «*Guttae ophthalmicae*», «*Aqua pro injectionibus*»;
- приложениях: «Стерилизация», «Проверка стерильности», «Проверка на микробиологическую чистоту», «Испытание на пирогенность».

Необходимость асептического изготовления ЛФ связана со следующими обстоятельствами:

- 1) способом введения перечисленных растворов: нарушение защитных барьеров организма (кожа, слизистые оболочки), нанесение растворов на поверхности или в полости организма, не содержащие микроорганизмов или на слизистую оболочку глаза, характеризующую повышенной чувствительностью к микроорганизмам;

- 2) низкой сопротивляемостью организма детей до 1 года к инфицированию;
- 3) разрушением действующих веществ (антибиотики) ферментами микроорганизмов, попавших в ЛФ, и следовательно, потерей эффективности лекарственных препаратов.

Для обеспечения асептики необходимо учитывать источники микробной контаминации лекарственных препаратов, которыми являются:

- воздух;
- поверхность оборудования и помещений;
- персонал;
- вспомогательные и упаковочные материалы;
- фармацевтические субстанции.

Поэтому в аптеке, изготавливающей стерильные ЛФ, необходимо наличие:

- персонала, специально подготовленного и сертифицированного;
- помещений асептического блока;
- оборудования для технологических операций и поддержания асептических условий, в том числе: воздушный шлюз, ламинарный бокс, бактерицидные облучатели, коврики для обеспыливания обуви;
- устройств кондиционирования, фильтрации и стерилизации воздуха;
- инструкций (стандартных операционных процедур) на все стадии процесса изготовления от обработки помещений, оборудования, подготовки персонала к работе в асептических условиях, обработки, мойки тары, вспомогательных материалов, стерилизации лекарственных препаратов, вспомогательных веществ, тары, материалов до возврата и утилизации препаратов с истекшим сроком годности, возвращенных лечебно-профилактическим учреждением (ЛПУ).

3.1. АСЕПТИЧЕСКИЙ БЛОК

Для изготовления лекарственных препаратов в асептических условиях в аптеке имеется асептический блок.

Асептический блок — территория аптеки, специально выделенная, оборудованная и используемая таким образом, чтобы снизить проникновение, образование и задержку в ней микробиологических и других загрязнений.

Асептические блоки включают:

- моечную;
- стерилизационную для посуды;
- ассистентскую (асептическую);
- фасовочную (асептическую);
- стерилизационную для лекарственных препаратов;
- контрольно-маркировочную комнату.

В блоке предусмотрены следующие мероприятия:

- стерильная фильтрация нагнетаемого воздуха;
- облучение бактерицидными лампами поверхностей;
- уборка 1 раз в смену всех поверхностей и оборудования;
- ношение стерильной спецодежды;
- хранение только стерильных материалов.

Помещения асептического блока должны размещаться в изолированном отсеке и исключать перекрешивание «чистых» и «грязных» потоков.

Асептический блок должен иметь отдельный вход или отделяться от других помещений производства воздушным шлюзом (рис. 3.1).

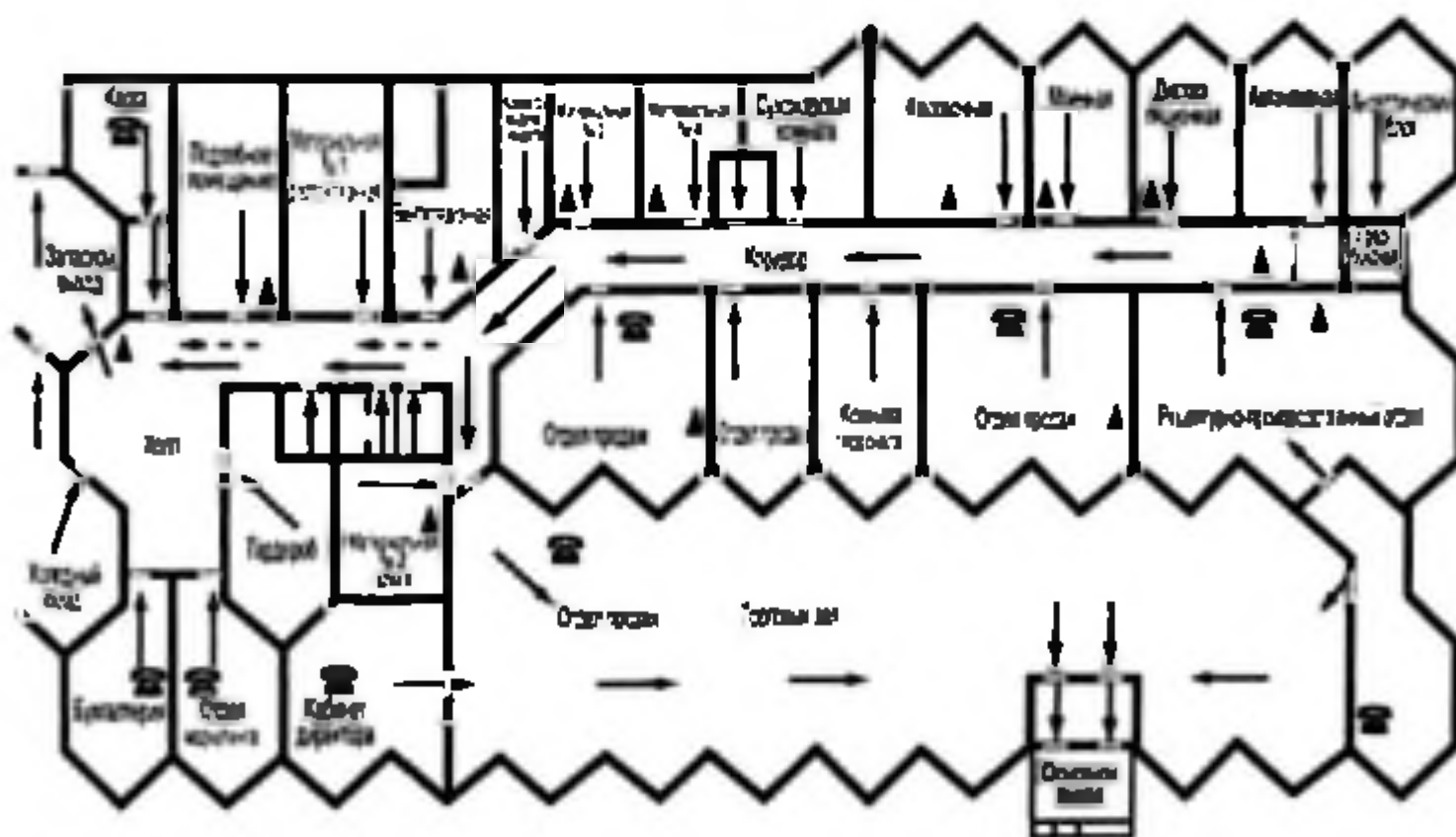


Рис. 3.1. Экспликация помещений аптеки с правом изготовления стерильных лекарственных форм

Требования к помещениям для производства лекарственных препаратов в асептических условиях

Производство и изготовление стерильных препаратов предъявляют особые требования к организации производственного процесса, помещениям и оборудованию. Эти требования установлены в международном стандарте *Good manufacturing practices (GMP)* — «Правила правильного производства».

GMP — это единая система требований по организации производства и контролю качества ЛС от начала переработки сырья до производства готовых продуктов, включая общие требования к организации и ведению технологического процесса.

В нашей стране действуют ГОСТ Р 52249-2009. Национальный стандарт РФ «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» *Good manufacturing practice for medicinal products (GMP)* и Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 г. № 916 «Об утверждении правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» (с изменениями на 18.12.2015 г.), нормирующие требования надлежащего производства ЛС.

В соответствии с ГОСТом все этапы технологического процесса изготовления ЛС (препаратов) проводятся в чистых помещениях и подлежат обязательному освидетельствованию на соответствие определенным требованиям.

Чистое помещение — производственное помещение и/или зона для изготовления ЛС (препаратов) с чистотой воздуха, нормируемой по содержанию механических частиц определенного размера и жизнеспособных микроорганизмов, сконструированное и используемое таким образом, чтобы свести к минимуму проникновение, распространение, образование и сохранение механических частиц и микроорганизмов внутри этих помещений.

Все чистые помещения, в зависимости от содержания микроорганизмов и механических частиц, подразделяются на 4 класса чистоты (А, В, С, D) (табл. 3.1).

Класс чистоты помещения — степень чистоты воздуха, характеризующая содержанием механических частиц определенного размера в 1 л воздуха и микробных частиц в 1 м³ воздуха.

I-й класс чистоты достигается установкой в помещениях 2-го класса чистых камер — локальных чистых зон с подачей ламинарного потока стерильного чистого воздуха (ламинарные боксы). В этих помещениях проводят асептическое приготовление растворов, розлив стерильных растворов, укупорку флаконов, выгрузку стерильных флаконов, пробок и другие операции, требующие особой чистоты воздуха.

2-й и 3-й класс чистоты обеспечиваются стерильной приточной вентиляцией, увеличением кратности воздухообмена, специальной санитарной подготовкой помещения, оборудования и персонала, применением бактерицидных ламп, установкой рециркуляционных очистителей воздуха.

В помещениях 2-го класса проводятся операции стерильной фильтрации растворов, сушка, фасовка стерильных порошков, выгрузка стерильных флаконов и пробок, выгрузка и хранение стерильной технологической одежды.

В помещениях 3-го класса чистоты проводится мойка флаконов, пробок, кассет, загрузка их на стерилизацию, предварительная фильтрация растворов, подготовка стерилизующих фильтров, находятся лаборатории.

4-й класс чистоты включает помещения, в которых установлены аппараты распылительной сушки, проводятся приготовление дезинфицирующих растворов, просмотр, этикетирование, упаковка и хранение готовой продукции, бытовые помещения.

Асептические блоки проектируют и изготавливают в 3 модификациях.

1. Из стандартных строительных материалов (рис. 3.2). Монтаж занимает от нескольких недель до месяцев. Стоимость не менее 2000 долларов за 1 м².

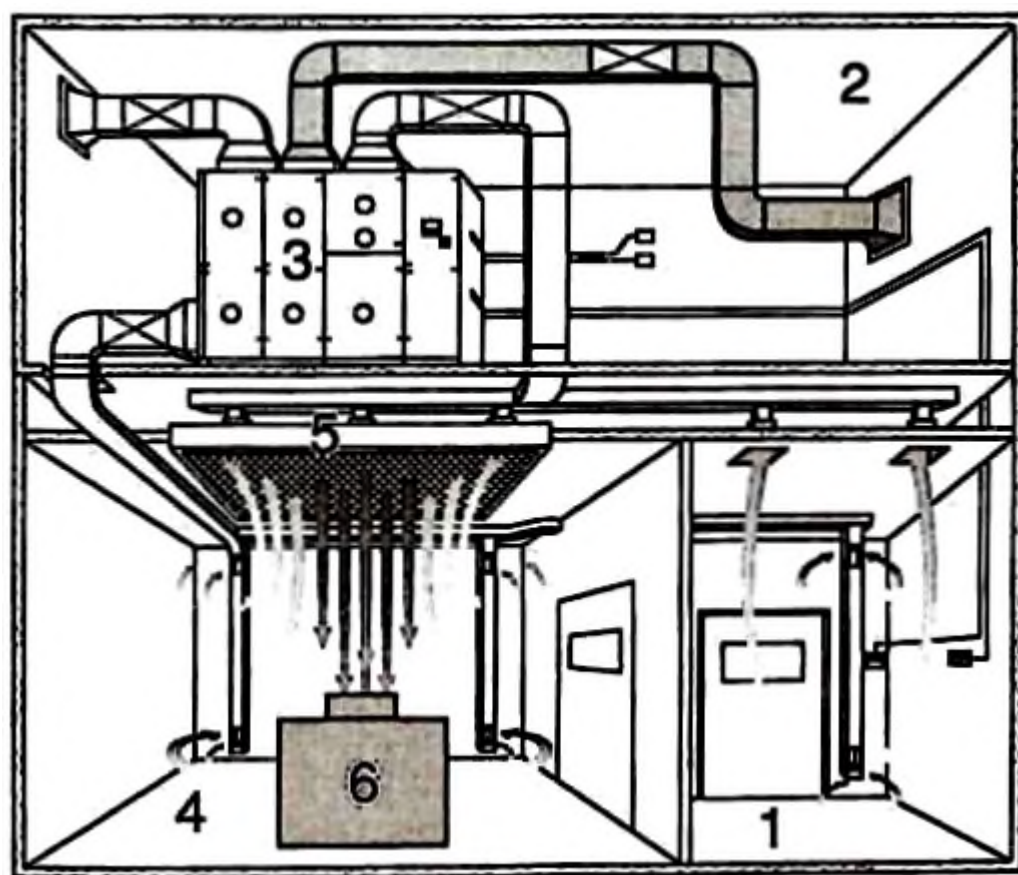


Рис. 3.2. Твердотенный вариант устройства чистых помещений Hardwal Clean room. Устройство и распределение воздушных потоков: 1 — тамбур-шлюз; 2 — технический этаж; 3 — кондиционер; 4 — ассистентская-асептическая; 5 — стерилизующий фильтр воздуха; 6 — оборудование (ламинарный бокс)

Окончание табл. 3.1

Наименование помещений	Класс чистоты по чешениям	Санитарно-микробиологические показатели		Допустимая температура воздуха (расчетная)	Рекомендуемый воздухообмен в 1 ч, л/с		Кратность вытяжки при естественном воздухообмене	
		Общее количество микроорганизмов в 1 м³ воздуха (КОЕ/м³)	до начала работы		во время работы	приток		вытяжка
б) минеральных вод, медицинской стеклянной и оборотной транспортной тары, очков и других предметов оптики, вспомогательных материалов, чистой посуды						—	1	1
Помещения для приготовления и фасовки ядовитых препаратов и паркотиков	Г	Не нормируется	Не нормируется	18		—	3	3
Легковоспламеняющиеся и горючие жидкости	Г	Не нормируется	Не нормируется	18		—	10	5

Класс чистоты помещений или зон	Максимально допустимое количество частиц в 1 м³ воздуха размером, мкм				Максимально допустимое количество жизнеспособных микроорганизмов в 1 м³ воздуха
	≥0,5	≥5	≥0,5	≥5	
	функционалирующее состояние				
A	3500	0	3500	0	Менее 1
B <1>	3500	0	350 000	2000	10
C <1>	350 000	2000	3 500 000	20 000	100 <4>
D <1>	500 000	20 000	Не определено		2(10 – 500)

2. Сборный из алюминиевых и стеклянных профилей (рис. 3.3). Такие блоки могут встраиваться в существующие производственные площади. Монтаж занимает до 2 нед. Стоимость до 1000 долларов за 1 м².

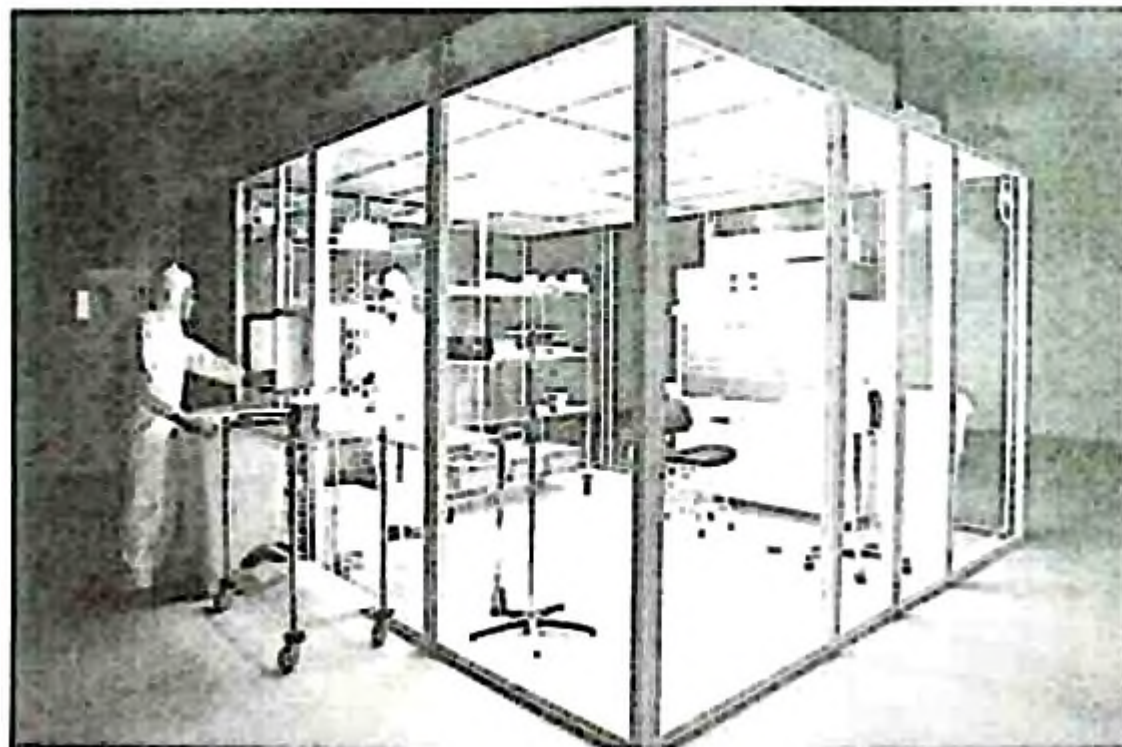


Рис. 3.3. Модульный вариант устройства чистых комнат для фармацевтической промышленности Modular Clean room «Bio-Clean»

3. Из полимерной пленки (временные чистые комнаты) (рис. 3.4). Данные конструкции характеризуются низкой стоимостью. Монтаж осуществляется быстро, при этом используются существующие здания и коммуникации. Размеры комнат 4×6 м. Общий размер не более 30×30 м.



Рис. 3.4. Организация зон различной чистоты с помощью полимерных пленок. Soft Clean room «Ecolo-Tent»

3.2. УСТРОЙСТВА И ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ

В связи с особенностью работы в асептических блоках должны быть устройства, необходимые для поддержания асептических условий.

А. Воздушный шлюз — установленное в замкнутом пространстве устройство, предотвращающее проникновение механических частиц или микроорганизмов, или замкнутое пространство между помещениями различной чистоты, отделенное от них дверями (см. поз. 1 на рис. 3.2). В шлюзе создается подпор воздуха (повышенное давление) на 1,4—4 мм рт.ст. для предотвращения поступления воздуха извне. В шлюзе должны быть предусмотрены:

- скамья для переобувания с ячейками для специальной обуви;
- шкаф для халата и биксов с комплектами стерильной одежды;
- раковина (кран с локтевым приводом);
- одноразовые гигиенические салфетки и зеркало; гигиенический набор для обработки рук;
- инструкции о порядке переодевания и обработке рук, правила поведения в асептическом блоке.

Б. Коврики для обеспыливания обуви. Коврики располагают перед входом в воздушный шлюз, пропитывают дезинфицирующими средствами. Рекомендуются вязанные коврики из полиэфирной нити, которые имеют абразивную структуру, позволяющую быстро и полно чистить обувь, в том числе сильно загрязненную. Дополнительно для очистки подошвы обуви от микрочастиц пыли применяются липкие щинки, изготовленные из тонких слоев пластыря на пленке из полиэтилена (рис. 3.5).

В. Ламинарный бокс. Согласно СанПиН 2.1.3.2630-10, все парентеральные растворы готовятся в аптеке в шкафу с ламинарным потоком воздуха, с использованием асептической технологии. Ламинарный бокс — специальное оборудование для создания горизонтальных или вертикальных ламинарных (однонаправленное без перемешивания движение молекул и частиц) потоков чистого воздуха в отдельных локальных зонах для защиты наиболее ответственных участков или операций внутри чистых помещений (рис. 3.6). Стерильная зона создается ламинарным потоком воздуха, поступающего от вентилятора через стерилизующий фильтр. Ламинарные боксы имеют рабочие поверхности и колпак из гладкого прочного материала. Скорость ламинарного потока — в пределах 0,3—0,6 м/с. При работе необходим регулярный контроль стерильности воздуха не реже 1 раза в месяц.



Рис. 3.5. Пластырь «Tasku Mat» и ковры «ALPHAMOP COVERS»

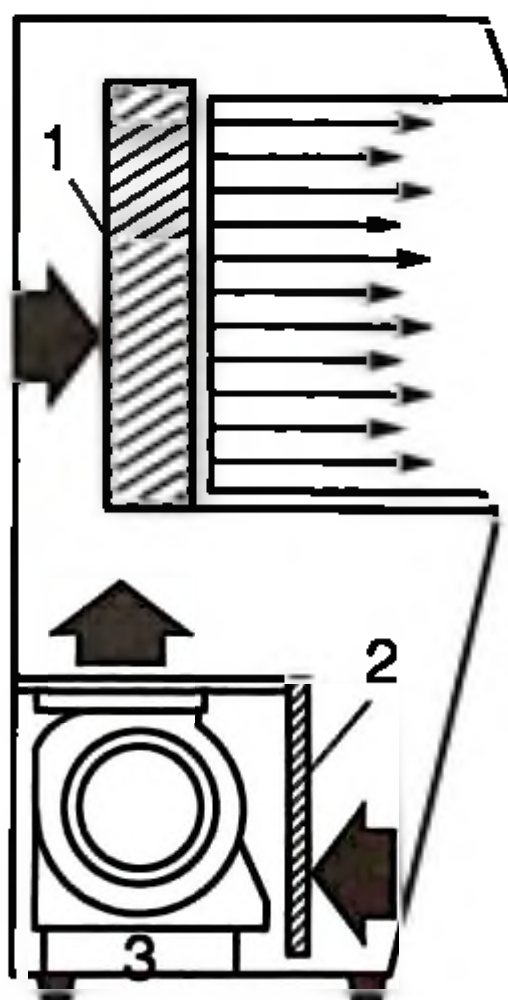


Рис. 3.6. Ламинарный бокс; схема распределения воздушных потоков; устройство: 1 — стерилизующий фильтр; 2 — фильтр грубой очистки воздуха; 3 — вентилятор (стрелками показано направление движения воздуха)

Г. Бактерицидные облучатели. Для дезинфекции различных поверхностей и воздуха внутри чистых помещений применяют стационарные или передвижные облучатели с открытыми или экранированными лампами. Облучатели бактерицидные представляют собой газоразрядные лампы, излучающие ультрафиолетовые лучи с длиной волны 254 нм, соответствующей области наибольшего бактерицидного действия лучистой энергии.

Количество и мощность бактерицидных ламп должны подбираться из расчета не менее 2–2,5 Вт мощности неэкранированного излучателя на 1 м³ объема помещения. При экранированных бактерицидных лампах 1 Вт на 1 м³. Настенные бактерицидные облучатели ОБН-210 (рис. 3.7) устанавливают из расчета 1 облучатель на 30 м³ помещения; потолочные ОБП-300 — из расчета 1 на 60 м³; передвижной ОБП-450 (рис. 3.8) с открытыми лампами используют для быстрого обеззараживания воздуха в помещениях объемом до 100 м³. Оптимальный эффект наблюдается на расстоянии 5 м от облучаемого объекта.

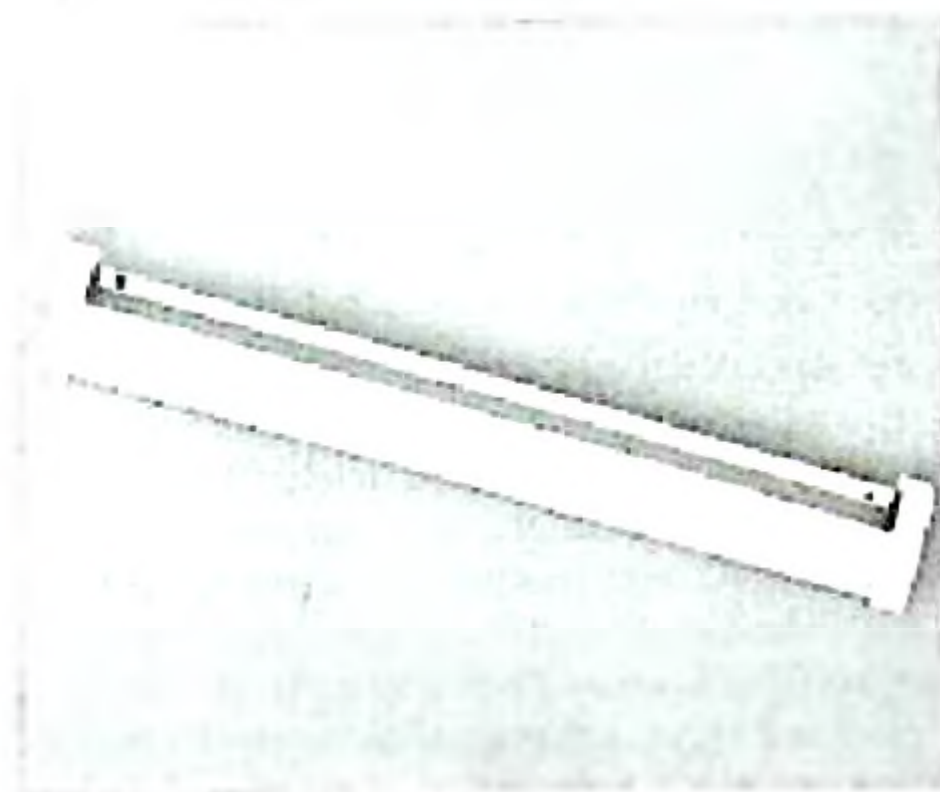


Рис. 3.7. Бактерицидный облучатель настенный или потолочный

Открытые бактерицидные лампы применяются в отсутствие людей в перерывах между работой, ночью или в специально отведенное время — до начала работы на 1–2 ч. Средний срок службы бактерицидной лампы составляет 2100 ч. Необходимо учитывать продолжительность работы каждого облучателя в специальном журнале, фиксируя время включения и время выключения лампы. Облучатель бактерицидный

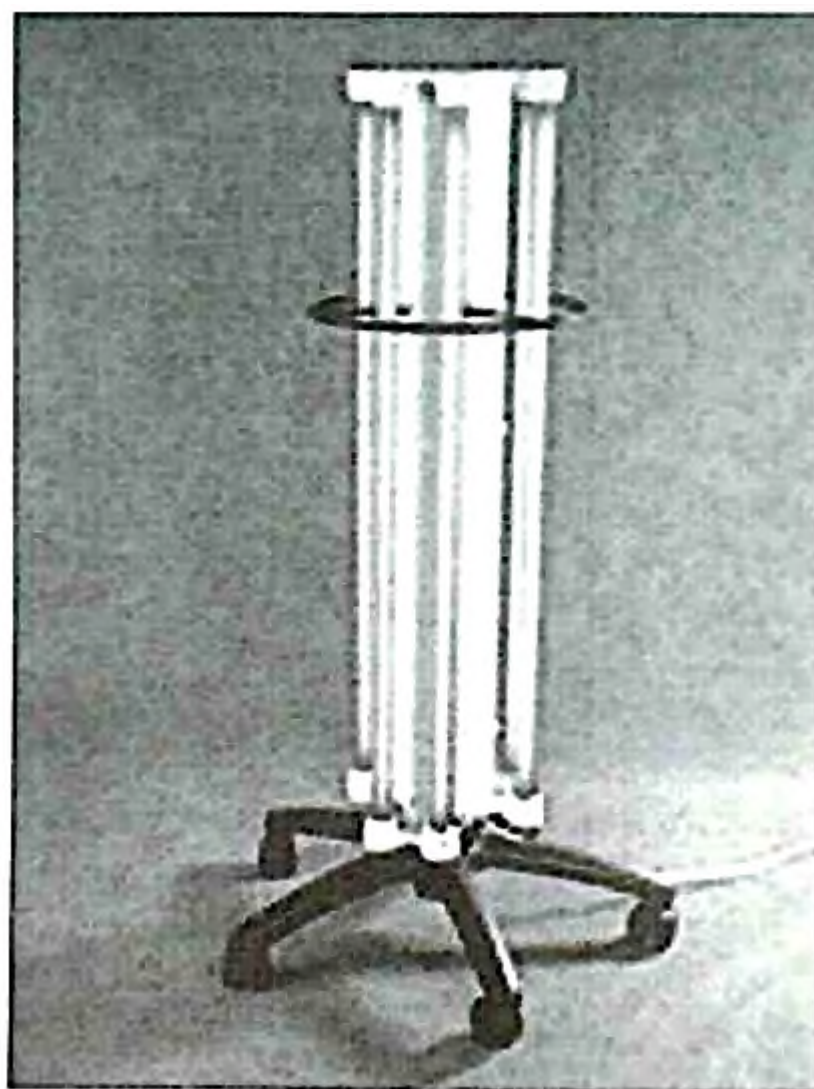


Рис. 3.8. Облучатель бактерицидный передвижной ОБИ-450

передвижной предназначен для специального облучения каких-либо поверхностей. Его необходимо максимально приблизить к поверхности для проведения облучения в течение не менее 21 мин.

Экранированные бактерицидные лампы (рис. 3.9) могут работать до 8 ч/сут. Принцип действия основан на перемещении воздуха внутри пространства, облучаемого бактерицидными лампами. Если после 1,5–2 ч непрерывной работы ламп и при отсутствии достаточной вентиляции в воздухе будет ощущаться характерный запах озона, рекомендуется выключить лампы на 30–60 мин.

3.3. УСТРОЙСТВА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ, ФИЛЬТРАЦИИ И СТЕРИЛИЗАЦИИ ВОЗДУХА

Для исключения поступления воздуха из коридоров и производственных помещений в асептический блок в последнем необходимо предусмотреть приточно-вытяжную вентиляцию, при которой движе-

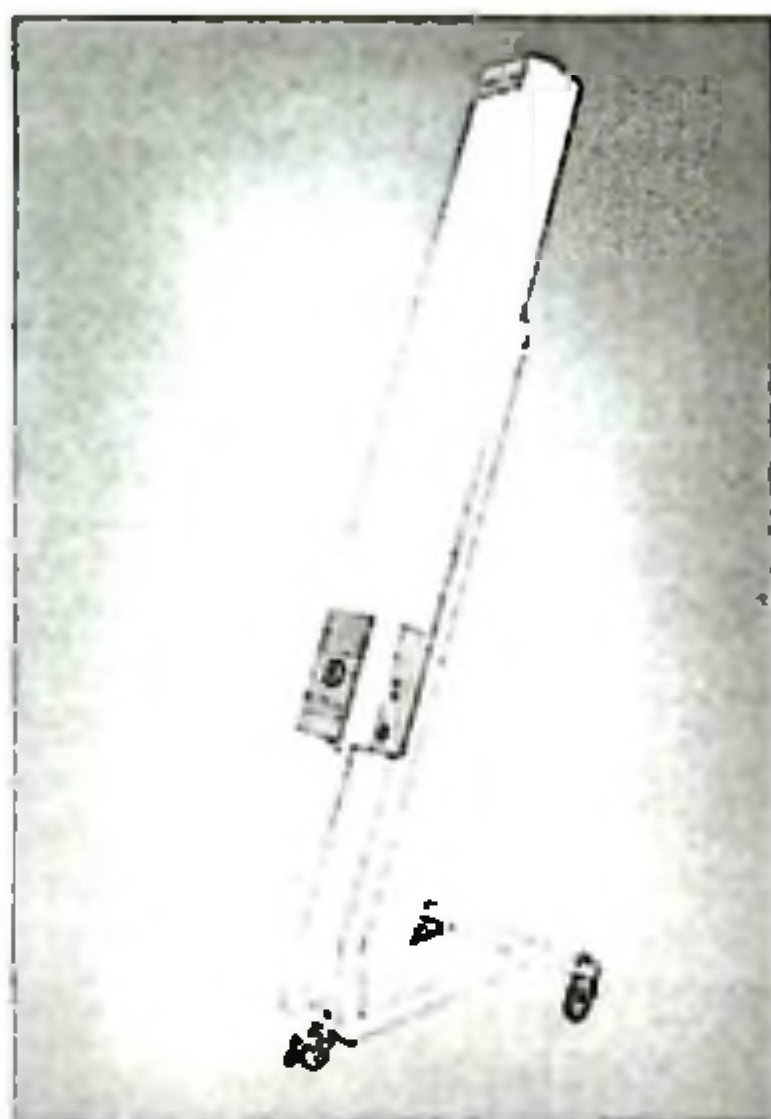


Рис. 3.9. Экранированный ультрафиолетовый облучатель-рециркулятор бактерицидный передвижной

ние очищенных от пыли и микроорганизмов воздушных потоков должно быть направлено из асептического блока в прилегающие к нему помещения, с преобладанием притока воздуха над вытяжкой.

В настоящее время для подготовки воздуха используют системы кондиционирования, которые позволяют одновременно с подачей воздуха, проводить его фильтрование от пыли и микроорганизмов, охлаждать или нагревать его до температуры 18–20 °С, снижать влажность до 65%.

В зависимости от мощности кондиционеры разделяют на два класса: настенные (рис. 3.10) и крышные (рис. 3.11).

Крышные системы центрального кондиционирования (рис. 3.12) с переменным расходом фреона блочного типа совмещают в одном устройстве приточную, вытяжную вентиляцию, очистку и кондиционирование воздуха. Система позволяет подключение к одному наружному блоку до 20 внутренних приточно-вытяжных устройств, работающих в различных режимах. Из смесительной камеры (рис. 3.13) воздух про-

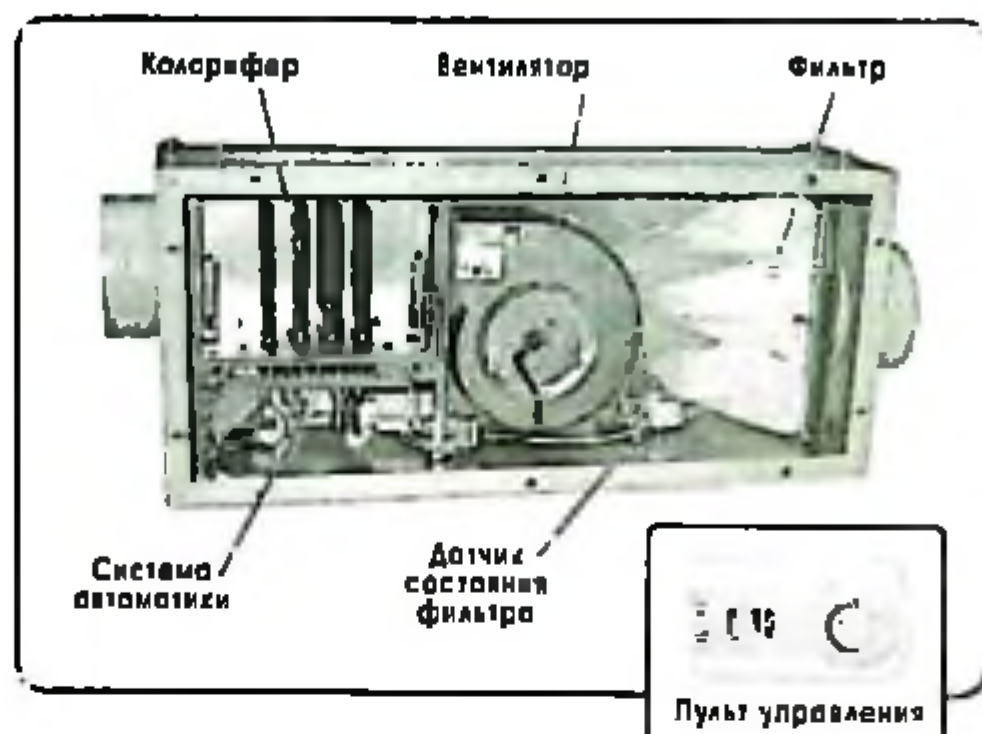


Рис. 3.10. Устройство настенного кондиционера



Рис. 3.11. Крышной кондиционер

ходит через фильтр и подается к теплообменнику (испарителю или конденсатору) холодильной машины, где он охлаждается или нагревается. После теплообменников воздух с требуемой температурой подается центробежным вентилятором в систему распределительных воздухопроводов. Воздух забирается из атмосферы и фильтруется через фильтры грубой и тонкой очистки (рис. 3.14). В результате в помещения пода-

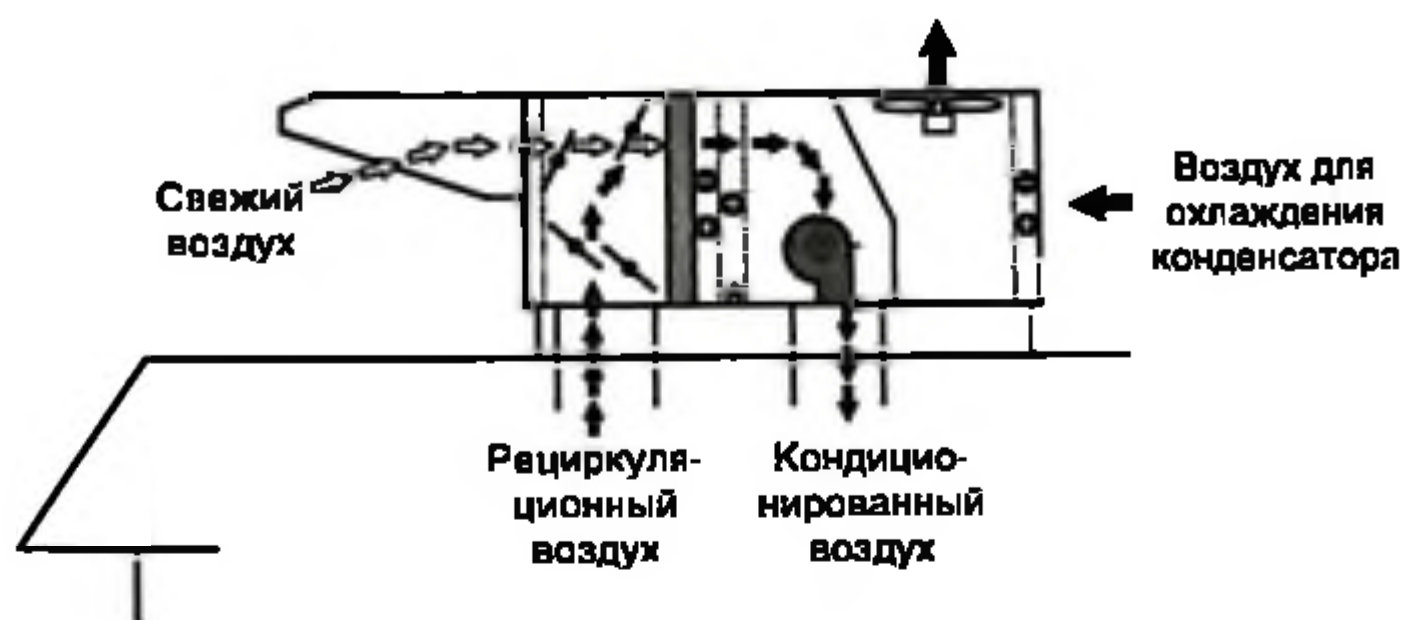


Рис. 3.12. Принцип крышного кондиционирования

ется воздух, соответствующий требованиям GMP и ГОСТ Р 52249-2009 по количеству пыли и микроорганизмов. Кондиционеры выпускаются в широком диапазоне мощности от 8 до 140 кВт по холоду и теплу и соответствующими расходами воздуха от 2100 до 25 000 м³/ч. Достоинствами систем крышного кондиционирования являются простота монтажа и установки; компактность. Единая система автоматики позволяет при задании необходимой температуры в помещении автоматически поддерживать температуру, влажность, кратность воздухообмена в каждом помещении отдельно.



Рис. 3.13. Приточно-вытяжное устройство внутри помещения



Рис. 3.14. Фильтры грубой, тонкой и стерилизующей фильтрации воздуха

3.4. ПОРЯДОК И ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ОБРАБОТКИ ПОМЕЩЕНИЙ И ОБОРУДОВАНИЯ

Уборку помещений асептического блока (полы и оборудования) проводят не реже 1 раза в смену в конце работы с использованием дезинфицирующих средств. Один раз в неделю проводят генеральную уборку, по возможности с освобождением от оборудования.

Необходимо строго соблюдать последовательность статей при уборке асептического блока. Начинать следует с асептической. Вначале моют стены и двери от потолка к полу. Движения должны быть плавными, обязательно сверху вниз. Затем моют и дезинфицируют стационарное оборудование и в последнюю очередь полы. Все оборудование и мебель, вносимые в асептический блок, предварительно обрабатывают дезинфицирующим раствором. В качестве химических дезинфектантов применяют хлорсодержащие, кислородсодержащие, поверхностно-активные вещества (ПАВ), альдегиды, спирты.

- **Хлорсодержащие дезинфектанты**

К этим средствам относятся: хлорамин ХБ, ди- или трихлоризоциануровая кислота, ее натриевые соли. Хлорсодержащие средства применяют в основном для дезинфекции изделий медицинского назначения из стекла, пластмассы, резины и других коррозионно-стойких материалов.

Высокой активностью обладают электрохимически активированные растворы хлора, полученные на установках СТЭЛ. Принцип работы установки заключается в электрохимическом преобразовании раствора натрия хлорида в метастабильный раствор оксихлорида натрия.

- **Кислородсодержащие дезинфектанты** — препараты, в которых активным компонентом является водорода пероксид.

В медицинской практике применяются не только собственно водорода пероксид (для дезинфекции и стерилизации), но и другие производные пероксида в неорганической (персульфат натрия) или органической формах (мочевинный пероксид — Гидроперит®).

Поверхностно-активные соединения

Антисептической активностью обладают дезинфектанты, содержащие соли четвертичного аммония в комбинации с другими химическими средствами. Например, препарат «Эрисан-ДЕЗ» в качестве действующих веществ содержит 9,5–10,5% лоденилдиметиламмоний хлорида, 2,4–3,6% N,N-бис (3-аминопропил) лодениламина и другие компоненты. рН 10,6–11,6.

• Альдегидсодержащие препараты

Преимуществом препаратов данного класса является наличие дезинфицирующих, а у некоторых (формальдегид) — стерилизующих свойств, при отсутствии коррозирующего воздействия на обрабатываемые предметы. Альдегидсодержащие препараты применяют для обработки изделий из термолабильных материалов.

• Спирты

Для дезинфекции используют этанол (Этиловый спирт[®]) в 70% концентрации (время обеззараживания не менее 30 мин) и ряд дезинфицирующих средств, содержащих пропанол, изопропанол. В настоящее время наиболее эффективными считаются комплексные дезинфектанты на основе растворов четвертичных солей аммония в спирте.

Порядок проведения дезинфекции

Дезинфекцию проводят в соответствии с требованиями Приказа Минздрава России № 309 от 21.10.97 г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций» (с изменениями на 24.04.2003 г.). Режимы и средства дезинфекции представлены в табл. 3.2 и 3.3. Для уборки и дезинфекции поверхностей рекомендуются материалы с минимальным ворсоотделением.

Таблица 3.2. Дезинфекция помещений и инвентаря

Наименование объекта	Дезинфицирующий агент	Время выдержки, мин	Условия проведения дезинфекции
Помещения, предметы обстановки, оборудование (стены, двери, пол, жесткая мебель)	Раствор № 1 (хлорамин Б 1%)	30–60	2-кратное протирание или орошение поверхностей из расчета 300 мл/м ²
	Раствор № 2 [хлорамин Б 0,75% с 0,5% синтетического моющего средства (СМС)]		
	Раствор № 3 (гипохлорит Na 1%)	60	Орошение
	Раствор № 4 (гипохлорит Na, получаемый в электрохимической установке ЭЛМА-1)	60	2-кратное протирание с интервалом 21 мин из расчета 200 мл/м ²
	Раствор № 5 (водорода пероксид с 0,5 СМС)	60	Орошение поверхностей из расчета 300 мл/м ²
Коприки из пористой резины	Растворы № 2 или № 5	30	Погружение в раствор

Окончание табл. 3.2

Наименование объекта	Дезинфицирующий агент	Время выдержки, мин	Условия проведения дезинфекции
Коврики из поролона	Раствор № 5	30	Погружение в раствор
Уборочный инвентарь, ветошь	Растворы № 1, 3, 4	60	Погружают в раствор, промывают и сушат
	Раствор № 5	120	Замачивание
Обуль	Раствор формальдегида 40%	120	В пакете с ваткой, смоченной раствором, нейтрализованным раствором аминака или щелочью
	Раствор уксусной кислоты 40%		
Руки персонала	Спирт 70% или спиртосодержащие препараты		После мытья с мылом протирают марлевой салфеткой, смоченной раствором
	Раствор полидон-йод + [калия йодид] (Йодопирон*) 1%		Препарат наносят на ладони в количестве 5–8 мл и втирают в кожу рук
	Раствор хлоргексидина биглюконата 0,5%		
	Хлорамин Б 0,5% (применяется при отсутствии других препаратов)		Руки погружают в раствор и моют в течение 2 мин, затем дают высохнуть
Санитарно-техническое оборудование	Моющие-дезинфицирующие средства: «Дихтор 1» и др., растворы № 1, 2, 3, 4	5 60	Протирают увлажненной ветошью 0,5 г/см ² . Орошение с выдержкой

Таблица 3.3. Дезинфекция вспомогательных материалов

Наименование объекта	Дезинфицирующий агент	Режим дезинфекции	Условия проведения дезинфекции
		Температура/время, мин	
Изделия из стекла, металла, термостойких полимерных материалов, резины (шпатели, ножницы, пинцеты, трубки, щетки для мытья рук, ершики) + ветошь, тряпки для уборки	Вода очищенная или вода очищенная с 2% натрия гидрокарбоната	98 °C/30	Кипячение при полном погружении изделий в воду

Окончание табл. 3.3

Наименование объекта	Дезинфицирующий агент	Режим дезинфекции	Условия проведения дезинфекции
		Температура/время, мин	
Изделия из стекла, металла, резины, латекса и термостойких полимеров	Водяной насыщенный пар под избыточным давлением. $P = 0,05 \text{ МПа}$	110 °C/20	В паровом стерилизаторе, упакованные в стерилизационные коробки
Щетки для мытья рук		120 °C/20	
Изделия из стекла, металла	Сухой горячий воздух	120 °C/45	В воздушном стерилизаторе без упаковки (в лотках)

В настоящее время для обработки асептического блока применяют устройство для мойки стен и потолков. Устройство состоит из ручки, поворачивающейся на 360°, и основания, покрытого безворсовым полиэфирным тканевым полотном (рис. 3.15).

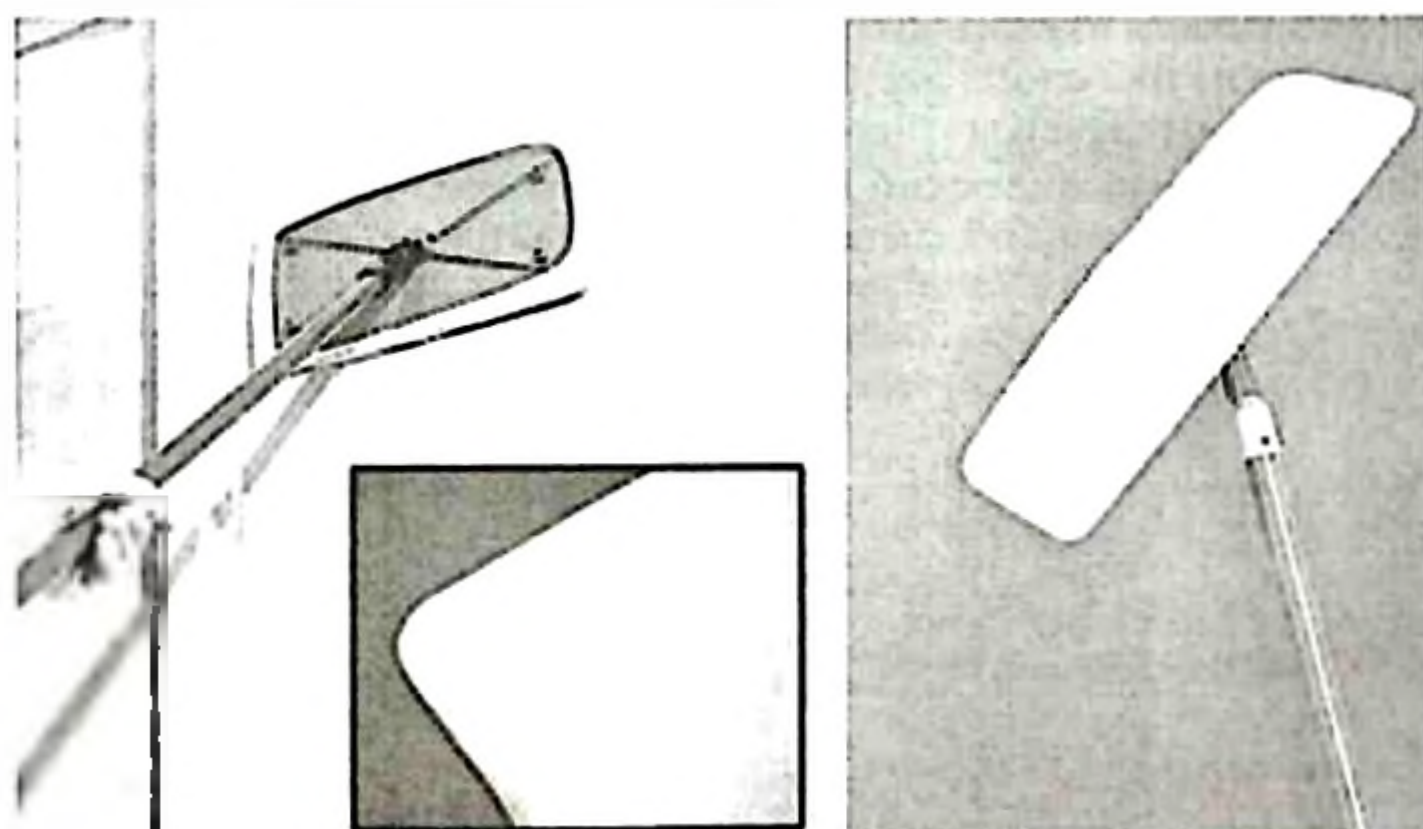


Рис. 3.15. Устройство для мойки стен и потолков ALPHAMOP

3.5. ПОДГОТОВКА ПЕРСОНАЛА К РАБОТЕ В АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Особое внимание в производственной аптеке должно уделяться подбору и подготовке производственного персонала для работы в асептических условиях.

Персонал асептического блока должен обладать, кроме специальных знаний и опыта практической работы, знаниями по основам гигиены и микробиологии, чтобы осознанно выполнять санитарные требования и правила, должен быть готов к возможным неудобствам в работе, связанным с систематической обработкой рук и строго определенной последовательностью переодевания, использованием воздухопроницаемой повязки на лице, резиновых перчаток на руках и др.

Комплект специальной одежды для персонала, работающего в асептических условиях, предназначен для защиты медикаментов, вспомогательных веществ и материалов, готовой продукции и воздушной среды от вторичной контаминации микроорганизмами и механическими частицами, выделяемыми персоналом. В комплект входят комбинезон, шапочка, бахилы из материала с минимальным ворсоотделением, маска, состоящая из трех слоев: наружный — для грубой фильтрации воздуха, затем микроволоконный — для тонкой фильтрации и гладкий внутренний слой для максимального комфорта; оптически прозрачный пластмассовый щиток лица обеспечивает защиту для лица и глаз (рис. 3.16).



Рис. 3.16. Комплект одежды для асептического блока

Для мытья рук персонала в шлюзах асептического блока должны быть установлены раковины, которые оборудованы педальными кранами, кранами с локтевыми приводами или фотоэлементами.

Тщательное мытье рук с моющим средством удаляет с поверхности рук до 99% транзитной микрофлоры. Для механического удаления загрязнений и микрофлоры руки моют теплой проточной водой с мылом в течение 1–2 мин, обращая внимание на околоногтевые пространства.

Для мытья рук наиболее предпочтительно применение жидкого мыла в дозаторах с флаконами однократного применения (рис. 3.17). Затем руки ополаскивают водой для удаления мыла и обрабатывают дезинфицирующими средствами.

В асептическом блоке (в шлюзе) руки после ополаскивания вытирают насухо одноразовыми полотенцами (применение электросушилок запрещается), надевают стерильную одежду, затем руки промывают специально подготовленной водой и обрабатывают дезсредствами. Одевают перчатки. Обработку рук повторяют, если работа длится более 4 ч.

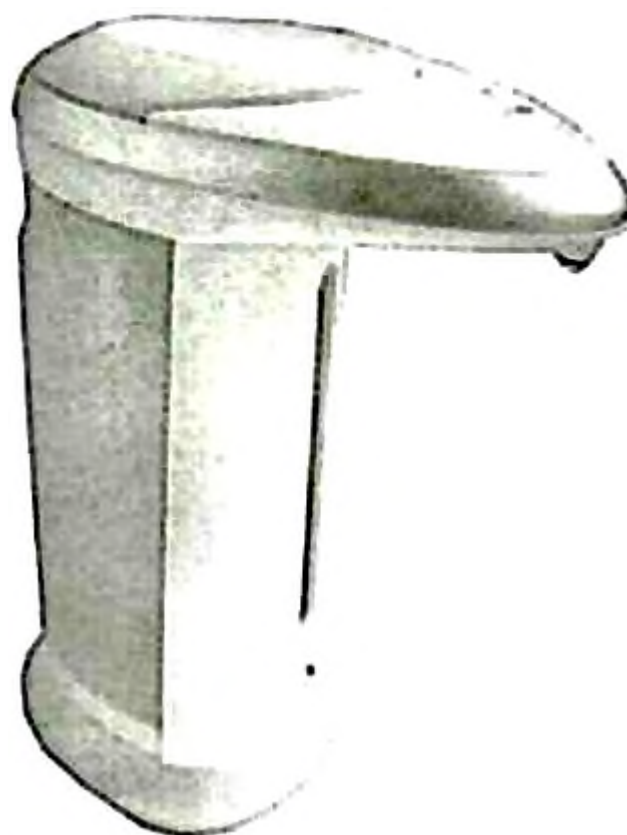


Рис. 3.17. Автоматический дозатор жидкого мыла, реагирующий на движение рук

3.6. ОБРАБОТКА, МОЙКА ТАРЫ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Все материалы, тара и упаковка, поступающие в асептический блок, подлежат обработке.

А. Обработка укупорочных средств и вспомогательных материалов

Включает следующие технологические операции:

- мойка и ополаскивание;
- сушка и стерилизация;
- контроль качества обработки.

Режимы подготовки вспомогательных материалов представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4. Обработка укрупненных средств и исходных материалов

Объект	Маника	Сушка и стерилизация	Хранение
Новые резиновые пробки	Может в горячем 0,5% растворе СМС 3 мин при соотношении колес пробки — 5:1. Промывают горячей водопроводной водой 5 раз + 1 раз ополаскивают. Затем пробки замачивают в аммиачном растворе в 1% растворе натрия гидрокарбоната и кипятят 30 мин. Затем промывают 1 раз водопроводной, 2 раза водой очищенной (так отбеливают от талыя). Затем пробки замачивают в воде, вымывают водой очищенной, стерилизуют при 120 °C 60 мин. Воду сливают, пробки промывают водой очищенной (улучшение качества пробки — либбети фталата)	После обработки стерилизуют в биксах в паровом стерилизаторе при 120 °C 45 мин	В закрытых биксах не более 3 сут. После вскрытия должны быть использованы в течение 24 ч
Алюминиевые колпачки	После промывки и ополаскивания выдерживают 21 мин в 1--2% растворе СМС, подогревом до 70--80 °C при соотношении массы колпачка к объему раствора СМС — 1:5. Промывают водопроводной водой, затем ополаскивают (чтобы не было потеков)	Чистые колпачки помещают в биксы и сушат в вакуумном стерилизаторе при 50--60 °C	В закрытых емкостях (биксах, банках, колпачках) в условиях не менее 12 часов их хранения
Новые полиэтиленовые пробки	Несколько раз промывают водопроводной водой (50--60 °C). Затем ополаскивают водой очищенной	После обработки стерилизуют погружением в емкость 6% раствора пероксида водорода на 6 ч, после чего промывают водой очищенной и сушат в вакуумном стерилизаторе при 50--60 °C	В стерильных банках с притертыми пробками, биксах в течение 3 сут. в условиях не менее 12 часов хранения

Окончание табл. 3.4

Объект	Мойка	Сушка и стерилизация	Хранение
Новые пластмассовые навигационные пробки	Несколько раз промывают водопроводной водой (50–60 °С), а загрязненные — с применением СМС	Сушат в воздушном стерилизаторе при 50–60 °С	В закрытых коробках, ящиках и т.п., в условиях исключают их загрязнения
Испомогательный материал		Стерилизуют в паровом стерилизаторе в банках (где материал лежит в колоде к употреблению) при 120 °С 45 мин	В закрытых банках или банках в течение 3 сут. После вскрытия должен быть использован в течение 24 ч

Б. Обработка аптечной посуды

Включает следующие технологические операции:

- дезинфекция;
- замачивание и мойка (или мое-дезинфицирующая обработка);
- предстерилизационная очистка;
- ополаскивание;
- сушка (или стерилизация);
- контроль качества обработки.

Последовательность обработки аптечной посуды представлена в табл. 3.5.

В. Предстерилизационная очистка

Очистка проводится после дезинфекции и отмычки изделий от дезинфектанта.

Целью операции является окончательное удаление остатков белковых, жировых, механических загрязнений.

Проведение предстерилизационной очистки снижает риск пирогенных реакций у пациента. На данной стадии используют только разрешенные Минздравом России моющие средства. От полноты и качества проведения предстерилизационной очистки зависит эффективность последующей стерилизации, поэтому нормативами в практику введен обязательный контроль качества предстерилизационной очистки, осуществляемый как самим лечебно-профилактическим медицинским учреждением, так и специалистами санэпидслужбы. Это, в частности, пробы, регистрирующие остатки крови на инструментах, — азопирамовая, бензидиновая и амидопириновая, а также выявляющие остаточные количества моющих средств: фенолфталеиновая проба и определение pH смывов (для аптечной посуды).

В настоящее время существует и ряд комбинированных средств, позволяющих совмещать мойку, дезинфекцию и предстерилизационную очистку в одном этапе обработки.

Для предстерилизационной очистки рекомендуется применение машинной мойки стекла и изделий взамен ручной.

Преимуществами этого способа являются: ограничение контакта персонала с инфицированным материалом и возможность более качественной очистки при сочетании нескольких режимов мойки, ополаскивания и сушки. Особенно машинная мойка рекомендуется для инструментов, материалов, имевших контакт с инфицированными объектами.

Моечная машина имеет пять различных программ мойки и/или дезинфекции. Температура воды при мойке легко регулируется, что позволяет производить очистку медицинских изделий из любых материалов: металла, резины, пластмассы и стекла. Время цикла дезинфекции и температура программируются от 1 до 10 мин и от 80 до 93 °C соответственно путем использования специальных кодов. Машина имеет вращающиеся моющие рычаги с форсунками и автоматические клапаны инжекторных стоек, чтобы обеспечить попадание воды в инструменты сложной конструкции, пробирки, шланги и бутылки. Конструкция гарантирует полный контакт воды и моющего средства со всеми частями обрабатываемых изделий (рис. 3.18).

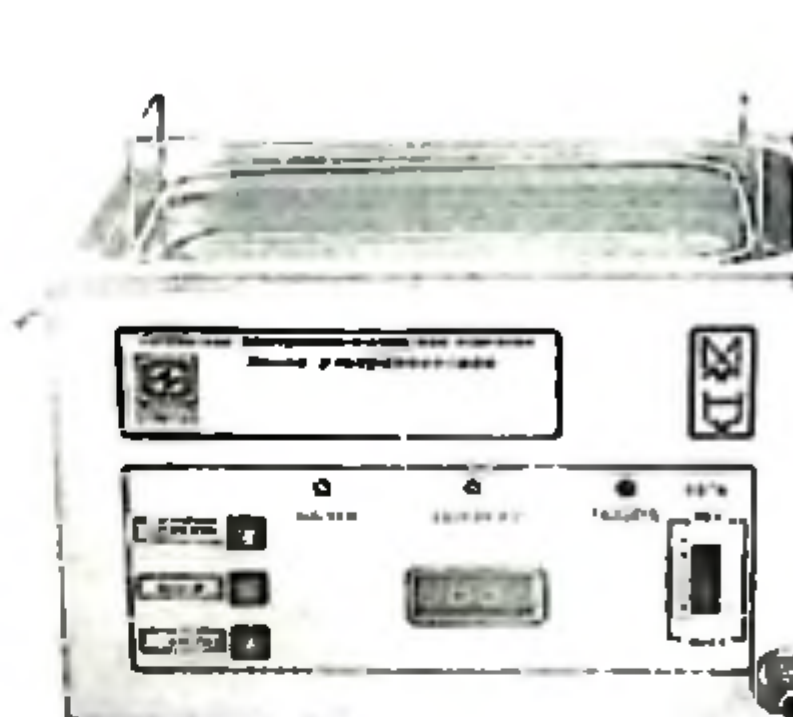
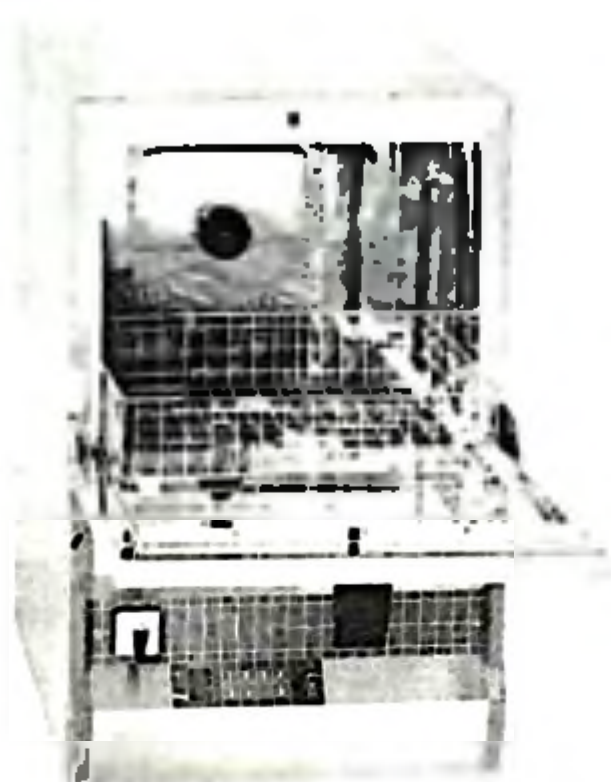


Рис. 3.18. Моечная машина «Deko-25»

Рис. 3.19. Ультразвуковая моечная ванна

В обработке загрязненных изделий небольшого объема эффективны ультразвуковые моечные ванны (рис. 3.19). Кавитация, создаваемая ультразвуковым излучателем, способствует более полному отделению прочных загрязнений.

3.7. СТЕРИЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ТАРЫ И МАТЕРИАЛОВ

Стерилизация (от лат. *sterilis* — бесплодный) — процесс освобождения объектов (ЛС, вспомогательных веществ, оборудования, воздушной среды и др.) от всех видов жизнеспособных микроорганизмов.

Стерилизация является обязательным технологическим этапом производства стерильных ЛС, обеспечивающим их стерильность.

Сложность проблемы стерилизации заключается, с одной стороны, в высокой жизнеспособности спор микроорганизмов, с другой — термоллабильностью многих фармацевтических субстанций и ЛФ (эмульсий, суспензий и др.). Отсюда исходят требования к методам стерилизации: сохранение свойств ЛФ и освобождение их от микроорганизмов.

Уровень обеспечения стерильности — степень гарантии, в которой процесс обеспечивает стерильность всех единиц продукции в серии. Например, УОС 10^6 означает, что в серии из 1 миллиона упаковок одна

может быть нестерильной. Уровень обеспечения стерилизации устанавливается в процессе валидации.

Методы и условия стерилизации

В фармации используются следующие методы стерилизации:

- термическая стерилизация;
- стерилизация фильтрованием;
- стерилизация ультрафиолетовой радиацией;
- химическая стерилизация;
- радиационная стерилизация.

В табл. 3.6 представлены различные методы стерилизации и их сравнительная эффективность для различных объектов.

Таблица 3.6. Сравнительная эффективность методов стерилизации

Метод стерилизации	Используется для стерилизации	Летален для	Валидация
Сухо́й жар: 180 °С 2 ч; 260 °С 45 мин	Стекла, металла, безводных масел, термостойких субстанций	Спор. бактерий грибов, вирусов в результате окисления и порогенизации	<i>Bacillus subtilis</i> споры
Пар и автоклав: 121 °С 20 мин	Термостабильных лекарств, водных растворов т/с ЛС, шпригов, резины, фильтров	Спор. бактерий грибов, вирусов в результате тепловой денатурации	<i>Bacillus stearothermophilis</i> споры
Ультрафиолетовая радиация	Воздуха в чистых помещениях, рабочих поверхностей	Спор. бактерий грибов, вирусов в результате мутаций (тямидные димеры ДНК)	Нет
Ионизирующее излучение кобальт-60, гамма-пучка	Изделий медицинского назначения из пластмасс, офтальмологических мазей, лекарственных порошков	Спор. бактерий грибов, вирусов в результате мутаций	<i>Bacillus pumilus</i> споры
Фильтрация через 0,22 микронный фильтр (целлюлоза ацетат, нейлон, ПВХ, поликарбонат, тефлон)	Водных и неводных растворов термостабильных ЛС	Отделение частиц спор, бактерий грибов, вирусов фильтрацией	<i>Pseudomonas diminuta</i> АКА <i>Brevundimonas diminuta</i> споры
Этиленоксид газ с влажностью 6% в течение 24 ч	Пластмасс, резины, инструмента, игл	Спор. бактерий грибов, вирусов в результате алкилирования молекул	<i>Bacillus subtilis</i> споры

3.7.1. Термическая стерилизация

Стерилизация термическая — технологический процесс умерщвления всех микроорганизмов, включая споры, за счет их разрушения при высокой температуре. Термическую стерилизацию разделяют на два класса:

- 1) воздушная стерилизация;
- 2) стерилизация водяным паром.

А. Воздушная стерилизация

Эффективность воздушной стерилизации зависит от температуры и времени ее проведения. Равномерность прогрева объектов зависит от степени их теплопроводности и правильности расположения внутри стерилизационной камеры для обеспечения свободной циркуляции горячего воздуха. Стерилизуемые объекты должны быть расфасованы в соответствующую тару, плотно укупорены и свободно размещены в стерилизаторах. В связи с тем, что воздух обладает невысокой теплопроводностью, прогрев стерилизуемых объектов происходит довольно медленно, поэтому загрузка должна производиться в ненагретые стерилизаторы или когда температура внутри них не превышает 60 °С.

Воздушная стерилизация осуществляется горячим воздухом в воздушных стерилизаторах при температуре 180–200 °С. В аптеках используют шкаф сушильный стерилизационный марки ШСС-250, стерилизатор сухожаровой СС-200, а также воздушные стерилизаторы ШСС-500, ШСС-1000П, ШСС-500П и ШСС-100П (проходного типа).

Стерилизатор воздушный ГП-320 (рис. 3.20) предназначен для стерилизации изделий медицинского назначения путем воздействия



Рис. 3.20. Стерилизатор воздушный ГП-320

горячим воздухом заданной температуры в течение заданного времени. Стерилизатор состоит из корпуса, теплонагревающих элементов, вентилятора и термореле. Высокий уровень автоматизации, оптимальная принудительная циркуляция горячего воздуха в камере, качественная термоизоляция из базальтового волокна гарантируют устойчивость в работе и безопасность для персонала.

Преимущество воздушной стерилизации — простота технологических операций и обслуживания используемого оборудования. Недостатки — высокая температура и продолжительность стерилизации вследствие низкой теплопроводности воздуха.

Правило 1

Растворы нельзя стерилизовать в воздушных стерилизаторах, так как из-за плохой теплопроводности воздух, имеющий температуру 100–120 °С, не обеспечивает быстрый прогрев растворов до нужной температуры.

Пример 1

Раствор натрия хлорида (объем 200 мл), помещенный в стерилизатор с температурой 120 °С, через 1 ч прогревается всего лишь до 60 °С.

Правило 2

Вязкие жидкости не могут быть надежно простерилизованы паром. Поэтому воздушной стерилизации подлежат масла, вазелин, воск, ланолин. Для надежной стерилизации вещества предварительно расфасовывают по 500 г в стерильные штангалы для мазевых основ (см. табл. 3.6).

Правило 3

Воздушной стерилизации подлежат стеклянные флаконы и бутылки, установленные вниз горлышком на поддоны или в биксы. Изделия из стекла, металла, силиконовой резины, фарфора, установки для стерилизации фильтрованием с фильтрами и приемники фильтрата стерилизуют при 180 °С в течение 60 мин. Мелкие стеклянные и металлические предметы (воронки, пипетки и др.) помещают в стерилизаторы в специальных биксах.

Термостабильные порошки предварительно должны быть упакованы в коробки, конверты или биксы. Предельная масса упаковки не должна превышать 500 г. С целью равномерного прогрева толщина слоя порошков должна быть не более 6–7 см.

Таблица 3.7. Режим воздушной стерилизации термостабильных порошков (натрия хлорида, цинка оксида, талька, глины белой и др.)

Масса образца, г	Температура, °С	Минимальное время стерилизационной выдержки, мин
До 25	180–200	30–10
От 25 до 100	180–200	40–20
От 100 до 200	180–200	60–30

Таблица 3.8. Режим воздушной стерилизации масел, вазелина, ланолина, воска

Масса образца, г	Температура, °С	Минимальное время стерилизационной выдержки, мин
До 100	180–200	30–15
От 100 до 500	180–200	40–20

Таблица 3.9. Воздушный метод стерилизации (сухой горячий воздух)

Наименование объекта	Режим стерилизации		Условия стерилизации	Срок сохранения стерильности
	Температура, °С	Время выдержки, мин		
Стелянная посуда, изделия из стекла, металла, силиконовой резины	180+2 160+2	60+5 210+10	Стерилизации подвергают сухие изделия. Стерилизацию проводят без упаковки в открытых емкостях или в упаковке из бумаги (мешочной непропитанной или влагопрочной)	В упаковке 3 дня. Без упаковки должны быть использованы непосредственно после стерилизации

Примечание. Аптечную посуду после снижения температуры в стерилизаторе до 60–70 °С вынимают и тотчас закрывают стерильными пробками. Контроль воздушной стерилизации осуществляют с помощью индикаторной бумаги (на основе термолиндикаторной краски № 6), которая изменяет цвет при 160 °С, или используют химические термотесты: сахароза, тиочмевина (температура плавления 180 °С), гидрохинон (температура плавления 170 °С).

Б. Стерилизация водяным паром под давлением

Преимущество метода — быстрый и равномерный прогрев всего объема стерилизуемой камеры, так как плотность и теплопроводность пара равны таковым показателям для воды. Поэтому продолжительность и температура стерилизации водяным паром ниже, чем нагретым воздухом.

Паровая стерилизация насыщенным паром проводится в двух режимах:

- при избыточном давлении: $0,11 \pm 0,02$ МПа ($1,11 \pm 0,2$ кгс/см²) — температура 120 ± 2 °С;
- при избыточном давлении: $0,2 \pm 0,02$ МПа ($2,2 \pm 0,2$ кгс/см²) — температура 132 ± 2 °С.

Стерилизацию паром при температуре 132 ± 2 °С рекомендуют для растворов термостабильных лекарственных веществ.

Таблица 3.10. Время стерилизационной выдержки в зависимости от объема раствора

Объем образца, мл	Минимальное время стерилизационной выдержки, мин при 120 °С
До 100	8
От 100 до 500	12
От 500 до 1000	15

Таблица 3.11. Паровой метод (водяной насыщенный пар под давлением)

Наименование объекта	Режим стерилизации			Условия стерилизации	Срок сохранения стерильности
	давление, МПа (кгс/см ²)	температура, °С	время выдержки, мин		
Стеклопосуда, изделия из стекла, текстиля, бумаги	$0,2 \pm 0,02$ ($2,0 \pm 0,2$)	132 ± 2	20 ± 2	Стерилизацию проводят без упаковки, или в стерилизационной коробке, или в мешках из двухслойной бязи, или пергаментной бумаги марки А либо Б, или стеклянных банках, колбах	В упаковке 3 дня
Изделия из коррозионно-стойкого материала	$0,11 \pm 0,02$ ($1,1 \pm 0,2$)	120 ± 3	45 ± 3		
Изделия из резины и латекса, полиэтилен высокой плотности, ПВХ-пластики, фильтры из фторопласта, лавсана			120		
Жиры, масла					

Контроль температурного режима паровой стерилизации осуществляют максимальным термометром со шкалой на 210 °С или термопарой. В качестве химического термотеста используют смесь бензойной кислоты с фуксином (10:1), температура плавления — 121 °С.

Стерилизацию паром под давлением проводят в паровых стерилизаторах различной конструкции (рис. 3.21, 3.22).

По форме паровые стерилизаторы (автоклавы) делятся на цилиндрические (круговые, буква К в обозначении) и прямоугольные (буква П). Цилиндрические могут располагаться горизонтально и вертикально (буква Г и В соответственно).

Пример обозначения стерилизаторов:

- ВК — вертикальный круговой электрический;
- ГП — горизонтальный прямоугольный электрический односторонний;
- ГПД — горизонтальный прямоугольный электрический двусторонний.

Цифры обозначают диаметр стерилизационной камеры. Стерилизатор паровой ВК-75 состоит из 3 цилиндров. Первый (наружный) цилиндр называется кожухом. Он предохраняет паровой котел стерилизатора от возможных механических повреждений, а обслуживающий персонал от ожогов.

Второй (средний) цилиндр — главная часть стерилизатора, называемая водопаровой камерой. Она изготавливается из высококачественной стали и предназначена для получения пара из воды.

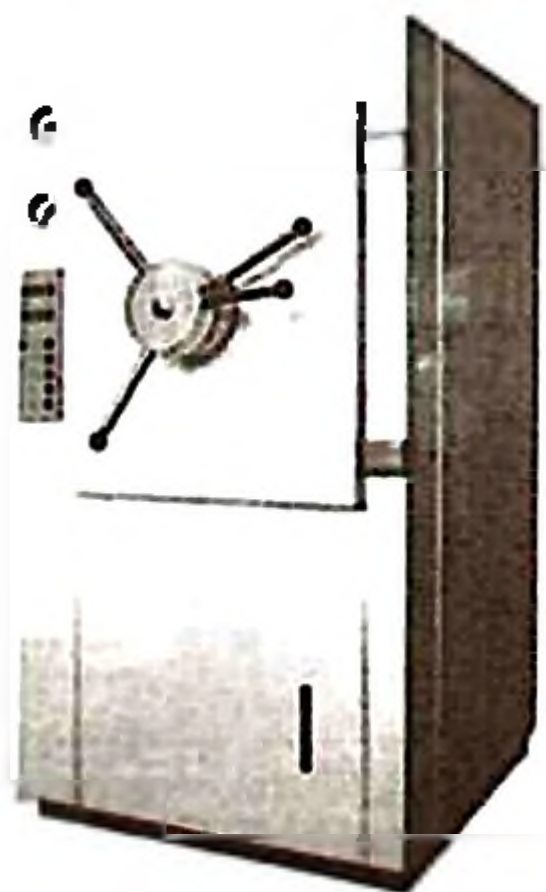


Рис. 3.21. Стерилизатор паровой ГП-400

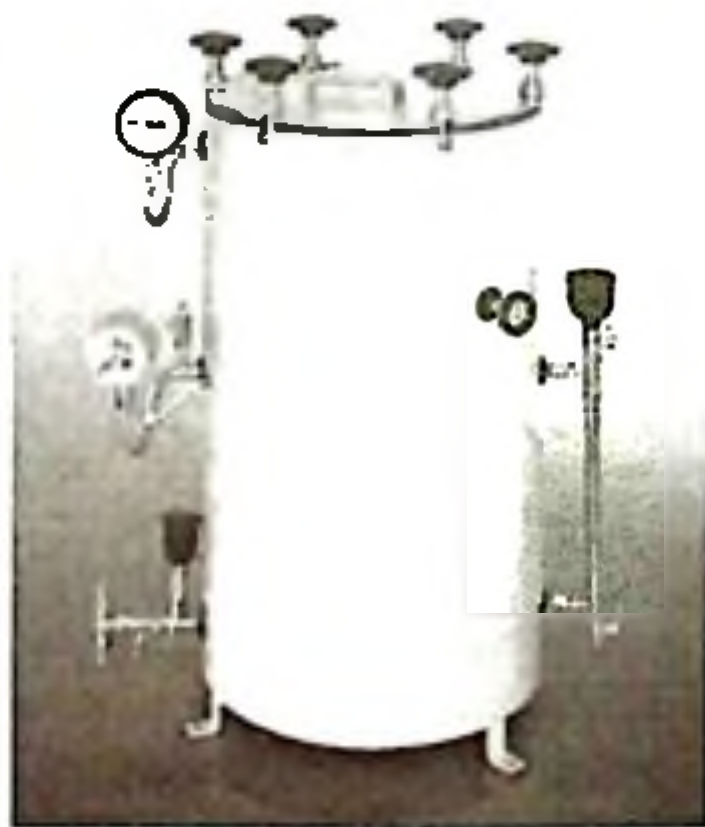


Рис. 3.22. Стерилизатор паровой ВК-75

Третий (внутренний) цилиндр называется стерилизационной камерой. Ее назначение — вмещать стерилизуемый материал. В верхней части стерилизационной камеры расположены отверстия для прохождения в нее пара. Кроме того, они служат сепаратором, отделяя пар от капель воды, чтобы стерилизуемый материал не увлажнялся (пар захватывает частички воды). Крышка с резиновой прокладкой и центральным затвором служит для того, чтобы наглухо закрывать водопаровую камеру. Через эту же крышку загружают стерилизуемый материал. Пар в стерилизационную камеру поступает из водопаровой камеры, имеющей внутри электронагревательный элемент. Водопаровая камера заполняется водой очищенной через воронку. За наполнением следят по водомерному стеклу.

Стерилизаторы снабжены электроконтактным манометром, мановакуумметром, водоструйным эжектором, насосом и предохранительным клапаном. Электроконтактный манометр обеспечивает автоматическое поддержание заданного давления.

Мановакуумметр служит для контроля давления в стерилизационной камере. С помощью водоструйного эжектора достигаются быстрый отсос пара после каждой стерилизации, создание вакуума в стерилизационной камере и сушка стерилизуемых материалов, что особенно важно при стерилизации бумаги, ваты и др. Предохранительный клапан служит для предохранения стерилизатора от чрезмерного повышения давления пара в нем.

Наиболее удобны настольные паровые стерилизаторы (рис. 3.23), в которых автоматически поддерживаются заданное давление и температура, а также предусмотрена возможность просушивания вспомогательного материала после стерилизации (вата, фильтровальная бумага, марля и т.п.). Для удаления воздуха из камеры, быстрой сушки материала после стерилизации имеется встроенный вакуум-насос.

Стерилизатор имеет жидкокристаллический дисплей с сенсорной клавиатурой, позволяющий выбирать различные программы:

- три стерилизационные программы для запакованного и открытого инструментария при 134 °С;
- две стерилизационных программы для запакованного и открытого инструментария при 121 °С;
- программу с настраиваемыми параметрами;
- быстрый цикл (134 °С × 4 мин, общее время — 14 мин).

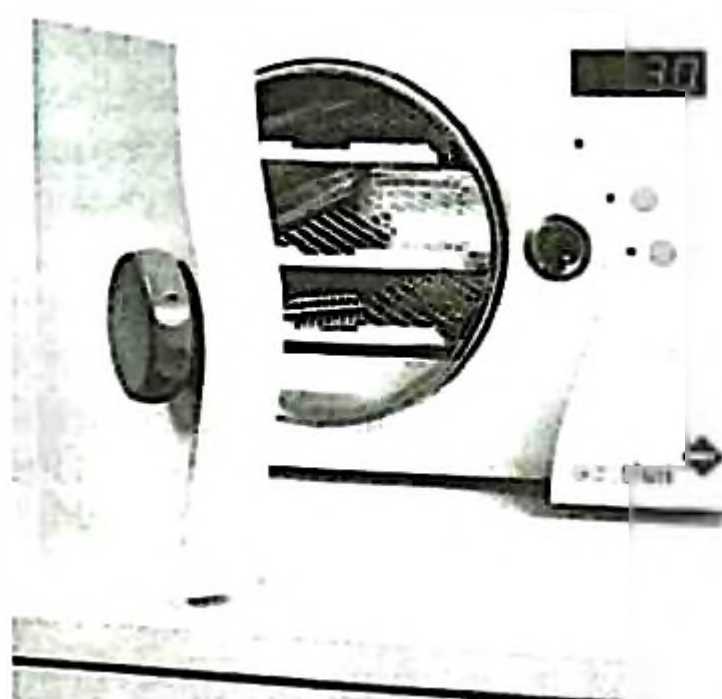


Рис. 3.23. Полуавтоматический стерилизатор паровой

В. Контроль эффективности термических методов стерилизации

Контроль эффективности термических методов стерилизации осуществляют с помощью:

- контрольно-измерительных приборов (термопары, термометры, манометры);
- химических и биологических тестов.

В качестве химического теста используют вещества, изменяющие свой цвет или физическое состояние при определенных параметрах стерилизации: это бензойная кислота (температура плавления 122–124,5 °С), сахара (180 °С), динитрофенилгидразин (195 °С), расфасованные в ампулы из нейтрального стекла.

В настоящее время наиболее широко применяются индикаторные полоски. Их размещают в середине упаковки или контейнера с инструментом (материалом). Контролируют проникновение стерильанта и достижение в упаковке достаточной экспозиции действующих факторов стерилизации. При достижении заданных режимов стерилизации полоски изменяют цвет красителя с белого на черный, который сравнивается с эталонной шкалой. Для документализации полоски наклеивают в журнал стерилизации.

Секторный индикатор дает возможность диагностировать отклонения от необходимого режима в работе стерилизационного оборудования, последовательно реагируя на все критические параметры цикла (температура, продолжительность).

Бактериологический контроль качества стерилизации осуществляют с помощью стерилизации объекта, обсемененного тест-микроорганизмами (культуры спорообразующих микроорганизмов типа *Bacillus subtilis*, *Bacillus mesentericus*, *Bacillus stearothermophilus* и др.), нанесенные на стерилизуемый материал (рис. 3.24). Уникальность биологических индикаторов — в подтверждении реального факта гибели микробных спор в камере стерилизатора. Индикаторы представляют собой пластиковые флаконы, которые содержат легко ломающуюся стеклянную запаянную ампулу с питательной средой и полоску с дозированным количеством спор тест-культуры. После стерилизации индикаторы устанавливают в термостат и по окончании 48 ч просматривают на отсутствие роста микроорганизмов.

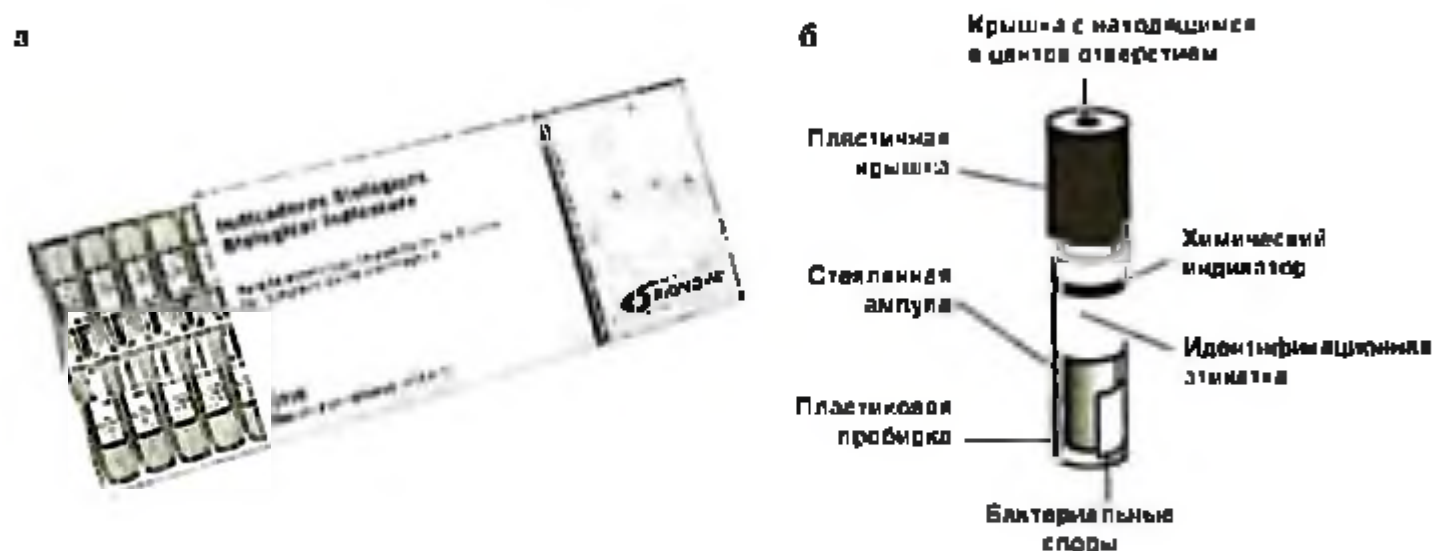


Рис. 3.24. Биоиндикаторы паровой стерилизации: а — внешний вид; б — устройство

3.7.2. Стерилизация фильтрованием

Микробные клетки и споры можно рассматривать как нерастворимые образования с очень малым (1–2 мкм) размером частиц. Подобно другим включениям они могут быть отделены от жидкости фильтрованием сквозь мелкопористые фильтры. Этот метод стерилизации включен в ГФ для стерилизации термолабильных растворов. Такими фильтрами могут быть перегородки из неглазурованного фарфора (керамики), асбеста, стекла, пленок, пропитанных коллодием, и другого пористого материала.

По конструкции стерилизующие фильтры подразделяют на 2 вида:

- глубинные (погружаемые в среду);
- мембранные.

Глубинные фильтры редко используются для стерилизации. Они построены из беспорядочно ориентированных волокон или частиц (например, стекловолокно, фарфор, асбест), спрессованных с целью создания длинных извилистых каналов. Микроорганизмы или частицы застревают в объеме фильтрующего материала. Стерилизующие глубинные фильтры изготавливают из пористого стекла (фильтры Шотта), керамики (свечи Шамберлена), фарфора (фильтры Беркефельда), полимеров (лавсан, капрон, фторопласт).

Для предварительной фильтрации, которая необходима для очистки растворов от крупных механических частиц, применяют бумажно-асбестовые фильтры в виде пластин. В качестве фильтродержателя используют фильтр Сальникова, который представляет собой металлическую раму, зажатую между двумя сферическими дисками.

Микрофильтрация (МФ) — технологический процесс разделения систем «жидкость — твердые частицы» через мембранный фильтр с целью получения фильтрата, очищенного от коллоидных или взвешенных микрочастиц размером 0,05–10 мкм, а также микроорганизмов.

В фармацевтической промышленности мембранная микрофильтрация является неотъемлемым этапом технологий переработки на стадиях осветления и стерилизации жидких ЛФ.

Мембранные микрофильтры широко применяют в процессах получения стерильной воды, офтальмологических растворов, диагностических реагентов, инфузионных и инъекционных форм, антибиотиков, культуральных сред, препаратов крови, биологических жидкостей.

Мембранные фильтры — тонкие (100–210 мкм) микропористые пластинки, изготовленные из различных пластмасс, характеризующиеся строго постоянным размером пор и ситовым механизмом задержания микроорганизмов.

Промышленность выпускает фильтры со стандартными порами от 0,11 до 10 мк. Мембранные фильтры с размером пор 0,22 мк или меньше используются для стерилизации.



Рис. 3.25. Плоскопластинчатый мембранный фильтр

В зависимости от площади фильтрующей поверхности мембранные фильтры разделяют на два класса: плоские пластины (рис. 3.25) и фильтроэлементы, изготовленные из мембран, свернутых в гофрированную поверхность. Обычно фильтроэлементы запаивают в фильтрующие блоки (свечи).

Полимерные микропористые мембраны являются тонкими до 210 мкм полимерными пленками, имеющими на микроскопическом уровне вид капиллярного, сетчатого или губчатого каркаса, отдельные элементы которого представляют собой неразрывное целое, а порами являются просветы между звеньями этого высокопористого каркаса (рис. 3.26). Исключения составляют ядерные (трековые) мембраны, полученные путем облучения тонких (10–20 мкм) полимерных пленок частицами высокой энергии и их последующей физико-химической обработкой.

Полимерные мембранные фильтры имеют разброс размеров пор в гораздо более узком интервале, чем глубинные, что позволяет достигать требуемой эффективности разделения, в том числе частиц размерами, аналогичными размерам бактерий (<0.2 мкм). Другим важным достоинством мембранных фильтров является возможность многократного использования неразрушающего метода контроля их качества.

Уровень фильтрации определяют как величину логарифма снижения микробной загрязненности. Например, если при фильтрации через мембранный фильтр 0,22 мкм задерживается 10^7 микроорганизмов, то ВЛС составляет не менее 7.

Для стерилизующей фильтрации малых объемов растворов используются специальные насадки-фильтродержатели. Подключив насадку к вакуум-насосу и к стерильному флакону получают стерильный раствор требуемого состава. Операцию проводят в условиях ламинарного бокса (рис. 3.27).

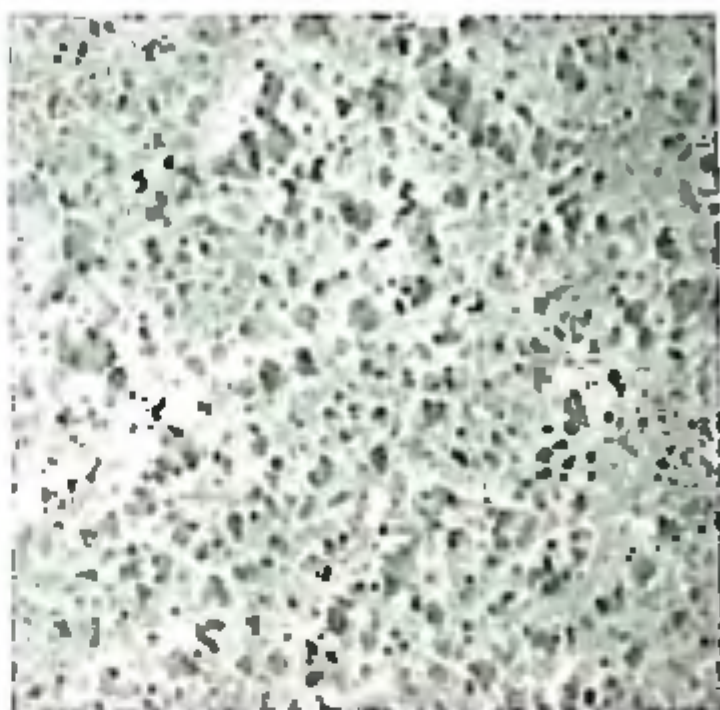


Рис. 3.26. Стерилизующая мембрана (ув. $\times 1000$)



Рис. 3.27. Насадка на бутылку для стерилизации растворов

Для фильтрации больших объемов жидкостей используются фильтроэлементы (рис. 3.28) с различной поверхностью фильтрации.

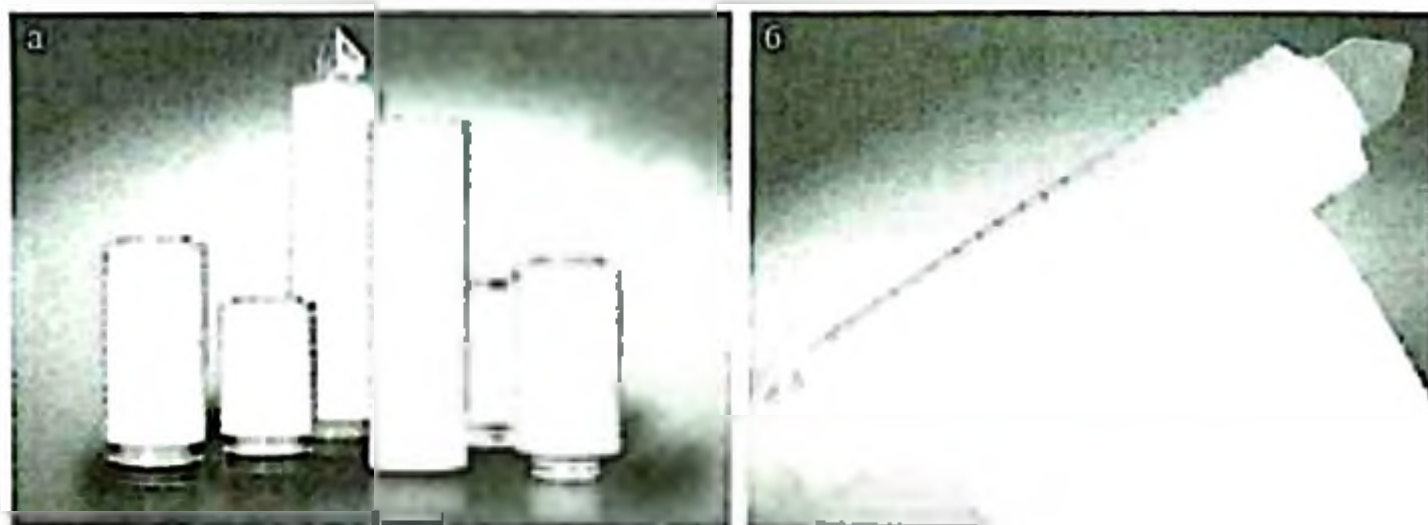


Рис. 3.28. Фильтроэлементы: а — внешний вид, б — укладка мембраны (разобрано)

Фильтроэлементы имеют общепринятую в мировой практике конструкцию в виде цилиндра, состоящего из фильтрующего пакета, содержащего гофрированную мембрану в один или два слоя, расположенную между двумя слоями нетканого полипропиленового или лавсанового полотна. Укладка мембраны М-образным профилем (рис. 3.29) исключает эффект «мертвой» площади, недоступной для потока.

Прочностные характеристики, химическая стойкость мембраны и ее смачиваемость определяется именно свойствами материала, из которого она изготовлена. Основными современными материалами для изготовления стерилизующих мембран являются: нейлон, фторопласт, полисульфон, эфиры целлюлозы. Каждый из них имеет свои преимущества. По химической стойкости материалами-лидерами являются фторопласт, а также нейлон и полисульфон. Мембраны из эфиров целлюлозы менее прочны и нестойки к промывкам таким

доступным, дешевым и эффективным регенерирующим средством, как раствор щелочи.

Наилучшие результаты прочности показывают патроны, собранные по технологии термопластической сварки, а ни в коем случае не склеива-



Рис. 3.29. Принцип укладки материала мембраны

ния. Фильтропатрон скреплен по краям термосваркой, помещен между двумя перфорированными опорными корпусами из полипропилена и герметизирован по торцам расплавом полипропилена. Фильтропакет должен выдерживать гарантированно минимум 10-кратную стерилизацию в автоклаве, а еще лучше — текучим паром.

3.7.3. Стерилизация ультрафиолетовой радиацией

Стерилизация ультрафиолетовой радиацией применяется для обеззараживания воздуха, воды и предметов помещения. Ультрафиолетовая радиация — невидимая коротковолновая часть солнечного света с длиной волны меньше 300 нм. Предполагают, что она вызывает фотохимическое нарушение ферментных систем микробной клетки, действует на ее протоплазму с образованием ядовитых органических пероксидов, а также приводит к фотолимеризации тиаминов. Наибольшей стерилизующей способностью обладают лучи с длиной волны 254–257 нм. В качестве источников ультрафиолетовой радиации в аптеках применяют специальные лампы БУВ (бактерицидная ультрафиолетовая) — БУВ-21, БУВ-30, БУВ-60 и др. (цифра обозначает мощность в ваттах). В фармации применяют прямые и рециркуляционные воздухоочистители, которые обеспечивают быструю и эффективную очистку воздуха за счет механической фильтрации его через фильтр из ультратонких волокон и обеззараживания ультрафиолетовой радиацией.

Ультрафиолетовое облучение также проводится в передаточных шлюзах, в которых сырье и материалы передаются в ассистентскую-асептическую.

3.7.4. Радиационная стерилизация

Принцип стерилизующего эффекта этих излучений основан на способности вызывать такие изменения в живых клетках при определенных дозах поглощенной энергии, которые неизбежно приводят их к гибели за счет нарушения метаболических процессов. Чувствительность микроорганизмов к ионизирующему излучению зависит от многих факторов: наличия влаги, температуры и др.

Радиоактивная стерилизация является высокоэффективной для крупных производств.

В фармакопее установлен следующий режим стерилизации — от 10 до 50 кГр для ЛС в первичной упаковке.

Для ЛС растительного происхождения — ионизирующим излучением в дозе 1,5–2,5 мрад долгоживущими изотопами ^{60}Co и ^{137}Cs ; для оборудования — изделий медицинского назначения в дозах в зависимости от бионагрузки [ГОСТ ISO 11137-2-2011. Стерилизация медицинской продукции. Радиационная стерилизация. Часть 2. Установление стерилизующей дозы].

3.7.5. Химическая стерилизация

В фармации применяется два метода химической стерилизации: растворами и газами (рис. 3.30).

А. Химический метод стерилизации растворами

Химическую стерилизацию проводят растворами антисептиков (водорода пероксида и надкислоты). Эффективность стерилизации растворами антисептиков зависит от концентрации активно действующего вещества, времени стерилизации и температуры стерилизующего раствора.

При стерилизации 6% раствором водорода пероксида температура стерилизующего раствора должна быть не менее 18 °С, время стерили-

зации — 6 ч; при температуре 50 °С — 3 ч.

При стерилизации 1% раствором дезоксона-1 (по надукусной кислоте) температура стерилизующего раствора должна быть не менее 18 °С, время стерилизации — 45 мин.

Химическую стерилизацию растворами антисептиков проводят в закрытых емкостях из стекла, пластмассы или емкостях, покрытых неповрежденной эмалью, при полном погружении изделия в раствор на время стерилизации. После этого изделие промывают стерильной водой в асептических условиях.



Рис. 3.30. Химический стерилизатор

Метод стерилизации растворами антисептиков применяют для изделий из полимерных материалов, резины, стекла, коррозионно-стойких металлов.

Б. Химический метод стерилизации газами

Химический метод стерилизации газами применяется для стерилизации изделий медицинской техники, зубных боров и инструмента. Для стерилизации газами используют: оксиды этилена и пропилена, оксиды пропиллактона, полиэтиленоксиды (ПЭО), смесь этиленоксида с углерода диоксидом или метилом бромистым и др.

В фармакопее установлены два режима газовой стерилизации:

- оксид этилена 1200 мг/дм^3 , температура не менее 18°C , относительная влажность 80%, 16 ч (портативный аппарат);
- смесь оксида этилена и бромистого метила (1:2,5):
 - а) доза 2000 мг/дм^3 , температура 55°C , влажность 80%, выдержка 4 ч;
 - б) доза 2000 мг/дм^3 , температура 18°C , влажность 80%, выдержка 16 ч.

Химический стерилизатор позволяет стерилизовать любые изделия, чувствительные к высокой температуре: пластики, имплантаты, медицинскую оптику, включая эндоскопическую аппаратуру, дорогостоящий инструментарий. Стерилизуемые изделия упаковывают в пакеты из полиэтиленовой пленки толщиной 0,06–0,20 мм или пергаментной бумаги.

Современные химические стерилизаторы характеризуются следующими техническими особенностями:

- наличие видеозэкрана с показом статуса цикла;
- одноразовые дозированные картриджи, которые прокалываются внутри камеры с отрицательным давлением только при достижении должных условий в камере;
- в процессе стерилизации осуществляется постоянный контроль относительной влажности в стерилизационной камере в подготовительную фазу, непрерывный контроль температуры с допустимым отклонением $+3^\circ\text{C}$ для выбранного цикла и автоматическим отключением при отклонении температуры на 4°C от заданного режима;
- программируемые коды доступа позволяют контролировать и отслеживать работу оператора;
- встроенный аэратор включается автоматически по завершении стерилизации и удаляет стерилизующий агент.

Контрольные вопросы

1. Что такое стерилизация, и в чем ее отличие от дезинфекции?
2. Какие методы используются для дезинфекции объектов и стерилизации растворов?
3. Почему вязкие жидкости стерилизуют сухожаровым методом, а растворы в паровых стерилизаторах?
4. Какие температурные режимы стерилизации воздухом и паром одобрены ГФ?
5. Какова эффективность стерилизации газами и радиацией. Какие преимущества и недостатки в сравнении со стерилизацией паром?
6. Как стерилизуют термолабильные вещества?

Ситуационные задачи

1. Приведите пример диалога с инспектором Росздравнадзора о системе качества, имеющейся в аптеке, по соблюдению правил обеспечения стерильности изготавливаемых препаратов и перечислите все контрольные точки контроля стерильности.
2. Поставьте перед автоклавщиком задачу простерилизовать 10 флаконов 0,9 раствора натрия хлорида с указанием правил всех операций, начиная от установки флаконов в автоклав, заканчивая режимом охлаждения и записей в журнале.
3. Подготовьте диалог с заведующей аптекой ЛПУ об экономической целесообразности приобретения модульного стерильного блока 15 м² и комплекта оборудования для изготовления до 5000 флаконов инфузионных растворов в месяц.

Тесты к главе 3

Выберите все правильные ответы.

1. Условия и комплекс мероприятий, направленных на предотвращение микробного и другого загрязнения при получении стерильной продукции на всех этапах технологического процесса, — это:
 - а) асептика;
 - б) дезинфекция;
 - с) стерилизация;
 - д) контаминация.
2. Процесс умерщвления на изделии, в изделии или на поверхности патогенных видов микроорганизмов называется:
 - а) дезинфекция;
 - б) стерилизация;

- с) асептика;
 - д) контаминация микроорганизмами.
3. Процесс умерщвления на изделиях, в изделиях или удаления из объекта микроорганизмов всех видов, находящихся на всех стадиях развития, включая споры, называется:
- а) стерилизация;
 - б) дезинфекция;
 - с) асептика;
 - д) контаминация микроорганизмами.
4. Первичное загрязнение, внесенное воздушным потоком; вторичное — в результате несоблюдения требований асептики — называется:
- а) дезинфекция;
 - б) контаминация микроорганизмами;
 - с) стерилизация;
 - д) асептика.
5. Территория аптеки, специально сконструированная, оборудованная и используемая таким образом, чтобы снизить проникновение, образование и задержку в ней микробиологических и других загрязнений, называется:
- а) ассистентской комнатой;
 - б) моечной комнатой;
 - с) асептическим блоком;
 - д) воздушным шлюзом.
6. Установленное в замкнутом пространстве устройство, предотвращающее проникновение механических частиц или микроорганизмов, или замкнутое пространство между помещениями различной чистоты, отделенное от них дверьми, называется:
- а) ассистентской комнатой;
 - б) асептическим блоком;
 - с) моечной комнатой;
 - д) воздушным шлюзом.
7. «Чистая зона» — это:
- а) локальная пространственная конструкция внутри «чистого помещения», построенная и используемая таким образом, чтобы свести к минимуму поступление частиц внутрь нее;
 - б) огороженная зона внутри вспомогательного производства;
 - с) огороженная защитная зона вокруг предприятия;
 - д) локальная зона на складе.

8. Перепад давления между помещениями разного класса чистоты создается для:
 - a) создания комфорта персоналу;
 - b) снижения риска контаминации производимого продукта;
 - c) облегчения проведения технологических операций;
 - d) автоматического закрытия дверей в чистое помещение.
9. Условия при применении радиационной стерилизации:
 - a) ионизирующим излучением в дозе 1,5–2,5 мрад долгоживущими изотопами ^{60}Co 27, ^{137}Cs 55, для ЛС растительного происхождения и др.;
 - b) γ -лучами в низких дозах для ЛС в первичной упаковке;
 - c) изотопами ^{60}Co 27, ^{137}Cs 55 для вспомогательных веществ и упаковки;
 - d) ионизирующим излучением в дозе 1,5–2,5 мрад при нагревании продуктов до температуры не выше 60 °С.
10. Все стадии изготовления препаратов для инъекций и инфузий регистрируются в:
 - a) лабораторном и фасовочном журнале;
 - b) журнале регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления лекарственных препаратов для инъекций и инфузий;
 - c) журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутриаптечной заготовки, концентрированных растворов, тритураций, Этилового спирта* и фасовки ЛС;
 - d) журнале регистрации режимов стерилизации исходных ЛС, изготовленных лекарственных препаратов, вспомогательных материалов, посуды и прочих материалов.
11. Воздух производственных помещений аптечных учреждений обеззараживают:
 - a) обработкой помещений моющими средствами;
 - b) радиационной стерилизацией;
 - c) ультрафиолетовым облучением;
 - d) приточно-вытяжной вентиляцией.
12. «Чистые» помещения класса А используются для:
 - a) анализа продукции;
 - b) санитарной обработки персонала;
 - c) стерилизации продукции;
 - d) наполнения ампул инъекционными растворами.

13. ГФ допускает применение следующих методов стерилизации ЛС:
- а) микрофильтрацией, паром при 100 °С, хлором;
 - б) ультрафиолетовым облучением, горячим воздухом, автоклавированием;
 - с) инфракрасным облучением, паром под давлением, ионами серебра;
 - д) насыщенным водяным паром под давлением, горячим воздухом, фильтрованием, ионизирующим облучением.
14. Ультрафиолетом осуществляют стерилизацию:
- а) производственных помещений;
 - б) растворов метенамина (Гексаметилентетрамина*);
 - с) стерильных порошков;
 - д) веществ, устойчивых к воздействию γ -излучения.
15. Условия при применении стерилизации фильтрованием:
- а) через нутч-фильтры с размером пор 1,0 мкм, затем — не более 0,45 мкм для термолабильных ЛФ;
 - б) через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм, затем — не более 0,22 мкм для термолабильных веществ;
 - с) через друк-фильтры с размером пор не менее 1,0 мкм для чистых растворителей;
 - д) через патронные фильтры для растворов для инъекций.
16. Инъекционные и инфузионные растворы ЛС, требующих защиты от воздействия повышенной температуры, после изготовления:
- а) стерилизуются в автоклаве при 100 °С в течение 8 мин;
 - б) не подлежат стерилизации, так как являются растворами термолабильных ЛС;
 - с) стерилизуются фильтрованием в ламинарном потоке воздуха с помощью мембранных фильтров с размером пор не более 0,35 мкм;
 - д) стерилизуются фильтрованием в ламинарном потоке воздуха с помощью мембранных фильтров с размером пор не более 0,22 мкм.
17. Основу для глазных мазей стерилизуют в воздушном стерилизаторе при температуре:
- а) 180 °С;
 - б) 150 °С;
 - с) 120 °С;
 - д) 100 °С.

18. Термостабильные порошкообразные субстанции стерилизуют:
- а) текучепаровым методом;
 - б) насыщенным водяным паром;
 - с) горячим воздухом;
 - д) ультрафиолетовым облучением.
19. Воздушным методом стерилизуют:
- а) растворы для инъекций и инфузий;
 - б) основы для глазных мазей;
 - с) глазные капли;
 - д) глазные мази.
20. Для стерилизации инъекционных растворов применяют стерилизацию:
- а) паром под давлением;
 - б) сухим горячим воздухом;
 - с) химическую;
 - д) радиационную.
21. Продолжительность стерилизации 100 мл термостабильного раствора для инъекций составляет _____ мин:
- а) 8;
 - б) 12;
 - с) 15;
 - д) 30.
22. Инъекционный раствор объемом 250 мл стерилизуют при температуре 120 °С и избыточном давлении 0,11 МПа в течение:
- а) 5 мин;
 - б) 8 мин;
 - с) 12 мин;
 - д) 15 мин.
23. Химическая стерилизация растворами применяется при стерилизации:
- а) фильтровальной бумаги;
 - б) пергамента;
 - с) ваты;
 - д) полимерных материалов.
24. После газовой стерилизации объектов необходимо:
- а) выдержать в вентилируемом помещении определенный промежуток времени;
 - б) промыть объекты водой очищенной;
 - с) использовать объект по назначению без дополнительных манипуляций;

- d) поместить в полиэтиленовую пленку до использования объекта по назначению.
25. Мембранные фильтры:
- a) характеризуются ситовым механизмом задержания микроорганизмов;
 - b) не требуют периодической чистки;
 - c) характеризуются пассивным осуществлением фильтрации;
 - d) изготавливают из волокнистых материалов.
26. Методами определения стерильности являются:
- a) прямой посев на питательную среду, метод мембранной фильтрации;
 - b) диализ через полупроницаемую мембрану с последующим посевом в чашках Петри;
 - c) на кроликах, ультрафильтрацией;
 - d) инкубационный в течение 2 нед.
27. ЛАЛ-тест инфузионных растворов проводят для контроля:
- a) стерильности;
 - b) стабильности;
 - c) апирогенности;
 - d) осмолярности.
28. Простерилизованный вспомогательный материал (вата, марля, пергаментные прокладки) до вскрытия биксов хранят в аптеке:
- a) 12 ч;
 - b) 24 ч;
 - c) 48 ч;
 - d) 72 ч.
29. Срок хранения воды для инъекций в аптеке составляет:
- a) 12 ч;
 - b) 48 ч;
 - c) 24 ч;
 - d) 72 ч.
30. Воду для инъекций хранят:
- a) в закрытых емкостях при температуре от 5 до 10 °С или от 80 до 95 °С;
 - b) при температуре от 5 до 95 °С;
 - c) в закрытых емкостях, защищающих ее от попадания механических включений и микроорганизмов не более 72 ч;
 - d) в емкостях, не изменяющих свойств воды, при температуре от 5 до 95 °С.

31. Перепланировка помещений аптеки может проводиться только по согласованию с местными органами:
- а) санэпиднадзора;
 - б) организации, выдавшей лицензию на фармацевтическую деятельность;
 - в) местного самоуправления;
 - г) проектной организацией.
32. Санитарная одежда предназначена для защиты:
- а) медикаментов, материалов и готовой продукции от дополнительных загрязнений, выделяемых персоналом;
 - б) персонала от вредного влияния лекарственных веществ или продуктов их переработки, а также вредных производственных выбросов;
 - в) медикаментов от вредных производственных выбросов;
 - г) воздушной среды от дополнительных загрязнений, выделяемых персоналом.
33. Комплект технологической одежды для асептического блока предназначен для защиты:
- а) воздушной среды;
 - б) вспомогательных веществ и материалов;
 - в) готовой продукции;
 - г) персонала.
34. Асептический блок — территория аптеки, специально выделенная, оборудованная и используемая для:
- а) умерщвления микроорганизмов;
 - б) снижения проникновения, образования, задержки в ней микробиологических и других загрязнений;
 - в) изготовления стерильных ЛФ;
 - г) размещения оборудования для поддержания стерильных условий.
35. Очистка приспособлений для чистки обуви должна проводиться:
- а) 1 раз в смену;
 - б) не реже 1 раза в день;
 - в) 5 раз в день;
 - г) 1 раз в месяц.
36. В помещении аптек использование гипсокартонных полых перегородок:
- а) допускается;
 - б) не допускается;

- с) допускается с согласованием проектной организации;
 - д) разрешается только по решению органов санэпиднадзора.
37. Места примыкания стен к потолку и полу должны иметь:
- а) углубления;
 - б) выступы;
 - с) карнизы;
 - д) скругления.
38. Полы производственных помещений покрываются:
- а) глазурованными керамическими плитками;
 - б) неглазурованными керамическими плитками;
 - с) паркетом;
 - д) ламинатом.
39. Оборудование, используемое в аптеках, должно:
- а) быть зарегистрировано в Минздраве России;
 - б) быть разрешено к применению в установленном порядке;
 - с) соответствовать эргономическим требованиям;
 - д) иметь сертификат соответствия.
40. В моечной комнате находятся раковины (ванны) для мытья посуды, предназначенной для приготовления:
- а) инъекционных растворов и глазных капель;
 - б) внутренних ЛФ;
 - с) наружных ЛФ;
 - д) стирки санитарной одежды.
41. В шлюзе стерильного блока не должны быть предусмотрены:
- а) скамья для переобувания с ячейками для спецобуви;
 - б) шкаф для халата и биксов с комплектами стерильной одежды;
 - с) раковина (кран с локтевым приводом), воздушная электросушилка и зеркало;
 - д) полотенце.
42. В ассистентской-асептической подводка воды и канализации:
- а) не допускается;
 - б) допускается при условии обеспечения доступности для обработки;
 - с) допускается при отсутствии выступов и труднодоступных мест;
 - д) разрешается только по согласованию с органами по надзору.
43. Движение воздушных потоков должно быть направлено:
- а) в асептический блок;
 - б) из асептического блока с преобладанием притока над вытяжкой;
 - с) из асептического блока с преобладанием вытяжки над притоком;
 - д) в асептический блок с преобладанием вытяжки над притоком.

44. Количество и мощность бактерицидных ламп подбирают из расчета не менее 2–2,5 Вт мощности на один:
- а) м² помещения
 - б) м³ объема помещения;
 - в) м³ приточного воздуха;
 - г) одной единицы работающего персонала.
45. Перед началом работы необходимо:
- а) провести сухую уборку помещений;
 - б) провести влажную уборку;
 - в) провести проветривание помещений;
 - г) убрать неиспользуемые материалы и оборудование.
46. Генеральная уборка производственных помещений должна проводиться не реже 1 раза в:
- а) день;
 - б) неделю;
 - в) 10 дней;
 - г) месяц.
47. Смена санитарной одежды должна производиться не реже:
- а) 1 раза в неделю;
 - б) 2 раз в неделю;
 - в) 1 раза в 2 нед;
 - г) 1 раза в месяц.
48. Трубопроводы из полимерных материалов и стекла можно стерилизовать:
- а) 3% раствором формальдегида в течение 3 ч;
 - б) 6% раствором водорода пероксида в течение 6 ч;
 - в) раствором калия перманганата в серной кислоте;
 - г) паром при давлении не менее 2 атм.
49. Для очистки от пирогенных веществ стеклянные трубки и сосуды обрабатывают:
- а) 3% раствором формальдегида в течение 3 ч;
 - б) 6% раствором водорода пероксида в течение 6 ч;
 - в) раствором калия перманганата в серной кислоте в течение 25–30 мин;
 - г) паром при давлении не менее 2 атм.
50. В начале и в конце каждой смены весы, шпатели, ножницы и другой мелкий аптечный инвентарь:
- а) протирают 3% раствором водорода пероксида;
 - б) спиртоэфирной смесью;

- с) ватой очищенной;
 - д) 40% спиртом.
51. Горловину и пробку штангласа, а также ручные весы вытирают салфеткой из марли:
- а) после каждого отмеривания или отвешивания ЛС;
 - б) перед работой;
 - с) после работы;
 - д) в санитарный день.
52. Горловину и пробку штангласа протирают салфеткой из марли, смоченной:
- а) 3% раствором водорода пероксида;
 - б) спирто-эфирной смесью;
 - с) ватой очищенной;
 - д) сухой.
53. Используемые для работы бумажные и вошенные капсулы, шпатели, пилки, резинки обхваточные и другие хранят:
- а) в биксах;
 - б) в ящиках фасовочного стола;
 - с) в конвертах;
 - д) на поверхности ассистентского стола.
54. Объектами микробиологического контроля в аптеках не являются:
- а) исходные, промежуточные, готовые продукты;
 - б) вспомогательные вещества и материалы;
 - с) руки и санитарная одежда персонала, воздушная среда;
 - д) уборочный инвентарь.
55. Открытые бактерицидные лампы не применяются:
- а) в присутствии людей;
 - б) в отсутствие людей;
 - с) в перерывах между работой;
 - д) ночью или в специально отведенное время — до начала работы на 1–2 ч.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a	a	a	b	c	d	a	b	a	b
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
c	d	d	a	b	d	a	c	a	a
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
b	c	d	a	a	a	c	d	c	a
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
b	a	c	b	b	b	d	b	a	d
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
d	a	b	b	b	d	b	b	c	a
51	52	53	54	55					
a	d	b	d	a					

Глава 4

БИОФАРМАЦИЯ — ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Исследование биоэквивалентности лекарственного препарата — вид клинического исследования лекарственного препарата, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, количества лекарственного препарата, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенных ЛФ и дозировке, соответствующих форме и дозировке референтного лекарственного препарата.

Терапевтическая эквивалентность — достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению.

Биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог) — биологический лекарственный препарат, схожий по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же ЛФ и имеющий идентичный способ введения.

С точки зрения фундаментальной фармакологии основной задачей технологии ЛФ является создание препарата, отличающегося максимальной эффективностью, безопасностью и стабильностью. Чтобы оказывать биологическую активность, лекарственное вещество должно найти путь к биологической цели. Чаще всего биологической целью служит фермент или рецептор на поверхности клетки.

Кроме того, фармакологически активное вещество должно присутствовать в клетке-мишени в достаточно высокой концентрации, чтобы произвести желательное действие, но концентрация не должна быть выше той, при которой наблюдаются побочные эффекты. Чаще всего связывание лекарственных веществ с целевыми

макромоллекулами определяется концентрацией препарата в плазме и описывается уравнением кинетики ферментативной реакции Михаэлиса—Ментен.

Если учесть, что цель технологии ЛФ — создание препаратов, обеспечивающих оптимальную концентрацию вещества в течение оптимального времени в плазме того органа, лечение которого проводится, то биофармация является составной частью технологии ЛФ, которая занимается изучением и проектированием ЛФ, в соответствии с ограничениями и требованиями биологии, биохимии и фармакологии. В частности, взаимодействия между биологическими факторами и физико-химическими свойствами ЛС и препаратов их содержащих, которые определяют степень высвобождения и степень поглощения препарата. Таким образом, биофармация — наука о влиянии фармацевтических факторов на терапевтическую эффективность, безопасность и качество ЛС.

Наука, изучающая всасывание, распределение, метаболизм, выделение ЛС, называется фармакинетикой. Только с помощью фармакокинетических исследований определяется биодоступность ЛС.

Как упоминалось выше, существует два класса лекарственных препаратов по месту их нанесения или употребления.

1. Энтеральные (растворы, суспензии, сиропы, эмульсии, гели, порошки, гранулы, капсулы, таблетки).
2. Парентеральные, в том числе:
 - 2.1. Инъекции (растворы, суспензии, эмульсии), в том числе: подкожные, внутримышечные, внутривенные.
 - 2.2. Ректальные: суппозитории, мази, кремы, порошки, растворы.
 - 2.3. Наружные: мази, кремы, пасты, лосьоны, гели, растворы, аэрозоли.
 - 2.4. Дыхательные: аэрозоли (растворы, суспензии, эмульсии, порошки), ингаляции, газы.
 - 2.5. Препараты для носа: растворы, ингаляции.
 - 2.6. ЛФ для глаз: растворы, мази, эмульсии.
 - 2.7. Препараты для ушей: растворы, суспензии, мази, эмульсии.
 - 2.8. Влагалищные: суппозитории, мази, кремы, растворы, аэрозоли, пены, таблетки, капсулы.

Каждый из способов применения отличается путем прохождения ЛС через защитные барьеры организма и определяется последовательностью стадий перехода лекарственного вещества из ЛФ.

4.1. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакокинетика — раздел фармакологии, изучающий движение лекарств по организму.

Всасывание — это процесс поступления ЛС из места введения в кровь. Всасывание лекарственного вещества зависит от пути введения его в организм, ЛФ, физико-химических свойств (растворимости в липидах или гидрофильности вещества), а также от интенсивности кровотока в месте введения.

ЛС, принятые перорально, подвергаются всасыванию, проходя через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что определяется их растворимостью в липидах и степенью ионизации.

4.2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ОРГАНИЗМЕ; БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ

Действие ЛС из таблетки, например, лизиноприла наступает после прохождения 6 стадий (рис. 4.1):

- 1) растворение таблетки;
- 2) распределение лекарственного вещества на поверхности кишечника (рис. 4.2);
- 3) диффузия вещества через стенку кишечника в венозный кровоток (см. рис. 4.2);
- 4) диффузия части вещества из системного кровотока через стенку клеток печени в вену и венозный кровоток (рис. 4.3). При этом часть вещества выходит вместе с фекалиями, выводится почками, часть разрушается ферментами кишечника, печени (см. рис. 4.1);
- 5) распределение лекарственных веществ в сосуды, а затем из сосудов в межклеточное пространство (рис. 4.4);
- 6) поступление молекул лекарственных веществ в орган и связывание с белком мишени — ангиотензинпревращающим ферментом (рис. 4.5).

Барьеры проникновения ЛС к клетке-мишени изображены на рис. 4.1–4.5.

ЛС при пероральном приеме сначала поступает в желудок, где находится в течение около 1 ч в среде желудочного сока при pH около 2–3. Это приводит к разрушению кислотонеустойчивых ЛС. Затем вещества попадают в кишечник (см. рис. 4.2).

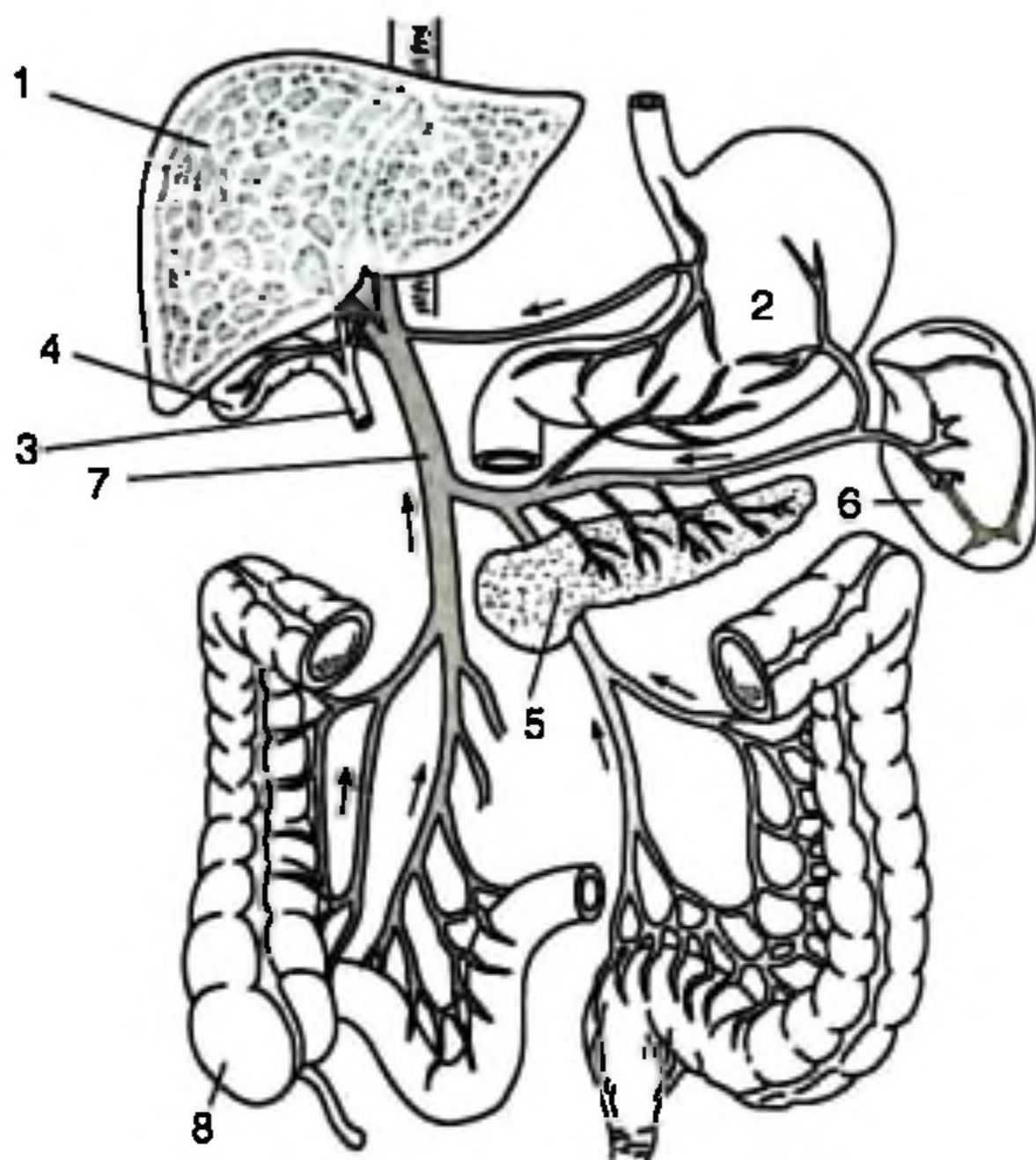


Рис. 4.1. Поступление лекарственных средств из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток: 1 — печень; 2 — желудок; 3 — печеночная артерия; 4 — желчный пузырь; 5 — поджелудочная железа; 6 — почка; 7 — ствол портальной вены; 8 — кишечник

Основным механизмом всасывания большинства ЛС в пищеварительном тракте является пассивная диффузия через стенку кишечника. Слизистая оболочка кишечника имеет бархатистую поверхность, образованную мельчайшими выростами — кишечными ворсинками, длина которых составляет приблизительно 0,2–1,2 мм. Наличие складок и многочисленных (~4–5 млн) ворсинок на их поверхности обуславливает громадную площадь поверхности слизистой оболочки тонкой кишки. Это способствует эффективному пристеночному (мембранному) всасыванию лекарственных веществ. Поверхность ворсинок обра-

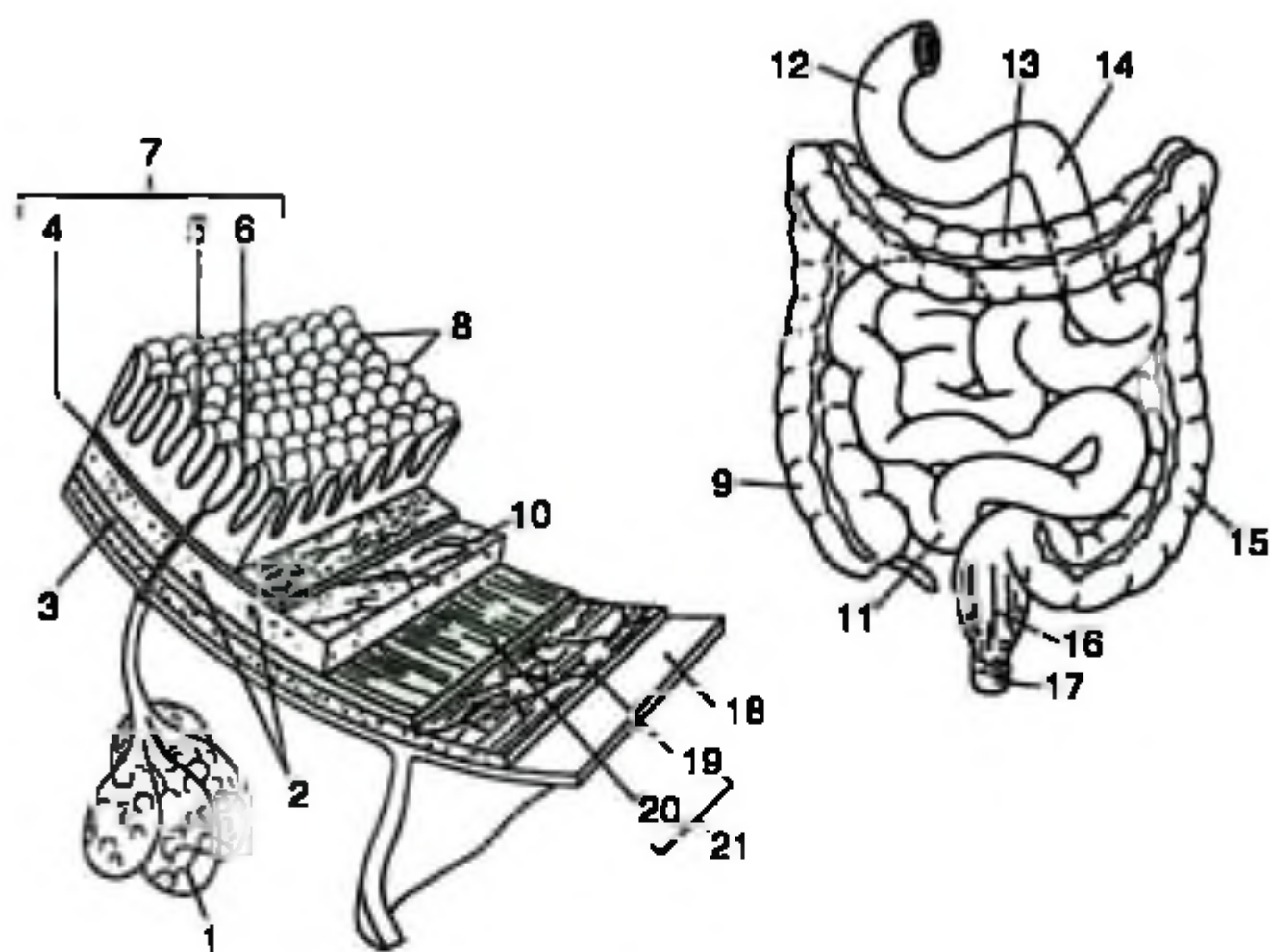


Рис. 4.2. Первый барьер всасывания вещества — кишечник. Структура кишечника: 1 — железы; 2 — кровеносные сосуды; 3 — железы в субмукозе; 4 — стенка мукозы; 5 — эпителий; 6 — наружный слой эпителия; 7 — мукозная мембрана; 8 — ворсинки; 9 — кишечник; 10 — субмукоза; 11 — тонкая кишка; 12 — двенадцатиперстная кишка; 13 — поперечная кишка; 14 — тощая кишка; 15 — нисходящая кишка; 16 — прямая кишка; 17 — анус; 18 — серозный слой; 19–21 — мышечные волокна

тована одним слоем клеток эпителия тонкой кишки. Ворсинки имеют хорошо развитую сеть кровеносных и лимфатических сосудов. В кровеносные и лимфатические сосуды ворсинки всасываются лекарственные вещества и затем поступают в портальную вену (см. рис. 4.3). Часть лекарственных веществ разрушается пищеварительными ферментами кишечника.

Затем через воротную вену ЛС попадает в печень.

Печень — это самый большой внутренний орган, выполняющий в организме жизненно важные функции и содействующий функциям многих систем организма. Печень участвует в метаболизме всех питательных веществ, в пищеварении, в синтезе и резервировании ряда необходимых организму веществ, в расщеплении, детоксикации и экс-

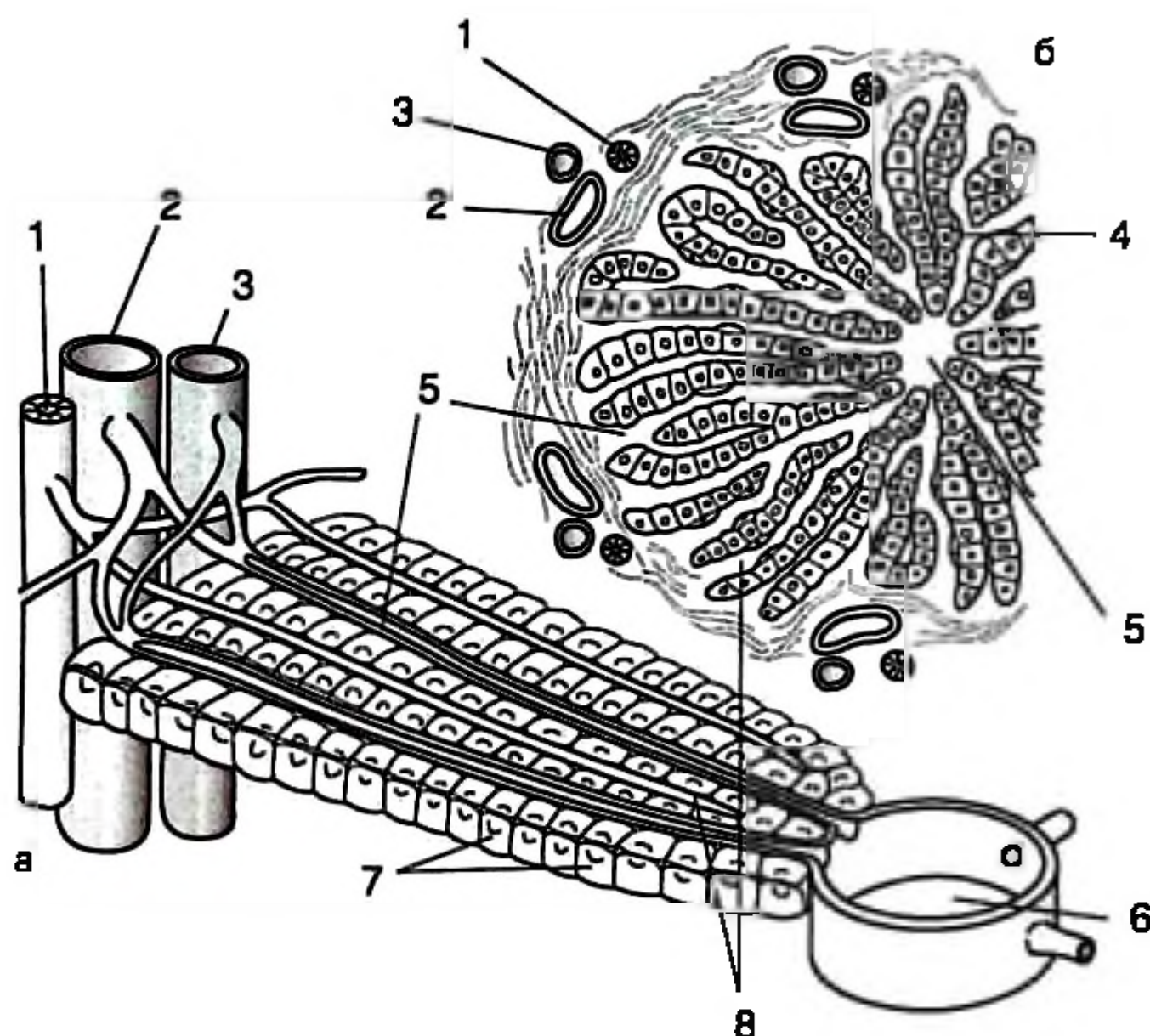


Рис. 4.3. Второй защитный барьер прохождения лекарственного средства — печень: а — схематическая диаграмма печеночной дольки; б — поперечный разрез печеночной доли; 1 — желчный проток; 2 — портальная (воротная) вена; 3 — артерия; 4 — купферовские клетки; 5 — каналы; 6 — центральная вена; 7 — клетки печени; 8 — синусоиды

кредии ненужных или вредных для организма веществ, в кроветворении и в осуществлении ряда других функций.

Структурно-функциональной единицей печени является долька. В печени человека более 500 000 печеночных долек. Долька имеет форму призмы с максимальным диаметром поперечного сечения 1,0–2,5 мм. Пространство между дольками заполнено небольшой массой соединительной ткани. В ней располагаются междольковые желчные протоки, артерии и вены. В результате многократных слияний протоков формируются правый печеночный желчный проток, который выводит желчь из правой доли печени, и левый печеночный желчный проток, выводящий желчь из левой доли печени.

Разрушение лекарственных веществ происходит в гепатоцитах. По количеству гепатоциты составляют около 60% всех клеток печени.

Гепатоциты по форме напоминают многогранник диаметром – 10–30 мкм. На поверхности мембраны гепатоцита имеется множество микроворсинок. За счет микроворсинок многократно увеличивается поверхность обмена гепатоцита веществами с кровью синусоидов. Ядро гепатоцита, расположенное чаще всего эксцентрично, занимает ~7% объема его цитоплазмы. Именно ферментные системы гепатоцита разрушают и выводят из крови большинство лекарственных веществ.

В ворота печени входят собственная печеночная артерия и воротная вена. Воротная вена несет венозную кровь от желудка, от тонкой и толстой кишки, от поджелудочной железы и от селезенки. Собственная печеночная артерия несет артериальную кровь. В печени артерия и воротная вена разветвляются до междольковых артерий и междольковых вен. Они располагаются между дольками печени вместе с желчными междольковыми протоками. Здесь происходят фильтрация и очистка крови от неблагоприятных факторов и лекарственных веществ, которые выводятся в состав желчи. За сутки гепатоцитами печени непрерывно образуется 1000–1800 мл желчи (15 мл на 1 кг массы тела). Это печеночная желчь, которая выводится в полость двенадцатиперстной кишки.

Желчь — одна из трансцеллюлярных жидкостей организма, продукт секреции экскреции печени. Как продукт секреции желчь участвует в метаболизме, в частности в функциях системы пищеварения — в переваривании пищевых продуктов в тонкой кишке и во всасывании питательных веществ, главным образом липидов.

Как продукт экскреции желчь является субстратом, в составе которого из организма выводятся конечные продукты метаболизма, в частности желчные кислоты, холестерол и желчные пигменты. Кроме эндогенных веществ, желчь может содержать и экзогенные вещества. С желчью из организма удаляются многие лекарственные вещества, токсины и избыток некоторых веществ (медь, цинк, ртуть и др.).

Прохождение веществ через печень сопровождается многочисленными биохимическими реакциями. Оставшиеся вещества поступают в нижнюю полую вену и затем в правое предсердие и как следствие в системный кровоток (эффект первого прохождения). Если ЛС снова попадает в печень, то происходит дополнительное его разрушение.

Остаток лекарственных веществ поступает в кровеносные сосуды, а затем в клетки-мишени действия лекарственных веществ.

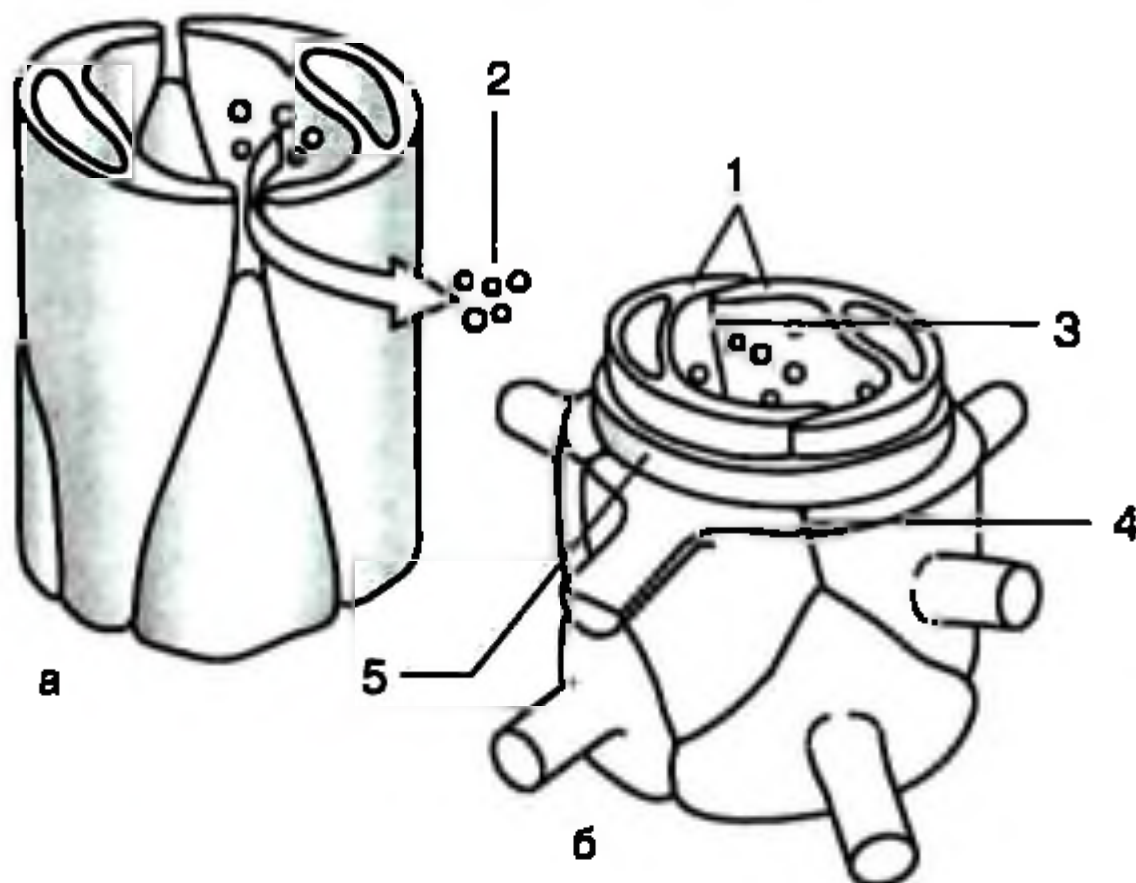


Рис. 4.4. Поступление лекарственных средств из сосудов в межклеточное пространство. Гематоэнцефалический барьер: а — контролируемое прохождение ионов и молекул через барьер эндотелиальной оболочки мембраны эндотелия сосуда; б — нейроцеллюлярный контроль тонуса мышечной оболочки в отношении проницаемости по ионам и молекулам лекарственных веществ; 1 — клетки эндотелия; 2 — ионы и молекулы; 3 — эндотелиальная оболочка; 4 — фиброзная оболочка и астроциты; 5 — мышечная оболочка

Из системного кровотока (см. рис. 4.4) ЛС распределяется по капиллярам, а затем через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) поступает в ткани к клеткам мишеням.

ГЭБ — это клеточная структура, образующая границу раздела между кровью системы кровообращения и тканью центральной нервной системы. Ее назначение состоит в поддержании состава межклеточной жидкости.

ГЭБ состоит из нескольких взаимодействующих слоев. Со стороны полости кровеносного капилляра расположен слой эндотелиальных клеток, лежащих на базальной мембране. Эндотелиальные клетки взаимодействуют друг с другом посредством сложной сети плотных соединений. Со стороны нервной ткани к базальной мембране примыкает слой астроцитов, клеток, управляемых нервной системой.

ГЭБ не пропускает крупные молекулы (включая многие медикаменты) из крови в межклеточное пространство.

Существуют определенные трудности для проникновения лекарственных соединений через ГЭБ, что связано со спецификой строения капилляров мозга. Через ГЭБ хорошо проникают липофильные соединения, а вот гидрофильные не в состоянии его преодолеть. При некоторых заболеваниях мозга (менингит, травма и т.п.) проницаемость ГЭБ повышается, и через него могут проникать большое количество ЛС.

Проникновению лекарств в мозг способствует также нарастание уровня остаточного азота крови, так как при этом повышается проницаемость ГЭБ и увеличивается свободная фракция лекарственного вещества, вытесненного из комплекса с белком. У новорожденных и детей грудного возраста проницаемость ГЭБ значительно выше, чем у взрослых, поэтому у них даже плохо растворимые в липидах вещества скорее и легче преодолевают «пограничный барьер» и обнаруживаются в более высоких концентрациях в тканях мозга. Еще более высокая проницаемость ГЭБ характерна для плода, поэтому концентрация некоторых ЛС в ликворе плода может достигать таких же значений, как и в материнской крови, что способно привести к патологии головного мозга ребенка.

Попадая в системный кровоток, ЛС начинает распределяться по различным органам и тканям организма. Большинство лекарств распределяются по организму неравномерно. Характер распределения определяется многими условиями: растворимостью, комплексобразованием с белками плазмы крови, интенсивностью кровотока в отдельных органах и т.д. С учетом этого наибольшие концентрации лекарственного вещества в первые минуты после абсорбции создаются в органах, имеющих наиболее активное кровоснабжение, таких, как сердце, печень, почки. Медленные препараты проникают в мышцы, кожу, жировую ткань. Однако действие лекарственных веществ на тот или иной орган или ткань определяется главным образом не его концентрацией, а чувствительностью к ним этих образований. Сродство лекарственных веществ к биологическим субстратам и определяет специфичность их действия.

В клетках ЛС путем переноса через мембрану или пиноцитозом накапливаются в местах расположения определенных ферментов. Реагирует с ключевыми молекулами (см. рис. 4.5), изменяя их структуру, влияя на биохимические процессы.

Таким образом, действие лекарственного вещества на организм является чрезвычайно сложным процессом, эффективность которого зависит от множества факторов, начиная от структуры молекулы вещества и заканчивая видом и технологией изготовления ЛФ.

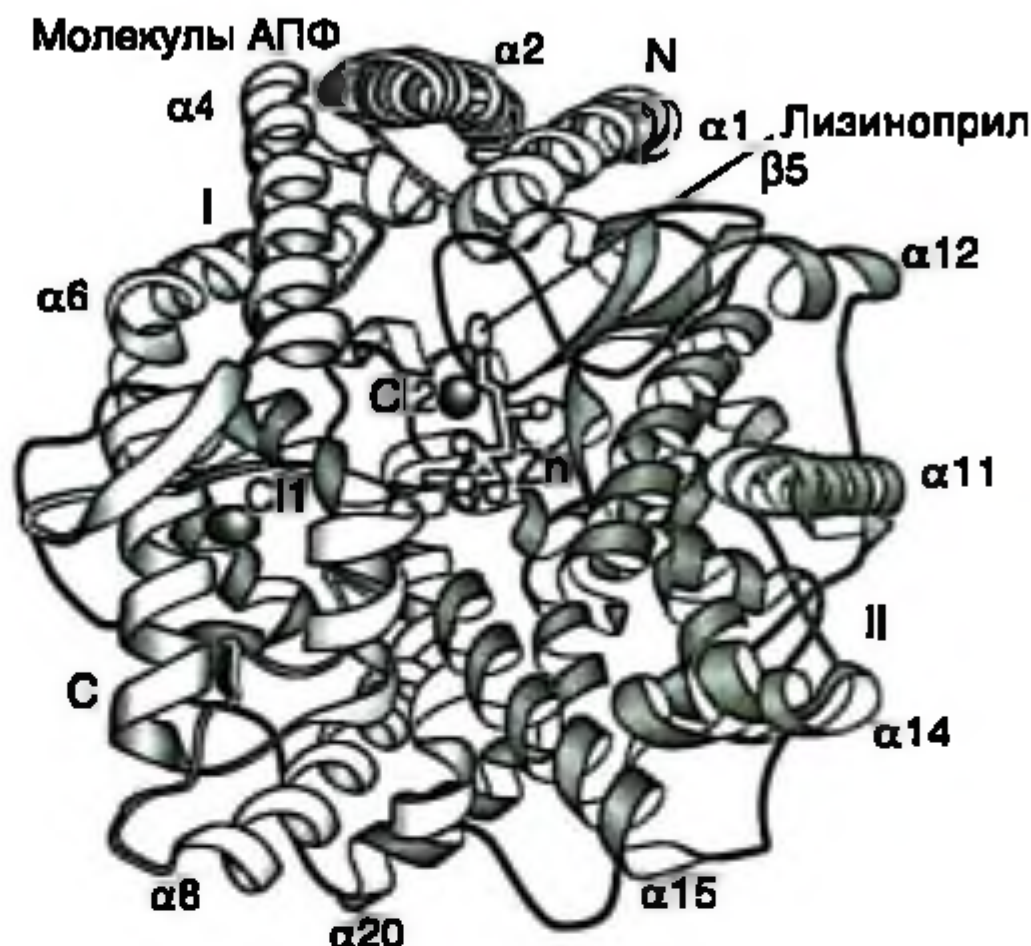


Рис. 4.5. Взаимодействие вещества (лизиноприл) с молекулой-мишенью (ангиотензинпревращающий фермент). Цит. по: Natesh et al. Lisinopril (Prinivil, Zestril) bound to... // Nature, 2003. Vol. 421. P. 551–554.

4.3. БИОДОСТУПНОСТЬ

Биодоступность отражает количество неизмененного действующего вещества, достигающего системного кровотока (степень всасывания), относительно исходной дозы ЛС. Определяют путем сравнительного изучения динамики концентраций лекарственного вещества в плазме крови и/или в моче после приема исследуемой и стандартной ЛФ.

Биодоступность зависит от всасывания и пресистемного (понимают процессы биотрансформации до поступления ЛС в системный кровоток) метаболизма.

При внутривенном введении биодоступность различных лекарственных веществ оказывается максимальной, т.е. равной 100%. При любых других путях введения она никогда не достигает максимума, поскольку полнота и скорость всасывания зависят от многих факторов биологического и фармацевтического характера.

К биологическим факторам относят индивидуальные особенности организма (пол, возраст, масса тела), состояние систем всасывания

(в зависимости от места введения), особенности распределения, биотрансформации и экскреции лекарственных веществ.

Из фармацевтических факторов основное значение имеют химические и физико-химические свойства лекарственного вещества, ЛФ, в которой оно назначается, природа используемых для изготовления ЛФ вспомогательных веществ, особенности технологии производства ЛФ и др.

Поступление лекарственного вещества в системный кровоток происходит путем освобождения его из ЛФ и последующего всасывания через биологические мембраны (см. рис. 4.1).

Фармакодинамика — наука, изучающая основные аспекты взаимодействия и действия ЛС на организм человека.

Высвобождение лекарственного вещества определяется скоростью дезинтеграции ЛФ и временем растворения вещества в биологических жидкостях. Как правило, между скоростью растворения лекарственного вещества в биологических жидкостях и его биодоступностью существует линейная зависимость. Наиболее объективные данные даст метод прямого измерения концентраций лекарственного вещества в плазме крови и/или в моче. Например, абсолютную биодоступность можно определить, сравнивая концентрации какого-либо лекарственного вещества в плазме после внутривенного введения его раствора и после введения другим путем. Биодоступность можно также определить, сопоставляя концентрации лекарственного вещества, вводимого одним и тем же путем в разных ЛФ, одна из которых является эталонной.

Оценка биодоступности — один из важных этапов в процессе разработки и при внедрении новых ЛС и препаратов.

На биодоступность ЛС влияют следующие факторы:

- путь введения препарата (энтеральный, парентеральный);
- особенности организма пациента;
- фармацевтические факторы (структура лекарственного вещества, состав ЛФ, особенности технологии производства).

Динамика изменения концентрации любого лекарственного вещества характеризуется примерно одинаковой зависимостью (рис. 4.6).

4.4. ВИДЫ БИОДОСТУПНОСТИ

Биодоступность определяет часть дозы лекарственного вещества, достигшего системного кровотока в неизменном виде после внесосудистого введения препарата.

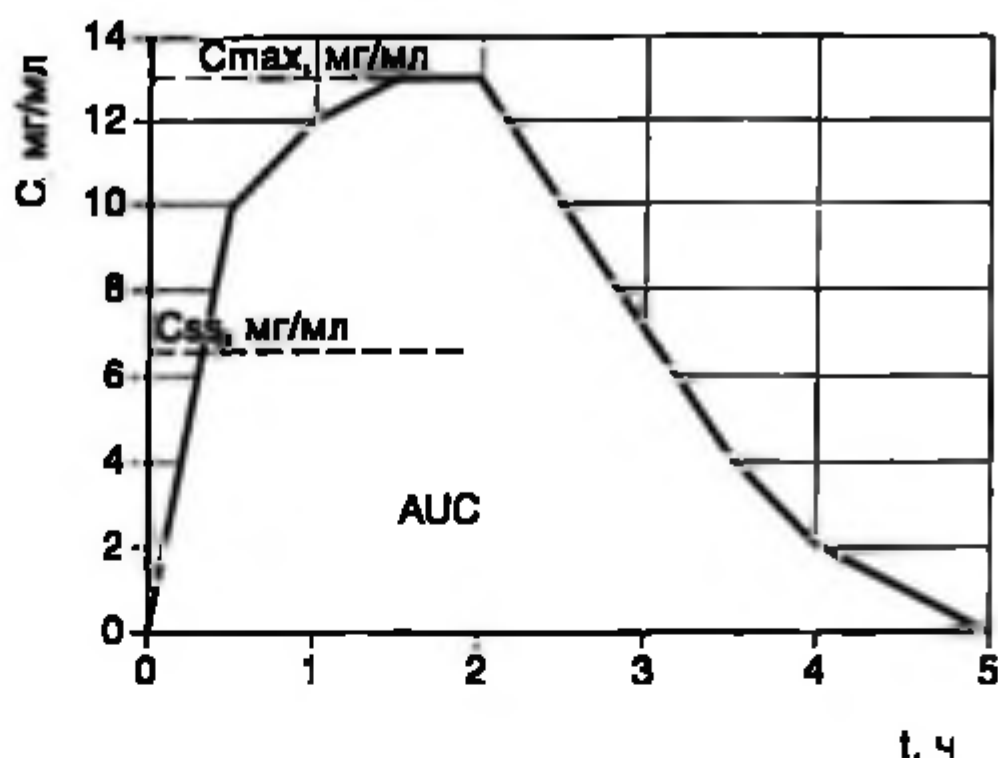


Рис. 4.6. Динамика концентрации лекарственного вещества в сыворотке крови

Абсолютная биодоступность (F) применяется для оценки общего количества лекарственного вещества, поступившего из данного лекарственного препарата в кровь, по сравнению с раствором того же вещества, введенного внутривенно.

$$F = \frac{[AUC]_{po} \times dose_{iv}}{[AUC]_{iv} \times dose_{po}},$$

где $[AUC]_{po}$, $[AUC]_{iv}$ — площади под кривой динамики концентрации;

$dose_{po}$, $dose_{iv}$ — дозировка лекарственного вещества, введенного пероральным (po) и внутривенным (iv) способом.

Относительная биодоступность измеряется в сравнении с эталонным препаратом при одном и том же пути введения ЛС. Относительную биодоступность используют для сравнения различных серий препаратов, для ЛС при изменении технологии производства, для препаратов, выпущенных различными производителями, для разных ЛФ.

Относительную биодоступность (RF) вычисляют по формуле:

$$RF = \frac{[AUC]_A \times dose_B}{[AUC]_B \times dose_A},$$

где $[AUC]_A$, $[AUC]_B$ — площади под кривой динамики концентрации ЛФ А и В;

$dose_A$, $dose_B$ — дозировка лекарственного вещества в ЛФ А и В.

4.5. БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

Эквивалентность — общий термин естествознания, обозначающий соответствие одних и тех же параметров изучаемых объектов нормам и правилам. В фармации приняты три вида эквивалентности: химическая, терапевтическая и биологическая. Соответствующая эквивалентность обозначает равенство в пределах допустимых отклонений химического состава, терапевтического действия и биологических свойств ЛС и препаратов их содержащих.

Оценка биологической эквивалентности («фармакокинетической эквивалентности») ЛС проводится по методическим указаниям, утвержденные приказом Минздрава России (Методические указания «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств», утверждены приказом Минздрава России от 10.08.2004 г.). Данный показатель является основным видом медико-биологического контроля воспроизведенных (генерических) ЛС, не отличающихся ЛФ и содержанием действующих веществ от соответствующих ЛС. Исследования биоэквивалентности позволяют сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов по относительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических исследований.

Два лекарственных препарата биоэквивалентны, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС по следующим критериям (рис. 4.7):

- статистически одинаковые площади под концентрационной кривой;
- геометрические характеристики кривой «концентрация действующего вещества — время», в том числе: максимальная концентрация, время достижения максимальной концентрации.

Дополнительно динамику биодоступности оценивают:

- по максимальной, минимальной, средней, текущей концентрации действующего вещества C_{max} ; C_{min} ; C_m ; C_t ;
- времени:
 - достижения максимальной концентрации действующего вещества (t_{max});

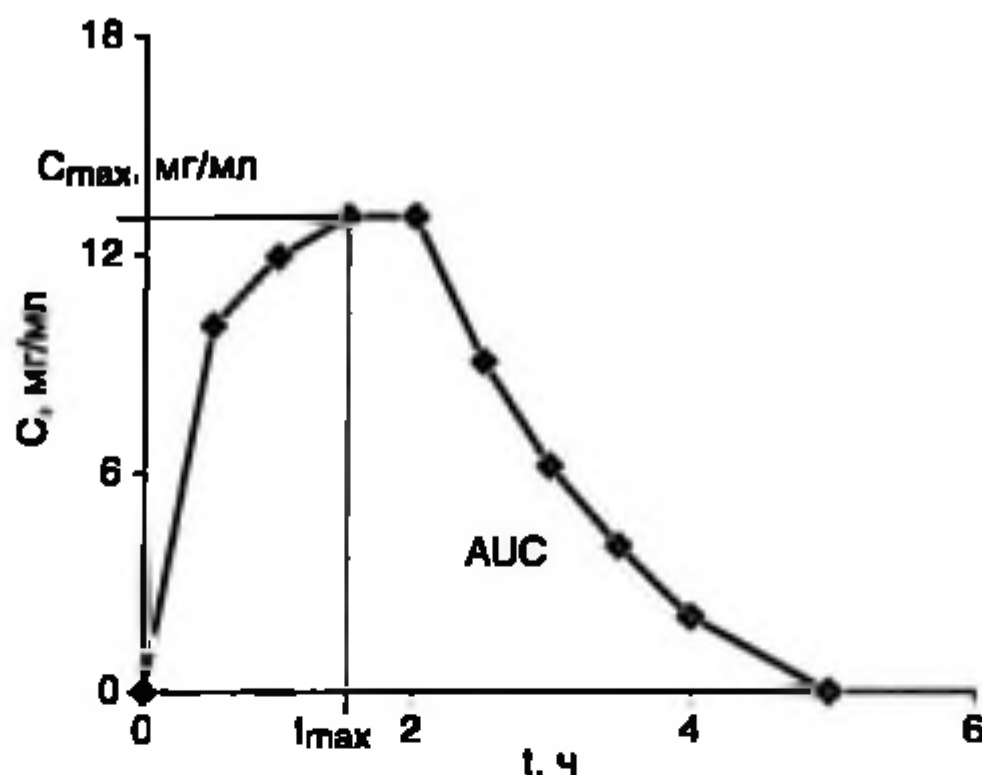


Рис. 4.7. Динамика концентрации вещества из лекарственных форм в плазме крови: $C_{\max}$ — максимальная концентрация; $t_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации; AUC — площадь под кривой «концентрация—время»

- полувыведения КС $T_{1/2}$ (время снижения концентрации ЛС в плазме до 1/2 максимальной);
- период времени, в течение которого концентрация ЛС превышает среднюю концентрацию T_m ;
- период времени, в течение которого концентрация ЛС превышает 75% от $C_{\max}$.

На рис. 4.8 две кривые изображают кинетику концентрации в крови одного и того же лекарственного вещества, введенного в разных ЛФ (1 и 2). Горизонтальной линией отмечена минимальная эффективная концентрация, при которой данное вещество оказывает терапевтическое действие (например, 4 мкг/мл). При этом очевидно, что при применении ЛФ (2) лекарственное вещество, хотя и полностью всасывается, но не достигает терапевтической концентрации и, следовательно, не оказывает терапевтического действия.

ЛФ 1 оказывает терапевтическое действие, так как превышает пороговую концентрацию минимальной эффективной концентрации.

На рис. 4.9 две кривые имеют разную форму, разные пики и неодинаковое время достижения максимальной концентрации, но площади под этими кривыми одинаковые, и, следовательно, обе ЛФ обеспечивают поступление в кровь одинакового количества ЛС.

При использовании ЛФ 1 концентрация лекарственного вещества превышает минимальную токсическую и, следовательно, оказывает

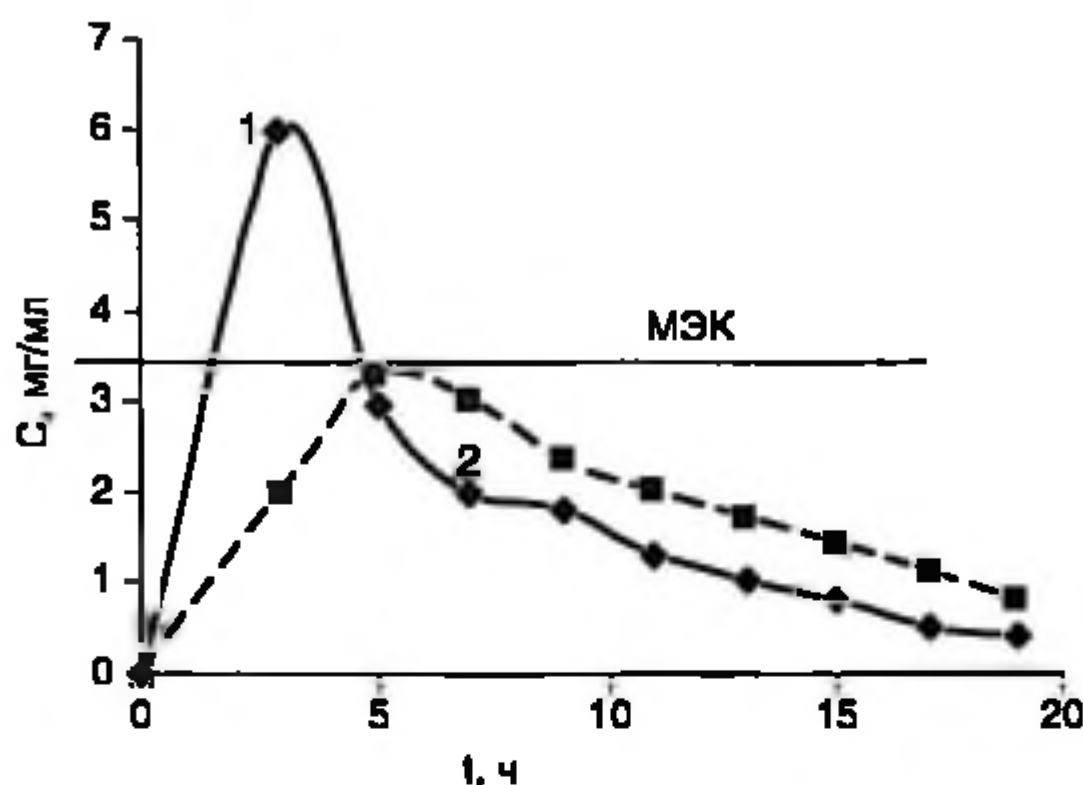


Рис. 4.8. Динамика концентрации в крови одного и того же лекарственного вещества, введенного в разных лекарственных формах: МЭК — минимальная эффективная концентрация, при которой данное вещество оказывает терапевтическое действие; 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б

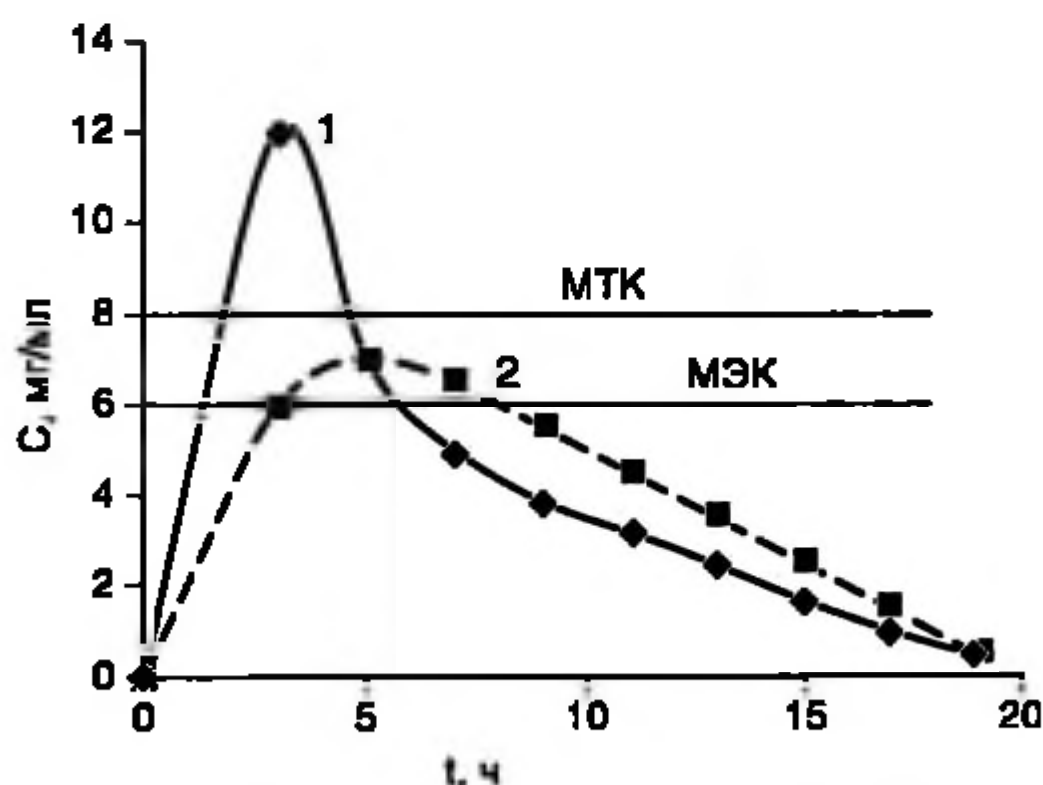


Рис. 4.9. Кинетика лекарственного вещества, имеющего минимальную эффективную концентрацию 4 мкг/мл и минимальную токсическую концентрацию (МТК). Площади под концентрационными кривыми $AUC_A = 344,0$ (мкг/мл)×ч; $AUC_B = 334,2$ (мкг/мл)×ч; МЭК — минимальная эффективная концентрация; 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б; P — пик концентрации лекарственного вещества

токсическое действие. При применении ЛФ 2 лекарственное вещество содержится в крови в терапевтической концентрации, но не достигает токсической концентрации и не оказывает повреждающего действия на организм пациента.

На рис. 4.9 видно, что максимальная концентрация вещества при использовании ЛФ 1 достигается через 1 ч, а ЛФ 2 — через 4 ч.

Лекарственное вещество является снотворным средством. Оно достигнет минимальной терапевтической концентрации и окажет снотворное действие при использовании ЛФ 1 через 30 мин, а ЛФ 2 — только через 3 ч. С другой стороны, действие снотворного вещества при использовании 1-й ЛФ продолжается 5,5 ч, а 2-й — 8 ч. Следовательно, в связи с особенностями фармакокинетики одного и того же снотворного средства, приготовленного в разных ЛФ, различаются показания к их применению. ЛФ 1 более пригодна при нарушениях засыпания, а ЛФ 2 — при снижении продолжительности сна.

4.6. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ НЕЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

Терапевтическая неэквивалентность — различная лечебная эффективность лекарственных препаратов, полностью соответствующих требованиям ГФ, содержащих равные количества одного и того же лекарственного вещества в одних и тех же ЛФ, но отличающихся методом изготовления или используемыми вспомогательными веществами.

4.7. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Биофармация в современной технологии ЛФ — научная основа поиска, создания и исследования высокоэффективных лекарственных препаратов. Она изучает зависимость действия лекарственных препаратов от фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую эффективность. В специальной литературе термин «фармацевтические факторы» получил распространение в последние три десятилетия прежде всего в связи с клиническим подтверждением экспериментальных данных о существовании зависимости между эффективностью лекарственных препаратов и методами их получения.

В настоящее время рассматриваются следующие фармацевтические факторы, влияющие на терапевтическую эффективность ЛС:

- вид ЛФ и пути ее введения;
- вспомогательные вещества, их природа, физическое состояние, количество;
- химическая природа фармацевтической субстанции. Имеется в виду использование производных химического соединения (соль, кислота, основание и пр.), в которых неизменной ответственной за фармакологический эффект часть молекулы;
- физическое состояние лекарственного вещества (размер частиц, форма кристаллов, наличие или отсутствие заряда на поверхности частиц и др.);
- фармацевтическая технология и субмодальные факторы.

4.7.1. Вид лекарственной формы

Этот фактор является решающим при назначении лекарственного препарата врачом и выборе ЛФ безрецептурного отпуска при консультации провизором. Например, в фармации применяют дротаверин (Дротаверина гидрохлорид*) в виде таблеток и инъекционных растворов. В том случае, когда требуется мгновенное действие лекарственного вещества, более рационально использовать Дротаверина гидрохлорид* в виде раствора для инъекций. Наоборот, применение дротаверина, используемого при лечении мигрени, целесообразно в виде таблеток. Таким образом, правильный выбор ЛФ — необходимое условие обеспечения оптимального действия лекарственного вещества.

4.7.2. Влияние вспомогательных веществ, их природа, физическое состояние, количество

Вспомогательные вещества не только определяют вид и характеристики ЛФ, но и определяют интенсивность высвобождения ЛС из соответствующей ЛФ, а также динамику поступления ЛС в организм заболевшего человека.

Пример влияния вспомогательных веществ (ПАВ) на эффективность ЛФ [суппозитории стрептомицина (Стрептомицина сульфата*)] представлен ниже (рис. 4.10).

Стрептомицина сульфат* ограниченно всасывается при ректальном введении суппозиториев, изготовленных на масле какао не более 10 мкг/мл сыворотки крови (см. рис. 4.10, кривая 1).

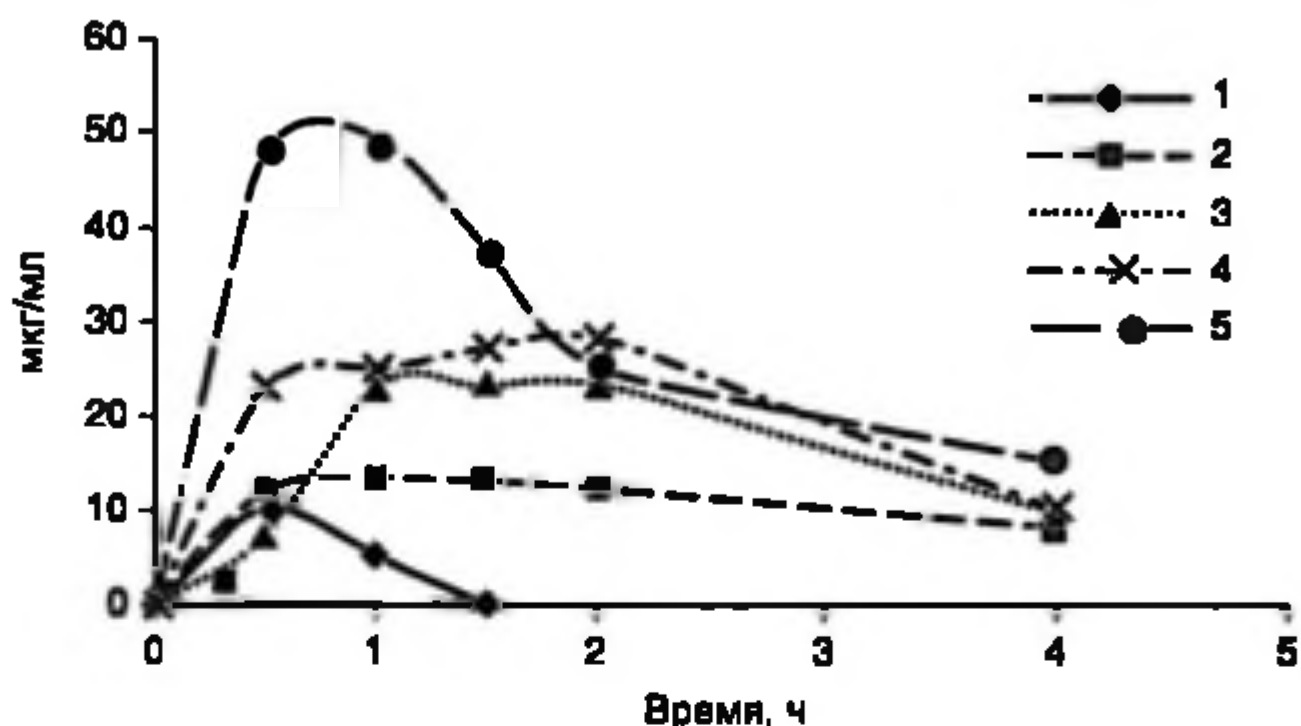


Рис. 4.10. Уровень Стрептомицина сульфата⁴ в крови кроликов после введения его в виде суппозитория с различными поверхностно-активными веществами: 1 — без поверхностно-активных веществ (контроль); 2 — с сорбитанолеатом; 3 — с натрия лаурилсульфатом; 4 — с эмульсионным воском; 5 — с твином-80

Добавление ПАВ [наилучший эффект обеспечивает твин-80 (кривая 5)] позволяет создать в крови кроликов терапевтические концентрации антибиотика (выше 50 мкг/мл) и в течение 4 ч обеспечить противотуберкулезное действие.

Особое значение для научного понимания роли вспомогательных веществ имеет изучение их взаимодействия с лекарственными веществами и другими компонентами лекарственного препарата: образование водородных связей, соединения-включения, ван-дер-ваальсовы силы, ковалентные связи (свободнорадикальные взаимодействия, реакции, связанные с переносом элементарных частиц). Однако независимо от природы связи в преобладающем большинстве случаев конечным результатом в системе «лекарственное вещество — вспомогательное вещество» являются реакции комплексообразования и адсорбции. Это может быть обнаружено только с помощью специальных исследований. Образующиеся комплексы могут быть весьма прочными или, наоборот, легко распадаться, характеризоваться высокой поверхностной активностью, могут усиливать или ослаблять основную фармакологическую реакцию лекарственного вещества.

Другим наглядным примером служит использование твина-80 в качестве растворителя неполярных (нерастворимых в воде) веществ, например бета-каротина. Сплавление последнего с твином приводит

к получению препарата, который может растворяться в воде, т.е. удастся растворить в воде практически нерастворимые вещества в достаточно высоких концентрациях.

Таким образом, правильный выбор вспомогательных веществ позволяет снизить концентрацию лекарственного вещества при сохранении терапевтического эффекта.

4.7.3. Химическая природа фармацевтической субстанции

Обычно химическая природа фармацевтических субстанций, так же как и ЛФ, регламентируется прописью рецепта, где врач указывает лекарственное вещество (соль, кислоту и т.д.).

Провизор-технолог в своей практической деятельности обязательно должен анализировать влияние химической формы вещества (соль, кислота, основание, количество гетероциклов, эфирные связи, комплексные соединения и т.д.) на возможность взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ, а также с факторами окружающей среды.

Например, соли всегда лучше растворяются в полярных растворителях; более устойчивы при хранении, чем основания. Вещества с большим количеством ненасыщенных двойных связей легко окисляются кислородом воздуха. Таким образом, при изготовлении лекарственных препаратов обязательно учитывают химическую природу лекарственного вещества, ее влияние на совместимость и стабильность.

4.7.4. Физическое состояние лекарственного вещества (размер частиц, форма кристаллов, наличие или отсутствие заряда на поверхности частиц и др.)

Вопросам измельчения в фармацевтической технологии придается особое значение. Известно, что с уменьшением размера частиц резко увеличивается поверхностная энергия измельчаемого лекарственного вещества. При тонком измельчении лекарственные вещества лучше растворяются, быстрее и полнее участвуют в химических реакциях и т.д. Измельчение может существенным образом влиять на терапевтическую активность лекарственных веществ, вследствие изменения процессов их всасывания. Это происходит при растворении лекарственных веществ, скорость которого прямо пропорциональна площади поверхности и обратно пропорциональна величине частиц вещества. Например,

при уменьшении размера частиц ацетилсалициловой кислоты до микронизированных увеличивалось приблизительно в 2 раза ее анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие.

Одновременно провизор-технолог должен учитывать, что чрезмерное измельчение приводит к разрушению и снижению стабильности лекарственного вещества. В частности, измельчение ацетилсалициловой кислоты до размера частиц менее 1 мкм приводит к росту содержания салициловой кислоты выше пределов, допустимых в фармакопее. Кроме того, порошки чрезмерно измельченных субстанций утрачивают свойство сыпучести, что недопустимо по требованиям ГФ.

4.7.5. Фармацевтическая технология и субмодальные факторы

Интенсивность технологических процессов при производстве лекарственных препаратов может существенно влиять на эффективность и стабильность, изменяя их в лучшую или худшую сторону. Особенно важными в этом отношении являются стадии растворения и фильтрования, плавления, смешивания и другие, при которых происходят изменение агрегатного состояния лекарственного и вспомогательного веществ, интенсификация и рост числа контактов между ними. Даже кажущаяся на первый взгляд маловажной такая операция, как порядок смешивания растворов, может определять эффективность и безопасность лекарственного препарата. Например, добавление водных растворов к спиртовым настойкам, а не наоборот, как принято в фармации, приводит к выпадению осадков лекарственных веществ, нарушая однородность дозирования.

Важную роль в эффективности медикаментозного лечения играют удобство приема, внешний вид ЛФ, органолептические свойства, называемые в литературе субмодальными факторами.

В девяностые годы XX в. в США проводилось исследование, в котором все больные получали лактозное плацебо различной формы, массы и цвета. Несмотря на то что все таблетки не содержали лекарственного вещества, больные статистически достоверно указали на наличие положительного эффекта таблеток треугольной формы, большого размера, синего цвета, с глянцевой и однородной поверхностью. Этот пример наглядно показывает, что изготовленные в аптеке препараты должны быть аккуратно оформлены, иметь красивый внешний вид, да и сам провизор, их отпустивший, должен быть элегантно одет, иметь коротко остриженные ногти, минимум косметики и улыбку на лице.

Таким образом, при разработке состава и технологии любого лекарственного препарата особое внимание следует уделять фармацевтическим факторам, от которых, в значительной степени зависят их эффективность, безопасность и стабильность при хранении.

Контрольные вопросы

1. Какова роль биофармации в разработке терапевтически эффективных лекарственных препаратов?
2. Какова зависимость между фармацевтическими факторами и эффективностью ЛФ?
3. Как влияет размер частиц лекарственных веществ на кинетику их высвобождения?
4. Какова взаимосвязь между эффективностью действия лекарственных препаратов и физическим состоянием лекарственных веществ?
5. От каких условий зависит оптимальное измельчение лекарственных веществ?
6. Каково влияние вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов?
7. Какова взаимосвязь факторов, от которых зависят рациональный выбор основ для мазей и суппозиториев и максимальное высвобождение лекарственных веществ?
8. Какие факторы с точки зрения биофармации обеспечивают в аптечной практике рациональную технологию лекарственных препаратов?

Ситуационные задачи

1. Приведите пример обсуждения с представителем фармацевтической компании биофармацевтических аспектов нового оригинального нестероидного противовоспалительного средства.
2. Представьте пример диалога работника первого стола с посетителем аптеки о сравнительной эффективности и безопасности отечественных ЛС в сравнении с импортными.
3. Ответьте на вопрос покупателя, почему таблетки синего цвета оказываются более эффективными, чем желтые препараты синонимов одинаковой дозировки.
4. Объясните посетителю аптеки, почему более дорогие препараты более эффективны, чем дешевые аналоги.

Тесты к главе 4

Выберите все правильные ответы.

1. Фармакокинетика — раздел фармакологии, изучающий:
 - а) движение лекарств по организму;
 - б) механизмы действия лекарств;
 - с) побочные эффекты лекарств;
 - д) мишени действия лекарств.
2. Часть дозы лекарственного вещества, достигшая системного кровотока в неизмененном виде после внесосудистого введения. — это:
 - а) биотрансформация;
 - б) биодоступность;
 - с) биоэквивалентность;
 - д) биотехнология.
3. Основным механизмом всасывания большинства ЛС в пищеварительном тракте является:
 - а) ультрафильтрация;
 - б) пиноцитоз;
 - с) активный транспорт;
 - д) пассивная диффузия.
4. К термину «эффект первого прохождения» относится следующее утверждение:
 - а) захват ЛС печенью и метаболизм до попадания в системный кровоток;
 - б) инактивация ЛС соляной кислотой желудка;
 - с) всасывание препарата в двенадцатиперстной кишке;
 - д) ЛС быстро кумулируется в нейронах центральной нервной системы.
5. Фармакодинамика изучает следующие аспекты взаимодействия ЛС и организма:
 - а) механизмы действия и эффекты;
 - б) распределение;
 - с) всасывание;
 - д) метаболизм.
6. Процесс всасывания ЛС отсутствует при _____ пути введения:
 - а) внутривенном;
 - б) внутримышечном;
 - с) подкожном;
 - д) трансдермальном.

7. «Эффект первого прохождения» следует учитывать при пути введения:
- а) сублингвальном;
 - б) пероральном;
 - в) внутривенном;
 - г) внутрисуставном.
8. Фармакокинетика изучает:
- а) токсичность и побочные эффекты ЛС;
 - б) эффекты ЛС и механизмы их действия;
 - в) фармакологические эффекты;
 - г) всасывание, распределение, метаболизм и выведение ЛС из организма.
9. Биодоступностью ЛС называют:
- а) количество ЛС, достигающего системного кровотока в неизменном виде;
 - б) количество ЛС, связанного с белками плазмы крови;
 - в) количество ЛС, выведенного из организма;
 - г) эффективную дозу ЛС, оказывающую терапевтическое действие.
10. Биодоступность ЛС зависит от:
- а) объема распределения и периода $T_{1/2}$;
 - б) абсорбции и связывания с белком;
 - в) всасывания и пресистемного метаболизма.
11. Максимальная биодоступность ЛС возможна при введении:
- а) сублингвальном;
 - б) внутривенном;
 - в) пероральном;
 - г) подкожном.
12. Период полувыведения — это:
- а) время снижения концентрации ЛС в плазме на 50%;
 - б) снижение эффекта ЛС;
 - в) время достижения ЛС терапевтической концентрации;
 - г) время экскреции ЛС.
13. Наука, изучающая терапевтическую эффективность лекарственных препаратов в зависимости от фармацевтических факторов, называется:
- а) биотехнологией;
 - б) фармацевтической технологией;
 - в) биофармацией;
 - г) фармацевтической химией.

14. Биологическая доступность — это:
- а) доля попавшего в системный кровоток лекарственного вещества от общего содержания его во введенной ЛФ, скорость его появления в кровеносном русле;
 - б) количество введенного в организм лекарственного вещества;
 - с) отношение количества введенного лекарственного вещества к выведенному количеству с биожидкостями тела;
 - д) терапевтический эффект лекарственного препарата.
15. Биофармация — это наука, изучающая терапевтическую эффективность лекарственных препаратов в зависимости от факторов:
- а) внутривидовых;
 - б) фармацевтических;
 - с) клинических;
 - д) физиологических.
16. При внутривенном введении лекарственного препарата биодоступность равна (%):
- а) 100;
 - б) 50;
 - с) 80;
 - д) 75.
17. При _____ пути введения биодоступность лекарственных препаратов у детей выше, чем у взрослых:
- а) ректальном;
 - б) пероральном;
 - с) трансдермальном.
18. ЛФ, при использовании которых действующее вещество не поддается первичному метаболизму в печени:
- а) растворы;
 - б) суппозитории;
 - с) сиропы;
 - д) оральные суспензии.
19. Биодоступность лекарственных препаратов определяется методом:
- а) фармакокинетическим;
 - б) фотометрическим;
 - с) фармацевтическим;
 - д) фармакопейным.
20. Воспроизведенный лекарственный препарат — это лекарственный препарат, который в сравнении с референтным лекарственным препаратом имеет такие же:

- а) стоимость;
 - б) название;
 - с) биоэквивалентность;
 - д) упаковку.
21. Возможная причина терапевтической неэквивалентности в отношении одного и того же больного таблеток, выпущенных разными фармацевтическими заводами, следующая:
- а) разные вспомогательные вещества в составе таблеток;
 - б) воздействие на пациента агрессивной рекламы производителя таблеток по телевидению;
 - с) разная первичная упаковка таблеток;
 - д) несовершенство метода контроля качества таблеток на одном из предприятий.
22. Позиция, по которой воспроизведенные препараты (дженерики) могут отличаться от оригинальных (патентованных), следующая:
- а) количественное содержание фармацевтической субстанции;
 - б) фармакологическое действие;
 - с) ЛФ;
 - д) биологическая доступность.
23. Причина более низкой стоимости дженерика по сравнению с оригинальным препаратом следующая:
- а) меньшие затраты на создание, внедрение, доказательства биоэквивалентности, рекламу и продвижение;
 - б) в стоимость оригинального препарата заложена стоимость бренда (торговой марки), чего нет у дженерика;
 - с) дженерики выпускают малозвестные фирмы-производители, заявляющие более низкую цену;
 - д) по истечении срока патента оригинального препарата он морально устаревает.
24. Биофармация как наука изучает биологическое действие лекарственных препаратов в зависимости:
- а) от физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ, ЛФ, технологии изготовления;
 - б) от функциональных групп;
 - с) от воздействия факторов окружающей среды;
 - д) только от технологии изготовления.
25. Наибольшей биологической доступностью обладает пероральная ЛФ:
- а) гранулы;
 - б) микстура;

- c) таблетки;
 - d) таблетки, покрытые оболочкой.
26. При определении абсолютной биологической доступности в качестве стандартной ЛФ используется:
- a) внутривенная инъекция;
 - b) пероральный раствор;
 - c) порошок;
 - d) таблетка.
27. Два лекарственных препарата считают биэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую:
- a) кратность приема ЛС;
 - b) продолжительность действия ЛС;
 - c) терапевтическую дозу лекарственного вещества;
 - d) биодоступность лекарственного вещества.
28. Наиболее оптимальной ЛФ глюкокортикоидов, предназначенных для лечения бронхиальной астмы, является:
- a) инъекционная;
 - b) ингаляционная;
 - c) пероральная;
 - d) наружная.
29. Какая ЛФ по скорости наступления терапевтического эффекта способна конкурировать с внутримышечными инъекциями?
- a) Суппозитории;
 - b) желатиновые капсулы;
 - c) микстуры;
 - d) таблетки.
30. Какие процессы, применяемые при получении лекарственных препаратов, могут влиять на их терапевтическую активность?
- a) Приемочный контроль;
 - b) дозирование;
 - c) отвешивание;
 - d) нагревание.
31. Вспомогательные вещества в составе мазей, облегчающие проникновение действующих веществ через кожу, это:
- a) антиоксиданты;
 - b) пенетранты;
 - c) красители;
 - d) консерванты.

32. При увеличении степени дисперсности лекарственного вещества скорость его всасывания:
- а) увеличивается;
 - б) уменьшается;
 - с) не меняется;
 - д) зависит от вида фармакологической активности.
33. Одним из направлений биофармацевтических научных исследований является изучение:
- а) механизмов действия лекарственных веществ;
 - б) метаболизма лекарственного вещества в организме;
 - с) токсичности лекарственного вещества;
 - д) влияния физико-химической модификации лекарственных веществ на их биодоступность.
34. Биофармацевтический подход к производству ЛС позволяет получить:
- а) стабильный при производстве, хранении и применении лекарственный препарат;
 - б) эффективный и безопасный лекарственный препарат;
 - с) соответствующий требованиям контрольно-разрешительной системы Минздрава России лекарственный препарат;
 - д) соответствующий требованиям GMP лекарственный препарат.
35. Биодоступность ЛС — это термин, отражающий:
- а) количество неизмененного действующего вещества, достигающего системного кровотока, относительно исходной дозы ЛС;
 - б) количество действующего вещества, достигающего системного кровотока;
 - с) количество неизмененного действующего вещества, достигающего системного кровотока, относительно его метаболитов;
 - д) количество ЛС, поступившего в организм пациента.
36. Определение биодоступности ЛС проводят путем:
- а) изучения динамики концентрации лекарственного вещества в плазме крови и/или в моче после приема исследуемой ЛФ;
 - б) сравнительного изучения динамики концентраций лекарственного вещества в плазме крови и в моче;
 - с) определения концентрации лекарственного вещества в крови после приема (введения) ЛС в организм пациента;
 - д) определения динамики концентраций лекарственного вещества в желудочно-кишечном тракте после приема твердой ЛФ.

37. Препараты, содержащие НГЦ, оказывают наиболее продолжительное действие в форме:
- таблетки;
 - пластыря;
 - микрокапсулированной таблетки;
 - аэрозоля.
38. Уменьшение размера частиц действующего вещества позволяет:
- повысить скорость всасывания и биодоступность;
 - снизить число побочных эффектов;
 - облегчить метаболизм лекарственного вещества и снизить частоту развития нежелательных явлений, связанных с приемом препарата;
 - улучшить органолептические свойства ЛС.
39. Общим принципом при выборе вспомогательных веществ являются их:
- стоимость;
 - собственные фармакологические эффекты;
 - технологическая целесообразность и совместимость с другими компонентами ЛФ;
 - фармакокинетические параметры.
40. Биологическая доступность определяется:
- скоростью введения вещества из организма;
 - долей всосавшегося в кровь вещества;
 - терапевтической адекватностью препарата;
 - количеством введенного вещества.

Ответы на тест

№	Ответ	№	Ответ	№	Ответ	№	Ответ
1	a	11	b	21	a	31	b
2	b	12	a	22	d	32	a
3	d	13	c	23	a	33	d
4	a	14	a	24	a	34	b
5	a	15	b	25	b	35	a
6	a	16	a	26	a	36	c
7	b	17	c	27	d	37	b
8	d	18	b	28	b	38	a
9	a	19	a	29	a	39	c
10	c	20	c	30	d	40	b

Глава 5

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Как было сказано выше, практически все известные в настоящее время ЛФ изготавливают с использованием вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества — это дополнительные вещества, необходимые для придания ЛС соответствующей ЛФ. Имеется и другое определение. Вспомогательное вещество (excipient) — любое вещество (за исключением лекарственных веществ), входящее в состав лекарственного препарата для придания ему необходимых свойств.

Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения большого количества вспомогательных веществ. До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли требования фармакологической и химической индифферентности. Однако выяснилось, что эти вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность лекарственных веществ: усиливать их действие или снижать их активность, изменять характер действия под влиянием разных причин, а именно: комплексообразования, молекулярных реакций, интерференции и др. Биофармацевтические факторы, на которые оказывают влияние вспомогательные вещества, представлены на схеме 5.1.

Вспомогательные вещества влияют:



на терапевтическую эффективность:

- разорбцию;
- локализацию действия;
- фармакокинетику;
- фармакодинамику



на качество лекарственных препаратов:

- стабильность (физико-химическая; антимикробная, химическая);
- пролонгирования действия;
- корригирование вкуса и др.

Схема 5.1. Влияние вспомогательных веществ на эффективность и качество лекарственных препаратов

Таким образом, вспомогательные вещества позволяют регулировать константы фармакокинетики (изменение концентрации вещества во времени) и фармакодинамики (совокупность эффектов, вызываемых лекарством), повышая эффективность лекарственной терапии.

Например, мази, содержащие антибиотики, и изготовленные на вазелине, в силу плохой резорбции малоэффективны. В данном случае необходима основа, включающая шесть частей вазелина и четыре части ланолина, которую и используют в настоящее время для изготовления многих мазей с антибиотиками. Пилюли с солями алкалоидов, например с Атропина сульфатом*, неэффективны, если в качестве вспомогательных веществ использовать порошки из ЛРС из-за прочной адсорбции алкалоидов растительной клетчаткой.

Правильным подбором вспомогательных веществ можно локализовать действие ЛС. Например, для действия мази на эпидермис кожи, используют вазелин, так как он не обладает способностью проникать в более глубокие слои кожи. Напротив, для таких лекарственных веществ, как гормоны, калия йодид, которые должны оказывать общее действие на организм, необходимо проникновение их через кожу, подкожную жировую клетчатку в кровяное русло. С этой целью в качестве мазовой основы используют соответствующие вещества, чаще всего их комбинации, которые повышают проницаемость клеточных мембран.

Вспомогательные вещества могут ускорять или замедлять высвобождение лекарственных веществ из ЛФ, влиять на фармакокинетику. Например, диметилсульфоксид, добавленный в глазные капли, ускоряет проникновение антибиотиков в ткани глаза. Использование же метилцеллюлозы (МЦ) позволяет удерживать лекарственные вещества в тканях длительное время, что обеспечивает пролонгированное действие, которое необходимо при многих хронических заболеваниях. Например, в офтальмологии при глаукоме используют глазные капли пилокарпина (Пилокарпина гидрохлорида*), приготовленные только на воде. С целью поддержания лечебной концентрации применяют те же глазные капли, но с добавлением пролонгирующих компонентов: МЦ, поливиниола и др.

Вспомогательные вещества оказывают влияние не только на терапевтическую эффективность лекарственного вещества, но и на физико-химические характеристики ЛФ в процессе их изготовления и хранения. Добавление различных стабилизирующих веществ обеспечивает высокую эффективность лекарственных препаратов в течение длительного времени, что имеет не только большое медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок годности лекарственных препаратов. Например, введение в состав таблеток НГЦ до 1% повидона (ПВП) значительно снижает пористость таблетки и как следствие способность

НГШ испаряться. В результате срок хранения таблеток в открытой упаковке повышается с 2 нед до нескольких месяцев. Использование в составе глазных капель консервантов (парабенов) увеличивает гарантию сохранения стерильности до 10 сут в условиях часто открываемой упаковки.

Таким образом, вспомогательные вещества являются обязательными ингредиентами почти всех лекарственных препаратов. Однако при использовании вспомогательные вещества вступают в контакт с органами и тканями организма, поэтому к ним предъявляются определенные требования. При этом необходимо учитывать, что многие вспомогательные вещества поступают от предприятий различных министерств и ведомств (химической, пищевой промышленности и др.), поэтому требования к вспомогательным веществам должны быть едиными.

Правило 1

В связи с тем, что больные самостоятельно не могут проанализировать качество лекарственных препаратов, а также с учетом катастрофических последствий для здоровья от употребления некачественных лекарств, все вспомогательные вещества, используемые для изготовления ЛФ, должны быть разрешены к медицинскому применению соответствующей нормативной документацией: ГФ, ФС, временной ФС. Использование веществ по ГОСТу или ТУ допускается, если имеется указание на применение данной квалификации вещества в ФС на готовое ЛС.

5.1. ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ВСПОМОГАТЕЛЬНЫМ ВЕЩЕСТВАМ

Вспомогательные вещества должны:

1. Соответствовать медицинскому назначению лекарственного препарата, т.е. обеспечивать проявление надлежащего фармакологического действия ЛС с учетом его фармакокинетики.
2. Быть биологически безвредными и биосовместимыми с тканями организма, не оказывать аллергизирующего и токсического действий.
3. Придавать ЛФ требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность. Вспомогательные вещества не должны оказывать отрицательного

влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов: вкус, запах, цвет и др.

4. Быть химически или физико-химически совместимыми с лекарственными веществами, упаковочными и укупорочными средствами, а также материалами технологического оборудования в процессе приготовления лекарственных препаратов и при их хранении.
5. Соответствовать степени микробиологической чистоты изготавливаемого препарата по требованиям предельно допустимой микробной контаминации.
6. Иметь возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов.
7. Быть доступными и относительно дешевыми.

5.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Все вспомогательные вещества классифицируют: по происхождению; химической структуре и в зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику ЛФ (схема 5.2).

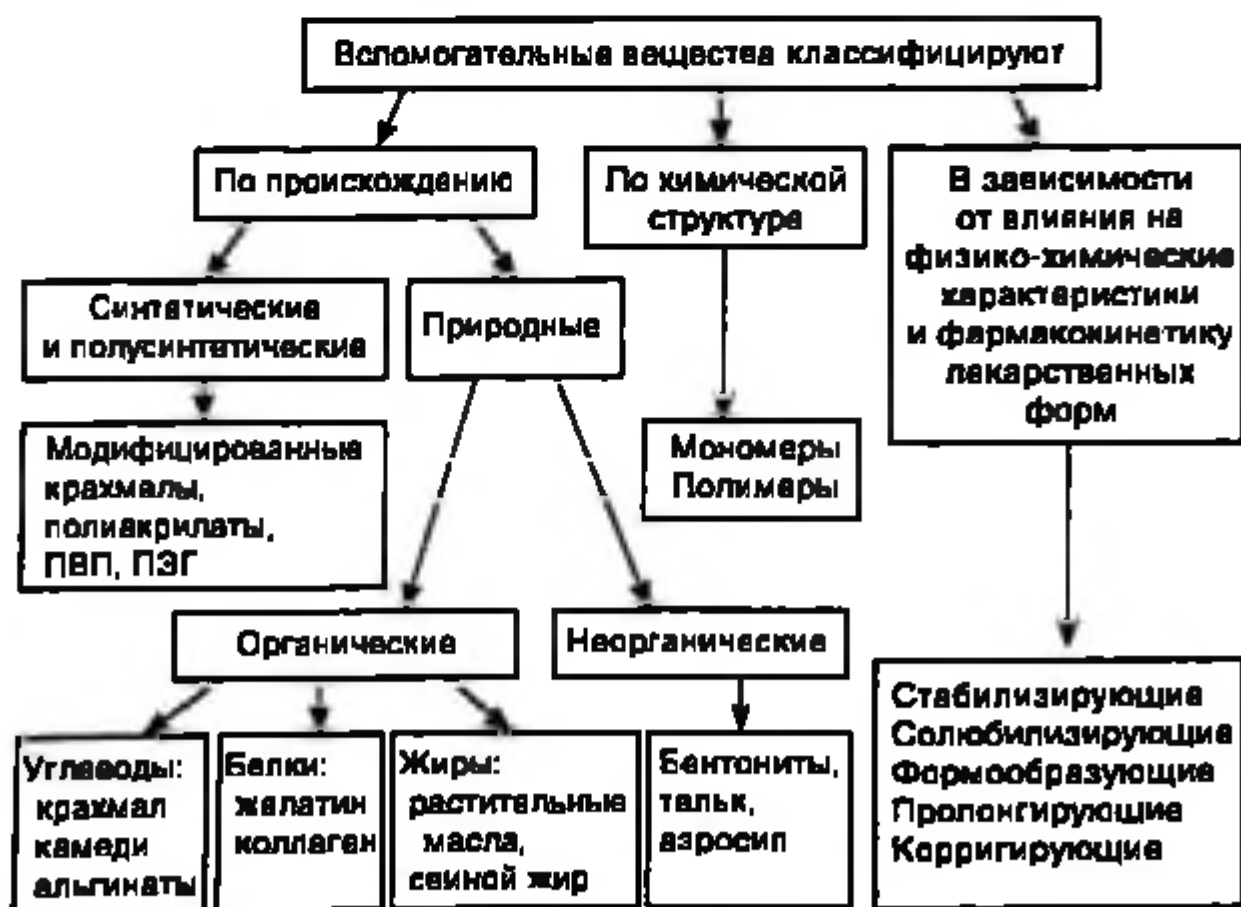


Схема 5.2. Классификация вспомогательных веществ

5.3. ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ПРИРОДНЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Природные вспомогательные вещества имеют преимущество по сравнению с синтетическими благодаря высокой биологической безвредности. Поэтому из всех вспомогательных веществ примерно 2/3 приходится на природные.

В настоящее время природные вспомогательные вещества используются в качестве формообразователей (наполнителей), связующих, пролонгаторов, корригенов вкуса и т.д.

Природные вспомогательные вещества имеют существенный недостаток — они подвержены микробной контаминации, поэтому ЛФ, особенно растворы, весьма склонны к утрате качества. Кроме того, в составе микрофлоры могут обнаруживаться не только условно-патогенные, но и патогенные микроорганизмы. В данном случае использование приемлемых методов стерилизации, добавление антимикробных веществ (консервантов) в значительной мере могут снизить до предельно допустимых норм микробную контаминацию природных вспомогательных веществ.

5.4. ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ ПРИРОДНЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

5.4.1. Крахмал

Крахмал (*Amylum*) — смесь полисахаридов, состоящих из полимеров D-глюкозы 80–90% и 20–10% воды. Крахмал состоит из двух фракций — амилозы (линейные цепи β-глюкозы, соединенные α-1,4-гликозидными связями) и амилопектина (линейные α-1,4-цепи с ветвлением по α-1,6-связи) (рис. 5.1).

Гелеобразование крахмалов определяется содержанием амилопектина. Чем выше содержание амилопектина, тем более вязким является гель; чем больше в крахмале амилозы, тем менее вязким становится гель и менее выражена зависимость вязкости от температуры.

Цепи амилозы имеют тенденцию сворачиваться в спирали (рис. 5.2). Это обстоятельство способствует образованию соединений включения жиров и ароматизаторов в структуру полисахаридов (рис. 5.3).

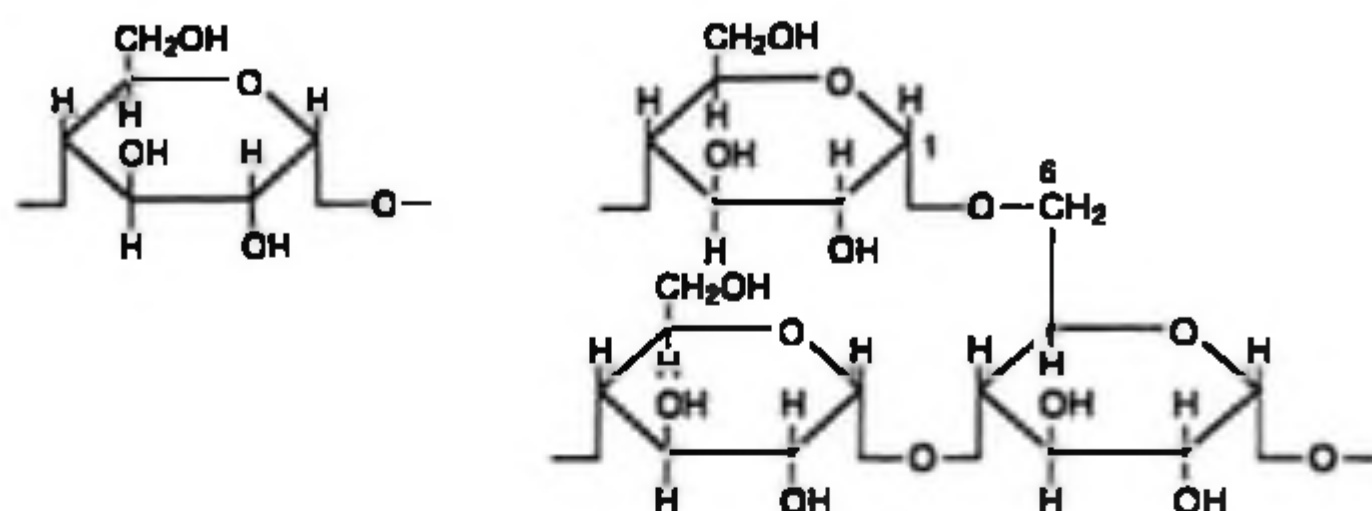


Рис. 5.1. Химические формулы амилозы и амилопектина

Свойства крахмала (набухаемость, растворимость, вязкость раствора) определяются прежде всего источником, из которого он выделен. В частности, вязкость 5% геля картофельного крахмала в 2 раза выше рисового.

Крахмал используют практически во всех ЛФ, в том числе:

- в таблетках в качестве наполнителя и порофора;
- в пилюлях (в смеси с декстрозой и сахаром) в качестве наполнителя;
- в мазях в качестве загустителя;
- в суспензиях и эмульсиях в качестве стабилизатора (10% раствор);
- также в качестве сорбента энтеральных ЛФ.

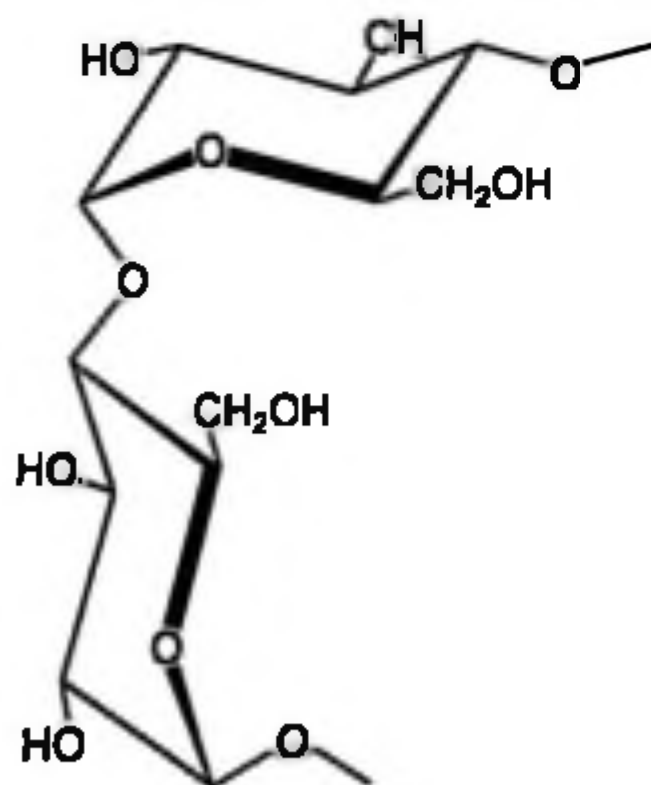


Рис. 5.2. Пространственная структура амилозы

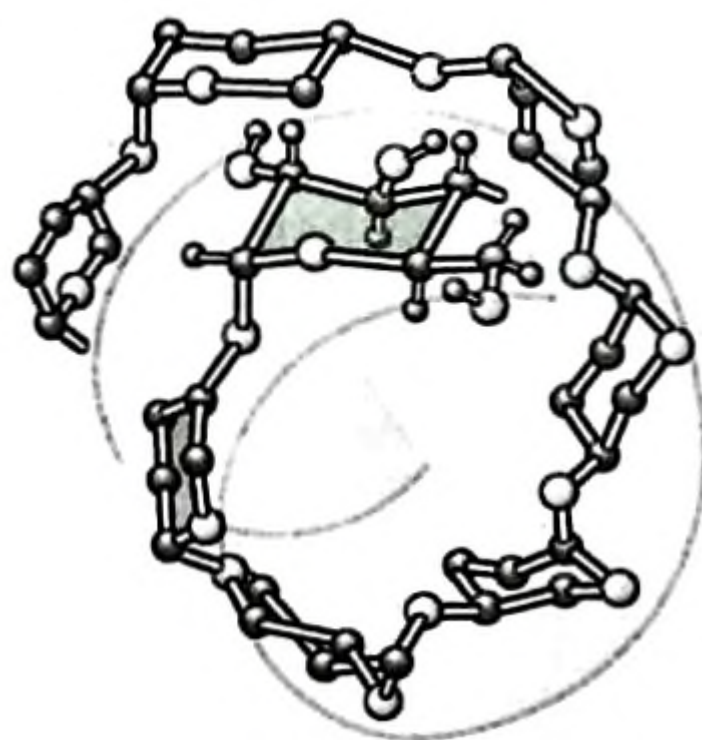


Рис. 5.3. Пространственная структура молекулы α -1,4-гликозидной связи

5.4.2. Альгинаты

Альгинаты (*Alginate*) — полисахариды водорослей, состоящие из связанных 1,4-остатков D-маннуроновой кислоты (рис. 5.4, 5.5).

В фармации применяют натрия алгинат медицинский — аморфный порошок, без запаха; медленно растворим в воде с образованием мутных коллоидных растворов; практически нерастворим в 95% спирте, эфире, хлороформе.

Альгинаты двухвалентных и поливалентных металлов (меди, алюминия, цинка, железа, стронция, свинца, меди, бария) не растворяются в воде. Катионы тяжелых металлов имеют большее сродство к альгиновой кислоте. Поэтому вытесняют из натрия алгината катионы натрия и связываются с альгиновой кислотой. Это свойство определяет применение альгинатов в медицине в качестве детоксикантов и радиопротекторов при выведении из организма солей тяжелых металлов.

Натрия алгинат широко используется в качестве вспомогательных веществ. Растворимые соли образуют вязкие растворы. Поэтому альгинаты применяют в качестве загустителей, стабилизаторов и связующих в производстве лекарственных препаратов (эмульсии, мази). Благодаря способности альгинатов набухать в воде их используют как разрыхлители в составе таблеток, что позволяет увеличить их распадаемость и растворимость.

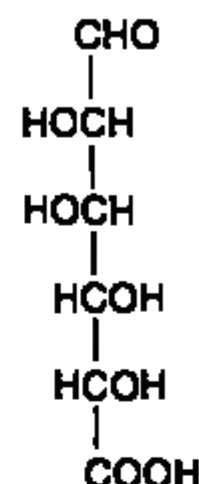


Рис. 5.4. D-маннуро-
новая кислота

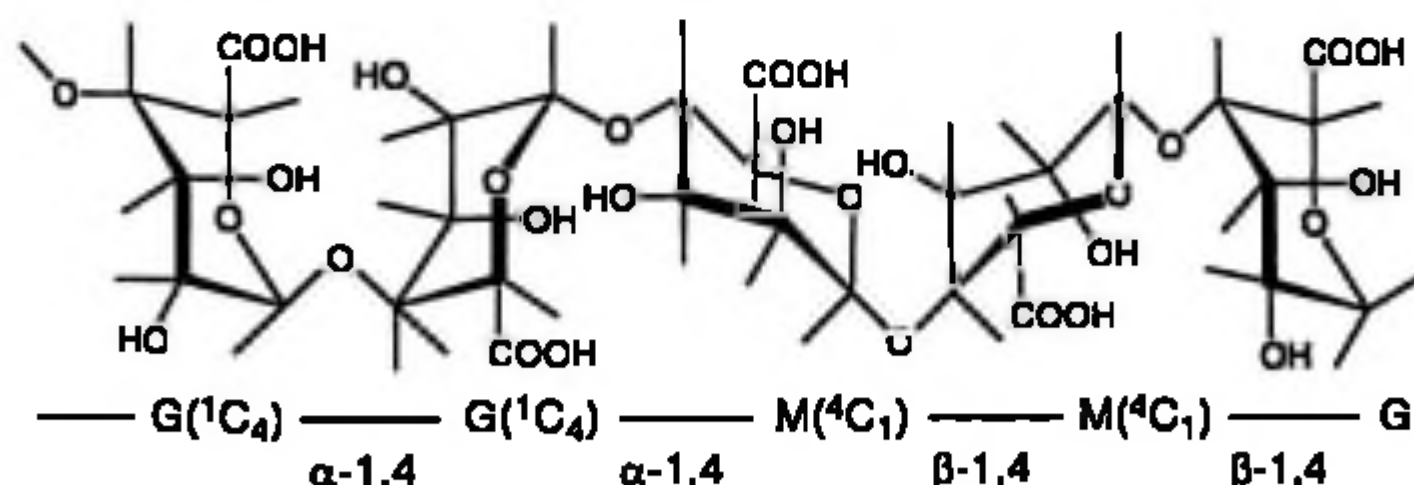


Рис. 5.5. Структура альгинатов

5.4.3. Агар-агар

Агар-агар (*Agaroidum*) — полисахарид, выделяемый из морских водорослей, преимущественно состоящий из сложных эфиров суль-

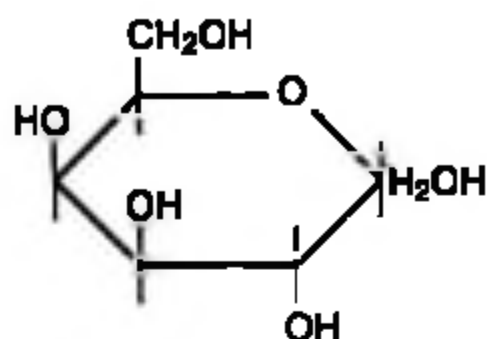


Рис. 5.6. Структура D-галактопиранозы

фатов кальция, натрия галактопиранозы (рис. 5.6) и 3,6-сополимеров ангидрогалактозы (рис. 5.7). В отличие от большинства полимеров, характерным свойством агара является способность образовывать плотные термообратимые гели, способные к разжижению при высокой температуре и восстановлению плотности при охлаждении.

Агар-агар нерастворим в холодной воде, но полностью растворяется только при температуре от 95 до 100 °С. Горячий раствор прозрачный и ограниченно вязкий. При охлаждении до 35–40 °С он становится чистым и крепким гелем, который является термообратимым. При нагревании до 85–95 °С он опять становится жидким раствором, снова превращающимся в гель при 35–40 °С. По сравнению с другими желирующими (такими, как каррагенан, пектин, желатин), агар имеет наилучшие показатели густоты и гелификации, которые независимы от pH, концентрации сахара и наличия катионов калия и кальция. Агар-агар в 0,1% концентрации обладает стабилизирующими, разрыхляющими и скользящими свойствами в составе таблетлируемых материалов. В смеси с глицеролом (Глицерин®) в 1,5% концентрации может быть использован в качестве мазевой основы. Агар обладает и корригирующим эффектом, смягчая неприятный вкус лекарственных веществ.

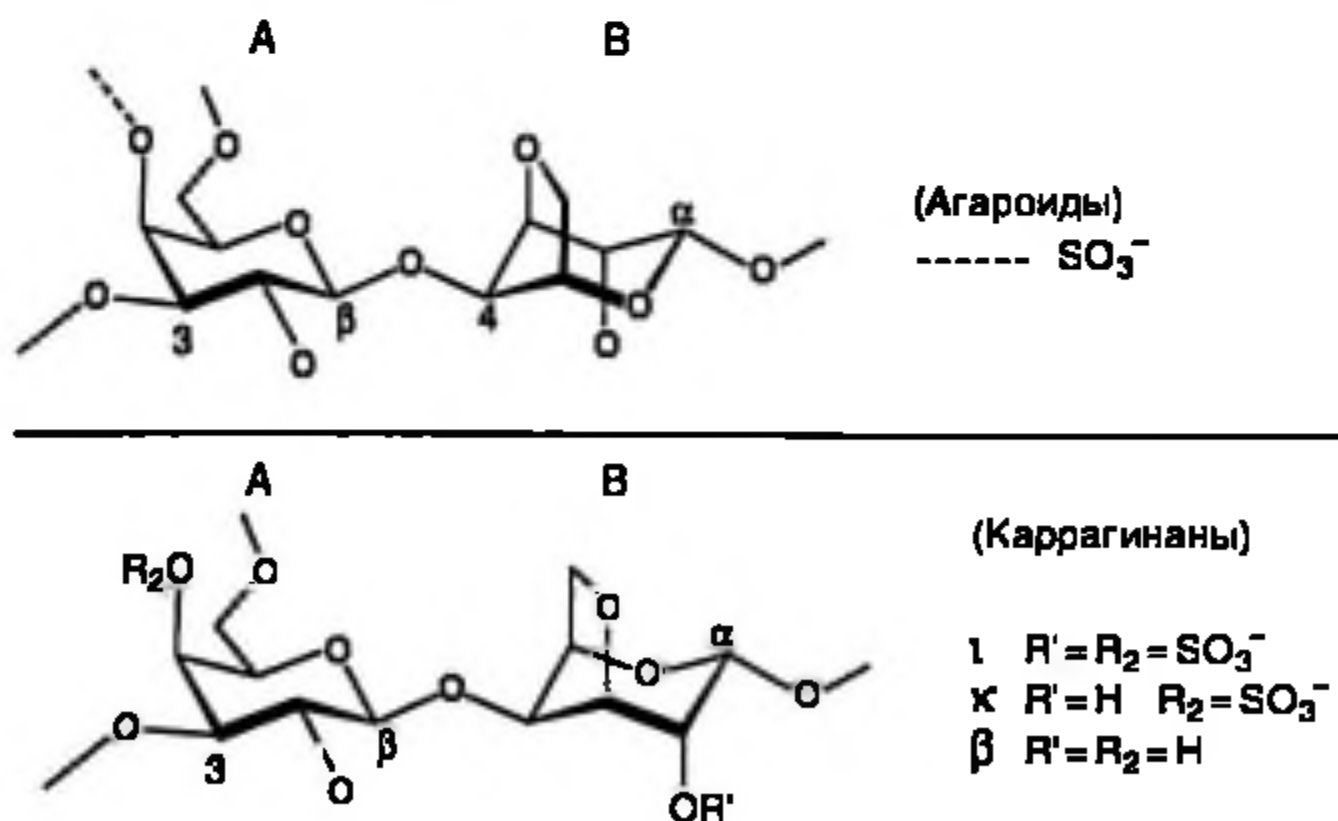


Рис. 5.7. Агароиды

5.4.4. Пектин

Пектин (*Pectin*) — природный полимер, состоящий из остатков D-галактуроновой кислоты, соединенных через α -1,4-гликозидную связь в полимерную цепочку. Пектин содержится в большом количестве в ягодах, фруктах, клубнях и стеблях растений. Он локализован в первичной клеточной стенке всех высших растений.

В порошке пектина в малом количестве присутствуют остатки нейтральных моносахаридов L-арабинозы, D-галактозы, D-ксилозы и фруктоза (рис. 5.8), которые присоединены к пектиновым молекулам в виде боковых цепей, а в главную цепь включается рамноза, являющаяся узлом изгиба молекулы пектина (рис. 5.9).

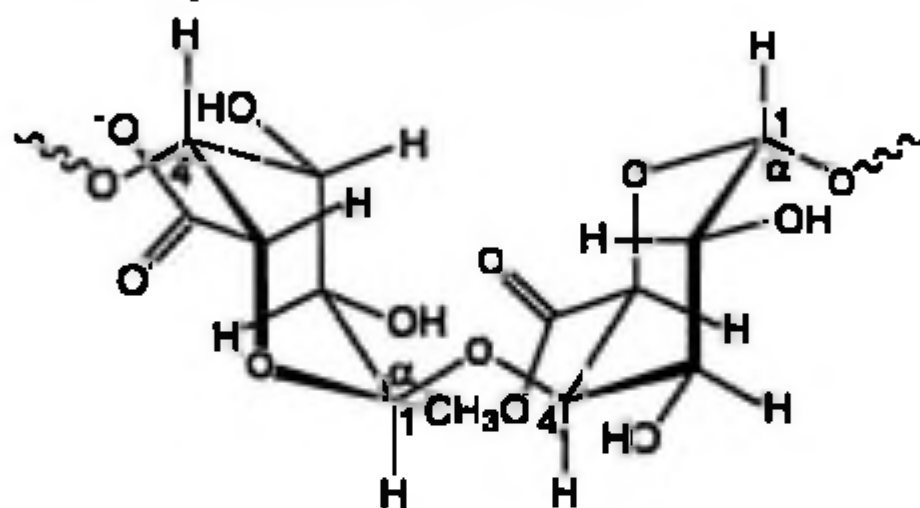


Рис. 5.8. Химическая формула пектина



Рис. 5.9. Трехмерная структура молекулы пектина

В зависимости от количества замещенных карбоксильных групп пектин может обладать различной степенью этерификации. Если более 50% карбоксильных групп содержат остатки метилового спирта, то это высокоэтерифицированные пектины, если степень этерификации ниже 50% — низкоэтерифицированные. Они имеют разные механизмы

желирования: первые образуют гели в присутствии сахара и кислоты, при этом содержание сухих веществ в среде должно быть не менее 50%, а pH 2,8–3,4. При одинаковых условиях и высоких температурах высокоэтерифицированные пектины желируют быстрее, чем низкоэтерифицированные.

Низкоэтерифицированные пектины образуют гели независимо от содержания сахара и кислотности среды. Для желирования необходимо присутствие двухвалентных катионов металлов, например кальция или магния, которые участвуют в реакции связывания молекул низкоэтерифицированного пектина с образованием вязкого геля. Концентрация необходимых для образования геля ионов металлов зависит от содержания сухих веществ, используемого сахара, значения pH продукта.

В зависимости от состава для каждого пектина характерна определенная температура желирования, выше которой гель не образуется. Пектины со степенью этерификации выше 72% могут желировать при 90 °С, в то время как температура желирования пектина со степенью этерификации 50–60% — около 60 °С. Это свойство является основой для выбора пектинов в фармацевтической и пищевой промышленности.

В фармации пектин используется в качестве основы жевательных таблеток, загустителя мазей, сиропов.

5.4.5. Целлюлоза

Целлюлоза (от лат. *cellula* — клетка) — один из самых распространенных природных полимеров полисахаридной природы: главная составная часть клеточных стенок растений, обуславливающая механическую прочность и эластичность растительных тканей. Макромолекулы целлюлозы построены из элементарных звеньев D-глюкозы, соединенных β -1,4-гликозидными связями в линейные неразветвленные цепи (рис. 5.10).



Рис. 5.10. Химическая структура молекулы целлюлозы

Средняя степень полимеризации целлюлозы (число гликозидных остатков) изменяется в широких пределах — от нескольких сотен (для целлюлозы вискозного волокна она составляет 300–500), до 10–14 тыс. (для целлюлозы хлопкового волокна и лубяных волокон).

Целлюлоза имеет сложную надмолекулярную структуру. Первичный элемент — микрофибрилла, состоящая из нескольких сотен макромолекул и имеющая форму спирали (толщина 35–100, длина 500–600 нм и выше). Микрофибриллы объединяются в более крупные образования (300–1500), по-разному ориентированные в различных слоях клеточной стенки. Фибриллы «цементируются» матриксом, состоящим из других полимерных материалов углеводной природы (гемилцеллюлозы, пектина) и белка (экстенсина).

Неполным гидролизом целлюлозы, осуществляемым таким образом, чтобы деструкция происходила только в малоупорядоченных участках структуры, получают микрокристаллическую «порошковую» целлюлозу — белоснежный легкосыпучий порошок. Микрокристаллическую целлюлозу используют в качестве наполнителя при изготовлении лекарственных препаратов, вспомогательных материалов для фильтрования, изделий медицинского назначения и как сорбент в аналитической и препаративной хроматографии.

Вследствие наличия в элементарных звеньях макромолекулы гидроксильных групп (рис. 5.11) целлюлоза легко этерифицируется и алкилируется; эти реакции широко используются в промышленности для получения простых и сложных эфиров целлюлозы.

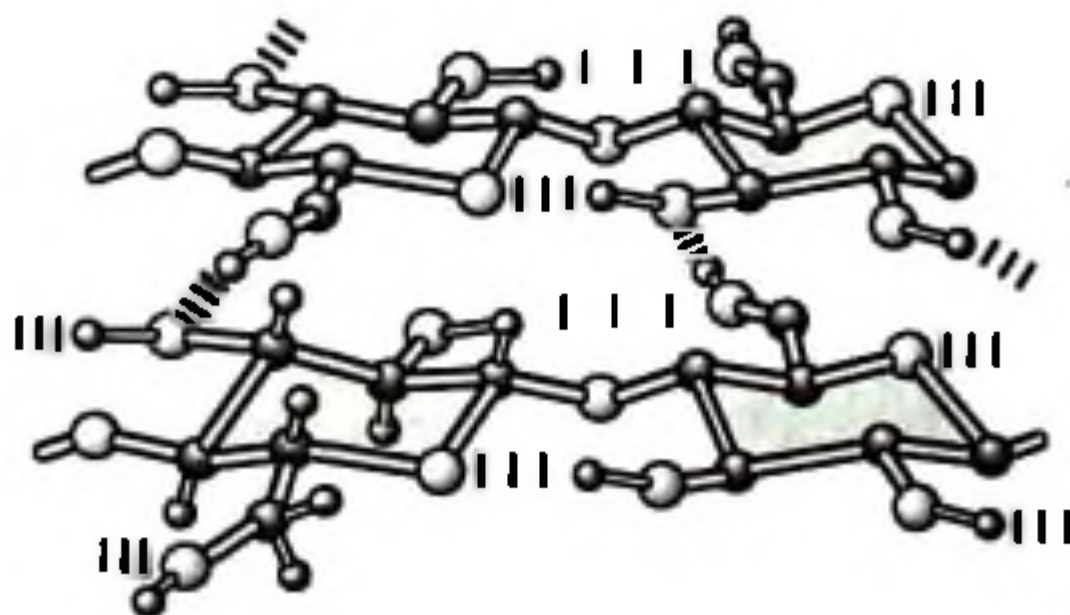


Рис. 5.11. Пространственная структура молекулы целлюлозы

5.4.6. Коллаген

Коллаген (*Collagenum*) является основным белком соединительной ткани; состоит из макромолекул, имеющих трехспиральную структуру



Рис. 5.12. Фибрилла коллагена

(рис. 5.12). Главным источником коллагена служит кожа крупного рогатого скота, в которой содержится его до 95%. Коллаген получают путем щелочно-солевой обработки шпика.

В организме коллагены выполняют разнообразные биологические функции. Коллаген играет важнейшую роль в пластической (структурной) функции, входя в состав соединительных тканей, обеспечивая их прочность и эластичность.

Обогащение питания усвояемым коллагеном считается одним из самых современных и эффективных средств избавления от целлюлита. Практически все современные маски для лица основаны на коллагеновых гелях.

Коллаген применяют для покрытия ран в виде пленок с нитрофуралом (Фурацилином⁴), борной кислотой, облепихи маслом (Облепиховым маслом⁴), диоксометилтетрагидропиримидином (Метилурацилом⁴), а также в виде глазных пленок с антибиотиками. Применяются губки гемостатические и с различными лекарственными веществами. Коллаген обеспечивает оптимальную активность лекарственных веществ, что связано с глубоким проникновением и продолжительным контактом лекарственных веществ, включенных в коллагеновую основу, с тканями организма.

Совокупность биологических свойств коллагена (отсутствие токсичности, полная резорбция в организме, стимуляция репаративных процессов) и его технологические свойства создают возможность широкого использования его в технологии ЛФ.

5.4.7. Желатин

Желатин (*Gelatina*) представляет собой продукт неполного гидролиза коллагена, содержащегося в коже, соединительных тканях и костях животных. Желатин состоит из аминокислот, большинство которых — незаменимые (рис. 5.13).

Желатин представляет собой высокомолекулярное соединение (ВМС) белковой природы. Желатин разбухает в холодной воде, поглощая от 5 до 10 объемов воды. При 50–60 °С цепи желатина расходят-

ся с образованием маловязкого раствора. При охлаждении образуется гель. Механизм гелеобразования представлен на рис. 5.14.

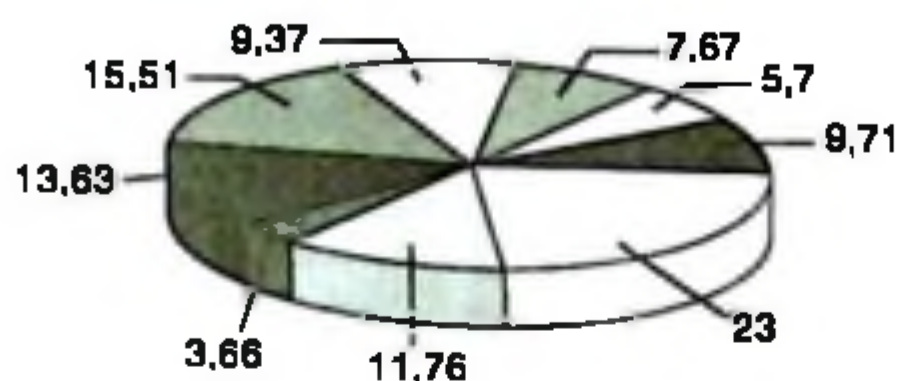


Рис. 5.13. Аминокислотный состав желатина, %: глютаминовая кислота — 9,71; пролин — 13,63; аспарагин — 5,7; лейцин — 3,66; аргинин — 7,67; глицин — 23; аланин — 9,37; другие — 15,51; гидроксипролин — 11,76

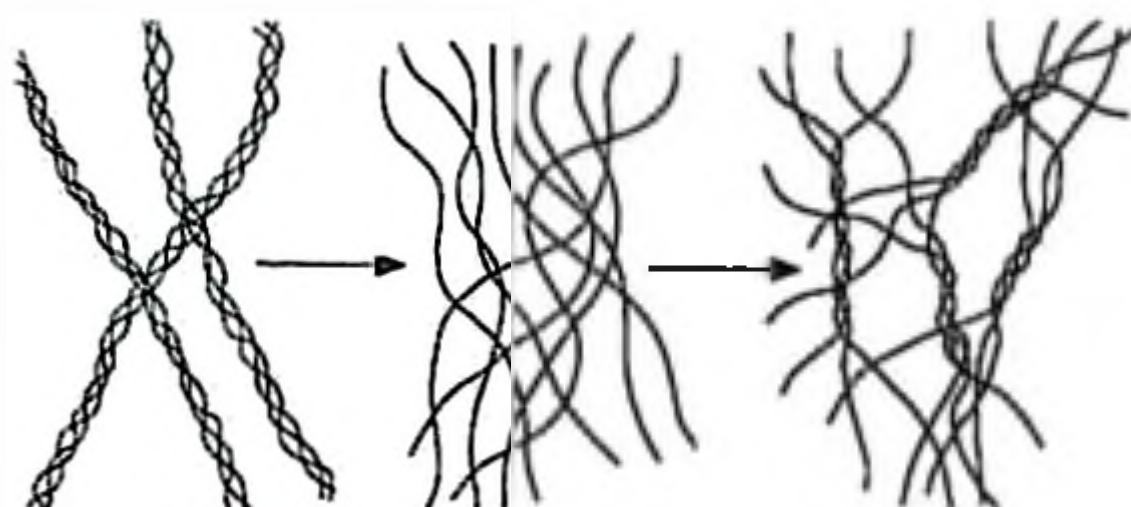


Рис. 5.14. Механизм гелеобразования

По качеству различают желатин:

- чистый 1-й экстракции, пищевой;
- желатин для жестких капсул;
- желатин для мягких капсул;
- желатин для фотографии.

Желатин является активным эмульгатором и стабилизатором. Эмульсии получаются густыми, плотными. Однако они быстро подвержены микробной контаминации. Поэтому для эмульгирования применяют сухой гидролизат желатина — желатозу.

Желатин благодаря высоким гелеобразующим свойствам используют для изготовления мазей, суппозиторий, желатиновых капсул. Применяется в составе косметических губок.

5.5. НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ПРИРОДНЫЕ ПОЛИМЕРЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

5.5.1. Бентониты

Бентониты (*Bentonitum*) — природный неорганический полимер. Встречаются в виде минералов кристаллической структуры с размерами частиц менее 0,01 мкм. Имеют сложный состав и представляют собой алюмогидросиликаты с общей формулой: $Al_2O_3 \times SiO_2 \times nH_2O$. Внешний вид бентонитов представлен на рис. 5.15.

Промышленностью выпускаются бентониты для следующих целей:

- окомковывания и производства известковых растворов;
- литейных смесей;
- применения в качестве адсорбента в пищевой промышленности;
- фармацевтической промышленности.

В составе бентонитов содержится 90% оксидов алюминия, кремния, магния, железа, до 10% катионов K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} . Бентониты могут вступать в ионообменные реакции. Это позволяет регулировать их физико-химические свойства и получать модифицированные бентониты (триэтаноламиновая или натриевая соли).

Бентониты активно взаимодействуют с водой. Вследствие образования гидратной оболочки частицы бентонитов способны прочно удерживать воду и набухать в ней, значительно увеличиваясь в объеме. Наибольшей набухаемостью обладают натриевые соли бентонитов (семнадцатикратное увеличение объема при увлажнении). Увеличение



Рис. 5.15. Бентонит (гранулы)

объема и ионообменные реакции бентонитов используются для очистки растворов. Молекулы бентонитов при набухании захватывают примеси, коагулируют посторонние белки, освобождая растворы от опалесценции.

Бентониты биологически безвредны. Индифферентность бентонитов к лекарственным веществам, способность к набуханию и гелеобразованию позволяют использовать их при производстве многих ЛФ: мазей, таблеток, порошков для внутреннего и наружного применения, пилюль, гранул.

Со способностью бентонитов повышать вязкость (особенно натриевых форм) связана возможность использовать их в концентрации 3–5% для стабилизации суспензий. Бентониты обеспечивают лекарственным препаратам вязкость, дисперсность, высокие адсорбционные свойства, легкую отдачу лекарственных веществ и стабильность.

5.5.2. Аэросил®

Аэросил® (*Aerosilum*) — кремния диоксид коллоидный. Аэросил® представляет собой очень легкий, белый, высокодисперсный, микронизированный, с большой удельной поверхностью порошок, обладающий выраженными адсорбционными свойствами. В воде Аэросил® в концентрации 1–4% образует студнеобразные системы с глицеролом (Глицерин®), Маслом вазелиновым®.

Аэросил® широко применяется в качестве скользящих вспомогательных веществ для улучшения сыпучести порошковой смеси. Введение Аэросила® может улучшать процессы покрытия таблеток оболочкой, уменьшая время сушки, улучшая механическую прочность оболочки, предотвращая налипание таблеток при покрытии, стабилизирует устойчивость суспензии (рис. 5.16). Таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике, содержащей 0,3% Аэросила®, имеют лучший внешний вид в сравнении с контролем (см. рис. 5.16). Аэросил® также улучшает твердость и скорость распадаемости таблеток, растворения активного вещества. Улучшая реологические свойства смешанных порошков, Аэросил® минимизирует отклонения в массе отдельных таблеток, так как существенно улучшает сыпучесть таблеточных масс. Увеличение сыпучести порошков объясняется шарообразной структурой мельчайших частиц Аэросила® (рис. 5.17).



Рис. 5.16. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащей Аэросил®



Рис. 5.17. Частицы Аэросила®, электронный микроскоп

Аэросил® широко применяют для стабилизации суспензий с различной дисперсионной средой. Аэросил® способствует лучшей фиксации суспензий на коже, усиливая терапевтический эффект. Загущающую способность Аэросила® используют при получении гелей для мазевых основ. Введение до 1% Аэросила® улучшает сыпучесть порошков и снижает их гигроскопичность.

Адсорбиционные свойства используют с целью стабилизации сухих экстрактов (уменьшается их гигроскопичность). Добавление Аэросила® к пилюлям значительно повышает их устойчивость к высыханию в процессе хранения. Аэросил® усиливает вязкость суппозиторной массы, придает ей однородный характер, обеспечивает равномерное распределение лекарственных веществ, позволяет вводить жидкие и гигроскопичные вещества.

5.5.3. Тальк

Тальк (*Talcum*) — природный минерал, сложного химического состава: магнезия оксид (MgO) 37,7%, двуокись кремния (SiO_2) 63,5%, вода (H_2O) 4,8%, примеси оксид алюминия (Al_2O_3), оксид никеля (NiO).



Рис. 5.18. Кристалл минерала талька

Тальк обладает пластинчатой формой частиц (рис. 5.18). Благодаря этому тальк обладает свойством снижать трение частиц друг о друга и о технологический инструмент.

В аптечной технологии тальк используется для создания присыпок и при получении ароматных вод и других ЛФ.

Применение талька в фармацевтическом производстве позволяет добиться таких свойств конечного продукта, как:

- улучшение стойкости к истиранию (гидрофобность);
- улучшение реологических свойств;
- увеличение стабильности хранения.

Основное использование талька в фармации:

- создание присыпок для кожи;
- использование в составе мазей в качестве антиперспиранта;

- введение в состав таблеточных масс для снижения трения в процессе прессования;
- введение в водно-дисперсионные составы для покрытия таблеток оболочками. Введение в состав суспензии до 4% талька повышает их укрывистость, препятствует слипанию таблеток при нанесении пленочной или дражированной оболочки.

5.6. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Полусинтетические вспомогательные вещества получают путем химической модификации молекул природных веществ. Полусинтетические вещества находят широкое применение в технологии ЛФ. При получении полусинтетических вспомогательных веществ имеется возможность совершенствования свойств природных веществ, из которых они получены.

Преимущества полусинтетических вспомогательных веществ перед природными:

- возможность синтеза веществ с заданными свойствами, более эффективных с точки зрения биофармации;
- полусинтетические вспомогательные вещества не являются субстратом для роста микроорганизмов, поэтому ЛС, изготовленные с их применением, менее подвержены микробной контаминации.

Полусинтетическим вспомогательным веществам присущи следующие недостатки:

- необходимость дополнительных исследований безопасности и безвредности;
- сравнительно высокая цена.

5.6.1. Отдельные представители полусинтетических вспомогательных веществ

Метилцеллюлоза

МЦ $[C_6H_7O_2(OH)_{3-n}(OCH_3)_n]_p$ — сложный метиловый эфир целлюлозы. Наибольшее техническое значение имеет водорастворимая МЦ (степень замещения $g = 140-200$, содержание групп — OCH_3 , 21,5–33%). Водные растворы МЦ обладают высокой сорбионной,

эмульгирующей и смачивающей способностью. В технологии ЛФ применяют 0,5–1% водные растворы МЦ в качестве загустителей, для гидрофиллизации гидрофобных основ мазей и линиментов; в качестве эмульгатора и стабилизатора при изготовлении суспензий и эмульсий, а также как пролонгирующий компонент для глазных капель. 3–8% водные растворы, иногда с добавлением глицерола (Глицерин*), образуют глицерогели, которые применяют как невысыхающие основы для мазей.

5.6.2. Карбоксиметилцеллюлоза

Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) — сложный эфир целлюлозы общей формулы $[C_6H_7O_2(OH)_3(ONH_2COOH)]_n$. Наибольшее практическое значение имеет натриевая соль КМЦ: $[C_6H_7O_2(OH)_3(ONH_2COONa)]_n$.

Натриевая соль КМЦ (Na-КМЦ) в различных концентрациях (0,5–1–2%) применяют в качестве пролонгатора действия лекарственных веществ в глазных каплях и инфекционных растворах, стабилизаторов и формообразователей в эмульсиях и мазях (4–6%). Гели Na-КМЦ в отличие от гелей МЦ совместимы со многими консервантами. Na-КМЦ применяется в качестве связующего и порофора в технологии изготовления таблеток.

Помимо МЦ и Na-КМЦ, в технологии готовых ЛС используют оксипропилметилцеллюлозу и ацетилцеллюлозу и другие производные этого природного полимера.

5.6.3. Модифицированные крахмалы

Крахмалы могут быть модифицированы несколькими способами с целью изменения их технологических и физико-химических свойств.

При нагревании с кислотой или в результате ферментативного гидролиза длинные цепи крахмала разрушаются на более простые молекулы с образованием низкомолекулярных декстринов, растворимых в воде (декстрины, полидекстрины и мальтодекстрины). Декстрины могут быть поперечно сшиты, так, что цепи образуют петлю. Циклодекстрины — вещества, используемые в качестве солюбилизаторов гормонов и жирорастворимых витаминов.

Крахмалы — преглютеинизируют (предварительно клейстеризуют) путем высокотемпературной экструзии для получения препарата мгновенной клейстеризации. Известен окисленный крахмал, полученный в реакции с натрием гипохлоритом, отличающийся образованием про-

зрачных и маловязких растворов. Введение карбоксиметильной группы делает крахмал менее склонным к разрушению при высокой температуре и бактериями. Карбоксиметилированный крахмал (рис. 5.19) также называется крахмала гликолятом.

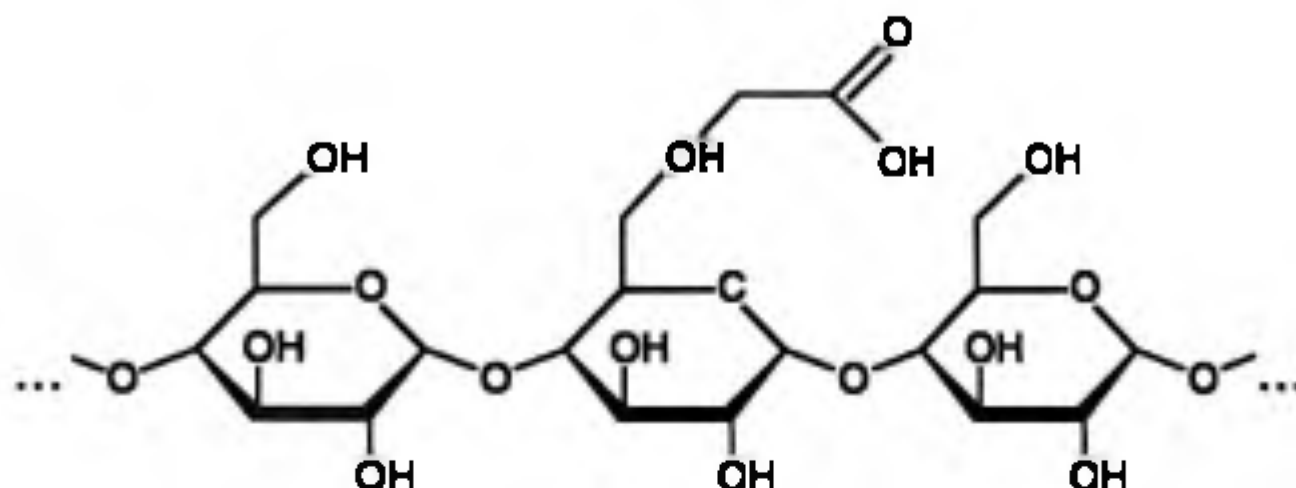


Рис. 5.19. Карбоксиметилированный (растворимый) крахмал

Карбоксиметильные группы увеличивают смачиваемость и растворимость крахмала, поэтому его часто используют в качестве дезинтегранта таблетированных ЛФ.

Введение более длинных углеродистых цепей (карбоксиэтильной или карбоксипропиловой) уменьшает тенденцию крахмала к повторной кристаллизации. Это обстоятельство важно для увеличения срока стойкости фармацевтических гелей.

Крахмалы могут быть этерифицированы уксусной кислотой. Ацетилированный крахмал является отличным пленкообразователем.

5.7. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Синтетические вспомогательные вещества отличаются тем, что их молекулы получены синтетическим путем. Они имеют те же достоинства и недостатки, как и полусинтетические. Ниже представлены отдельные представители синтетических вспомогательных веществ.

5.7.1. Поливинол

Поливинол (*Polyvinolum*) — полимер винилацетата. Поливинол [поливиниловый спирт (ПВС)] относится к синтетическим полимерам алифатического ряда, содержащим гидроксильные группы (рис. 5.20).

Поливинилы различают по молекулярной массе: олигомеры (4000–10 000); низкомолекулярные (10 000–45 000); среднемолекулярные (45 000–150 000); высокомолекулярные (150 000–500 000).

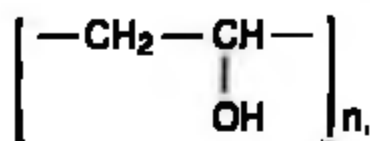


Рис. 5.20. Поливиниловый спирт

В технологии изготовления ЛФ 1,4–2,5 растворы ПВС применяют в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора суспензий; связующего компонента для таблетирования; 10% раствор — в качестве мазевых основ и глазных пленок.

5.7.2. Поливинилпирролидон*

ПВП (*Polyvinylpyrrolidone*) представляет собой полимер N-винилпирролидона. ПВП получают полимеризацией мономера — винилпирролидона (рис. 5.21). Наиболее часто применяется ПВП, имеющий молекулярную массу 12 600–35 000. Он растворим в воде, спиртах, глицероле (Глицерин*), легко образует комплексы с лекарственными соединениями (витаминами, антибиотиками, йодом).

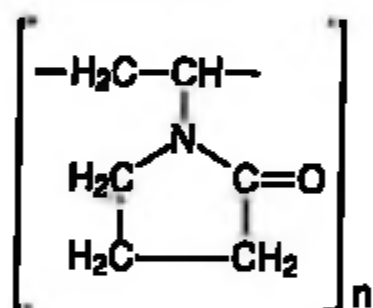


Рис. 5.21. Поливинилпирролидон*

ПВП используется в медицине и фармацевтической технологии как стабилизатор эмульсий и суспензий, пролонгирующий компонент, связующее вещество и дезинтегратор для таблеток. Он также входит в состав плазмозаменителей, аэрозолей, глазных лекарственных пленок. Гели на основе ПВП используют для приготовления мазей, в том числе предназначенных для нанесения на слизистые оболочки.

5.7.3. Полиакриламид

Полиакриламид (*Polyacrilamidum*) (рис. 5.22) — полимер белого цвета, без запаха, растворим в воде, глицероле. Водные растворы полиакриламида являются типичными псевдопластическими жидкостями. Получен и биорастворимый полимер, широко используемый для создания лекарственных биорастворимых глазных пленок, которые обеспечивают максимальное время контакта с поверхностью конъюнктивы.

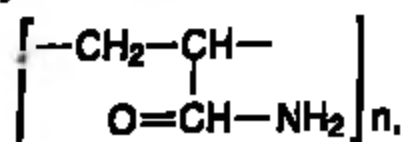


Рис. 5.22. Полиакриламид

1% растворы полиакриламида используют для пролонгирования действия глазных капель. Успешно применяют полиакриламид для создания пролонгированных таблетированных ЛФ гормонов, антиферментных препаратов, кардиотоников. Водные растворы полиакриламида совместимы со многими электролитами, ПАВ и консервантами. Полиакриламид перспективен для создания новых ЛФ.

Эфиры полиакрилатов являются основой для создания суспензионных покрытий таблеток, резистентных к действию желудочного сока. Ойдрагит, Колликут — современные пленкообразователи коллоидные растворы сложных эфиров акриловых кислот.

5.7.4. Полиэтиленоксиды

ПЭО (*Polyuethylenoxyda*) или ПЭГ (рис. 5.23) получают путем полимеризации этиленоксида в присутствии воды и калия гидроксида. Консистенция ПЭО зависит от степени полимеризации. Промышленность выпускает ПЭО с различной степенью полимеризации (м.м. от 400 до 9000).

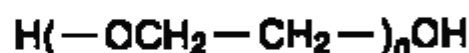


Рис. 5.23. Полиэтиленоксид

ПЭО-400 представляет собой вязкую прозрачную бесцветную жидкость, ПЭО-1500 — воски (температура плавления 35–41 °С), ПЭО-4000 — твердое вещество белого цвета с температурой плавления 53–61 °С.

Характерной особенностью ПЭО является хорошая растворимость в воде, этаноле. Они не смешиваются с углеводородами и жирами, образуя с ними эмульсию; малочувствительны к изменению pH, стабильны при хранении. ПЭО обладают крайне малой токсичностью, что обуславливает весьма широкое применение в фармацевтической практике при изготовлении мазей, эмульсий суспензий, суппозиториев и других ЛФ. Основы для мазей чаще всего представляют собой композицию жидких и твердых ПЭО, имеющих вязкопластичную консистенцию. Однако они оказывают высушивающее действие на слизистые оболочки. ПЭО удобно использовать также для суппозиторных основ.

5.7.5. Спены

Спены (*Spans*) (рис. 5.24) — эфиры сорбитана с высшими, жирными кислотами:

- спен-20 — эфир лауриновой кислоты;
- спен-40 — эфир пальмитиновой кислоты;
- спен-60 — эфир стеариновой кислоты;
- спен-80 — эфир олеиновой кислоты.

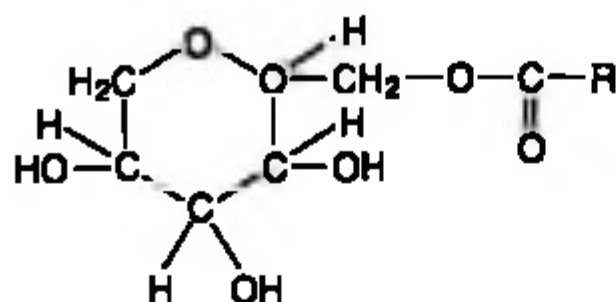


Рис. 5.24. Химическая формула эфиров сорбитана с жирными кислотами

Спены являются липофильно-гидрофильными соединениями. Растворимы в маслах, а также в этаноле, образуют эмульсии типа вода/масло. В связи с неионогенным характером совместимы со многими лекарственными веществами.

5.7.6. Твины

Твины (*Twins*) — моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот (рис. 5.25). Твины получают путем обработки пенев этиленоксидом в присутствии натрия гидроксида (катализатор). Этерификация происходит по месту свободных гидроксильных групп. Твины хорошо растворяются в воде и органических растворителях. К медицинскому применению разрешен твин-80, представляющий собой моноэфир олеиновой кислоты.

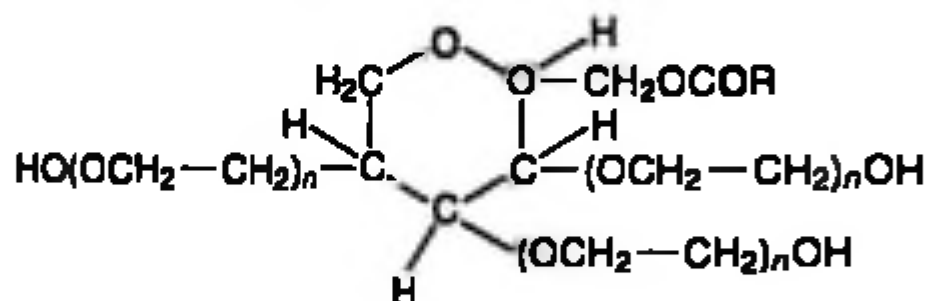


Рис. 5.25. Моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот

Твин-80 является неионогенным ПАВ. Он хорошо растворим в воде, маслах растительных и минеральных. Служит хорошим эмульгатором с высоким значением гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) (15–16), поэтому применяется и как солюбилизатор. Как эмульгатор и стабилизатор твин-80 применяют для стабилизации эмульсий и суспензий, в том числе и для инъекционного введения.

5.7.7. Силиконы

Силиконы — неорганические полимеры.

Основа силиконов — цепь чередующихся атомов кислорода и кремния. Каждый силикон имеет две группы, свободные для органических заместителей — метильной (полиметилсилоксан), метильной и фенильной (полиметилфенилсилоксан), фенильной (полидифенилси-

локсан) (рис. 5.26), которые используются для производства многих изделий медицинского назначения, в том числе и для детей.

Силиконы образуют хорошие эластомеры, потому что цепь основы очень гибка; связи между кремниевым атомом и двумя атомами кислорода легко вращаются. Угол, сформированный в соответствии с этими связями, может открыться и закрыться подобно ножницам без напряжения. Это делает целую цепь основы гибкой (рис. 5.27).

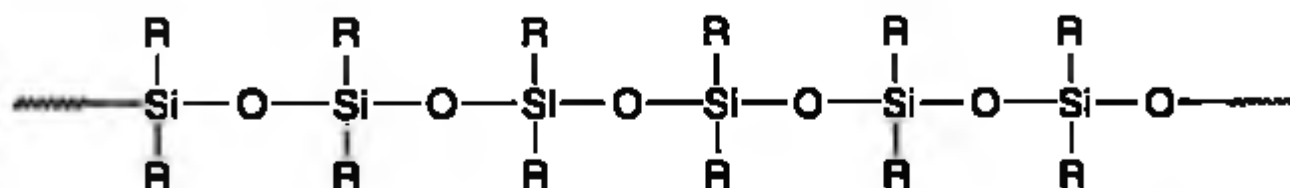


Рис. 5.26. Химическая формула силиконов

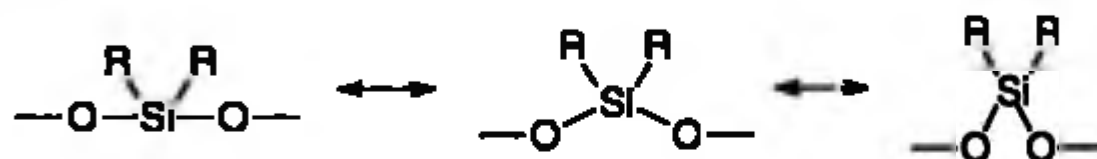


Рис. 5.27. Способность молекулы силиконов изгибаться

В смеси с борной кислотой полидиметилсилоксан (рис. 5.28) меняет свойства. Смесь является мягкой и гибкой, ее можно лепить, как пластилин. Однако затем затвердевает и становится твердой. Это свойство используется во многих областях техники — начиная от игрушек, заканчивая изготовлением матриц протезов (рис. 5.29).

Силиконы используются в фармацевтической химии для иммобилизации других химических молекул. Присоединение молекул или клеток к цепи силикона по названной выше реакции меняет их свойства. Делает их нерастворимыми в воде, что используется для иммобилиза-

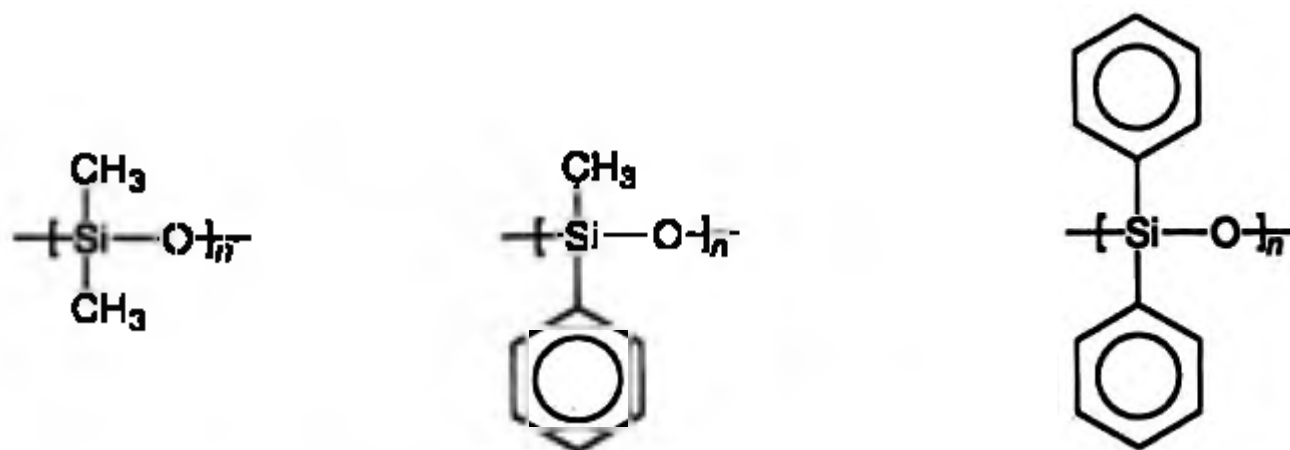


Рис. 5.28. Полиметилсилоксан; полиметилфенилсилоксан; полидифенилсилоксан

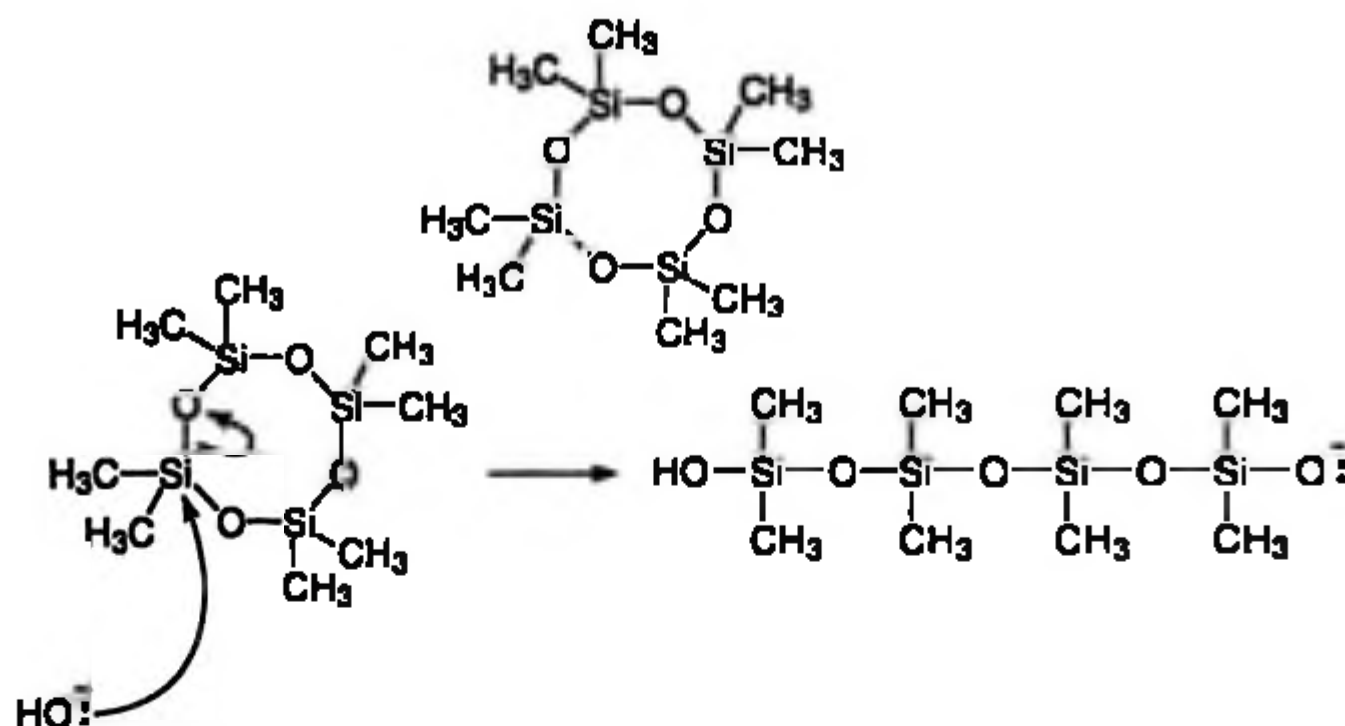


Рис. 5.29. Олигомер силиконов — октаметилсиликон и механизм полимеризации (продолгования действия) ферментов, создания биокатализаторов для синтеза ампициллина, всех цефалоспориновых антибиотиков, гормонов. Силиконы служат основой лекарств, для выведения холестерина из организма, иммобилизации ряда противоопухолевых препаратов, простагландинов.

Силиконовые эластомеры применяются в производстве (рис. 5.30):

- трубок;
- катетеров:



- сердечных клапанов;
- поршней шприцев;
- зондов (катетеров);
- клапанов сердечных кардиостимуляторов;
- искусственных вен;
- смазки для суставов;
- контактных линз;
- дыхательного оборудования.

Силиконы обладают рядом ценных свойств; используются в технологии твердых ЛФ (порошки, пилюли, таблетки и др.), основ для мазей, суппозиториев.

Рис. 5.30. Изделия из силикона

Наиболее широкое применение получили диэтилполиорганосилоксановые жидкости. Силиконовые жидкости используют для защиты кожи в качестве кремов, лосьонов и мазей. Среди дисперсионных сред для приготовления данных ЛФ наиболее часто в смеси с силиконами используется вода, этанол, глицерол (Глицерин®).

5.8. ПРИМЕНЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

В соответствии с классификацией (см. схему 5.2), в зависимости от влияния на физико-химические характеристики ЛФ, различают 5 классов вспомогательных веществ:

- 1) формообразующие (наполнители или растворители);
- 2) стабилизирующие (стабилизаторы, в том числе антимикробные);
- 3) пролонгирующие (пролонгаторы);
- 4) корригирующие (корригены вкуса и запаха);
- 5) солюбилизующие (солюбилизаторы, ПАВы, сурфактанты).

Для определенных ЛФ используются следующие наполнители:

- порошки: лактоза, сахар, крахмал;
- суппозитории: масло какао, парафин, воск;
- инъекционные растворы: вода очищенная, спирт, ПЭГ;
- капсулы: желатин, эфиры целлюлозы и др.

5.8.1. Стабилизирующие вспомогательные вещества

Стабилизирующие вещества — вещества, обладающие свойствами предохранять лекарственные препараты от утраты ими качества в результате физического, химического или микробиологического воздействия.

Стабилизаторы подразделяют на три вида (схема 5.3).

5.8.2. Антиокислители (антиоксиданты)

Антиокислители (АО) — вещества, снижающие скорость окислительных процессов в ЛФ: растворах фармакологических субстанций, в мазевых и суппозиторных основах и др. Особенно чувствительны к окислению ненасыщенные жиры и масла, соединения с конъюгированными двойными связями, альдегидными и фенольными группами.

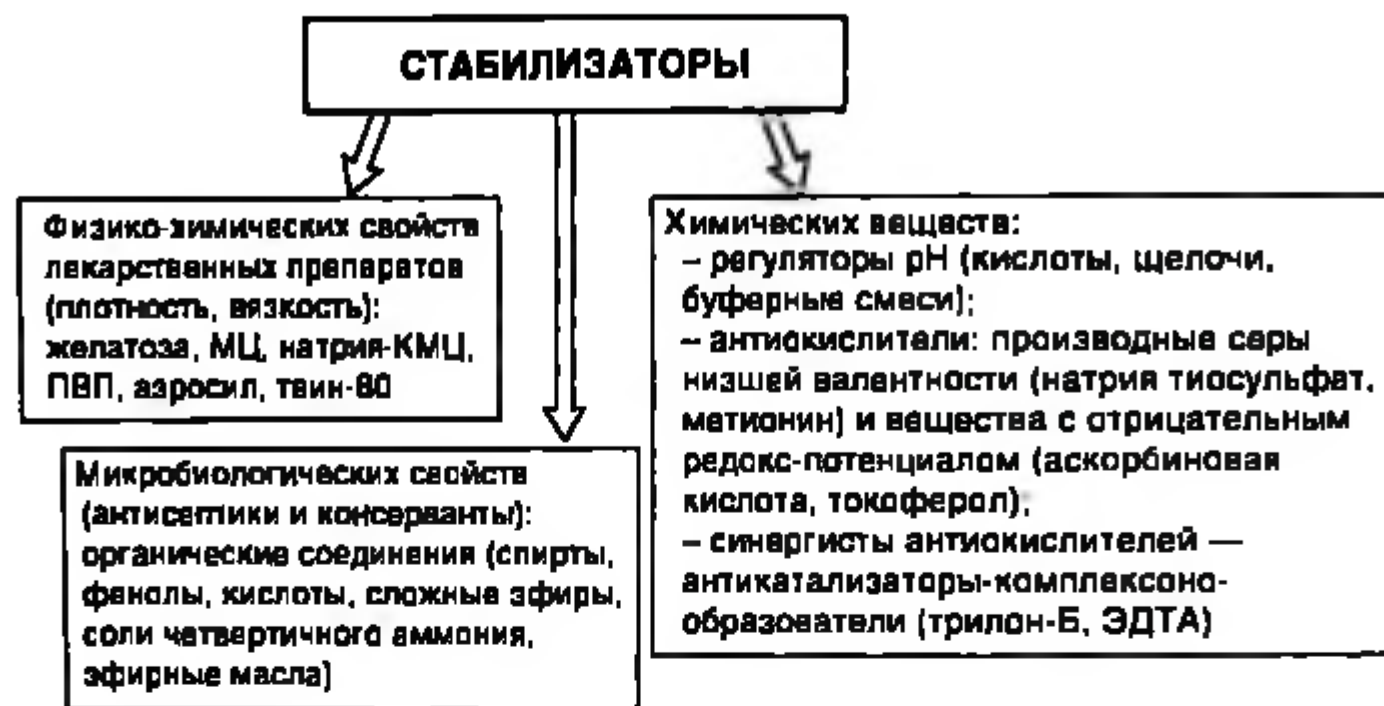


Схема 5.3. Классификация стабилизирующих вспомогательных веществ

Реакции окисления могут быть ингибированы путем добавления небольших количеств АО. Известно множество АО как природного, так и синтетического происхождения. Механизмы процессов окисления и торможения с помощью АО в настоящее время хорошо изучены. АО, как правило, в химическом отношении являются очень реакционно-способными веществами и вступают во взаимодействие со свободными радикалами, атомарным и растворенным кислородом, влияя на стойкость и эффективность лекарственных препаратов.

По механизму действия АО делят на два основных класса и один дополнительный.

АО, которые ингибируют процесс окисления, реагируя со свободными радикалами, чем прекращают развитие цепной реакции. Это бутилоксианизол, бутилоксилолуол, токоферолы, каротиноиды.

Восстанавливающие АО — вещества, имеющие более низкий окислительно-восстановительный потенциал, чем субстанции. Окислению последних предшествует окисление АО. В качестве АО данного класса используют: производные серы низкой валентности (натрия сульфит и метабисульфит, ронголит, метионин), аскорбиновую кислоту, цистеин и др.

Дополнительный — синергисты АО — вещества, собственное антиокислительное действие которых незначительно, однако они способствуют усилению действия других АО, например, образуя комплексы с ионами металлов, катализирующих окисление, или регенерируя АО

в исходные молекулы. Это кислоты: лимонная и винная, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), трилон Б.

На рис. 5.31 представлена химическая реакция взаимодействия кислорода воздуха с катионом двухвалентного железа с выделением крайне активного радикала кислорода. Введение в систему комплексообразователя (ЭДТА) приводит к изменению направления реакции, ее скорости и к образованию менее активного радикала.



Рис. 5.31. Генерация гидроксила ионов из кислорода при участии ионов железа и этилендиамина (этилендиаминтетрауксусной кислоты)

5.8.3. Противомикробные стабилизаторы

Вещества данного класса используют для предохранения лекарственных препаратов от микробного воздействия. Противомикробные стабилизаторы делят на два класса: антисептики и консерванты.

Антисептики — вещества, подавляющие рост микробов, снижающие их количество. Действие антисептиков более эффективное, чем консервантов.

Консерванты (см. табл. 5.1) — вещества, замедляющие рост микроорганизмов. Консерванты позволяют сохранить стерильность лекарственных препаратов или предельно допустимое число непатогенных микроорганизмов в нестерильных лекарственных препаратах в процессе их многократного использования.

Правило 2

Введение в состав ЛФ противомикробных стабилизаторов не исключает соблюдения санитарных правил производственного процесса, которые должны способствовать максимальному снижению микробной контаминации лекарственных препаратов.

Антисептические вещества

В ГФ в качестве антисептических веществ для инъекционных растворов, других ЛФ, сывороток и вакцин включены следующие вещества:

хлоробутанол (Хлорбутанолгидрат^{*}) (0,05—0,5%), фенол (0,25—0,3%), хлороформ (0,5%), мертиолат (0,01%), нипагин (0,1%), нипазол, кислота сорбиновая (0,1—0,2%). Наиболее часто используют этиловый, бензиловый, Хлоробутанолгидрат^{*}.

Спирт этиловый^{*} — этанол (*Spiritus aethylicus*). Для некоторых эмульсий применяют этанол в количестве 10—12% водной фазы, в галеновых и новогаленовых препаратах до 20%. Однако наилучшими антисептическими свойствами обладает 70% этанол, поэтому, присутствуя в галеновых препаратах в количестве до 20%, он оказывает слабый консервирующий эффект.

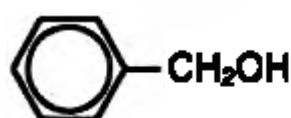


Рис. 5.32. Спирт бензиловый

Спирт бензиловый (*Spiritus benzylicus*) (рис. 5.32) представляет собой жидкость с приятным ароматическим запахом и жгучим вкусом. Растворяется в 25 частях воды, 1 части 50% этанола. Спирт бензиловый

в 0,9% концентрации применяют для консервирования глазных капель [содержащих кортизон (Кортизона ацетат^{*})], гидрофобных, гидрофильных и эмульсионных мазевых основ; в количестве 2% — для консервирования 15% раствора нембутала^г для инъекций, а также препаратов инсулина и гепарина.

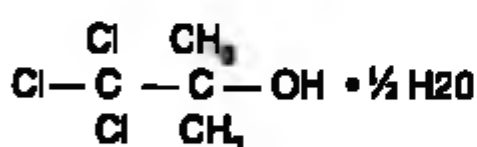


Рис. 5.33. Хлорбутанолгидрат^{*}

Хлоробутанолгидрат^{*} (*Chlorbutanolum hydratum*) (рис. 5.33) представляет собой бесцветные кристаллы с запахом камфоры. Он очень мало растворим в воде (1:250), легко растворим в 90% этаноле, маслах

жирных и Вазелиновом^{*}, глицероле. Хлорбутанолгидрат^{*} в 0,5% концентрации применяют для консервирования экстракционных препаратов, соков свежих растений, органопрепаратов. За рубежом его используют для консервирования глазных капель, эмульсий, капель для носа. Хлорбутанолгидрат^{*} совместим со многими фармацевтическими субстанциями.

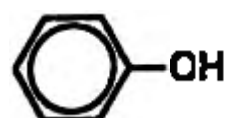


Рис. 5.34. Фенол (*Phenolum*)

Фенол (*Phenolum*) (рис. 5.34) — оксибензол, наиболее изученное антимикробное вещество. 0,25—0,5% растворы фенола эффективны для препаратов инсулина, вакцин и сывороток. Однако при местном

применении фенол обладает раздражающим действием. Он нередко способствует аллергическим проявлениям. Поэтому фенол не применяют для консервирования мазей, глазных капель, суппозитория.

Хлоркрезол (*Chlorcresolum*) (рис. 5.35) представляет собой бесцветные кристаллы с характерным запахом. Растворим в 250 частях воды (лучше в горячей), этаноле, маслах жирных. Хлоркрезол в 10–13 раз активнее фенола в отношении бактерий и грибов, в то же время он менее токсичен. Растворы хлоркрезола (0,1–0,2%) применяют для консервирования глазных капель (0,05%), инъекционных растворов (0,1%), мазей.

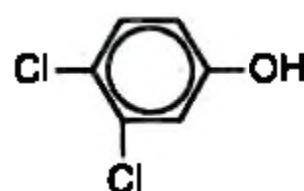


Рис. 5.35. Хлоркрезол (*Chlorcresolum*)

Парабены (нипагин, нипазол) — сложные эфиры параоксибензойной кислоты. Парабены нашли широкое применение в пищевой, парфюмерной и фармацевтической промышленности.

Они включены во многие фармакопеи, в частности в ГФ. Наиболее широко используют метиловый и пропиловый эфиры.

Нипагин (*Nipaginum*) (рис. 5.36) — метиловый эфир парагидроксибензойной кислоты.

Нипазол (*Nipasolum*) (рис. 5.37) — пропиловый эфир парагидроксибензойной кислоты.

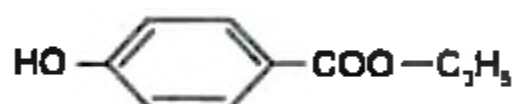


Рис. 5.36. Нипагин

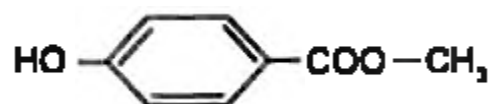


Рис. 5.37. Нипазол

По антисептическим свойствам парабены в значительной степени превосходят фенол, например пропиловый эфир — в 17 раз. Более сильное консервирующее действие достигается при сочетании 0,025 г пропилового и 0,075 г метилового эфиров (1:3). Особенно эффективна смесь ингредиентов в этом соотношении для консервирования мазей и эмульсий, если ее взять 0,2% массы мази или эмульсии.

Парабены рекомендуют для консервирования глазных капель. Малая токсичность парабенон позволяет использовать их для лекарственных препаратов, предназначенных для внутреннего применения, галеновых препаратов (сиропов сахарного), настоев и отваров, концентрированных растворов, суспензий рентгеноконтрастных, гормональных и противотуберкулезных средств, антибиотиков, пероральных эмульсий; их также вводят в состав желатиновых капсул. Широко используются парабены для консервирования интраназальных растворов, мазей и их основ.

Бензалкония хлорид. диметилдодецилбензиламмония хлорид (*Benzalconii chloridum*) (рис. 5.38) — антибактериальное вещество, соль четвертичных аммониевых соединений, относящееся к группе синтетических катионоактивных ПАВ. Бензалкония хлорид представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, очень хорошо растворимое в воде. Водные растворы его бесцветны, устойчивы к изменениям температуры, pH среды. Он сохраняет

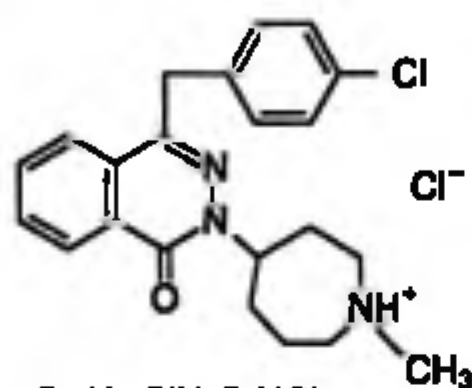


Рис. 5.38. Бензалкония хлорид (*Benzalconii chloridum*)

активность в присутствии большой группы фармацевтических субстанций. При разведении 1:50 000 бензалкония хлорид эффективен в отношении многих грамотрицательных, грамположительных бактерий и грибов и не обладает токсичностью. При использовании в мазях не оказывает раздражающего и аллергизирующего действия. Бензалкония хлорид в концентрации 1:10 000 применяют в настоящее время почти во всех зарубежных странах преимущественно для консервирования

глазных ЛФ, капель для носа, где требуются отсутствие раздражающего действия и быстрый бактерицидный эффект.

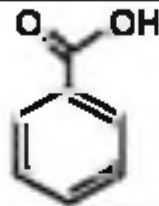
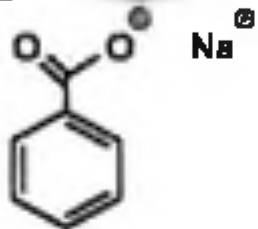
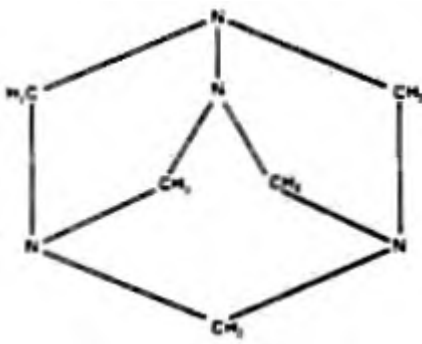
Эфирные масла (*Olea aetherea*) используют в качестве консервантов для лекарственных препаратов наружного применения (мази, эмульсии, линименты и др.). Особый интерес представляют эфирные масла, содержащие фенольные соединения (укропное, лавандовое, анисовое, лимонное) в качестве консервантов и одновременно корригенов запаха мазей. Эфирные масла обладают не только консервирующими свойствами, но и бактерицидной активностью в отношении патогенной микрофлоры кожи, в том числе дрожжей, вызывающих кандидозы.

Свойства основных пищевых консервантов представлены в табл. 5.1.

5.8.4. Эмульгаторы

Эмульгаторы — вещества, обладающие способностью придавать устойчивость эмульсиям. Распределяясь на поверхности раздела фаз, эмульгаторы препятствуют коалесценции (слипанию). Молекулы эмульгатора имеют два участка — гидрофильный и липофильный. Гидрофильный участок называют иногда полярной головкой, а липофильный — гидрофобным хвостом. Основное свойство эмульгаторов — скапливаться на границе несмешивающихся фаз. При этом молекулы

Таблица 5.1. Пищевые консерванты

Название вещества	Формула	Отличительные свойства
Сорбиновая кислота (2,4-гександиеновая кислота, E200)	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CHCOOH}$	Бесцветные кристаллы, $t_{\text{пл}} = 134^\circ\text{C}$. Содержится в соке рябины <i>Sorbus aucuparia</i> (отсюда название)
Бензойная кислота (E210)		Бесцветные кристаллы, $t_{\text{пл}} = 122.4^\circ\text{C}$. Применяют как наружное средство противомикробного и фунгицидного действия
Натрия бензоат (E211)		Натрия бензоат — отхаркивающее средство, консервант пищевых продуктов в производстве повидла, мармелада, желе (кондитерское производство), желейки, кетовой икры, плодово-ягодных соков, полуфабрикатов
Диоксид серы (E220)	SO_2	Применяют как восстановитель, отбеливатель, консервант, холодагент, антиоксидант при производстве субстанций
Сульфит натрия (E221)	Na_2SO_3	
Муравьиная кислота (E236)	HCOOH	Применяют как консервант в пищевой отрасли промышленности
Уротропин (E239)		Бесцветные кристаллы сладкого вкуса. Применяют для консервирования рыбопродуктов. Антисептическое средство, ингибитор коррозии
Формальдегид (E240)	CH_2O	В быту известен в виде водного раствора «Формалина». Применяют как дезинфицирующее и дезодорирующее средство; раствор для приготовления анатомических препаратов и дубления кож, а также в пищевой отрасли, промышленности для консервирования икры осетровых рыб

Окончание табл. 5.1

Название вещества	Формула	Отличительные свойства
Молочная кислота (E270)	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$	Важный промежуточный продукт обмена веществ у животных, растений и микроорганизмов. Образуется при молочнокислом брожении (скисание молока, квашение капусты и др.). Применяют в протравном крашении, дублении кож, как консервант в пищевой отрасли промышленности
Борная кислота и натрия тетраборат («Бура»)	H_3BO_3 и $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$	Применяют для консервирования икры лососевых и осетровых рыб, меланжа для кондитерского производства
Водородный пероксид (Перекись водорода*)	H_2O_2	Консервирующее и отбеливающее средство, применяют для консервирования и отбеливания желатина и бульонов в желатиновом производстве

эмульгаторов ориентированы своими гидрофильными участками в сторону водной фазы, а липофильными концами — в направлении масляной фазы. В результате такой ориентации понижается поверхностное натяжение на границе раздела и после механического перемешивания становится возможным образование стабильной эмульсии отдельных капель, как следствие — повышают устойчивость эмульсий.

Характеристикой эмульгаторов принято считать величину ГЛБ, которая указывает на соотношение гидрофильной и липофильной частей в молекуле. Это условная величина, значения которой изменяются в пределах от 0 до 20. Нулевое значение ГЛБ приписано неполярным жировым веществам, в частности минеральным маслам и воскам, не проявляющим поверхностной активности. Значение 20 соответствует лаурилсульфату натрия, одному из самых сильных детергентов — ПАВ моющего действия.

Различают эмульсии прямые (масло-в-воде) и обратные (вода-в-масле). Примером прямых эмульсий является молоко, обратных — майонез.

Для получения прямых эмульсий используют гидрофильные эмульгаторы с величиной ГЛБ от 9 до 12.

Обратные эмульсии получают с помощью липофильных жирорастворимых эмульгаторов с величинами ГЛБ от 3,5 до 5,5.

По электростатическим признакам ПАВ разделяются на 4 класса: анионные, катионные, неионогенные, амфотерные.

По растворимости эмульгаторы разделяют на 3 класса: гидрофильные, гидрофобные, нерастворимые.

Для получения эмульсии типа масло-в-воде применяют гидрофильные эмульгаторы:

- мыла одновалентных металлов жирных или синтетических алкилсульфокислот (натрия лаурилсульфат);
- полиоксипропиленовые эфиры спиртов (спены, твины);
- коллоиды большого молекулярного веса;
- белки (казеин, альбумин, желатин);
- углеводы (декстрин);
- сапонины, танины, соли желчных кислот.

Для получения эмульсий типа вода-в-масле применяют гидрофобные эмульгаторы:

- жирорастворимые эмульгаторы (мыла поливалентных металлов);
- липоиды (фосфолипиды, лецитин, ланолин, смолы и воск).

Отдельная группа эмульгаторов — твердые, высокодисперсные минеральные порошки, частицы которых, избирательно смачиваясь, распределяются на поверхности фаз, бронируя капли дисперсной среды. Это глины, бентониты, окислы, карбонаты, сульфаты кальция, алюминия, кремния (Аэросил®).

5.8.5. Солюбилизаторы

Солюбилизаторы — вещества, увеличивающие растворимость действующих веществ.

Солюбилизация (коллоидное растворение) — самопроизвольный переход в раствор нерастворимых или малорастворимых веществ под действием ПАВ.

Применение солюбилизаторов открывает широкие технологические возможности получения высокоэффективных лекарственных препаратов с более удобным для больного человека способом введения.

В фармации применяют два типа солюбилизации:

- химическая модификация (введение в молекулу гидрофильных групп или химическое связывание с растворимым полимером);

- физико-химическая — за счет введения солюбилизаторов или включения в молекулу полимера, например циклодекстрина, получения расплавов в ПАВ, например бета-каротин и твин-80.

Солюбилизация позволяет:

- готовить новые более эффективные ЛФ;
- снизить концентрацию действующих веществ при условии биосовместности;
- понизить токсичность действия лекарственных веществ.

Солюбилизаторы используют для изготовления ЛФ (чаще растворов) для наружного, внутреннего и инъекционного введения.

Применение солюбилизаторов позволяет готовить следующие ЛФ с практически нерастворимыми высокоэффективными фармацевтическими субстанциями:

- раствор иктаммола (Ихтиол[®]) — икhtiоловое масло, солюбилизированное аммониевой солью сульфанихиноловой кислоты;
- раствор йода (Люголь[®]) — калия йодид;
- раствора фенобарбитала — натрия гидрокарбонат;
- растворы крезол, солюбилизированные мылом;
- растворы эфирных масел (мятного, фенхелевого для изготовления воды мятной) — увеличение поверхности путем предварительного суспендирования тальком;
- стабилизация мази Вишневского Аэросилом[®].

При использовании солюбилизаторов появляется возможность замены растворителя для инъекционных растворов. Это очень важно при изготовлении инъекционных растворов камфоры.

Часто назначаемые больным при сердечно-сосудистых заболеваниях масляные растворы камфоры рассасываются и нередко образуют олеомы — опухоли, что не отмечается при введении солюбилизированных водных растворов камфоры или модифицированной камфоры (Сульфокамфокаин[®]).

5.8.6. Пролонгирующие вещества (пролонгаторы)

Вспомогательные вещества, увеличивающие время нахождения ЛС в организме, называются пролонгаторами. ЛС пролонгированного действия — это лекарственные вещества в специальной ЛФ, обеспечивающей увеличение продолжительности действия.

Использование пролонгированных ЛФ известно более 20 лет и вызвано отрицательными явлениями, возникающими при быстром выве-

дении лекарственного вещества из организма или разрушением в нем, например, антибиотиков, гормонов, витаминов и др. При этом возникает необходимость частого введения лекарственного вещества, что нередко приводит к резкому колебанию концентрации их в организме и, в свою очередь, обуславливает токсичность, побочные нежелательные явления (аллергические реакции, раздражение и т.п.). Многократная инсталляция глазных капель вызывает мацерацию слизистой оболочки глаза и тем самым способствует возникновению инфекционных процессов. Быстрое выведение лекарственного вещества из организма вызывает появление устойчивых форм микроорганизмов. Частое применение лекарственных препаратов неудобно и для пациента. Поэтому необходимо создание лекарственных препаратов, однократный прием которых сохранял бы в организме в течение длительного или заданного времени терапевтически активную концентрацию лекарственного вещества, например, состав препаратов инсулина пролонгированного действия.

Таким образом, пролонгирующие компоненты должны не только соответствовать требованиям, предъявляемым к вспомогательным веществам, но и поддерживать оптимальный уровень лекарственного вещества в организме, препятствовать возникновению резких колебаний его концентрации.

В настоящее время установлено, что пролонгирование действия лекарственных веществ зависит от уменьшения скорости высвобождения их из ЛФ, депонирования препарата в органах и тканях, инактивации действующего вещества ферментами и скорости выведения из организма. Известно, что максимум концентрации лекарственного вещества в крови прямо пропорционален введенной дозе, скорости всасывания и обратно пропорционален скорости выделения вещества из организма.

Для создания лекарственных препаратов с пролонгированным действием можно использовать химические, физиологические и технологические методы. К химическим методам относятся синтез труднорастворимых солей сложных эфиров, т.е. создание новых лекарственных веществ, что не всегда возможно. Физиологические методы пролонгирования заключаются в воздействии различных факторов (чаще всего веществ) на организм с целью задержки выведения лекарственного вещества. Этот метод часто небезопасен, в связи с чем мало используется.

Наибольшее распространение получили следующие технологические методы пролонгирования:

- повышение вязкости дисперсионной среды (заключение фармацевтической субстанции в гель);
- создание соединений лекарственных и вспомогательных веществ за счет физико-химических или химических (ковалентных или ионных) связей;
- иммобилизация фармацевтических субстанций на биodeградирующих системах; заключение лекарственных веществ в пленочные оболочки;
- суспендирование растворимых субстанций; создание других ЛФ, например глазных лекарственных пленок вместо растворов, и другие методы.

Для экстенпорально изготавливаемых лекарственных препаратов наиболее приемлемым технологическим методом является заключение фармацевтической субстанции в гель или использование в качестве дисперсионной среды неводных растворителей (масла и др.). В качестве геля для пролонгированных лекарственных препаратов наиболее широко используют растворы ВМС, причем различной концентрации, что позволяет регулировать время пролонгирования. К таким веществам относятся МЦ, КМЦ и Na-КМЦ (1%), поливинил (1,4–2%), полиакриламид (0,5–1%), повидон (ПВП), коллаген и ВМС. Например, в настоящее время применяются глазные капли — 1,0% растворы пилокарпина, скополמיна гидробромида¹ и 10% растворы сульфастамида (Сульфацил-натрия²), пролонгированные МЦ и другие лекарственные препараты.

5.8.7. Корректирующие вещества

К коррегентам относится группа вспомогательных веществ, применение которых дает возможность исправлять вкус, цвет, запах различных фармацевтических субстанций. Корректирующие вещества имеют большое значение в детской практике. Установлено, что эффективное терапевтическое средство, имеющее неприятный вкус, у детей оказывает во много раз меньший эффект или вообще не оказывает лечебного воздействия.

Корректирующие вспомогательные вещества имеют давнюю историю, однако в настоящее время используются еще недостаточно, что связано с решением ряда проблем. Так, учитывая сложное восприятие

вкуса, трудно осуществлять подбор корригентов для субстанций, обладающих горьким, соленым, кислым вкусом или сложными их сочетаниями. Необходимо также учитывать возможность изменения всасываемости лекарственных веществ из корригированных ЛФ. Известно, что сахарный сироп и некоторые фруктовые сиропы снижают резорбцию сульфаниламидов, антибиотиков из корригируемых ими форм.

При подборе корригирующих веществ следует учитывать основные положения теории вкуса. Если все вкусовые ощущения разделяют на четыре основные группы (ощущения кислого, сладкого, горького, соленого), то лекарственные вещества имеют более сложные сочетания ощущений (например, горько-соленый, сладко-кислый и др.). Отсюда сложность в подборе корригентов для фармацевтических субстанций.

В качестве корригирующих веществ в настоящее время предложены к применению природные и синтетические вещества обычно в виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенций. Из сиропов особенно распространены сахарный, вишневый, малиновый, солодковый, из подслащивающих веществ — сахароза, фруктоза, сорбитол, сахарин. Наиболее перспективным является сорбитол (Сорбит*) — заменитель сахарозы. Образуя вязкие растворы, он также стабилизирует многие фармацевтические вещества. Помимо указанных веществ, для исправления вкуса используют различные ВМС, которые экранируют вкусовые рецепторы языка. К ним относятся агар, альгинаты, МЦ, пектины. Корригирующим действием обладают и эфирные масла: мятное, анисовое, апельсиновое.

Таким образом, применение вспомогательных веществ представляет актуальную проблему современной технологии ЛФ. Рациональное использование вспомогательных веществ позволяет значительно повышать эффективность фармакотерапии.

Получение новых вспомогательных веществ позволит создавать принципиально новые высокоэффективные ЛФ, удобные для применения и имеющие достаточно длительный срок годности.

Контрольные вопросы

1. Что такое вспомогательные вещества? Какова их роль в технологии ЛФ?
2. Какие требования предъявляют к вспомогательным веществам?

3. Можно ли использовать вспомогательные вещества, не включенные в нормативно-техническую документацию?
4. Какова целесообразность классификации вспомогательных веществ по их природе и химической структуре?
5. Как классифицируют вспомогательные вещества в зависимости от влияния их на технологические свойства и фармакокинетику ЛФ? Какова целесообразность такой классификации?
6. Какие полусинтетические и синтетические ВМС используют в качестве вспомогательных веществ?
7. Какие производные МЦ используют в качестве вспомогательных веществ? В каких концентрациях применяют эти вещества в зависимости от цели их использования?
8. Каковы свойства силиконовых жидкостей?
9. Для каких ЛФ используют в качестве вспомогательных веществ ПЭО?
10. Перечислите основные свойства ВМС.
11. Какими свойствами обладают молекулы ПАВ?
12. В чем заключается механизм стабилизирующего действия ПАВ?
13. Почему стабилизация ЛФ рассматривается как комплексная проблема?
14. Каково назначение консервантов в технологии ЛФ?
15. Каков механизм пролонгирования действия в ЛФ?
16. Как решается проблема корригирования вкуса лекарственных препаратов?

Ситуационные задачи

1. Приведите пример обсуждения с врачом преимуществ изготовления лекарственных препаратов по сравнению с произведенными с точки зрения присутствующих в последних вспомогательных веществ.
2. Предложите диалог с посетителем аптеки при запросе сиропа от кашля для ребенка 2 лет.
3. Перечислите противопоказания основных классов вспомогательных веществ и вопросы, которые должен задать работник первого стола посетителю аптеки при отпуске таблетированных форм, сиропов, косметических изделий.

Тесты к главе 5

Выберите правильные ответы.

1. Что неправильно? Вспомогательные вещества — это дополнительные вещества, необходимые для придания ЛС:
 - а) ЛФ;
 - б) фармакологических свойств;
 - в) биодоступности;
 - г) локализации всасывания.
2. Для изготовления лекарственных препаратов не разрешается использовать вспомогательные вещества, соответствующие:
 - а) ГФ;
 - б) ФС;
 - в) ФСН;
 - г) ГОСТу или ТУ.
3. Общим принципом при выборе вспомогательных веществ является их:
 - а) технологическая целесообразность и совместимость с другими компонентами ЛФ;
 - б) стоимость;
 - в) собственные фармакологические эффекты;
 - г) фармакокинетические параметры.
4. Возможная причина терапевтической неэквивалентности в отношении одного и того же больного таблеток, выпущенных разными фармацевтическими заводами, следующая:
 - а) разные вспомогательные вещества в составе таблеток;
 - б) воздействие на пациента агрессивной рекламы по телевидению производителя таблеток;
 - в) разная первичная упаковка таблеток;
 - г) несовершенство метода контроля качества таблеток на одном из предприятий.
5. Вспомогательные вещества, применяющиеся для повышения растворимости плохо растворимых лекарственных веществ, называют:
 - а) пролонгаторы;
 - б) эмульгаторы;
 - в) разрыхлители;
 - г) солюбилизаторы.
6. К вспомогательным веществам, ответственным за распадаемость, в производстве таблеток относится:
 - а) наполнители;

- b) разрыхлители;
 - c) антиоксиданты;
 - d) лубриканты.
7. Вспомогательные вещества в составе мазей, облегчающие проникновение действующих веществ через кожу, это:
- a) антиоксиданты;
 - b) пенетранты;
 - c) красители;
 - d) консерванты.
8. Консерванты — это вещества:
- a) снижающие скорость окислительных процессов растворов лекарственных веществ;
 - b) предотвращающие рост микроорганизмов;
 - c) увеличивающие растворимость лекарственных веществ;
 - d) увеличивающие время нахождения ЛС в организме.
9. Углеводы, циклические олигомеры глюкозы, получаемые ферментативным гидролизом крахмала, используемые для повышения растворимости лекарственных веществ:
- a) циклодекстрины;
 - b) биолеградируемые полимеры;
 - c) твердые дисперсии;
 - d) полимеры для создания матриц.
10. Скользящим вспомогательным веществом в технологии таблеток может являться:
- a) Масло вазелиновое*;
 - b) Этиловый спирт*;
 - c) стеарат кальция;
 - d) твин-80.
11. При изготовлении ароматных вод методом растворения тальк выполняет функцию:
- a) солюбилизатора;
 - b) увеличения удельной поверхности масляной фазы;
 - c) консерванта;
 - d) ПАВ.
12. Глицерин* в составе сахарного сиропа действует как:
- a) антиоксидант;
 - b) консервант;
 - c) краситель;
 - d) стабилизатор кристаллизации сахарозы.

13. Вспомогательное вещество динатриевая соль ЭДТА относится к группе:
- a) антиоксидантов;
 - b) консервантов;
 - c) изолирующих агентов;
 - d) пролонгаторов.
14. Бензойную кислоту в состав сиропов вводят как:
- a) консервант;
 - b) антиоксидант;
 - c) краситель;
 - d) загуститель.
15. Цикламат в состав сиропов вводят как:
- a) краситель;
 - b) консервант;
 - c) подсластитель;
 - d) антиоксидант.
16. Эмульгаторы — это вещества:
- a) снижающие скорость окислительных процессов растворов лекарственных веществ;
 - b) предохраняющие лекарственные препараты от микробного воздействия;
 - c) увеличивающие время нахождения ЛС в организме;
 - d) повышающие агрегативную стабильность суспензий и эмульсий.
17. В качестве антиоксиданта при изготовлении растворов для инъекций используют:
- a) цистеин;
 - b) метилпарабен;
 - c) лецитин;
 - d) пропиленгликоль.
18. Ланолин — жироподобное вещество, которое получают:
- a) после денатурации коллагена;
 - b) при охлаждении жидкого животного жира кашалота;
 - c) из промывных вод овечьей шерсти;
 - d) при переработке нефти.
19. Глицерин* — это вспомогательное вещество, которое относится к группе:
- a) стабилизаторов pH;
 - b) веществ, повышающих температуру плавления;

- с) гидрофобных растворителей;
 - д) гидрофильных растворителей.
20. К неионогенным ПАВ, применяемым в качестве эмульгаторов, относятся:
- а) пены;
 - б) одноатомные спирты;
 - с) твины;
 - д) мыла.
21. Неограниченно набухающие высокомолекулярные вещества имеют структуру молекул:
- а) фибриллярную;
 - б) глобулярную;
 - с) нитевидную;
 - д) сетчатую.
22. К солюбилизаторам относят:
- а) сахарозу;
 - б) тимол;
 - с) твины;
 - д) натрия сульфит.
23. В качестве активатора всасывания лекарственных веществ из мазей применяют:
- а) диметилсульфоксид (Димексид[®]);
 - б) аскорбиновую кислоту;
 - с) эсилон-5;
 - д) нипазол.
24. К антифрикционным вспомогательным веществам в производстве таблеток относят:
- а) фруктозу;
 - б) лектин;
 - с) тальк;
 - д) тропеолин.
25. Вспомогательное вещество нипагин выполняет в ЛФ роль:
- а) пролонгатора;
 - б) антиоксиданта;
 - с) регулятора pH;
 - д) консерванта.
26. Вспомогательное вещество используют для повышения растворимости:
- а) Фурацилина[®];
 - б) калия йодида;

- с) йода;
 d) калия перманганата.
27. Для повышения растворимости в воде применяют вспомогательное вещество при изготовлении растворов:
 а) Фурацилина*;
 b) фенобарбитала;
 с) калия перманганата;
 d) кальция глюконата.
28. Время действия препаратов инсулина регулируется:
 а) добавлением вспомогательных веществ;
 b) выбором инсулина, из которого изготавливается лекарственный препарат;
 с) биофармацевтическими факторами, влияющими на чистоту получаемой субстанции инсулина;
 d) способом получения субстанции инсулина.
29. Вспомогательным веществом, которое используется для стабилизации Линимента бальзамического (по Вишневскому)*, является:
 а) бентонит;
 b) МЦ;
 с) Аэросил*;
 d) желатин.
30. Вспомогательное вещество для пролонгирования действия глазных капель:
 а) МЦ;
 b) ацетилфталилцеллюлоза;
 с) этилцеллюлоза;
 d) микрокристаллическая целлюлоза.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
b	d	a	a	d	b	b	b	a	c
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
b	d	a	a	c	d	a	c	d	d
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
b	c	a	c	d	c	b	a	a	c

Глава 6

МЕТРОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ТОЧНОСТИ В ФАРМАЦИИ. ДОЗИРОВАНИЕ ПО МАССЕ И ОБЪЕМУ

Технический прогресс, совершенствование технологических процессов, производство эффективных и безопасных лекарственных препаратов невозможны без измерения параметров их качества.

Измерения производят как с целью установления действительных параметров лекарственных препаратов и изделий медицинской техники и соответствия их требованиям нормативной документации, так и для проверки точности технологического процесса и его совершенствования для предупреждения появления брака.

Процесс получения и обработки информации об объекте с целью определения его годности или необходимости введения управляющих воздействий на факторы, влияющие на объект, называется контролем. Например, при контроле готовых ЛФ проверяют соответствие действительных значений химических, механических, физических и других параметров допустимым значениям этих параметров, установленных в фармакопее или ФС.

6.1. МЕТРОЛОГИЯ

Метрология — наука об измерениях физических величин, методах и средствах обеспечения их единства.

Основные задачи метрологии:

- развитие общей теории измерений;
- установление единиц физических величин и их системы;
- разработка методов и средств измерений, а также методов определения точности измерений;
- обеспечение единства измерений, единообразия средств и требуемой точности измерения;
- установление эталонов и образцовых средств измерений;
- разработка методов передачи размеров единиц от эталонов или образцовых средств измерений рабочим средствам измерений и др.

Для определения качества препаратов используются средства измерений.

Средства измерения — технические средства, приборы и оборудование, имеющие нормированные метрологические свойства.

Средства измерения делятся на 2 класса.

Образцовые средства измерений — это меры, измерительные приборы или преобразователи, утвержденные в качестве образцовых. Образцовые средства измерений существуют и поддерживаются в идеальном состоянии в институтах Росстандарта, региональных центрах метрологии. Они служат для контроля правильности работы рабочих измерительных средств — приборов, находящихся на рабочем столе в аптеке, лаборатории. Образцовые средства измерений периодически поверяют по эталонам, которые находятся в национальных институтах метрологического обеспечения.

Рабочие средства измерений — это меры, устройства или приборы, применяемые для измерений в течение рабочего времени.

В зависимости от использованных физических принципов измерения существуют:

- электрические;
- пневматические;
- оптические;
- фотоэлектрические и другие средства измерения.

6.2. ИЗМЕРЕННОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПОГРЕШНОСТЬ

Измеренное значение показывает интервал, внутри которого с вероятностью, близкой к 100%, находится неизвестное истинное значение меры.

Класс точности прибора (g) показывает значение допускаемой погрешности в процентах от предела измерения (или суммы пределов для приборов, нуль которых находится внутри шкалы). ГОСТ на средства измерений предусматривает 8 классов точности: 0; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1,0; 1,5; 4,0.

Погрешность показывает интервал, внутри которого с вероятностью, равной 100%, находится истинное значение измеряемой величины, если стрелка прибора совпадает со штрихом шкалы. Зная класс точности прибора и максимальное деление на его шкале, можно найти погрешность измерения, равную произведению данных значений, деленную на 100. Таким образом, если класс точности амперметра равен $g = 2,5$, а шкала амперметра имеет максимальное значение 2 А; основ-

ная погрешность $(2 \times 2,5):100=0,05$ А. Например, пусть стрелка амперметра совпадает со штрихом 1,6 А, следовательно, истинное значение силы тока находится в интервале от $(1,60 - 0,05)$ А до $(1,60 + 0,05)$ А.

Поправка — величина, которая должна быть алгебраически прибавлена к показанию измерительного прибора или к номинальному значению меры, чтобы исключить систематические погрешности и получить значение измеряемой величины, более близкое их истинным значениям.

Погрешность

По характеру проявления различают погрешности случайные и систематические.

Систематическая — это составляющая погрешности измерения, остающаяся постоянной при повторных измерениях. Например, при взвешиваниях одного и того же груза она может быть вызвана следующими причинами: неправильной установкой или сборкой весов, неправильным изготовлением (заводской брак), недостаточно точной подгонкой гирь, усталостными изменениями упругих частей весов (в частности, их естественным старением) и другими факторами.

Систематические погрешности внешне себя никак не проявляют. Они обнаруживаются, например, при проверке нуля шкалы или чувствительности весов во время госповерки (проверки правильности показаний прибора по эталонным мерам или средствам измерений).

Случайная — это составляющая погрешности, изменяющаяся случайным образом при повторных взвешиваниях одного и того же груза. Случайная погрешность чаще всего связана с квалификацией оператора, метеорологическими условиями и другими факторами, изменяющимися в момент измерения.

6.3. МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЙ

Метод измерения — это совокупность правил и приемов использования средств измерений, позволяющая решить измерительную задачу.

Существуют прямые и косвенные методы измерения. При прямых измерениях значение измеряемой величины находят непосредственно из опытных данных. Большинство измерительных средств основано на прямых измерениях, например измерение температуры термометром, диаметра таблеток штангенциркулем и т.п.

При косвенных измерениях искомое значение величины находят вычислением по известной зависимости между этой величиной и ве-

личинами, подвергаемыми прямым измерениям. Например, измерение концентрации действующего вещества по расходу реагента, пошедшего на титрование. Разновидностью косвенного метода является метод сравнения.

Метод сравнения — метод измерений, основанный на использовании рабочей меры и измерительного прибора сравнения. В данном случае сравнивают полученный результат измерения с испытанием в тех же условиях рабочего стандартного образца, например измерение оптической плотности испытуемого раствора и раствора рабочего стандартного образца при количественном анализе методом спектрофотометрии по ГФ XI.

6.4. ОСНОВНЫЕ МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СРЕДСТВ ИЗМЕРЕНИЯ

Деление шкалы прибора — промежуток между двумя соседними отметками шкалы.

Длина (интервал) деления шкалы — расстояние между осями двух соседних отметок шкалы.

Цена деления шкалы — разность значений величин, соответствующих двум соседним отметкам шкалы; например, 5,0 г при длине (интервале) деления шкалы торговых весов, равной 1000 г.

Диапазон измерений — область значений измеряемой величины, в пределах которой нормированы допустимые погрешности средства измерений; например, диапазон измерения длин волн на спектрофотометре от 200 до 850 нм.

Предел допустимой погрешности средства измерения — наибольшая (без учета знака) погрешность средства измерений, при которой оно может быть признано годным и допущено к применению; например, пределы допустимой погрешности 100-миллиметровой линейки 1-го класса равны 0,5 мм.

Стабильность средства измерения — свойство, отражающее постоянство во времени его метрологических показателей.

Точность средств измерений — качество средств измерений, характеризующее близость к нулю их погрешностей.

Чувствительность средства измерения — отношение изменения сигнала на выходе измерительного средства к вызвавшему его изменению измеряемой величины. Например, при нагрузке на весы ВСМ-100 груза 10 мг (см. табл. 6.1) стрелка должна выйти из обоймы на половину ширины.

6.5. ГОСУДАРСТВЕННАЯ СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЕДИНСТВА ИЗМЕРЕНИЙ

Для устранения неправильных и неточных показаний приборов в стране создана Государственная система обеспечения единства измерений. Основные задачи Государственной системы обеспечения единства измерений: установление единиц физических величин, методов и средств воспроизведения единиц, рациональной системы передачи единиц от эталонов к рабочим средствам измерений; определение номенклатуры и способов выражения метрологических показателей средств измерения.

Для обеспечения единства измерений введены обязательные испытания новых типов измерительных средств и надзор за состоянием и правильным использованием измерительной техники, применяемой в народном хозяйстве. Систематическая поверка приборов — это одна из главных гарантий их точности. Большое значение имеет также соблюдение нормальных условий измерений, установленных стандартами.

В систему Государственной системы обеспечения единства измерений включены ГОСТ 8.001718.09873, а также ГОСТ 8.05073 на нормальные условия выполнения линейных и угловых измерений.



Рис. 6.1. Клеймо госповерителя

Правило 1

Согласно приказу Минздрава России № 751н необходимо регулярно проводить поверку приборов, аппаратов, используемых в аптечной организации, в соответствии с требованиями НД. Использование неповеренных приборов не допускается. Все средства измерений по результатам поверки подвергаются клеймению. Клеймо ставят на коромысле, съемных чашках, передвижной гире или на пломбе, укрепленной на корпусе весов, на шкале спектрофотометра и других частях приборов. На клейме изображены герб России, год клеймения, шифры лаборатории и госповерителя (рис. 6.1). Поверка весов, гирь, манометров для автоклавов, рефрактометров, рН-метров, ареометров — не реже одного раза в год, гигрометров — раз в 2 года, лабораторных термометров — в 3 года [ФЗ «Об обеспечении единства измерений» (с изменениями на 13.07.2015 г.)].

6.6. ДОЗИРОВАНИЕ

Главная задача провизора-технолога и аптечного учреждения в целом выдать пациенту ровно то количество ЛС, которое прописал врач. Для реализации этой задачи необходима операция дозирования.

В фармации приняты три способа дозирования: по массе, по объему и каплями.

6.6.1. Дозирование по массе

Дозирование по массе — технологическая стадия деления общей массы лекарственного препарата на дозы, прописанные врачом.

По массе дозируют порошки, растворы твердых и жидких лекарственных веществ в вязких и летучих растворителях, а также суспензии с концентрацией твердой фазы 3% и более, эмульсии, жирные и минеральные масла, глицерол (Глицерин*), диметилсульфоксид (Димексид*), ПЭГ (ПЭО), силиконовые жидкости, эфир, хлороформ, а также: бензилбензоат, левоментола раствор в ментилизобалерате (Валидол*), поливинилкс [Випиллин (Шостаковского бальзам)*], деготь березовый, ихтаммол (Ихтиол*), молочную кислоту, масла эфирные, скипидар животный, метилсалицилат, НГЦ, пергидроль.

Оборудование для дозирования по массе (рис. 6.2–6.5)



Рис. 6.2. Весы аптечные ручные



Рис. 6.3. Весы тарирные



Рис. 6.4. Весы настольные торговые



Рис. 6.5. Весы электронные

Основные характеристики и метрологические параметры весов

Любые весы, применяемые в фармации, характеризуются следующими параметрами.

Наибольший предел взвешивания (или сокращенно НПВ) — максимальная масса взвешиваемого груза, при которой возможна точность измерения в пределах допустимой ошибки взвешивания. При попытке взвесить груз тяжелее НПВ прибор, скорее всего, покажет либо неправильный вес, либо выдаст сообщение об ошибке, либо разрушится.

Наименьший предел взвешивания (НмПВ) — ограничение на минимальную массу, которую весы могут измерить в пределах допустимой ошибки взвешивания.

Шкала весов — диапазон между НПВ и НмПВ.

Цена деления шкалы весов — отрезок на числовой оси, равный НмПВ.

Правило 2

Весы являются годными к работе, если выдержали испытание по четырем метрологическим параметрам:

- *устойчивость;*
- *чувствительность;*
- *верность;*
- *постоянство показаний.*

Устойчивость — способность весов, выведенных из состояния равновесия, возвращаться после 4–6 колебаний к первоначальному положению. Устойчивость прямо пропорциональна расстоянию от точки опоры до центра тяжести весов. Устойчивые весы обеспечивают быстроту дозирования по массе.

Верность — способность весов показывать правильное соотношение между массой взвешиваемого тела и массой стандартного груза-противовеса. Весы верны при условии равноплечести коромысла, симметричности плеч коромысла, равенстве массы чашек. Верность определяется взвешиванием стандартного эталонного груза.

Постоянство показаний — способность весов показывать одинаковые результаты при многократных определениях массы тела, проводимых на весах в одних и тех же условиях. На постоянство показаний весов влияет расположение граней призм (они должны быть строго параллельны), а также наличие трения в подвижных контактах весов. Определяют десятикратным взвешиванием одного и того же стандартного груза.

Чувствительность — способность весов показывать наличие минимальной разницы между грузами, лежащими на чашках. Чувствительность весов прямо пропорциональна длине плеча коромысла и обратно пропорциональна массе коромысла, нагрузке весов (масса чашек, груза, перегруза), величине прогиба коромысла, расстоянию от точки опоры до центра тяжести.

Абсолютная чувствительность — масса груза, выводящая весы из равновесия.

Относительная чувствительность (точность дозирования) — определяется отношением перегруза, вызвавшего стандартное отклонение, к грузу, массу которого определяют, выраженную в процентах.

Правило 3

Ручные и тарирные весы считаются чувствительными, если при нахождении весов в состоянии равновесия при нагрузках, равных максимальной и 1/10 максимальной, а также при ненагруженных весах, груз, соответствующий величине допустимой погрешности, прибавленной на одну из чашек весов, выведет весы из состояния равновесия настолько, что стрелка у ручных весов выйдет за пределы обоймицы не менее чем на половину своей ширины, а у тарирных весов отклонение от среднего деления будет не менее 5 мм.

Весы ручные аптечные

Согласно приказу Минздрава России № 751н в аптеке, имеющей лицензию на изготовление лекарственных препаратов, должны быть весы аптечные ручные и тарирные для взвешивания сыпучих материалов. Промышленностью, в зависимости от допустимого предела взвешивания, выпускается четыре типоразмера весов: ВСМ-1, ВСМ-5, ВСМ-20 и ВСМ-100. Последняя цифра показывает массу предельно допустимого взвешиваемого груза. Устройство весов представлено на рис. 6.6; метрологические характеристики в табл. 6.1.

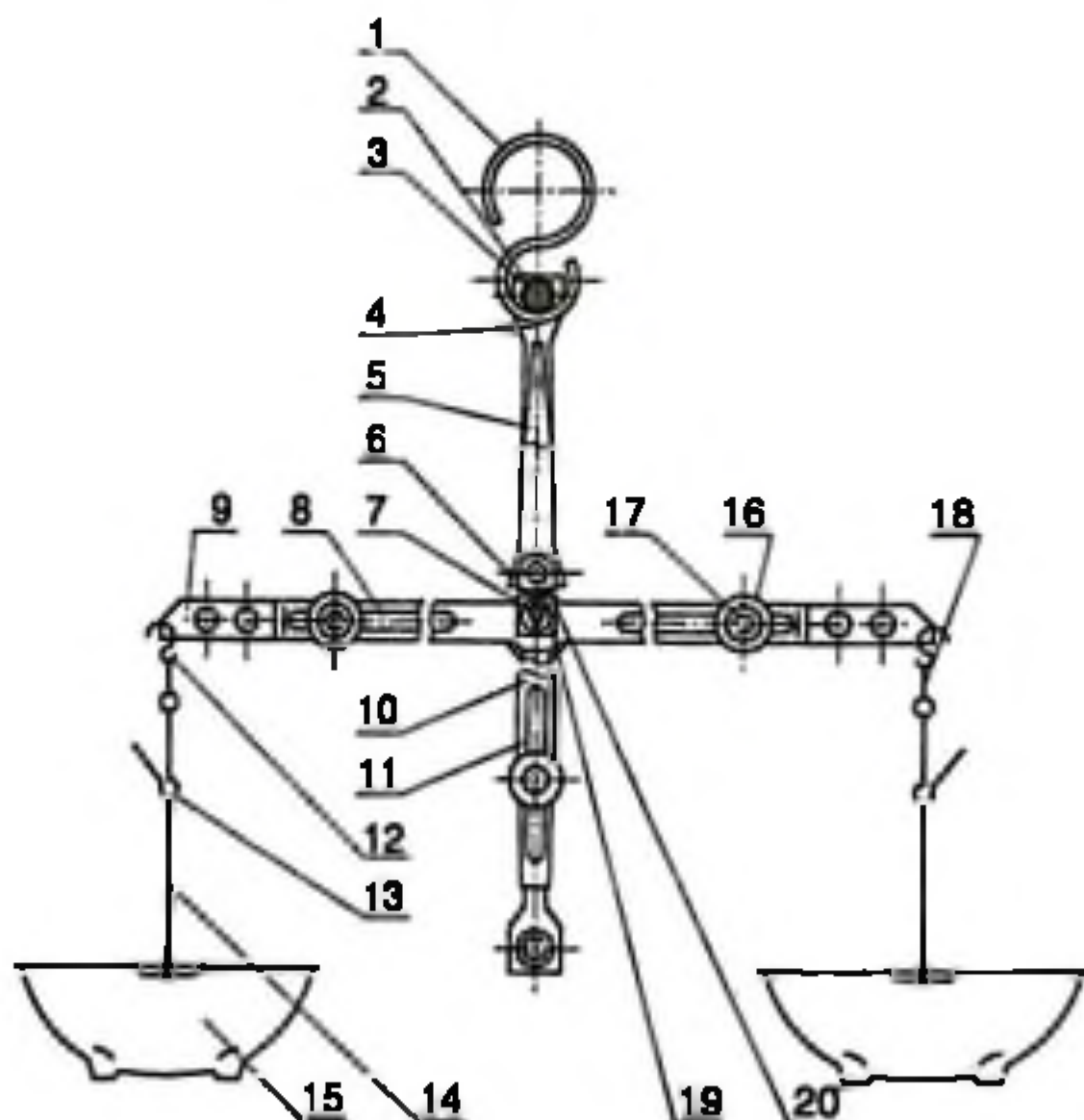


Рис. 6.6. Устройство аптечных весов: 1 — кольцо подвесное; 2 — распорка; 3 — винт; 4 — щека; 5 — указатель равновесия; 6 — подушка; 7 — призма опорная; 8 — полотно коромысла; 9 — державка; 10 — хвостовик; 11 — груз; 12 — серьга; 13 — крючок; 14 — дужка; 15 — чашка; 16 — груз; 17 — винт; 18 — планка; 19 — щечка; 20 — винт

Допустимая погрешность — это абсолютная погрешность, которая определяется конструкцией весов и зависит от нагрузки. Допустимая

погрешность — наибольшая (без учета знака) погрешность весов, при которой они могут быть признаны годными и допущенными к применению.

Относительная погрешность — отношение абсолютной погрешности к массе взвешиваемого груза, в процентах.

Таблица 6.1. Метрологические характеристики весов для сыпучих материалов

Наименование показателей по ТУ 64-1-3849-84	Норма для типоразмеров			
	ВСМ-1	ВСМ-5	ВСМ-20	ВСМ-100
Предел взвешивания, г:				
наименьший	0,02	0,1	1	5
наибольший	1	5	20	100
Размах показаний и предел допускаемой основной погрешности при НПВ, мг	±5	±10	±20	±50
Непостоянство показаний ненагруженных весов, мг, не более	<5	<5	<5	<10
Чувствительность весов должна быть такой, чтобы указатель равновесия отклонился не менее чем на половину своей ширины при помещении на чашку массы, мг				
при ненагруженных весах	5	5	5	10
при НПВ	5	10	20	50

Пример 1

Рассчитать погрешность взвешивания 50 мг Атропина сульфата* на весах ВСМ-1.

По табл. 6.1 допустимая погрешность равна 5,0 мг. Относительная погрешность взвешивания равна $(5,0:50) \times 100 = 10\%$.

Если учесть, что ГФ допускает отклонение в массе отдельных порошков (до 0,1 г) 15%, то допустимая масса взвешивания на весах ВСМ-1 составляет $(5,0 \text{ мг} \times 100\%) : 15\% = 33,3 \text{ мг}$.

Правило 4

ГФ установлена минимальная масса взвешивания ядовитых и сильнодействующих веществ 0,05 г.

Примечание. Здесь и далее в тексте ядовитые и сильнодействующие вещества — фармацевтические субстанции, установленные в списке № 1 и 2 ПККН [Постановление Правительства РФ от 29.12.2007 г. № 964 -Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации- (с изменениями на 27.05.2019 г.)].

Правила дозирования по массе

1. Правильный выбор оборудования для дозирования. Чем меньше класс точности весов и гирь, тем точнее дозирование.

2. Правильные показания весы дают только при температуре их градуировки, обычно при 20 °С и отсутствии движения потока воздуха. Поэтому взвешивание лучше вести при выключенной вентиляции и отсутствии сквозняка.
3. При взвешивании спешка недопустима. Необходимо 2 раза смотреть на гири: перед установкой их на чашку весов и после помещения в пенал для хранения, проверяя правильность набора массы.
4. Большое влияние на точность дозирования оказывает чистота весов. Весы необходимо обрабатывать не реже 1 раза в 7–10 дней спиртоэфирной смесью и хранить, накрыв сверху кожухом из полимерной пленки.
5. Поверка весов осуществляется 1 раз в год.

Проверка правильности работы весов ручных, тарирных и электронных

А. Проверка чувствительности весов

Проверку чувствительности проводят в 3 диапазонах взвешивания:

- 1) для ненагруженных весов;
- 2) с грузом, соответствующим 1/10 максимальной нагрузки;
- 3) с грузом, соответствующим предельной нагрузке.

При проверке чувствительности ненагруженных весов устанавливают чашки в состояние равновесия. Для проверки нагруженных весов нагружают правую и левую чашки весов разновесами 1/10 НПВ и 1 НПВ. При необходимости уравнивают весы кусочком бумаги. Затем на правую чашку устанавливают груз-допуск, равный соответствующему паспортному значению погрешностей, и определяют отклонение стрелки. Отклонение стрелки более чем на половину ширины, выходящей из обоймы, или на 5 мм (весы ВСМ и ВКТ соответственно) свидетельствует о чувствительности весов.

Аналогично проверяют чувствительность электронных весов.

Б. Проверка устойчивости весов

На левую и правую чашки весов помещают разновесы, равные НПВ, и определяют количество колебаний, которое необходимо для успокоения. Весы устойчивы, если при выведении из состояния равновесия способны возвращаться после 4–6 колебаний к первоначальному положению.

При проверке электронных весов определяют время установки окончательного значения, которое должно находиться в пределах значения, указанного в паспорте к весам, но не более 5 с.

В. Проверка верности весов

На одну из чашек весов помещают гирию, равную $1/3$ НПВ, на другую — тарирный стакан с дробью или лист алюминиевой фольги и добиваются равновесия. Затем гирию и груз меняют местами. Если весы не приходят в состояние равновесия, добавляют груз-допуск, равный величине погрешности, на соответствующую чашку весов. Это должно привести весы в состояние равновесия или отклонить стрелку в противоположную сторону. Если этого не произойдет, то весы неверны.

При проверке электронных весов масса эталонного груза — гири, не должны отличаться на величину погрешности или второй знак после запятой.

Г. Проверка постоянства показаний

Взвешивают последовательно один и тот же груз 5 раз. Определяют среднее значение, минимальное и максимальное. Вычисляют разницу между максимальным и средним результатом. Эта разница не должна превышать допустимую погрешность для взвешивания данной массы на весах данного типоразмера.

Весы тарирные на колонке (ВКТ) или весы Мора

Тарирными их называют потому, что дозированию по массе всегда предшествует операция тарирования — уравнивание массы тары равноценной тарой (например, флакон с флаконом).

Весы состоят (рис. 6.7) из основания с вертикальной стойкой, на которой размещено коромысло с центральной опорной и двумя боковыми грузоприемными призмами. К грузоприемным призмам подвешены серьги с держателями пластмассовых съемных чашек. Стальные призмы опираются на подушки, изготовленные из закаленной инструментальной стали. Острие опорной призмы обращено вниз, грузоприемных — вверх. На концах коромысла укреплены два винта (регуляторы тары) с навинчивающимися на них гайками, предназначенными для уравнивания незагруженных весов. В коромысле укреплена длинная указательная стрелка, которая показывает отклонение весов от нулевого положения по отсчетной шкале, прикрепленной у основания

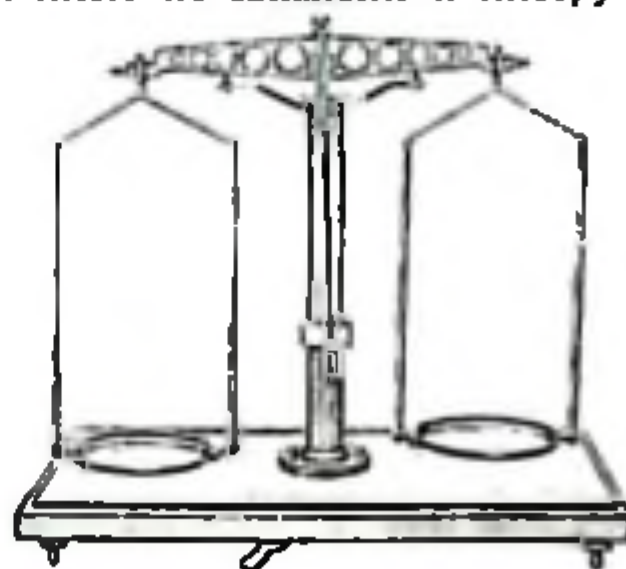


Рис. 6.7. Весы тарирные

вертикальной стойки (колонки). Весы имеют арретир, при нерабочем состоянии которого призмы отделяются от подушек для предотвращения излишнего истирания. Для приведения весов в рабочее состояние арретир опускают. В результате призмы устанавливаются на подушки.

Метрологические характеристики весов представлены в табл. 6.2.

Таблица 6.2. Метрологические характеристики весов тарирных

Типоразмер ВСМ	Нагрузка, г		Допустимая погрешность, мг		
	максимальная	минимальная	ненагруженных весов	при 1/10 предельной нагрузки	при максимальной нагрузке
ВКТ-1000	1000	50	20	60	100
T-1000	1000	50	20	50	200

Весы электронные

Принцип действия электронного весового оборудования сводится к измерению силы (веса), воздействующей на первичный датчик, посредством преобразования этого воздействия в пропорциональный выходной электрический сигнал тензометрического датчика. Действие такого датчика основано на преобразовании деформации упругих элементов в изменение электрического сопротивления.

Принцип работы электронных весов с тензодатчиком таков: в нижней части датчика расположены два пьезокерамических элемента, подключенные соответственно ко входу и выходу усилителя, сигнал от которого поступает на цифровой вольтметр, откалиброванный по массам взвешенного груза.

Простота использования и доступная цена делают эти весы популярными в аптечной практике. По понятным причинам во время эксплуатации электронных весов необходимо соблюдать правила техники безопасности. Для подобного оборудования правила даже более строгие, нежели для обычных весов, поскольку они питаются электрическим током и имеют чувствительные элементы тонкой настройки.

Следует помнить, что такие средства измерения массы требуют внимательного отношения: аккуратная, корректная эксплуатация продлевает их «время жизни». Например, нельзя допускать приложения чрезмерного усилия (т.е. усилия, превышающего эквивалентное максимальной для данной модели взвешиваемой массе, или ударного) к платформе весов. В противном случае возможно необратимое повреждение датчика, влекущее за собой дорогой ремонт (гарантийные обязательства на данное повреждение, как правило, не распростра-

няются). При транспортировке необходимо фиксировать платформу транспортными винтами.

Затем весы не должны подвергаться воздействию вибрации, так как это приведет к неточности измерения (из-за вибрации усилие, прикладываемое к платформе, будет постоянно изменяться, попеременно возрастающая-убывающая).

Ремонт весов может осуществляться только авторизованным квалифицированным персоналом: компании, реализующие электронные весы, как правило, предоставляют такую услугу. Необходимо помнить, что несанкционированное вскрытие устройства и неквалифицированный ремонт могут не только привести к отмене всех гарантийных обязательств, но и сделать опасной работу пользователя.

При взвешивании следует обращать внимание на следующие паспортные данные электронных весов: НмПВ и НПВ, чувствительность, постоянство показаний.

Проверка весов осуществляется взвешиванием груза НмПВ и НПВ данных весов. При этом отклонение от массы взвешиваемого груза не должно превышать паспортной погрешности.

Чувствительность весов проверяют наложением навески, равной паспортной погрешности на фоне минимального, среднего и максимального диапазона взвешивания. Аналитические электронные весы должны увеличивать массу тестового груза на массу добавленной навески (например, 2 мг), а технические (10 мг).

Важным показателем проверки весов является постоянство показаний. Масса тестируемого груза должна оставаться неизменной после выдержки в течение 30 мин.

Правило 5

Стандартная операционная процедура изготовления лекарственных препаратов обязательно должна содержать раздел регулярной калибровки и проверки правильности весоизмерительного хозяйства, не реже одного раза в неделю, а также обязательной государственной поверки.

Гири

Гири — меры массы, применяемые как единицы измерения массы грузов на весах. В торговле для взвешивания товаров и хозяйственных грузов применяют гири 5-го класса точности, для взвешивания драго-

ценных металлов — 3-го класса точности. Для аналитических работ — 2-го класса точности.

В фармации применяют гири трех видов:

- 1-го класса точности. Предназначены для взвешивания навески менее 20 мг;
- 2-го класса точности общего значения — в качестве рабочих стандартов и встроенных разновесов аналитических весов;
- 3-го и 4-го класса точности для лабораторных работ средней точности.

Правило 6

Класс гирь-разновесов выбирают таким образом, чтобы допустимые отклонения массы используемого разновеса не превышали 0,1% взвешиваемой массы.

Обычно для массы 20 мг используют гири 2-го класса, 50 мг 3-го класса, более 100 мг — 4-го класса.

Набор гирь-разновесов представлен на рис. 6.8 (класс 3). Эти наборы обычно содержат гири в пределах от 1–50 г и разновесы 10–500 мг. Гири хранят в специальной коробке. Работать с гирями разрешается пинцетом, а не пальцами, чтобы предотвратить загрязнение и коррозию металла.

6.6.2. Дозирование по объему



Рис. 6.8. Набор гирь

Дозирование по объему — технологическая операция, заключающаяся в отмеривании определенного объема жидкости при соблюдении заданной точности. По объему дозируют растворы спирта различной концентрации, кислоты хлороводородной и стандартные растворы, выписанные в рецепте под условным названием, *кроме пергидроля*, воду очищенную и для инъекций, водные растворы лекарственных веществ (в том числе сироп сахарный), галеновые и но-

вогалеиовые ЛС (настойки, жидкие экстракты, адонизид и др.). Дозирование по объему является менее точным способом по сравнению с дозированием по массе.

Оборудование для дозирования по объему

Лабораторная мерная посуда. Она имеет метки для измерения объема. Посуда градуирована при 20 °С. Необходимо использовать гостированную мерную посуду (ГОСТ 1770-74, ГОСТ 25336-82, ГОСТ 20292-74), прошедшую первичную поверку. Эта посуда периодической поверке не подлежит (Методическое пособие по метрологии для специалистов ГЛВСЭ рынков Объединения ветеринарии г. Москвы и Госветнадзора http://www.businesspravo.ru/Docum/DocumShow_DocumID_81391.html).

Примечание. Градуированная стеклянная посуда не является измерительным оборудованием. Метки установлены для облегчения выбора при изготовлении данного объема. Метки устанавливают на стенках стаканов или на дне флаконов.

Выбор и использование лабораторной мерной посуды

Вместимость. Вместимость градуированного сосуда — это обозначенный объем на максимальной градуировке, который сосуд будет содержать или выдавать, как указано при нужной температуре.

Цилиндрические и конические градуированные сосуды. Ошибка в измеряемом объеме, вызванная отклонением на ± 1 мм, при рассмотрении нижнего мениска в градуированном цилиндре остается постоянной по всей высоте однообразной колонны. Такое же отклонение ± 1 мм вызывает поступательно все большую ошибку в коническом градуированном сосуде, степень ошибки зависит от угла расходящихся стенок к перпендикуляру вертикально стоящего сосуда. Отклонение ± 1 мм при рассмотрении мениска вызывает ошибку приблизительно 0,5 мл в измеряемом объеме на любой отметке однообразного мерного цилиндра на 100 мл. Такое же отклонение ± 1 мм может вызвать ошибку 1,8 мл на отметке 100 мл на приемлемом коническом сосуде, размеченном на 125 мл.

Общим правилом для выбора градуированного сосуда является использование сосуда вместимостью, равной или слегка превышающей измеряемый объем. Измерение маленьких объемов в больших сосудах приводит к повышению ошибок, так как больший диаметр повышает объемную ошибку при отклонении ± 1 мм от отметки. Ошибка в измерении объема пропорциональна диаметру сосуда в квадрате и обратно пропорциональна измеряемому объему. Например, цилиндр на 10 мл

с внутренним диаметром 1,18 см содержит 109 мкл в 1 мм. Измерение 4,5 мл в этом сосуде с отклонением ± 1 мм от отметки приводит к ошибке около $\pm 2,5\%$, такое же отклонение в объеме 2,2 мл в таком же сосуде приводит к ошибке около $\pm 5\%$. Минимальные объемы, которые можно отмерить градуированными цилиндрами различной вместимости в определенных пределах ошибки, включены в паспорта к этим сосудам. При изготовлении лекарств, отпускаемых по рецепту, не следует использовать конические градуированные сосуды вместимостью менее 25 мл.

Правила дозирования по объему

1. Правильное определение уровня жидкости. Глаза работающего должны быть на уровне мениска. Если глаз смотрит под углом, возможна значительная ошибка дозирования за счет явления параллакса (рис. 6.9). Уровень бесцветной жидкости устанавливают по нижнему мениску, окрашенной — по верхнему.
2. Правильный выбор оборудования для дозирования. Чем тоньше измерительная часть оборудования, тем точнее дозирование. Соотношение высоты измеряемого объема жидкости к диаметру должно быть не менее 5:1.
3. Правильные показания приборы для дозирования дают только при температуре их градуировки, обычно при 20°C , так как при нагревании происходит изменение объема дозируемой жидкости.

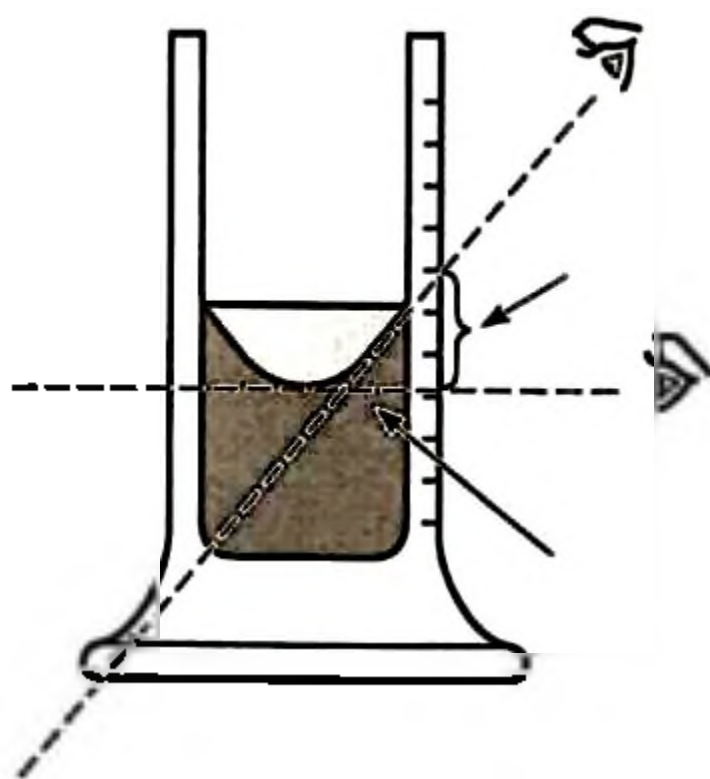


Рис. 6.9. Ошибка дозирования за счет параллакса, т.е. кажущегося смещения уровня жидкости

Колебания в объеме воды достигают 0,12–0,13% на каждые 5 °С; эфира — 0,5%. Поэтому отмеривать жидкости следует лишь при комнатной температуре.

4. Необходимо дать возможность стечь оставшейся на стенках мерного цилиндра, бюретки жидкости в течение 2–3 с.
5. Последняя капля дозированию не подлежит, так как измерительные устройства отградуированы с учетом оставшейся последней капли в носике пипетки или бюретки.
6. Большое влияние на точность дозирования оказывает чистота стекла. Бюретки и пипетки необходимо мыть не реже 1 раза в 7–10 дней взвесью горчичного порошка 1:20 в воде или раствором СМС.
7. Малые (до 1 мл) объемы дозируют каплями.

6.6.3. Дозирование каплями

Правило 7

Малые объемы жидкостей (менее 1 мл) дозируют каплями.

Каплемер — стеклянная или из другого прозрачного материала пипетка (трубка, на которую надет эластичный грушевидный наконечник с возможностью свободного истечения жидкости с противоположного сужающегося конца). Сечение трубки 3 мм.

Стандартный каплемер, по определению ГФ, представляет собой прибор, дозирующий 20 капель (масса капли 45–55 мг) воды в 1 мл при 20 °С. Число капель в 1 мл (1,0 г) различных жидких средств указано по стандартному каплемеру в «Таблице капель» ГФ.

На практике вместо стандартного каплемера используют «глазные» пипетки, которые предварительно калибруют в соответствии со стандартным каплемером путем пятикратного взвешивания массы 20 капель дозируемой жидкости. Путем расчета определяют соотношение между стандартной и эмпирической каплями (коэффициент эмпирического каплемера для данной жидкости), что позволяет унифицировать дозирование каплями в соответствии со стандартным каплемером. Ошибка дозирования каплемером не должна превышать 15%.

Пример

Провести калибровку нестандартного каплемера в соответствии с «Таблицей капель» ГФ XI (табл. 6.3).

Калибровку нестандартного (эмпирического) каплемера проводят по следующей схеме.

1. Пять раз взвешивают по 20 капель дозируемой настойки. Определяют среднее значение. Например, масса 20 капель Ландыша настойки* при дозировании эмпирическим каплемером составила: 0,32; 0,32; 0,31; 0,33; 0,32 г. Средняя масса 20 капель Ландыша настойки* по калибруемой пипетке равна 0,32 г.

2. Определяют массу нестандартной капли делением $0,32:20=0,016$ г.
3. Определяют массу стандартной капли. По Таблице капель ГФ XI (см. табл. 6.3) в 1 г Ландыша настойка* содержится 56 капель. Следовательно, масса одной капли равна: $1,0:56=0,018$.
4. Определяют коэффициент эмпирического каплемера (К) отношением массы капли нестандартного (эмпирического каплемера) к массе капли стандартного каплемера. Следовательно, коэффициент эмпирического каплемера: $K = 0,016:0,018=0,89$.
5. Составляют этикетку, на которой указывают:
 - Tinctura Convallariae;
 - 1 нестандартная капля = 0,89 стандартной капли;
 - 1,0 мл = 63 каплям, 0,1 мл = 6,3 капли.

Следовательно, если в рецепте выписано 30 капель Ландыша настойки*, то нестандартным каплемером (откалиброванной пипеткой) отмеривают 34 капли ($30:0,89$), а если прописано 0,8 мл, берут 50 капель ($0,8 \times 56:0,89$).

Таблица 6.3. Количество капель в 1 г и в 1 мл, масса 1 капли жидких лекарственных препаратов при 20 °С по стандартному каплемеру с отклонениями $\pm 5\%$

Наименование	Количество капель		Масса 1 капли, мг
	в 1 г	в 1 мл	
Хлористоводородная кислота разведенная**	20	21	50
Алонитид	35	34	29
Эфир эвкалиптовый (Эфир медицинский*)	87	62	11
Вода дистиллированная	20	20	50
Хлороформ	59	87	17
Никетамид (Корнамид*)	29	29	34
Боярышника экстракт жидкий*	53	52	19
Крушины экстракт жидкий**	39	40	26
Нашатырно-анисовые капли*	56	49	18
Мяты перечной масло	51	47	20
Раствор эпинефрина (Адреналина гидрохлорид*) 0,1%	25	25	40
Раствор ретинола (Ретинола ацетата раствор в масле*)	45	41	22
Раствор йода спиртовой 5%	49	48	20
Раствор йода спиртовой 10%	63	56	16
Раствор НГУ 1%	65	53	15
Полыни настойка*	56	51	18
Настойка белладонны (Красавки настойка*)	46	44	22
Ландыша настойка*	56	50	18
Пустырника настойка*	56	51	18
Мяты перечной настойка*	61	52	16
Валерианы настойка*	56	51	18
Валериол*	54	48	19

Примечание. Стандартный каплемер имеет наружный диаметр выпускной трубки 3 мм, внутренний — 0,6 мм и калибруется по дистиллированной воде путем 5-кратного взвешивания 10 капель, масса которых должна быть от 0,95 до 1,05 г. Капли следует отмеривать путем свободного истечения жидкости, каплемер должен находиться в строго вертикальном положении.

6.7. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТА ИЗМЕРЕНИЯ, ДОЗИРОВАНИЯ, ВЫЧИСЛЕНИЙ

Результат измерения, взвешивания или расчета выражается в виде значащей цифры. Последний знак после запятой определяется точностью измерения и взвешивания соответственно. В некоторых вычислениях нули могут не быть значащими. Например, для измеренной массы 0,0298 г нули не являются значащими и используются только для обозначения положения десятичной запятой. В выражении 2980 г нуль также может быть использован для указания десятичной запятой и не является значащим. Однако нуль может служить показателем того, что значение массы близко к 2981 или 2979 г — тогда он является значащей цифрой. В этом случае для определения того, является нуль значащими или нет, может потребоваться знание метода измерения. В случае измерения объема 298 мл все цифры являются значащими. В данном случае последняя значащая цифра является приблизительной, а все предшествующие — точными. Например, в значении объема 29,8 мл цифра 8 является приблизительной. Истинное значение лежит в интервале от 29,75 до 29,85 мл. Таким образом, значения 29,8 мл приводятся с точностью до 0,1 мл, которая обозначает, что измерение проведено в пределах $\pm 0,05$ мл. Аналогично значение 298 мл приведено с точностью до 1 мл и подразумевает измеренный объем в пределах от 297,5 до 298,5 мл, что означает проведение измерения в пределах $\pm 0,5$ мл. Максимальная ошибка в данном случае рассчитывается, как: $0,5 \text{ мл} : 298 \text{ мл} \times 100\% = 0,17\%$.

Нуль в таком выражении, как 298,0 мл, является значащей цифрой и подразумевает, что измерение выполнено в пределах от 297,95 до 298,05 мл с ошибкой, вычисляемой по формуле: $0,17 \times 298 : 100\% = 0,5 \text{ мл}$.

Примеры

1. 29,8 мл = $29,8 \pm 0,05$ мл (точность до 0,1 мл).
2. 29,80 мл = $29,80 \pm 0,005$ мл (точность до 0,01 мл).
3. 29,800 мл = $29,800 \pm 0,0005$ мл (точность до 0,001 мл).

Степень точности в последнем примере наибольшая. Таким образом, количество значащих цифр позволяет оценить как истинное значение, так и точность.

Примеры значащих цифр

Часто в нормативной документации устанавливаются требования к измерению или дозированию по числу значащих цифр. Термин «значащая цифра» означает количество цифр в результате измерения или дозирования.

Измерение	Количество значащих цифр
2.98	3
2.980	4
0.0298	3
0.0029	2

Вычисления — все цифры должны сохраняться до завершения вычислений. Однако в конечном результате допускается только необходимое количество значащих цифр.

Определение количества значащих цифр при представлении результата

Сумма и разность — при сложении и вычитании количество десятичных знаков в результате должно быть таким же, как в компоненте с минимальным их количеством.

Пример

$$11.5 + 11.65 + 9.90 = 33.1.$$

Произведение и частное — результат умножения и деления не должен иметь больше значащих цифр, чем входящее в вычисление измерение с наименьшим их количеством.

Пример

$$4.266 \times 21 = 90.$$

Округление

Правило 8

В фармацевтической технологии измеренное или рассчитанное значение округляют в большую сторону с учетом значащих цифр, соответствующих погрешности взвешивания или дозирования.

Примеры

1. При расчете получено 23.1 капли настойки для дозирования в микстуру. В ППК устанавливают значение 24.
2. Рассчитана навеска вещества 23.156 г. В паспорте указывают значение 23.16 г (дозирование на весах ВКТ-1000 проводится с точностью 10 мг).

3. Вычислен объем раствора 23,16 мл. Указывают объем 24 мл (точность дозирования цилиндром вместимостью 25 мл составляет 0,5 мл).

Контрольные вопросы

1. Каким образом можно обеспечить точность дозирования по массе в технологии ЛФ?
2. От каких метрологических характеристик в большей степени зависит точность дозирования малых количеств лекарственных веществ в технологии ЛФ?
3. Обоснуйте правильный выбор весов при дозировании по массе.
4. Проведите сравнительный анализ дозирования по массе и объему.
5. Объясните преимущества дозирования по массе по сравнению с дозированием по объему и каплям, и наоборот.
6. Какова цель калибровки нестандартного каплемера?
7. От каких факторов зависит точность дозирования по объему и каплями?
8. На какие метрологические характеристики влияет в конструкции весов расстояние от точки опоры до центра тяжести?
9. Как влияет на точность дозирования по массе и объему соблюдение правил работы с весами, разновесами, аптечной бюреткой, пипеткой, стандартным каплемером?

Ситуационные задачи

1. Приведите пример обсуждения с фармацевтом необходимости государственной поверки весоизмерительного хозяйства.
2. Проведите инструктаж правильного использования устройств для дозирования по массе и объему.
3. Обоснуйте заведующей аптеки необходимость приобретения полуавтоматических микропипеток на 1 мл взамен каплемера.

Контрольные задачи

1. Рассчитайте относительную ошибку взвешивания 50 мг папаверина (Папаверина гидрохлорида*) на весах ВСМ-1, ВСМ-5.
2. Выберите весы для взвешивания 0,9 г вещества.
3. При проверке чувствительности весов тарирных ВКТ-1000 стрелка ненагруженных весов при массе 20 мг отклонилась на 5 делений. При нагрузке 100 г + груз, равный погрешности (60 мг), стрелка отклонилась на 6 делений, а при предельной нагрузке 1000 г + груз-допуск (50 мг) стрелка отклонилась на 4 деления. Сделайте вывод о работоспособности весов.

4. Чувствительны ли весы, если при проверке чувствительности гирьных весов ВКТ-1000 установлено, что при наложении груза-допуска 20, 100 мг для ненагруженных и нагруженных весов стрелка отклоняется от нулевого положения соответственно на 8,6 и 5 мм; 4,4 и 3 мм; 12,9 и 8 мм; 6,4 и 4 мм; 7,7 и 6 мм?
5. Допустимо ли отвешивание:
- а) 0,03 г Атропина сульфата* на ВР-1;
 - б) 21,0 г натрия гидрокарбоната на ВР-20;
 - в) 40,0 г натрия хлорида на ВКТ-1000;
 - г) 110,0 г магния сульфата на ВР-100;
 - д) 12,0 г борной кислоты на ВР-20?
6. На ВКТ-1000 отвешено 300,0 г вазелина. Относительная ошибка дозирования по массе составила 2%. Допустимо ли это?
7. На ВКТ-1000 отвешено 500,0 г масла персикового. Относительная ошибка дозирования по массе составила +6%. Допустимо ли это?
8. На ручных двадцатиграммовых весах отвешено 10,0 г кальция карбоната (относительная ошибка дозирования по массе составила -4,5%). Допустимо ли это?
9. На ВКТ-1000 отвешено 200,0 г масла какао. Относительная ошибка дозирования по массе составила +1%. Допустимо ли это?
10. На ВР-1 отвешено 0,02 г Пилокарпина гидрохлорида*. Относительная ошибка дозирования по массе составила +7%. Допустимо ли это?
11. Проверить правильность дозирования:
- возьми: эмульсии из масла 100,0;
 - мяты перечной масла 20 капель;
 - смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.
- В рецепте выписано 20 капель мяты перечной масла. На этикетке откалиброванной пипетки указано: 1 стандартная капля соответствует 1,5 нестандартным; в 0,1 г — 7,6 капли. Отмерено 30 капель мяты перечной масла.
12. Проверить правильность дозирования:
- возьми: раствора тетракаина (Дикаина*) 0,5% 10 мл;
 - раствора Адреналина гидрохлорида* (1:1000) 30 капель;
 - смешай. Дай. Обозначь. По 5 капель в нос 2 раза в день.
- В рецепте выписано 30 капель раствора эпинефрина (Адреналина гидрохлорид*). На этикетке эмпирической пипетки указано: 1 стандартная капля соответствует 0,8 нестандартной; в 0,1 мл — 6,7 капли. Отмерено 37 капель. Проверить правильность дозирования.

Тесты к главе 6

Выберите правильные ответы.

1. В аптеках для дозирования по массе не используют весы:
 - а) пружинные;
 - б) рычажные;
 - в) технические;
 - г) электронные.
2. Способность весов, выведенных из состояния равновесия, возвращаться в состояние равновесия после не более чем 4–6 колебаний стрелки называется:
 - а) чувствительность;
 - б) устойчивость;
 - в) верность;
 - г) постоянство показаний.
3. Метрологическое свойство весов показывать одинаковые результаты при многократных определениях массы вещества в одних и тех же условиях носит название:
 - а) верность;
 - б) чувствительность;
 - в) постоянство показаний;
 - г) устойчивость.
4. Метрологическое свойство весов показывать правильное соотношение между взвешиваемой массой и массой стандартного груза называют:
 - а) точностью;
 - б) устойчивостью;
 - в) чувствительностью;
 - г) верностью.
5. Аптечные пипетки и бюретки — это приборы, градуированные:
 - а) для отмеривания окрашенных жидкостей по нижнему мениску;
 - б) на налив;
 - в) на отмеривание по разности объемов;
 - г) на вылив.
6. При дозировании по объему по нижнему мениску отмеривают жидкости:
 - а) вязкие;
 - б) окрашенные;
 - в) неокрашенные;
 - г) летучие.

7. Если масса взвешиваемого груза приближается к максимальной нагрузке весов, относительная ошибка дозирования:
- увеличивается;
 - уменьшается;
 - является константой;
 - не изменяется.
8. На точность дозирования по объему не влияет:
- длина бюретки;
 - чистота стенок сосуда;
 - температура дозируемой жидкости;
 - угол зрения.
9. 1 мл воды очищенной, отмеренной стандартным каплемером, содержит следующее количество капель:
- 20;
 - 40;
 - 30;
 - 50.
10. Может быть взвешена на весах ВР-1 навеска:
- 0,006;
 - 0,45;
 - 3,5;
 - 10,0.
11. Может быть взвешена на весах ВР-100 навеска:
- 0,45;
 - 1,0;
 - 3,5;
 - 95,0.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
a	b	c	d	d	c	b	a	a	b	d

Глава 7

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ЛС разнообразны по силе фармакологической активности и составу. По составу ЛС могут быть в виде индивидуальных фармацевтических субстанций, лекарственного растительного или животного сырья или суммы действующих веществ. Среди ЛС в зависимости от фармакологической активности выделены три группы: вещества списка А (ядовитые), вещества списка Б (сильнодействующие) и несильнодействующие.

Такое их разделение имеет значение для предупреждения опасности передозировки в процессе изготовления лекарственных препаратов и их применения.

7.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- По природе происхождения: минеральные и органические (полученные химическим или биологическим синтезом, в том числе из животного или растительного сырья).
- С позиций приказов Минздрава России в отношении обращения, учета и хранения ЛС делят на шесть видов:
 - наркотические;
 - ядовитые;
 - сильнодействующие;
 - ЛС (список А);
 - ЛС (список Б);
 - несильнодействующие.

Список А или список Б. Согласно современному правовому полю, ядовитыми и сильнодействующими вещества признаются исходя из судебной практики, и перечень их регламентирован соответствующими документами ПКН. Список А и список Б формируются, исходя из токсикологических характеристик лекарственных веществ (Приказ Минздрава России от 22.04.2014 г. № 183н; см. приложение к настоящей главе).

Сильнодействующие вещества — вещества, входящие в список № 1 сильнодействующих веществ, утвержденный ПККН.

Средства списка А — ЛС, дозирование и применение которых требует особой осторожности вследствие их высокой токсичности. В эти списки включены и ЛС, которые могут вызывать наркоманию.

Средства списка Б — ЛС, для которых установлены терапевтические, ВРД и высшие суточные дозы (ВСД) и которые хранятся с предосторожностью во избежание возможных осложнений.

Несильнодействующие средства — обширная группа ЛС, относительно безопасных, применяющихся в различных терапевтических дозах.

Примечание. Перечни ЛС списка А и Б были утверждены Приказом Минздрава России от 22.04.2014 г. № 183н, но на данный момент они отменены Приказом Минздравсопразвития России от 24.05.2010 г. № 380 «О признании утратившим силу приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31.12.1999 г. № 452 "О перечне лекарственных средств списков А и Б"», хотя правила хранения списков А и Б по сих пор прописаны в Постановлении Правительства РФ от 29.12.2007 г. № 964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации», а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации», где установлены условия хранения лекарственных препаратов списка А и Б. Для того чтобы избежать проблем с контролирующими органами, аптекам рекомендуется следовать правилам хранения лекарственных препаратов списка А и Б, которые прописаны в стандарте отрасли, если в инструкциях по применению конкретного лекарственного препарата в условиях хранения указано — хранение для списков А или Б.

• С позиций приказов Минздрава России в отношении выписывания рецептов ЛС подразделяют на три вида.

1. Включенные в перечень ЛС, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи, утвержденный Приказом Минздравсопразвития России от 02.12.2004 г. № 296 (ред. от 10.08.2005 г.) «Об утверждении Перечня лекарственных средств».
2. Включенные в перечень ЛС, отпускаемых без рецепта врача, утвержденный Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 29.12.2015 г. № 178 «О Правилах определения категорий лекарственных препаратов, отпускаемых без рецепта и по рецепту».
3. Включенные в перечень ЛС, подлежащих ПКУ, утвержденный Приказом Минздрава России от 11.07.2017 г. № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических

лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» и Постановлением Правительства РФ от 29.10.2010 г. № 865 «О государственном регулировании цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» (с изменениями на 03.04.2020 г.).

- С позиций Приказа Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 г. № 706п «Об утверждении Правил хранения лекарственных средств» (с изменениями на 28 декабря 2010 г.) все ЛС, в зависимости от физических и физико-химических свойств, воздействия на них различных факторов внешней среды, делят на восемь видов:

- требующие защиты от света;
- требующие защиты от воздействия влаги;
- требующие защиты от улетучивания и высыхания;
- требующие защиты от воздействия повышенной температуры;
- требующие защиты от воздействия пониженной температуры;
- требующие защиты от воздействия газов, содержащихся в окружающей среде;
- пахучие, красящие;
- дезинфицирующие средства.

- С позиций ПККН ЛС делят на три класса.

1. **НС** — вещества синтетического или естественного происхождения, препараты, растения, включенные в Перечень НС, ПВ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о НС 1961 г.
2. **ПВ** — вещества синтетического или естественного происхождения, препараты, природные материалы, включенные в Перечень НС, ПВ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Конвенцией о ПВ 1971 г.
3. **Прекурсоры НС и ПВ** (далее — прекурсоры) — вещества, часто используемые при производстве, изготовлении, переработке НС и ПВ, включенные в перечень НС, ПВ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством

Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Конвенцией Организации Объединенных Наций о борьбе против незаконного оборота НС и ПВ 1988 г.

- В соответствии с Федеральным законом № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» все наркотические вещества в зависимости от применяемых государством мер контроля вносятся в следующие списки:

1. Список НС и ПВ, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список I).
2. Список НС и ПВ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список II).
3. Список ПВ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список III).
4. Список прекурсоров, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список IV).

Оборот веществ, наименования которых присутствуют в Перечне НС, ПВ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, утвержденном постановлением Правительства РФ от 30.06.1998 г. № 681, рассматриваются с позиций ст. 234 Уголовного кодекса Российской Федерации.

- С позиций ПККН лекарственные вещества делят на два списка:
 - № 1 — сильнодействующих веществ;
 - № 2 — ядовитых веществ.

Настоящие списки сильнодействующих и ядовитых веществ составлены с учетом:

- особенностей фармакологического действия соответствующих веществ и ЛС;

- данных из практики судебно-следственных органов, связанных с противоправными действиями с веществами и ЛС, не отнесенными к наркотическим и психотропным;
- соответствующих положений и требований, действующих в рамках ООН, международных конвенций и протоколов, в первую очередь Конвенции о ПВ 1971 г. и Конвенции ООН о борьбе против незаконного оборота НС и ПВ 1988 г. [Постановление Правительства РФ от 29.12.2007 г. № 964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации» (с изменениями на 27.05.2019 г.)].

Для целей статей 228, 228.1, 229 и 229.1 Уголовного кодекса Российской Федерации постановлением правительства (Постановление Правительства РФ от 01.10.2012 г. № 1002 «Об утверждении значительного, крупного и особо крупного размеров наркотических средств и психотропных веществ, а также значительного, крупного и особо крупного размеров для растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества, либо их частей, содержащих наркотические средства или психотропные вещества, для целей статей 228, 228_1, 229 и 229_1 Уголовного кодекса Российской Федерации») все наркотические и ПВ разделены на 4 списка:

- список НС и ПВ, оборот которых в Российской Федерации запрещен в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список I);
- список НС и ПВ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список II);
- список ПВ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством Российской Федерации и международными договорами Российской Федерации (список III);
- список растений, содержащих НС или ПВ либо их частей, содержащих НС или ПВ, для целей статей 228, 228.1, 229 и 229.1 Уголовного кодекса Российской Федерации (список IV).

7.2. ДОЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Доза — определенное количество ЛС, вводимого в организм.

В зависимости от силы фармакологического действия дозы различают:

- токсические (*dosis toxica*);
- летальные (*dosis letalis*);
- терапевтические, или лечебные (*dosis curativa*).

Терапевтические, или лечебные, дозы разделяют на 3 вида (*dosis curativa*):

- 1) пороговые (вызывают первоначальное действие вещества);
- 2) максимальные — высшие (вызывают наибольшее или предельное действие);
- 3) средние (обуславливают фармакологическое действие средней степени). Составляет примерно 1/2 или 1/3 максимальной (высшей) дозы. Она обычно содержится в единице дозированной ЛФ (таблетка, ампула, капсула).

Для веществ, включенных в списки А и Б, государственными органами (Фармакологический, Фармакопейный комитеты) устанавливаются высшие (максимальные) и терапевтические дозы:

- разового приема (*pro dosi*) для детей, взрослых и животных;
- суточного приема (*pro die*) для детей и взрослых.

7.2.1. Правила расчета доз с учетом возраста

Терапевтические дозы установлены из расчета приема ЛС взрослым человеком, среднего возраста и массой 70 кг.

Больным старше 60 лет дозы лекарственных веществ уменьшают на 1/2–1/3 дозы взрослого.

Детям назначают дозу:

- по таблице доз ГФ по возрастам;
- перерасчетом на 1 кг массы тела по формуле:

$$\text{Доза ребенка, мг} = \text{Доза взрослого, мг} \times \frac{\text{масса тела ребенка, кг}}{\text{масса тела взрослого (70 кг)}}$$

7.2.2. Правила оформления дозы прописью в рецепте

Работник аптечного учреждения обязан выдать пациенту лекарственный препарат в количестве и дозе, выписанной врачом.

Приказами Минздрава России от 14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения», от 11.07.2017 г. № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» установлено: разовые, суточные и курсовые дозы при назначении ЛС определяются лечащим врачом исходя из возраста больного человека, тяжести и характера заболевания согласно стандартам медицинской помощи. При выписывании наркотических и психотропных лекарственных препаратов списков II и III перечня, иных лекарственных препаратов, подлежащих ПКУ, доза которых превышает высший однократный прием, медицинский работник пишет дозу этого препарата прописью и ставит восклицательный знак. Рецепт, не отвечающий данному требованию, считается недействительным.

В случае возможности уточнения дозировки и совместимости у врача, выписавшего рецепт, работник аптечного учреждения может отпустить ЛС пациенту.

Правило 1

Изменения в составе ЛФ (если необходимо) должны производиться только с согласия врача, за исключением случаев, установленных ГФ действующими приказами и инструкциями Минздрава России и должны отмечаться на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке). При отсутствии указанной отметки на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке) качество изготовления ЛФ оценивается «Неудовлетворительно». Изменения в количестве отпущенного ЛС или отпуск таблеток вместо порошков должны также отмечаться на требовании, рецепте (копии рецепта, этикетке).

Правило 2

При выдаче ЛС списков НС, ПВ, А и Б в ППК и на обратной стороне рецепта лица, выдавшие и получившие вещество, ставят подпись, дату, указывают наименование, массу или объем полученного прописью.

Выдал: *Atropini sulfatis 0,9 (девять дециграммов)* Дата... Подпись...

Получил: *Atropini sulfatis 0,9 (девять дециграммов)* Дата... Подпись...

Правило 3

При превышении в рецепте нормы отпуска аптека должна сократить количество доз дозированного лекарственного препарата и.ли объем (массу) недозированного препарата с целью сохранения нормы отпуска.

Нормы отпуска ЛС представлены в Приказе Минздрава России от 14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

Правило 4

Лекарственные вещества дозируют в единицах по массе (грамм, миллиграмм, микрограмм), объемных единицах (миллилитр, капля) и в виде единиц активности (МЕ — международные или ИЕ — интернациональные единицы).

Определение единиц действия для различных лекарственных веществ указано в соответствующих статьях фармакопсии. При дозировании по массе дозы лекарственных веществ указывают в десятичной системе измерения (единицей массы является 1 г). При дозировании веществ массой менее 1 г (1,0) используют следующие обозначения:

- 0,1 — один дециграмм;
- 0,01 — один сантиграмм;
- 0,001 — один миллиграмм;
- 0,0001 — один децимиллиграмм;
- 0,00001 — один сантимиллиграмм;
- 0,000001 — один микрограмм.

7.3. ПРОВЕРКА ВЫПИСАННЫХ ДОЗ

7.3.1. Массы веществ в прописи рецепта выписаны распределительным способом

Алгоритм проверки

1. Находят по ГФ ВРД и ВСД соответственно. ВРД и ВСД для взрослых, детей и животных установлены ГФ Х (с. 1021, 1037, 1045 соответственно).

2. Сравнивают найденную ВРД с разовой дозой (РД), прописанной в рецепте.
3. Сравнивают найденную ВСД с суточной дозой (СД), прописанной в рецепте.
4. В случае превышения РД и СД, без соответствующего оформления рецепта, по сравнению с ВРД и ВСД, работник аптечного учреждения связывается с врачом и уточняет дозу и условия приема; исправляют РД и СД. Рекомендуется в этом случае принять РД, равную половине ВРД по ГФ.

Правило 5

Приказом Минздрава России от 14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» установлено: «В случае возможности уточнения у врача или другого медицинского работника, выписавшего рецепт, названия лекарственного препарата, его дозировки, совместимости и т.п. работник аптечного учреждения (организации) может отпустить лекарственное средство пациенту».

Пример 1

- Rр.: Atropini sulphatis 0,002
- Sacchari 0,25
- M. ut f. pulv.
- D.t.d. № 10
- S: По 1 порошку 3 раза в день.

Решение

1. ВРД Атропина сульфата* под кожу и внутрь равна 0,001.
2. ВСД Атропина сульфата* равна 0,003.
3. РД Атропина сульфата* равна 0,002.
4. СД Атропина сульфата* равна $0,002 \times 3 = 0,006$.
5. РД и СД превышены (без соответствующего оформления рецепта врачом).
В результате консультации провизора с врачом решено выдать пациенту Атропина сульфат* в дозе, равной половине ВРД.
6. Исправленная РД равна: ВРД:2 = $0,001:2 = 0,0005$.
7. Исправленная СД равна: $0,0005 \times 3 = 0,0015$.

Вид рецепта после исправления:

- Rр.: Atropini sulphatis 0,0005
- Sacchari 0,25
- M. ut f. pulv.
- D.t.d. № 10
- S: По 1 порошку 3 раза в день.

7.3.2. Массы веществ в прописи рецепта выписаны разделительным способом

Дозирование по одной лекарственной форме

Алгоритм решения

1. Находят по ГФ ВРД и ВСД соответственно.
2. Определяют РД на один прием. Для этого делят прописанное количество лекарственного вещества на количество выписанных доз (порошков, суппозитория, пилюль и др.).
3. Определяют СД. Для этого РД умножают на количество приемов в сутки.
4. Сравнивают РД и СД с ВРД и ВСД.
5. В случае превышения РД и СД по сравнению с ВРД и ВСД согласовывают дозу с врачом; исправляют РД и СД и рассчитывают массу лекарственного вещества, которую надо взять для приготовления ЛФ. Для этого умножают исправленную РД на количество выписанных доз (порошков, свечей, пилюль и т.д.).

Пример 2

- Rp.: Novocain 6,0
- But. Sacco 60,0
- M. ut f. suppr.
- Div. in p. aeq. № 20
- D.S. По 1 свече утром и вечером.

Решение

1. ВРД прокаина (Новокаина*) равна 0,2.
2. ВСД Новокаина* равна 0,6.
3. РД равно $6,0:20=0,3$.
4. СД равна $0,3 \times 2=0,6$.
5. РД превышена по сравнению с фармакопейной, СД — не превышена.
6. Исправленная, по согласованию с врачом, РД равна половине ВРД: $0,2:2=0,1$.
Для приготовления свечей необходимо взять Новокаина* $0,1 \times 20=2,0$.

Вид рецепта после исправления:

- Rp.: Novocaini 2,0
- Ol. sacco 60,0
- M. ut f. suppr.
- Div. in p. aeq. № 20
- D.S. По 1 свече утром и вечером.

Проверка доз в жидких недозированных лекарственных формах, принимаемых ложками

Алгоритм решения

1. Находят ВРД и ВСД по ГФ.

2. Определяют РД лекарственного вещества на 1 прием. Для этого устанавливают число приемов путем деления объема ЛФ на объем ложки (объем столовой ложки — 15 мл, объем десертной ложки — 10 мл, объем чайной ложки — 5 мл); находят РД лекарственного вещества путем деления его массы (объема) на число приемов.
3. Определяют СД лекарственного вещества. Для этого РД умножают на число приемов в сутки.
4. Сравнивают найденные РД и СД с табличными значениями ВРД и ВСД.
5. В случае превышения РД и СД по сравнению с ВРД и ВСД согласовывают с врачом дозу. Соответственно исправляют РД и СД. Рассчитывают количество лекарственного вещества, которое необходимо взять для приготовления ЛФ. Для этого умножают РД лекарственного вещества на число приемов ЛФ.

Пример 3

- Rr: *Apomorphini hydrochloridi* 2,5
- Aq. rrig. 100 мл
- M.D.S. По одной десертной ложке 3 раза в день.

Решение

1. ВРД апоморфина гидрохлорида равна 0,01.
 2. ВСД — 0,03.
 3. Число приемов во всей ЛФ равно: $100:10=10$ десертным ложкам (в 1 ложке воды 10 мл).
 4. РД апоморфина гидрохлорида равна $2,5:10=0,25 > 0,01$ (ВРД).
 5. СД апоморфина гидрохлорида равна $0,25 \times 3=0,75 > 0,03$ (ВСД).
 6. РД и СД завышены без соответствующего оформления рецепта. По согласованию с врачом принимают РД, равную половине ВРД; исправляют РД и СД.
 7. Исправленная РД (испр.) апоморфина гидрохлорида равна $0,01:2=0,005$.
 8. Исправленная СД равна $0,005 \times 3=0,015$.
 9. Расчет исправленной массы ЛС: для приготовления ЛФ необходимо взять апоморфина гидрохлорида: РД (испр.) $\times$ число приемов ЛФ = $0,005 \times 10=0,05$.
- Вид рецепта после исправления:
- Rr: *Apomorphini hydrochloridi* 0,05
 - Aq. rrig. 100 мл
 - M.D.S. По одной десертной ложке 3 раза в день.

Проверка доз жидких сильнодействующих или ядовитых веществ, выписанных в смеси с другими жидкостями и принимаемых каплями

Алгоритм решения

1. Находят ВРД и ВСД по ГФ.

2. Определяют количество капель в 1 мл препарата по таблице капель (см. табл. 6.3).
3. Определяют общее число капель в ЛФ.

Правило 6

Количество капель во всей ЛФ равно сумме капель каждого ингредиента.

4. Определяют число приемов ЛФ путем деления количества капель во всей ЛФ на количество капель одного приема.
5. Находят РД лекарственного вещества путем деления его количества в каплях на число приемов ЛФ.
6. Определяют СД лекарственного вещества. Для этого РД умножают на число приемов в сутки.
7. Сравнивают найденное РД и СД с ВРД и ВСД.
8. В случае превышения РД и СД по сравнению с ВРД ВСД по согласованию с врачом исправляют РД и СД.
9. Рассчитывают количество лекарственного вещества, которое необходимо взять для изготовления ЛФ.

Пример 4

- Rr.: Tinct. Comv.
- Tinct. Val. ana 10 мл
- Tinct. Belladonnae 40 мл
- Mentholi 0,2
- M.D.S. По 40 капель 3 раза в день.

Решение

1. ВРД настойки белладонны (Красавки настойка*) равна 23 каплям, ВСД равна 70 каплям.
 2. По Таблице капель (см. табл. 6.3):
 - 1 мл Лаванды настойки*: 50 капель $\times$ 10 мл = 500;
 - 1 мл Валерианы настойки*: 51 капля $\times$ 10 мл = 510;
 - 1 мл Красавки настойки*: 44 капли $\times$ 40 мл = 1760 капель.
 Общее количество капель равно: $500 + 510 + 1760 = 2770$ капель.
 3. Число приемов ЛФ равно: $2770 : 40 = 69$.
 4. РД Красавки настойки* равна $(40 \times 44) : 69 = 1760 : 69 = 25$ капель.
 5. СД Красавки настойки* равна $25 \times 3 = 75$ капель.
 6. СД и РД завышены по сравнению с ВРД и ВСД.
 7. С врачом согласована измененная доза (1/2 ВРД). Исправленная РД равна $23 : 2 = 11,5$ капли.
 8. Исправленная СД равна $11,5 \times 3 = 34,5$ капель.
 9. Затем надо изменить общее количество настойки Красавки настойки* так, чтобы на один прием ее было 11,5 капли, т.е. $(11,5 \times 69) : 44 = 18$ мл.
- В однократном приеме ЛФ содержится:
- Красавки настойки*: 12 капель (см. выше);

- Ландыша настойки*: $500:69=7,3$ капли;
- Валерианы настойки*: $510:69=7,4$ капли.

Таким образом, смеси настоек Красавки*, Валерианы* и Ландыша* на один прием должно быть выписано: $11,5+7,3+7,4=26,2$ капли.

Вид рецепта после исправления:

- Rp.: Tinct. Cony.
- Tinct. Val. ana 10 мл
- Tinct. Belladonnae 20 мл
- Mentholi 0,2
- M.D.S. По 26 капель 3 раза в день.

7.4. ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ НАДПИСЕЙ НА ШТАНГЛАСАХ

В фармации принято хранить ЛС в стеклянных плотно закрывающихся емкостях (штангласах). На боку штангласа наклеивают или гравировуют надпись с обозначением содержимого.

Правило 7

На штангласах с ядовитыми лекарственными веществами (список А) должны быть надписи белого цвета на черном фоне. Обязательно указывают ВРД и ВСД.

На штангласах с сильнодействующими веществами (список Б) надписи выполняют красным цветом на белом фоне. Указывают РД и СД вещества.

Правило 8

В помещениях хранения аптеки на всех штангласах с ЛС должны быть указаны: номер серии организации-изготовителя, номер анализа контрольно-аналитической лаборатории (центра контроля качества ЛС), срок годности, дата заполнения и подпись заполнившего штанглас. На штангласах с ЛС, содержащими сердечные гликозиды, должно быть указано количество единиц действия в одном грамме ЛРС или в одном миллилитре ЛС.

В ассистентских комнатах на всех штангласах с лекарственными веществами должны быть указаны: дата заполнения, подпись заполнившего штанглас и проверившего подлинность лекарственного вещества. На штангласах с лекарственными веществами списков А и Б должны быть указаны ВРД и ВСД, а на штангласах с лекарственными веществами, предназначенными для изготовления стерильных ЛФ, должна быть предупредительная надпись: «Для стерильных лекарственных форм».

Штангласы с растворами, настойками и жидкими полутфабрикатами должны быть обеспечены нормальными каплемерами или эмпирическими пипетками. Количество капель в определенном объеме должно быть установлено пятикратным взвешиванием массы двадцати капель и обозначено на этикетке.

ПРИЛОЖЕНИЕ 7.1. ТРЕБОВАНИЯ К МАРКИРОВКЕ ИЗГОТОВЛЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

1. Все лекарственные препараты, изготовленные и расфасованные в аптечной организации или индивидуальным предпринимателем, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность, оформляются соответствующими этикетками.
2. Этикетки для оформления лекарственных препаратов в зависимости от способа их применения подразделяют на:
 - а) этикетки для лекарственных препаратов внутреннего применения с надписью «Внутреннее»;
 - б) этикетки для лекарственных препаратов наружного применения с надписью «Наружное»;
 - в) этикетки на лекарственные препараты для парентерального введения с надписью «Для инъекций», «Для инфузий»;
 - г) этикетки на глазные лекарственные препараты с надписью «Глазные капли», «Глазная мазь», «Растворы для орошения»;
 - д) для гомеопатических лекарственных препаратов с надписью «Гомеопатический» или «Гомеопатическое лекарственное средство». Этикетки имеют на белом фоне следующие сигнальные цвета в виде поля:
 - а) для внутреннего применения — зеленый цвет;
 - б) для наружного применения — оранжевый цвет;
 - в) для глазных капель, глазных мазей, растворов для орошения — розовый цвет;
 - г) для инъекций и инфузий — синий цвет.
3. Этикетки имеют на белом фоне следующие сигнальные цвета в виде поля:
 - а) для внутреннего применения — зеленый цвет;
 - б) для наружного применения — оранжевый цвет;

- в) для глазных капель, глазных мазей, растворов для орошения — розовый цвет;
 - г) для инъекций и инфузий — синий цвет.
4. На всех этикетках для оформления изготовленных лекарственных препаратов должны быть отпечатаны предупредительные надписи, соответствующие каждой ЛФ:
- а) для микстур — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать»;
 - б) для мазей, глазных мазей и глазных капель — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», для гомеопатических мазей — «Хранить в защищенном от света месте при температуре от 5 до 15 °С»;
 - в) для капель внутреннего применения — «Хранить в защищенном от света месте»; для гомеопатических капель — «Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С»; для гранул гомеопатических — «Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С»;
 - г) для инъекций и инфузий — «Стерильно».
5. Все этикетки обязательно должны содержать предупредительную надпись «Хранить в недоступном для детей месте».
6. Предупредительные надписи, наклеиваемые на изготовленные лекарственные препараты, должны иметь следующий текст и сигнальные цвета:
- а) «Перед употреблением взбалтывать» — на белом фоне зеленый шрифт;
 - б) «Хранить в защищенном от света месте» — на синем фоне белый шрифт;
 - в) «Хранить в прохладном месте» — на голубом фоне белый шрифт;
 - г) «Детское» — на зеленом фоне белый шрифт;
 - д) «Для новорожденных» — на зеленом фоне белый шрифт;
 - е) «Обращаться с осторожностью» — на белом фоне красный шрифт;
 - ж) «Сердечное» — на оранжевом фоне белый шрифт;
 - з) «Беречь от огня» — на красном фоне белый шрифт.
7. Для лекарственных препаратов, требующих особых условий хранения, обращения и применения, на этикетках могут печататься или наклеиваться дополнительные предупредительные надписи.
8. Размеры этикеток определяются в соответствии с размерами посуды или другой упаковки, в которой отпускаются изготовленные лекарственные препараты.

9. Лекарственные препараты в зависимости от ЛФ и назначения следует оформлять соответствующими видами этикеток: «Микстура», «Капли», «Капли для приема внутрь гомеопатические», «Порошки», «Гранулы гомеопатические», «Глазные капли», «Глазная мазь», «Мазь», «Мазь гомеопатическая», «Опodelьдок гомеопатический», «Суппозитории ректальные гомеопатические», «Масло гомеопатическое», «Наружное», «Для инъекций», «Капли в нос» и др.
10. На этикетках для оформления лекарственных препаратов, изготовленных для населения, должно быть указано:
- а) наименование аптечной организации, Ф.И.О. индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
 - б) местонахождение аптечной организации или место фармацевтической деятельности индивидуального предпринимателя;
 - в) номер рецепта (присваивается в аптеке);
 - г) Ф.И.О. пациента;
 - д) наименование или состав лекарственного препарата;
 - е) способ применения лекарственного препарата (внутреннее, наружное, для инъекций), вид ЛФ (глазные капли, мазь и т.д.);
 - ж) подробное описание способа применения (для микстур: «по ____ ложке ____ раз в день ____ еды»; для капель для внутреннего употребления: «по ____ капель ____ раз в день ____ еды»; для порошков: «по ____ порошку ____ раз в день ____ еды»; для глазных капель: «по ____ капель ____ раз в день в ____ глаз»; для остальных ЛФ, применяемых наружно, должно быть оставлено место для указания способа применения, которое заполняется от руки или проставлением штампа. На этикетках лекарственных препаратов для инъекций и инфузий должно быть обязательно предусмотрено место для написания состава лекарственного препарата и указания способа его применения или введения);
 - з) дата изготовления лекарственного препарата;
 - и) срок годности лекарственного препарата («Годен до ____»);
 - к) цена лекарственного препарата;
 - л) предостережение «Хранить в недоступном для детей месте».
11. На всех этикетках для оформления лекарственных препаратов, изготовленных для медицинских организаций, должно быть указано:
- а) наименование медицинской организации и ее структурное подразделение (при необходимости);

- б) наименование аптечной организации/Ф.И.О. индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
 - в) местонахождение аптечной организации/фармацевтической деятельности индивидуального предпринимателя, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
 - г) Ф.И.О. пациента, для которого индивидуально изготовлен лекарственный препарат (при необходимости);
 - д) способ применения лекарственного препарата (внутреннее, наружное, для инъекций), вид ЛФ (глазные капли, мазь и т.д.);
 - е) дата изготовления лекарственного препарата;
 - ж) срок годности лекарственного препарата («Годен до ____»);
 - з) подписи изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил _____, проверил _____, отпустил _____»);
 - и) номер анализа проверки лекарственного препарата;
 - к) состав лекарственного препарата (предусматривается пустое место для указания состава). На этикетках лекарственных препаратов для инъекций и инфузий должен быть указан способ применения лекарственного препарата: «Внутривенно», «Внутривенно (капельно)», «Внутримышечно».
12. Текст этикеток должен быть напечатан типографским способом на русском языке. Состав лекарственного препарата пишется от руки или наносится штампом. Наименования лекарственных препаратов, часто встречающихся в рецептуре или изготавливаемых в виде внутриаптечной заготовки, могут быть напечатаны типографским способом.

ПРИЛОЖЕНИЕ 7.2 (СПРАВОЧНОЕ) ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ (ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ X)

Высшие разовые и суточные дозы ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств для взрослых

Наименование ЛС	Список	Способ введения	Высшие дозы	
			разовая	суточная
<i>Acidum arsenicosum anhydricum</i>	А	Внутрь	0,005	0,015
<i>Acidum hydrochloricum dilutum</i>	Б	Внутрь	40 капель	120 капель
<i>Acidum nicotinicum</i>	Б	Внутрь	0,1	0,5

Наименование ЛС	Список	Способ введения	Высшие дозы	
			разовая	суточная
<i>Adonisidum</i>	Б	Внутрь	40 капель	120 капель
<i>Aetaminatum - natrium</i>	Б	Внутрь	0,3	0,6
<i>Actazolium</i>	Б	Внутрь	2,0	7,0
<i>Aethylmorphini hydrochloridum</i>	А	Внутрь	0,03	0,1
<i>Anaesthesinum</i>	Б	Внутрь	0,5	1,5
<i>Analginum</i>	Б	Внутрь	1,0	3,0
<i>Antipyrium</i>	Б	Внутрь	1,0	3,0
<i>Apomorphini hydrochloridum</i>	А	Внутрь	0,01	0,03
<i>Argenti nitras</i>	А	Внутрь	0,03	0,1
<i>Atropini sulfas</i>	А	Внутрь	0,001	0,003
<i>Barbanylum</i>	Б	Внутрь	0,3	0,6
<i>Barbitulum</i>	Б	Внутрь	0,5	1,0
<i>Barbitulum - natrium</i>	Б	Внутрь	0,5	1,0
<i>Bromisovalum</i>	Б	Внутрь	1,0	2,0
<i>Butadionum</i>	Б	Внутрь	0,2	0,6
<i>Chloratum hydratum</i>	Б	Внутрь	2,0	6,0
<i>Codeini phosfus</i>	Б	Внутрь	0,1	0,3
<i>Codeinum</i>	Б	Внутрь	0,05	0,2
<i>Coffeinum</i>	Б	Внутрь	0,3	1,0
<i>Coffeinum - natrii benzoas</i>	Б	Внутрь	0,5	1,5
<i>Cupri sulfus</i>	Б	Внутрь	0,5	—
<i>Diazolinum</i>	Б	Внутрь	0,3	0,6
<i>Dihazolium</i>	Б	Внутрь	0,05	0,15
<i>Dimedrolum</i>	Б	Внутрь	0,1	0,25
<i>Ephedrini hydrochloridum</i>	Б	Внутрь	0,05	0,15
<i>Euphyllinum</i>	Б	Внутрь	0,5	1,5
<i>Extractum Belladonnae siccum</i>	Б	Внутрь	0,1	0,3
<i>Extractum Belladonnae spissum</i>	Б	Внутрь	0,05	0,15
<i>Furacilinum</i>	Б	Внутрь	0,1	0,5
<i>Herba Adonidis vernalis</i>	Б	Внутрь	1,0	5,0
<i>Herba Convallariae</i>	Б	Внутрь	0,5	1,5
<i>Herba Terniapsidis</i>	Б	Внутрь	0,1	0,3
<i>Laevomycesellinum</i>	Б	Внутрь	1,0	4,0
<i>Morphini hydrochloridum</i>	А	Внутрь	0,02	0,05
<i>Norsulfasolum</i>	Б	Внутрь	2,0	7,0
<i>Norsulfasolum - natrium</i>	Б	Внутрь	2,0	7,0
<i>Novocain amidum</i>	Б	Внутрь	1,0	4,0

Наименование ЛС	Спектр	Способ введения	Высшие дозы	
			разовая	суточная
<i>Atropinum</i>	Б	Внутрь	0,25	0,75
<i>Atropinum</i>	А	Внутрь	0,03	0,1
<i>Osarsolum</i>	А	Внутрь	0,25	1,0
<i>Pachysyringae hydroiodidum</i>	Б	Внутрь	0,2	0,6
<i>Papaverini hydrochloridum</i>	Б	Внутрь	0,2	0,6
<i>Paracetamolum</i>	Б	Внутрь	0,5	1,5
<i>Phenacetinum</i>	Б	Внутрь	0,5	1,5
<i>Phenobarbitalum</i>	Б	Внутрь	0,2	0,5
<i>Phthalolum</i>	Б	Внутрь	2,0	7,0
<i>Platiphyllini hydrotartrus</i>	А	Внутрь	0,01	0,03
<i>Promedolum</i>	А	Внутрь	0,05	0,2
<i>Proserinum</i>	А	Внутрь	0,015	0,05
<i>Scopolamini hydrobromidum</i>	А	Внутрь	0,0015	0,0015
<i>Solutio Adrenalinum hydrotartatis 0,18% pro injectionibus</i>	Б	Под кожу	1 мл	5 мл
<i>Solutio Iodi spiritiosa 5%</i>	Б	Внутрь	20 капель	60 капель
<i>Solutio Iodi spiritiosa 10%</i>	Б	Внутрь	10 капель	30 капель
<i>Stercoridum</i>	Б	Внутрь	2,0	7,0
<i>Sulfaculum-natrium</i>	Б	Внутрь	2,0	7,0
<i>Sulfadimezinum</i>	Б	Внутрь	2,0	7,0
<i>Sulginum</i>	Б	Внутрь	2,0	7,0
<i>Theobrominum</i>	Б	Внутрь	1,0	3,0
<i>Theophyllinum</i>	Б	Внутрь	0,4	1,2
<i>Thynolum</i>	Б	Внутрь	1,0	4,0
<i>Tinctura Belladonnae</i>	Б	Внутрь	0,5 мл	1,5 мл
<i>Urosulfanum</i>	Б	Внутрь	2,0	7,0
<i>Vikanolum</i>	Б	Внутрь	0,015	0,03

Примечания.

1. Высшие дозы ядовитых и сильнодействующих ЛС, указанные в списке, рассчитаны на взрослых людей, достигших 25-летнего возраста.

Высшие дозы для детей приведены в таблице ГФХ с. 1037.

При расчете высших доз для препаратов, не вошедших в таблицу, дозы уменьшают в зависимости от возраста приблизительно следующим образом:

для молодых людей 18 лет — 3/4 дозы для взрослых;

для детей 14 лет — 1/2 дозы для взрослых;

для детей 7 лет — 1/3 дозы для взрослых;

для детей 6 лет — 1/4 дозы для взрослых;

для детей 4 лет — 1/6 дозы для взрослых;

для детей 2 лет — 1/8 дозы для взрослых;

для детей 1 года — 1/12 дозы для взрослых;

для детей до 1 года — 1/24—1/32 дозы для взрослых.

2. При расчете высших доз для людей старше 60 лет учитывается индивидуальная чувствительность к разным группам ЛС.

Дозы препаратов, угнетающих центральную нервную систему (снотворные, нейролептические средства, препараты группы морфина, бромиды), а также сердечных гликозидов, мочегонных средств уменьшают до 1/2 дозы взрослого.

Дозы других сильнодействующих и ядовитых ЛС составляют 2/3 от дозы взрослого.

Дозы антибиотиков, сульфаниламидов и витаминов обычно равны дозам для взрослых.

3. Список А или список Б. Согласно современному правовому полю, ядовитыми и сильнодействующими вещества признаются исходя из судебной практики, и перечень их регламентирован соответствующими документами ПККН. Список А и список Б формируются исходя из токсикологических характеристик лекарственных веществ.

Контрольные вопросы

1. В чем заключается необходимость классификации ЛС?
2. С какой целью используют классификацию ЛС с позиций учета и хранения?
3. Каково значение классификации ЛС с позиций ПККН?
4. На какие группы делятся ЛС в зависимости от силы действия?
5. Как хранят ЛС и какие надписи должны быть на этикетках?

Тесты к главе 7

Выберите все правильные ответы.

1. Врач обязан в рецепте написать дозу лекарственного вещества прописью и поставить восклицательный знак, если превышает:
 - а) ВРД;
 - б) ВСД;
 - в) количество упаковок лекарственного препарата;
 - г) предельно допустимое количество лекарственных препаратов на один рецепт.
2. При хранении в аптеке ЛС, созвучных по названию, с сильно различающимися высшими дозами их не рекомендуется располагать:
 - а) рядом;
 - б) в алфавитном порядке;
 - в) в соответствии с фармакологическими группами;
 - г) в соответствии с физико-химическими свойствами.
3. В случае, если в рецепте выписанная доза наркотического ЛС превышает высший однократный прием и рецепт оформлен не должным образом, то провизор должен:
 - а) отпустить это ЛС в половине той дозы, которая установлена как ВРД;
 - б) погасить рецепт штампом «Рецепт недействителен», зарегистрировать в журнале неправильно выписанных рецептов и вернуть больному;

- с) отпустить в количествах, указанных в рецепте;
 - д) вернуть рецепт больному.
4. Доза — определенное количество ЛС:
- а) установленное на этикетке;
 - б) вводимое в организм;
 - с) вызывающее положительное влияние на течение болезни;
 - д) указанное в рецепте.
5. В зависимости от силы фармакологического действия дозы не бывают:
- а) токсические (*dosis toxica*);
 - б) летальные (*dosis letalis*);
 - с) терапевтические или лечебные (*dosis curativa*);
 - д) для детей и взрослых.
6. Изменения в составе ЛФ должны производиться только с согласия:
- а) провизора-технолога;
 - б) врача;
 - с) главного врача;
 - д) врачебной комиссии.
7. Изменения в составе лекарственного препарата не должны отмечаться:
- а) на требованиях;
 - б) в рецепте;
 - с) на этикетке;
 - д) в ППК.
8. При выдаче ЛС списков НС, ПВ, А и Б в ППК и на обратной стороне рецепта лица, выдавшие и получившие вещество, не ставят:
- а) подпись;
 - б) дату;
 - с) Ф.И.О.;
 - д) массу или объем полученного средства прописью.
9. 0,00001 — это:
- а) 1 мг;
 - б) 1 дг;
 - с) 1 дмг;
 - д) 1 смг.
10. Количество капель во всей ЛФ равно:
- а) сумме капель каждого ингредиента;
 - б) объему ЛФ, умноженному на 20 (водная среда);
 - с) объему ЛФ, умноженному на 50 (спиртовая среда);

- d) сумме объемов ЛС, деленной на сумму капель каждого ингредиента.
- 11. В ассистентских комнатах на всех штангласах с лекарственными веществами не должны быть указаны:
 - a) дата заполнения;
 - b) подпись заполнившего и проверившего подлинность лекарственного вещества;
 - c) номер анализа по журналу фасовочных работ;
 - d) номер серии лекарственного вещества завода-изготовителя.
- 12. На штангласах с лекарственными веществами списков А и Б не должны быть указаны:
 - a) ВРД;
 - b) СД;
 - c) наименование предприятия изготовителя и дата изготовления;
 - d) дата заполнения, подпись заполнившего и проверившего подлинность лекарственного вещества, номер анализа по журналу фасовочных работ.
- 13. На штангласах с ядовитыми лекарственными веществами (список А) должны быть надписи:
 - a) черного цвета на белом фоне;
 - b) красного цвета на белом фоне;
 - c) белого цвета на черном фоне;
 - d) белого цвета на красном фоне.
- 14. На штангласах с сильнодействующими веществами (список Б) должны быть надписи:
 - a) черного цвета на белом фоне;
 - b) красного цвета на белом фоне;
 - c) белого цвета на черном фоне;
 - d) белого цвета на красном фоне.
- 15. Проводя перед изготовлением лекарственных препаратов фармацевтическую экспертизу прописей рецепта, технолог отметит, что к списку А относятся:
 - a) камфора;
 - b) Атропина сульфат^{*};
 - c) висмута субнитрат;
 - d) Дротаверина гидрохлорид^{*}.
- 16. Число приемов микстуры с общим объемом 180 мл, дозируемой столовыми ложками, равно:
 - a) 9;
 - b) 12;

- c) 18;
d) 36.
17. РД и СД коденна, содержание которого 0,2 в 100 мл раствора, дозируемого десертными ложками для приема 3 раза в день, составляют:
- a) 0,05 и 0,15 г;
b) 0,02 и 0,06 г;
c) 0,02 и 0,04 г;
d) 0,04 и 0,12 г.
18. В порошках, выписанных в прописи
- Rp.: Anaesthetini 0,1
Barbitali
Sacchari ana 0,2
Misce fiat pulvis
D.i.d. № 10
S.: по одному порошку 2 раза в день.
Примечание. ВРД/ВСД барбитал 0,5/1,0, Анестезин* 0,5/1,5:
- a) дозы одного или нескольких веществ завышены по медицинским показателям, препарат готовить можно;
b) дозы одного или нескольких веществ завышены, препарат готовить нельзя;
c) дозы не завышены, препарат готовить можно;
d) проверка доз не производится, препарат готовить можно.
19. РД и СД коденна, содержание которого 0,2 в 120 мл раствора, дозируемого столовыми ложками для приема 3 раза в день, составляют (соответственно) (г):
- a) 0,025 и 0,075;
b) 0,02 и 0,06;
c) 0,01 и 0,03;
d) 0,05 и 0,2.
20. Число приемов микстуры с общим объемом 200 мл, дозируемой чайными ложками, равно:
- a) 9;
b) 18;
c) 12;
d) 40.
21. РД и СД Анальгина*, содержание которого 3,0 в 150 мл раствора, дозируемого столовыми ложками для приема 3 раза в день, составляют (соответственно) (г):

- а) 1,0 и 3,0;
 - б) 0,02 и 0,06;
 - с) 0,3 и 0,9;
 - д) 0,5 и 1,5.
22. Проверка доз в глазных каплях:
- а) проводится только для ядовитых веществ;
 - б) не проводится;
 - с) проводится в ненормированных прописях;
 - д) проводится для новорожденных и детей до года.
23. При распределительном способе выписывания дозированных ЛФ масса вещества на одну дозу:
- а) указана в прописи;
 - б) является частным от деления выписанной массы на число доз;
 - с) является частным от деления выписанной массы на ВРД вещества;
 - д) является результатом умножения выписанной в рецепте дозы на число доз.
24. При разделительном способе выписывания дозированных ЛФ масса вещества на одну дозу:
- а) указана в прописи;
 - б) является частным от деления выписанной массы на число доз;
 - с) является частным от деления выписанной массы на ВРД вещества;
 - д) является результатом умножения выписанной в рецепте дозы на число доз.
25. Число приемов микстуры с общим объемом 200 мл, дозируемой чайными ложками, равно:
- а) 40;
 - б) 18;
 - с) 12;
 - д) 9.
26. РД и СД Анальгина*, содержание которого 3,0 и 150 мл раствора, дозируемого столовыми ложками для приема 3 раза в день, составляют (соответственно) (г):
- а) 0,02 и 0,06;
 - б) 1,0 и 3,0;
 - с) 0,5 и 1,5;
 - д) 0,3 и 0,9.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a	a	b	b	d	b	c	c	d	a
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
d	c	c	b	b	b	b	c	a	d
21	22	23	24	25	26				
c	b	a	b	a	d				

Глава 8

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

ЛФ — состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

8.1. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ФОРМАМ

Общие требования к лекарственным формам

- Соответствие лечебному назначению, биодоступность лекарственного вещества в данной ЛФ и соответствующая фармакокинетика.
- Равномерность распределения лекарственных веществ в массе вспомогательных ингредиентов и отсюда точность дозирования.
- Стабильность в процессе срока хранения.
- Соответствие нормам микробной контаминации, удобство приема, возможность корригирования неприятного вкуса; компактность.
- Соответствие специфическим требованиям, отраженным в ГФ или других НД.

Виды классификации лекарственных форм

Классификация помогает характеризовать отдельные явления, факты; в зависимости от принадлежности к той или иной группе классификации позволяет предвидеть еще неизвестные или неизученные явления и предметы.

Задача технологии ЛФ — создание разнообразных продуктов, применяемых в качестве лекарственных препаратов. Свойства, природа и пути создания их весьма разнообразны и требуют целесообразной классификации. В технологических отраслях правильная классификация позволяет заранее определить оптимальную схему изготовления того или иного продукта. В учебном курсе она облегчает изучение материала. Однако следует иметь в виду, что всякая классификация условна, поэтому воз-

можно ее дальнейшее совершенствование. Провизоры (фармацевты) должны быть знакомы со всеми видами классификаций ЛФ.

В настоящее время существует несколько систем классификации ЛФ, основанных на разных принципах. Каждая классификация в той или иной мере придает предмету определенную стройность.

Наиболее часто в фармации применяют 5 видов классификации ЛФ:

- 1) по агрегатному состоянию;
- 2) в зависимости от способа применения или метода дозирования;
- 3) в зависимости от способа введения в организм;
- 4) дисперсологическая классификация;
- 5) по типу высвобождения (с обычным и пролонгированным).

8.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПО АГРЕГАТНОМУ СОСТОЯНИЮ

Все ЛФ по агрегатному состоянию делят на 4 группы: твердые, жидкие, мягкие, газообразные.

8.2.1. Твердые лекарственные формы

Таблетки — дозированная ЛФ, получаемая путем прессования или формования ЛС, лекарственных смесей и вспомогательных веществ.

Драже — дозированная ЛФ округлой формы, получаемая путем многократного насаивания ЛС и вспомогательных веществ в гранулы.

Гранулы — однородные частицы (крупинки, зернышки) ЛС округлой, цилиндрической или неправильной формы размером 0,2–0,3 мм.

Порошки — ЛФ, обладающие сыпучестью; различают:

- порошки простые (однокомпонентные) и сложные (из двух и более компонентов);
- разделенные на отдельные дозы и неразделенные.

Сборы — смесь нескольких видов изрезанного, истолченного в крупный порошок или цельного лекарственного сырья растений иногда с добавлением других ЛС.

Капсулы — дозированные порошкообразные, гранулированные, иногда жидкие, ЛС, заключенные в оболочку из желатина, крахмала, иного биополимера.

Спансулы — капсулы, в которых содержимым является определенное количество гранул или микрокапсул.

Карапашки лекарственные (медицинские) — цилиндрические палочки толщиной 4–8 мм и длиной до 10 см с заостренным или закругленным концом.

Пленки лекарственные — ЛФ в виде полимерной пленки.

8.2.2. Мягкие лекарственные формы

Мази — ЛФ мягкой консистенции для наружного применения; при содержании в мази порошкообразного вещества свыше 25% мази называют пастами.

Пластыри — ЛФ для наружного применения в виде пластичной массы, обладающей способностью после размягчения при температуре тела прилипать к коже; пластыри наносятся на плоскую поверхность тела.

Суппозитории (свечи) — твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся при температуре тела дозированные ЛФ, предназначенные для введения в полости тела (ректальные, вагинальные свечи); суппозитории могут иметь форму шарика, конуса, цилиндра, сигары и т.д.

Пилюли — дозированная ЛФ в виде шарика весом от 0,1 до 0,5 г, приготовленная из однородной пластической массы, содержащей ЛС и вспомогательные вещества; пилюля весом более 0,5 г называется болюсом.

8.2.3. Жидкие лекарственные формы

Растворы — ЛФ, полученные путем растворения одного или нескольких ЛС.

Суспензии (взвеси) — системы, в которых твердое вещество взвешено в жидком и размер частиц колеблется от 0,1 до 10 мкм.

Эмульсии — ЛФ, образованные нерастворимыми друг в друге жидкостями.

Настои и отвары — водные вытяжки из ЛРС или водные растворы стандартизированных экстрактов.

Слизи — ЛФ высокой вязкости, а также приготовленные с применением крахмала или его содержащего растительного сырья.

Линименты — густые жидкости или студнеобразные массы.

Пластыри жидкие — ЛФ, оставляющие эластичную пленку при нанесении на кожу.

Сиропы лекарственные — раствор лекарственного вещества в густом растворе сахара.

Настойки — спиртовые, водно-спиртовые или спиртоэфирные прозрачные извлечения из ЛРС, полученные без нагревания и удаления экстрагентов.

Экстракты — концентрированные извлечения из ЛРС; различают жидкие, густые, сухие виды экстрактов.

8.2.4. Газообразные лекарственные формы

Аэрозоли — ЛФ в специальной упаковке, в которой твердые или жидкие ЛС находятся в газе или в сжиженном газообразном растворителе.

Классификация по агрегатному состоянию удобна для первичного разделения ЛФ. Агрегатное состояние частично определяет скорость действия лекарственного препарата и сопряжено с определенными технологическими процессами.

8.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ ИЛИ МЕТОДА ДОЗИРОВАНИЯ

В данной классификации ЛФ делятся на 2 класса:

- 1) дозированные (порошки, растворы и другие, разделенные на отдельные дозы);
- 2) недозированные (мази, присыпки, порошки для вагин и др.).

Примечание 1. Микстуры — жидкие ЛФ для внутреннего применения, хотя отпускаются в одном флаконе, но являются дозированными формами, так как их применение требует дозирования столовой, десертной или чайной ложкой.

Примечание 2. Некоторые ЛФ в зависимости от врачебных манипуляций называют: присыпки, пудры, полоскания, припарки, примочки, микстуры, капли. В частности, капли — жидкие ЛФ, предназначенные для приема в виде капель в полость рта, в глаза, уши и т.д. Данные наименования ЛФ устаревшие, хотя в полной мере определяют медицинские манипуляции, необходимые для их применения.

8.4. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ В ОРГАНИЗМ

Данная классификация, основанная на способе применения ЛФ, более совершенна и позволяет предвидеть биофармацевтические факторы, влияющие на эффективность применения. Все ЛФ делят на 2 класса.

Энтеральные формы — вводимые в организм через желудочно-кишечный тракт.

Парентеральные формы — вводимые, минуя желудочно-кишечный тракт:

- путем нанесения на кожу и слизистые оболочки организма;
- путем инъекций в сосудистое русло (артерию, вену), под кожу или мышцу;
- путем вдыхания, ингаляций.

К энтеральным относятся следующие пути введения: через рот, под язык, через прямую кишку. Наиболее старый и распространенный способ — пероральный (от лат. *per* — через, *oris* — рот). Это наиболее простой и удобный способ; через рот удобно принимать и твердые, и жидкие ЛФ.

Для некоторых веществ пероральный путь введения неэффективен, так как вещества разрушаются или под влиянием ферментов кишечника, или в кислой среде желудка, например панкреатин, инсулин и др. Кроме того, при этом способе введения лекарственное вещество обнаруживается в кровяном русле не ранее чем через 30 мин. Поэтому оральный путь введения не может быть использован при оказании быстрой лечебной помощи. Модификацией данного способа является сублингвальное введение (под язык). Лекарственное вещество довольно быстро всасывается через слизистую оболочку ротовой полости, поступают в систему кровообращения, минуя желудочно-кишечный тракт и печень, где возможна инактивация лекарственного вещества. Сублингвально назначаются вещества с высокой активностью и способностью к инактивации кислотой желудка или ферментами кишечника (половые гормоны, Валидол®, НГЦ).

Ректальный путь введения — через прямую кишку — удобен в детской практике, а также больным в бессознательном состоянии. Всасывание лекарственных веществ наступает через 7–10 мин, при этом они поступают в общий кровоток, минуя печень. Лекарственные вещества не подвергаются воздействию ферментов пищеварительного тракта.

К парентеральному (от лат. *par entheron* — мимо кишечника) способу введения относится нанесение на кожу, легкодоступные слизистые оболочки, инъекционные и ингаляционные пути введения.

Для воздействия на кожу применяются многие ЛФ (присыпки, мази, пасты, линименты). Действие лекарственных веществ может быть общим и местным. Горчичники, положенные на грудь, вызывают расширение кровеносных сосудов нижних конечностей. Через кожу хорошо всасываются фенол, камфора, йод, лекарства в виде эмульсий.

Широко применяется нанесение ЛС на слизистые оболочки: глазные, внутриносовые, ушные. Слизистые оболочки обладают хорошей всасывающей функцией ввиду наличия большого количества капиллярных кровеносных сосудов. Слизистые оболочки лишены жирной основы, поэтому хорошо всасывают водные растворы лекарственных веществ. Особое место среди парентеральных ЛФ занимают ингаляционные (от лат. *in habere* — вдыхать). С их помощью производят введение лекарственных веществ через дыхательные пути, например газы [кислород, динитрогена оксид (Азота закись^а), аммиак], легколетучие жидкости (эфир, хлороформ). Малолетучие жидкости вводятся с помощью ингаляторов. Интенсивность ингаляционного всасывания лекарственных веществ объясняется огромной поверхностью легочных альвеол (50–80 м²) и обильной сетью кровеносных сосудов легких человека. Отмечается быстрое действие лекарственных веществ, так как происходит их прямое проникновение в кровяное русло.

К числу парентеральных ЛФ относятся инъекционные ЛФ, вводимые с помощью шприца. Лекарственные вещества быстро проникают в кровь и оказывают действие через 1–2 мин и ранее. Инъекционные ЛФ необходимы при оказании срочной помощи, удобны при бессознательном состоянии и для введения ЛС, разрушающихся в желудочно-кишечном тракте. В связи с особым способом введения инъекционных ЛФ к ним предъявляются особые требования: стерильность, апирогенность, отсутствие механических включений.

Классификация ЛФ по путям введения имеет главным образом значение для врача. Она более совершенна, чем классификация по агрегатному состоянию; имеет технологическое значение, так как в зависимости от способа введения к ЛФ предъявляются определенные требования, выполнение которых должно быть обеспечено технологическим процессом. Однако недостатком классификации является то, что разные ЛФ, отличающиеся друг от друга по виду, технологии, относятся к единой группе, например порошки и микстуры (перорально).

8.5. ДИСПЕРСОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ (НА ОСНОВЕ СТРОЕНИЯ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ)

Все сложные ЛФ по своей природе являются разнообразными дисперсными системами. Распределенное вещество составляет дисперсную фазу системы, а носитель — непрерывную дисперсионную среду.

Эта классификация создана на основании следующих признаков:

- наличия или отсутствия связи между частицами дисперсной фазы и дисперсионной среды;
- агрегатного состояния дисперсионной среды;
- измельченности дисперсной фазы.

По типу дисперсной системы ЛФ разделяются на однородные (растворы), гетерогенные (суспензии, эмульсии и комбинированные (состоящие из однородных и гетерогенных дисперсных систем).

В современной классификации дисперсных систем различают 2 основные группы:

- 1) свободнодисперсные системы;
- 2) связнодисперсные системы.

8.5.1. Свободно дисперсные системы (системы без связей между частицами)

Эти системы характеризуются отсутствием взаимодействия между частицами дисперсной фазы. Благодаря этому они могут свободно перемещаться друг относительно друга под влиянием теплового движения или силы тяжести. Частицы дисперсной фазы не связаны друг с другом в одну сплошную сетку. Такие системы обладают текучестью и всеми свойствами, характерными для жидкостей. Данные системы называют дисперсными, так как дисперсная фаза измельчена по трем измерениям: длине, ширине и толщине. В зависимости от наличия или отсутствия дисперсионной среды и ее агрегатного состояния системы подразделяют на несколько подгрупп.

Системы без дисперсионной среды

В данном случае частицы твердого вещества не распределены в массе носителя, т.е. дисперсионная среда отсутствует (она не вносится в процесс изготовления ЛФ). По дисперсности эти системы подразделяют на грубодисперсные (сборы) и мелкодисперсные (порошки). ЛФ данной группы получают путем механического измельчения и перемешивания.

Основные свойства систем без дисперсионной среды:

- большая удельная поверхность;
- соответствующий запас свободной поверхностной энергии;
- повышенные адсорбционные свойства;
- подчиненность частиц действию силы тяжести (сыпучесть).

Системы с жидкой дисперсионной средой

Эта подгруппа включает все жидкие ЛФ:

- растворы — гомогенные системы с максимальным измельчением дисперсной фазы (1–2 нм), связанной с растворителем при отсутствии поверхности раздела между фазами;
- золи или коллоидные растворы. Размеры поперечника частиц не превышают 100 мкм, намечается граница раздела между фазами (ультрамикрогетерогенные системы);
- суспензии (взвеси) — микрогетерогенные системы с твердой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой. Граница раздела между фазами видна невооруженным глазом. Размеры поперечника частиц не превышает 100 мкм;
- эмульсии — дисперсные системы, состоящие из 2 жидкостей, не растворимых или слабо растворимых друг в друге, фаза и среда — жидкости взаимонесмешивающиеся. Размеры поперечника капель жидкой фазы не превышают 20 мкм;
- комбинации перечисленных систем.

Системы с жидкой дисперсионной средой получают путем растворения, суспендирования и эмульгирования. К этой подгруппе систем относятся микстуры, капли, полоскания, примочки, водные извлечения. Особое место в этой подгруппе занимают инъекционные ЛФ (растворы, золи, суспензии, эмульсии). Для них необходимы стерильность и асептические условия изготовления.

Системы с пластично- или упруговязкой дисперсионной средой

По агрегатному состоянию дисперсионная среда занимает среднее положение между жидкостью и твердым телом. В зависимости от дисперсности и агрегатного состояния фазы эти системы подразделяют аналогично системам с жидкой дисперсионной средой на следующие виды:

- растворы;
- золи;
- суспензии;
- эмульсии;
- комбинированные системы.

Указанные системы можно разделить также следующим образом:

- бесформенные системы, имеющие вид сплошной общей массы (мази, пасты), которым нельзя придавать геометрическую форму;
- формованные системы, имеющие определенные правильные геометрические формы (свечи, шарики, палочки).

Системы с твердой дисперсионной средой

К системам данного класса относятся:

- аэрозоли — аналоги коллоидных растворов;
- туманы — аналоги эмульсий;
- пыли — аналоги взвесей.

8.5.2. Связнодисперсные системы

Эти системы состоят из мелких частиц твердых тел, соприкасающихся друг с другом и спаянных в точках соприкосновения за счет молекулярных сил, образуя в дисперсионной среде своеобразные пространственные сетки и каркасы. Частицы фазы лишены возможности смешаться и могут совершать лишь колебательные движения.

Связнодисперсные системы могут содержать дисперсионную среду или быть свободными от нее.

Связнодисперсные системы без дисперсионной среды — это твердые пористые тела, полученные путем сжатия или склеивания порошков (гранулы, прессованные таблетки).

Пропитанные связнодисперсные системы. В настоящее время эта подгруппа не является ЛФ. Она включает основы, которые используют для изготовления мазей, суппозиториев.

8.5.3. Комбинированные и микрогетерогенные системы

К микрогетерогенным системам с размером частиц $10^{-5} \dots 10^{-3}$ см относят суспензии (Т/Ж), эмульсии (Ж/Ж), пены (Г/Ж), аэрозоли (Т/Г и Ж/Г) и порошки (Т/Г).

Суспензии. Представляют собой дисперсные системы с твердой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой. К ним относятся также мази, пасты, жидкие ЛФ с твердой средой.

Суспензии имеют ряд общих свойств с порошками; эти системы подобны им по дисперсности.

Эмульсии. Дисперсные системы, состоящие из жидкой дисперсной фазы и жидкой дисперсионной среды, называются эмульсиями. Обязательное условие образования эмульсии — нерастворимость вещества дисперсной фазы в дисперсионной среде. Практически одной из жидкостей всегда является вода, а другой — какая-либо неполярная, нерастворимая в воде жидкость, например масло.

К представителям эмульсий относится ряд важнейших жиросодержащих препаратов, например, водосодержащие мази, кремы, лосьоны,

Аэрозоли и порошки. Это дисперсные системы, дисперсионной средой которых является газ (воздух), а дисперсной фазой могут быть твердые частицы или капельки жидкости. Обычно аэрозоли классифицируются по агрегатному состоянию дисперсной фазы. Аэрозоль с жидкой дисперсной фазой называют туманом, с твердой — дымом и пылью. Аэрозоли с твердой дисперсной фазой, размеры частиц которой больше, чем у дымов, называют обычно пылью. Это деление достаточно условно. Размеры частиц аэрозолей лежат в пределах от 10^{-5} до 10^{-2} см. Аэрозоли имеют большое практическое значение в фармацевтической промышленности. В аптеках изготавливают высокодисперсные порошки, вводимые в полости организма с помощью вдывания.

Пены. Высококонцентрированные дисперсные системы, в которых дисперсионная среда — жидкость, а дисперсная фаза — газ, называются пенами. Пузырьки газа в пенах имеют большие размеры, форму многогранников и отделены друг от друга очень тонкими слоями.

8.6. ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Изготовление ЛС осуществляется организациями или индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность по правилам, установленным федеральным органом исполнительной власти (Приказ Минздрава России № 751н).

Вспомогательные вещества должны быть разрешены к медицинскому применению.

При изготовлении и упаковке ЛС должны использоваться материалы и методы, предотвращающие микробный рост и соответствующие требованиям по микробиологической чистоте по ГФ.

Лекарственные препараты могут быть или выпущены готовыми к применению, или получены непосредственно перед применением в виде порошков, таблеток, сборов, концентратов, которые подлежат растворению, завариванию, перемешиванию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной главе представлены три основные системы классификации ЛФ. Преимущества и недостатки отмечены в табл. 8.1.

Таблица 8.1. Преимущества и недостатки различных систем классификации

Система классификации	Преимущества	Недостатки
I. По агрегатному состоянию	Удобна для первичного разделения ЛФ	Не учитываются особые требования, предъявляемые к ЛФ в зависимости от способа применения. Например, порошки для внутреннего применения и наружного применения
II. По пути введения	1. Позволяет определить наступление и скорость действия ЛФ (жидкие ЛФ действуют быстрее, чем твердые, поскольку твердые, прежде чем всосаться, должны раствориться в биологических жидкостях организма). 2. Имеет технологическое значение, так как в зависимости от способа введения к ЛФ предъявляют определенные требования, выполнение которых должно быть обеспечено технологическим процессом. Например, растворы, вводимые в стерильные полости организма, должны быть стерильны	Не дает информации об агрегатном состоянии, о технологических процессах, которые используются при изготовлении ЛФ. Например, микстуры и капли включены в различные классы, хотя технологический процесс изготовления идентичен
III. На основе строения дисперсных систем	1. Структурный тип ЛФ определяет технологическую схему. 2. Позволяет предвидеть стабильность ЛФ в процессе хранения как однородных (устойчивых), так и гетерогенных (нестабильных) систем. 3. Дает возможность визуально оценивать качество приготовленного препарата, растворы, прозрачные (гомогенные системы), суспензии мутные (гетерогенные системы)	Разные ЛФ, резко отличающиеся друг от друга по виду, структуре и технологии, могут быть включены в одну и ту же группу. Например, твердые и жидкие дисперсные системы могут быть включены в один класс

Контрольные вопросы

1. В чем заключается необходимость классификации ЛФ?
2. С какой целью используют классификацию ЛФ по агрегатному состоянию?
3. Каково значение классификации ЛФ по путям введения?
4. На какие группы делятся ЛФ в зависимости от путей введения?

5. Перечислите положительные стороны и недостатки классификации ЛФ по путям введения.
6. В чем заключается сущность дисперсологической классификации, и каково ее значение для технологии ЛФ?
7. Каковы основные принципы дисперсологической классификации?
8. В чем состоит отличие свободнодисперсных от связнодисперсных систем?
9. Как подразделяются ЛФ — дисперсные системы, в зависимости от агрегатного состояния дисперсионной среды?
10. На какие дисперсные системы подразделяются ЛФ в зависимости от измельченности дисперсной фазы?
11. Каковы общие требования к ЛФ?

Ситуационные задачи

1. Приведите пример обсуждения с посетителем аптеки сравнительной эффективности парентеральных препаратов в сравнении с таблетками и мазями.
2. Ответьте на вопрос посетителя аптеки, почему раствор для инъекций № 10 стоит в 5 раз дороже, чем таблетки № 10 препарата того же наименования.

Тесты к главе 8

Выберите все правильные ответы.

1. ЛФ — придаваемое ЛС или ЛРС удобное для применения состояние, при котором достигается:
 - a) лечебный эффект;
 - b) диагностическое действие;
 - c) геометрическая форма;
 - d) агрегатное состояние.
2. Что неправильно? Общие требования, предъявляемые к ЛФ:
 - a) соответствие лечебному назначению, биодоступность лекарственного вещества в данной ЛФ и соответствующая фармакокинетика;
 - b) равномерность распределения фармацевтических субстанций в массе вспомогательных ингредиентов и отсюда точность дозирования;
 - c) соответствие специфическим требованиям, отраженным в ГФ или других НД;
 - d) соответствие информации, наносимой на этикетку.

3. Фактором, оказывающим значительное влияние на высвобождение лекарственных веществ из мазей и суппозиториев, является:
 - а) вид упаковки;
 - б) тип основы;
 - в) способ хранения;
 - г) метод анализа.
4. Аэрозоль — это:
 - а) микрогетерогенная аэрозисперсная система, в которой дисперсной фазой является жидкость или твердое тело, дисперсионной средой — газ;
 - б) содержимое аэрозольного баллона;
 - в) ЛФ, состоящая из баллона и аэрозоля, помещенного в него;
 - г) все ЛФ для ингаляций.
5. Способы применения аэрозольных препаратов:
 - а) ингаляционно, перорально, наружно;
 - б) ингаляционно, наружно, внутрь;
 - в) парентерально, для приготовления спреев;
 - г) ингаляционно, наружно, на слизистую оболочку, в полости тела, для обработки операционного поля, в качестве перевязочного материала, для лечения ожогов.
6. Преимуществами аэрозолей являются:
 - а) совместимость с любыми лекарственными веществами, стабильность при хранении и транспортировке;
 - б) пролонгированный терапевтический эффект, дешевизна;
 - в) быстрый терапевтический эффект, сохранение стерильности при использовании;
 - г) безопасность и точность дозирования.
7. Спрей — это:
 - а) аэрозоль без пропеллента, высвобождение содержимого которого происходит за счет давления воздуха, создаваемого с помощью механического распылителя насосного типа или при сжатии полимерной упаковки;
 - б) синоним ЛФ «аэрозоль»;
 - в) аэрозоль для назального применения;
 - г) аэрозоль, высвобождение содержимого которого происходит за счет давления, создаваемого с помощью пропеллентов.
8. В дисперсологической классификации различают:
 - а) комбинированные и простые системы;
 - б) свободнодисперсные и связнодисперсные системы;

- с) системы с жидкой дисперсионной средой и без нее;
 - д) золи и суспензии.
9. Свободнодисперсные системы характеризуются:
- а) отсутствием взаимодействия между частицами дисперсной фазы;
 - б) наличием взаимодействий между частицами дисперсной фазы;
 - с) твердофазным взаимодействием;
 - д) упругопластичным взаимодействием.
10. Жидкая ЛФ, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде:
- а) эмульсия;
 - б) суспензия;
 - с) истинный раствор низкомолекулярных веществ;
 - д) истинный раствор высокомолекулярных веществ.
11. Суспензии можно охарактеризовать как системы:
- а) комбинированные;
 - б) коллоидные;
 - с) микрогетерогенные;
 - д) гомогенные.
12. Эмульсия — это ЛФ, состоящая из:
- а) тонко диспергированных, несмешивающихся жидкостей;
 - б) нескольких жидкостей;
 - с) макромолекул и макроионов, распределенных в жидкости;
 - д) мицелл в жидкой дисперсионной среде.
13. Дисперсологическая классификация ЛФ учитывает:
- а) характер связи между дисперсной фазой и дисперсионной средой;
 - б) характер дисперсной фазы;
 - с) характер дисперсионной среды;
 - д) характер связи в гомогенных системах.
14. Суспензии — ЛФ, представляющая собой систему:
- а) ультрамикрогетерогенную, в которой дисперсионной средой является жидкость, дисперсной фазой — мицеллы;
 - б) однофазную переменного состава, образуемую не менее чем двумя независимыми компонентами;
 - с) гетерогенную дисперсную, содержащую одно или несколько твердых действующих веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде;

- d) гетерогенную, состоящую из двух взаимно нерастворимых жидкостей, диспергированных одна в другую.
15. Дисперсологическая классификация ЛФ учитывает:
- a) характер связи между дисперсной фазой и дисперсионной средой;
 - b) характер дисперсной фазы;
 - c) характер дисперсионной среды;
 - d) характер связи в гомогенных системах.
16. Жидкое ЛС, при добавлении которого к водному раствору фармацевтических субстанций образуется микрогетерогенная дисперсная система, следующее:
- a) сахарный сироп;
 - b) жидкость Бурова;
 - c) Мята перечной настойка^{*};
 - d) Формалин^{*}.
17. К факторам, способствующим нарушению агрегативной устойчивости микрогетерогенных ЛФ, относится:
- a) полидисперсность частиц дисперсной фазы;
 - b) наличие заряда на поверхности частиц;
 - c) наличие адсорбционного слоя;
 - d) присутствие сольватного слоя.
18. ЛФ является:
- a) Хлористоводородная кислота разведенная^{а^в};
 - b) Камфорная мазь^{*};
 - c) Анальгин^{*};
 - d) суппозитории.
19. Раствор Глюкозы^{*} по дисперсологическому признаку является:
- a) коллоидным раствором;
 - b) истинным раствором;
 - c) раствором ВМС;
 - d) комбинированной системой.
20. Водное извлечение из ЛРС по дисперсологической классификации является:
- a) комбинированной системой;
 - b) эмульсией;
 - c) коллоидным раствором;
 - d) истинным раствором.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a	d	b	a	d	c	a	b	a	b
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
c	a	a	c	a	c	a	d	b	a

Глава 9

ПОРОШКИ

Порошки — твердая ЛФ, состоящая из отдельных частиц различной степени дисперсности, обладающая свойством сыпучести.

Порошки относятся к числу ЛФ, применявшихся еще около 3000 лет до н.э., но не потеряли своего значения до настоящего времени. В нашей стране количество порошков в экстермпоральной рецептуре аптек составляет от 20 до 40% в зависимости от региона (города, района, области, края) и времени года.

Порошки подразделяют на следующие виды:

- простые, состоящие из одного вещества;
- сложные, состоящие из двух и более ингредиентов;
- разделенные на отдельные дозы;
- неразделенные на отдельные дозы;
- для приготовления других ЛФ, например, для приготовления раствора, суспензии, с обязательным указанием на этикетке, например «Порошок для приготовления раствора для приема внутрь».

9.1. ПРЕИМУЩЕСТВА ПОРОШКОВ ПЕРЕД ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ

1. Высокая фармакологическая активность, связанная с тонким измельчением ЛС.
2. Простота изготовления по сравнению с таблетками, пилюлями.
3. Портативность и устойчивость при хранении по сравнению с жидкими ЛФ.
4. Универсальность состава (в состав порошков могут входить неорганические и органические вещества, в том числе порошки растительного и животного происхождения, а также небольшое количество жидких и вязких веществ).

9.2. НЕДОСТАТКИ ПОРОШКОВ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ

1. Более медленное по сравнению с растворами действие фармацевтических субстанций, так как последние в порошках, прежде чем всосаться, должны раствориться.
2. Недостаточная стабильность определенных ЛС при хранении. В частности, некоторые вещества могут изменять свойства под влиянием окружающей среды:
 - терять кристаллизационную воду, например натрия сульфат, натрия тетраборат и др.;
 - поглощать углекислый газ, превращаясь в другие соединения. Например, магния оксид переходит в магния карбонат;
 - изменяться под действием кислорода воздуха (окисление аскорбиновой кислоты);
 - поглощать влагу из воздуха (отсыревание метамизола натрия, Красавки экстракта* сухого).
3. Неудобство приема. Некоторые лекарственные вещества в форме порошков оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку (калия и натрия бромиды), которое не наблюдается при их применении в виде растворов; особенно неудобны и неприятны для приема порошки с горьким вкусом, пахучие и красящие. Рекомендуется такие порошки отпускать в желатиновых капсулах.

9.3. ТРЕБОВАНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ К КАЧЕСТВУ ПОРОШКОВ

Порошки — официальная ЛФ. ГФ предъявляет к качеству порошков следующие требования:

- сыпучесть;
- однородность;
- соответствие в массе навески отдельных лекарственных веществ (табл. 9.1);
- соответствие допустимым нормам по отклонению в массе отдельных доз (табл. 9.2);
- соответствие органолептическим характеристикам: цвет; вкус; запах;
- соответствие упаковки физико-химическим свойствам отдельных веществ;

- соответствие оформления свойствам, входящих в состав ингредиентов.

По указанию ГФ порошки должны быть однородными при рассмотрении невооруженным глазом и иметь размер частиц не более 0,16 мм, если нет других указаний в частных статьях.

Примечания

1. Порошки, применяемые для лечения ран, поврежденной кожи и слизистых оболочек, а также порошки для новорожденных и детей до 1 года должны быть стерильными и готовиться в асептических условиях.
2. Вдувания, присыпки и глазные порошки должны иметь размер частиц менее 0,1 мм (необходим просев через капроновое сито № 61).

Таблица 9.1. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз (в том числе при фасовке) порошков [Приказ Минздрава России № 751н, Приложение 3]

Прописанная масса, г	Отклонения*, **, %
До 0,1	± 15
Свыше 0,1 до 0,3	± 10
Свыше 0,3 до 1	± 5
Свыше 1 до 10	± 3
Свыше 10 до 100	± 3
Свыше 100 до 250	± 2
Свыше 250	$\pm 0,3$

* В том числе при фасовке порошковыми дозаторами.

** Отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков, в том числе при фасовке, определяются на прописанную дозу одного порошка. Отклонения, допустимые в общей массе гомеопатических triturations, определяются на прописанную массу triturations.

Таблица 9.2. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в порошках

Прописанная масса, г	Отклонения*, %
До 0,02	± 20
Свыше 0,02 до 0,05	± 15
Свыше 0,05 до 0,2	± 10
Свыше 0,2 до 0,3	± 8
Свыше 0,3 до 0,5	± 6
Свыше 0,5 до 1	± 5
Свыше 1 до 2	± 4
Свыше 2 до 5	± 3
Свыше 5 до 10	± 2

* Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в порошках, пилюлях и суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания), определяются на дозу каждого вещества, входящего в эти ЛФ.

9.4. СВОЙСТВА ПОРОШКОВ

Провизору (фармацевту) для изготовления эффективных и безопасных ЛФ необходимо учитывать свойства входящих в состав ингредиентов. Рассмотрим основные химические, физические и технологические свойства порошков.

9.4.1. Химические свойства

Содержание основного вещества (массовая доля) в фармацевтических субстанциях составляет, как правило, не ниже 98–99%.

Содержание газов (O_2 , CO_2 , N_2 и др.) как адсорбированных на поверхности, так и попавших внутрь частиц в процессе изготовления или при последующей обработке. Большое количество газов увеличивает хрупкость порошков и затрудняет переработку, в частности растворение, гранулирование.

Содержание воды (влажность). Большое количество воды, особенно кристаллизационной, определяют свойства порошков. При хранении возможно или отсыревание, или высыхание порошков, сопровождающееся изменением качественных или количественных характеристик.

Пиррофорность — способность порошка к самовозгоранию при соприкосновении с воздухом. Пиррофорность может привести к воспламенению порошка и даже взрыву. Особенно это относится к очень мелким порошкам органических соединений. В связи с этим при работе с фармацевтическими порошками обязательно соблюдение специальных мер безопасности и личной гигиены.

9.4.2. Физические свойства

Форма частиц. Для определения формы частиц используют оптические или электронные микроскопы. Форма частиц существенно влияет на технологические свойства порошка, а также плотность, прочность и однородность фармацевтических препаратов. В зависимости от метода получения форма частиц порошка может быть:

- сферической (порошки, полученные методом распылительной сушки);
- губчатой (восстановление);
- осколочной (измельчение в шаровых мельницах);
- тарельчатой (измельчение в вихревой мельнице);
- дендритной (электролиз).

Первичная форма частиц может несколько видоизменяться при последующей обработке порошка (размол, грануляция и др.). Порошки, содержащие мелкие частицы, на предприятиях-изготовителях подвергают дополнительной обработке для укрупнения частиц, снижения пылящих свойств, улучшения сыпучести путем грануляции.

Грануляция — направленное укрупнение частиц, т.е. процесс превращения порошкообразного материала в частицы (гранулы) определенной величины. Обычно гранулы образуются при увлажнении порошка раствором связующего с последующей сушкой и просевом через крупное сито.

Гранулометрический состав порошка — количественное содержание массы частиц в определенных фракциях по отношению к общему количеству. Его выражают обычно либо в виде таблиц, либо графически в виде кривой фазово-дисперсного состава. В зависимости от крупности частиц для определения гранулометрического состава порошка используют ситовый, микроскопический, с помощью гиндометра и другие виды анализа.

Удельная поверхность порошка представляет собой сумму наружных поверхностей всех частиц, имеющих в единице его объема или массы. Для фармацевтических порошков характерна поверхность от 0,01 до 100 м²/г, хотя в отдельных случаях у очень мелких порошков она может достигать и значительно большей величины (например, 400 м²/г для активированного угля). Удельная поверхность влияет на поведение порошков при формовании и переработке.

Насыпная плотность — объемная характеристика порошка, представляет собой массу единицы его объема при свободной насыпке. Ее величина зависит от плотности упаковки частиц порошка при свободном заполнении ими какого-либо объема. Она тем больше, чем крупнее и более правильной формы частицы порошка и чем больше их пикнометрическая плотность. Наличие выступов и неровностей на поверхности частиц, а также увеличение поверхности в связи с уменьшением размера частиц повышает межчастичное трение, что затрудняет их перемещение относительно друг друга и приводит к снижению насыпной плотности.

Сыпучесть порошка (V_c , г/с) — способность порошка с определенной скоростью вытекать из отверстий. Сыпучесть выражают временем (в секундах), за которое 50 г порошка вытекает через калиброванное отверстие конусной воронки диаметром 1,0 мм. Сыпучесть порошка обычно уменьшается, а время истечения возрастает при увеличении

удельной поверхности и шероховатости частиц, а также усложнении их формы, так как при этом затрудняется относительное перемещение частиц. Увлажнение порошка понижает сыпучесть, тогда как введение скользящих веществ (Аэросила®, талька) значительно повышает сыпучесть. Сыпучесть характеризуется как:

- отличная 8,6–12 г/с;
- хорошая 6,6–8,5 г/с;
- удовлетворительная 3–6,5 г/с;
- допустимая 2–3 г/с;
- плохая 1–2 г/с;
- очень плохая 0,3–1 г/с.

Свободная поверхностная энергия — это сумма неуравновешенных молекулярных сил, находящихся на поверхности данного вещества. Для расчета поверхностной энергии применяют закон Гиббса. В соответствии с законом, изменение поверхностной энергии определяют по формуле:

$$\Delta G = \Delta S \times \delta,$$

где ΔG — изменение свободной поверхностной энергии, Н/м;

ΔS — изменение площади поверхности;

δ — поверхностное натяжение, Н/м.

Запас свободной поверхностной энергии имеет большое значение для технологии ЛФ, так как приводит к увеличению терапевтической активности лекарственных веществ, стабильности при хранении ЛФ.

9.4.3. Технологические свойства порошков

Для качественного изготовления сложных порошков необходимо вести процесс с учетом их технологических свойств.

В фармации все ЛС разделяют на три класса, в зависимости от особых свойств, которые необходимо учитывать в технологии изготовления порошков. Это порошки, измельчаемые со вспомогательной жидкостью (трудноизмельчаемые), легкоподвижные (пылящие) и красящие.

Порошки, измельчаемые со вспомогательной жидкостью (трудноизмельчаемые)

К трудноизмельчаемым веществам, наиболее часто применяемым в порошках, относятся ЛС, которые хорошо растворяются в летучих растворителях, в частности в этаноле. Поэтому такие вещества в по-

рошки целесообразно вводить в виде растворов. После испарения растворителя трудноизмельчаемые вещества (табл. 9.3) вследствие явления рекристаллизации оказываются равномерно распределенными в массе порошка.

Таблица 9.3. Перечень, свойства и технология порошков, измельчаемых со вспомогательной жидкостью

Вещество	Количество вспомогательной жидкости (Этиловый спирт* 96%) для измельчения 1 г вещества
1-я группа	10 капель
Йод	— « —
Камфор	— « —
Ментол	— « —
Пентоксил	— « —
Тимол	— « —
Фенилсалицилат	— « —
Кислота борная	— « —
Натрия тетраборат	— « —
Сульфаниламид (Стрелтоид*)	— « —
Кислота салициловая	— « —
Мышьяковистый ангидрид	— « —
Ртуть дихлорид	— « —

Примечание. Для измельчения трудноизмельчаемых порошков спирт в количестве 10 капель на 1 г оказывает расклинивающее действие. Для получения раствора спирта требуется больше (с учетом растворимости).

Правило 1

Порошки, относящиеся к классу измельчаемых со вспомогательной жидкостью, помещают в пустую, предварительно затертую ступку, добавляют расчетное количество спирта, растирают; затем добавляют другие ингредиенты. Перемешивают.

Легкоподвижные (пылящие) вещества

К порошкам данного класса относятся вещества, обладающие насыпной плотностью менее 0,6 г/см³ или характеризующиеся по ФС как легкоподвижные, мельчайшие (табл. 9.4). Особенностью данных порошков является сложность перемешивания с другими ингредиентами смеси.

Таблица 9.4. Легкоподвижные пылящие лекарственные и вспомогательные вещества

Наименование	Плотность, г/см ³
Магния оксид	0,2210
Кальция карбонат	0,28
Магния карбонат	0,12
Аэросил*	0,029
Крахмал	0,462
Тальк	0,6130
Титана диоксид	0,625

Правило 2

Порошки, принадлежащие к классу легкоподвижных и пылящих, помещают в ступку в последнюю очередь. Однако возможно затирание ступки небольшой порцией предварительно взвешенной на капсулу навески данного порошка.

Красящие вещества

Эти вещества загрязняют ступку, пестик таким образом, что окраска не удаляется при обычном способе обработки посуды. Перечень красящих веществ представлен в табл. 9.5. Данные порошки хранят в отдельном шкафу; для приготовления порошков организуют специальные места, используют отдельные ступки и пестики.

Таблица 9.5. Перечень красящих фармацевтических субстанций

Наименование	Свойства
Бриллиантовый зеленый	Передают окраску предметам мебели, оборудованию, не удаляемую обычными способами обработки
Метилтиониний хлорид (Метиленовый синий*)	
Калия перманганат	
Нитрофурал (Фурацилин*)	
Этакридина лактат	
Рибофлавин	
Индигокармин и др.	

Правило 3

При приготовлении сложных порошков красящие вещества помещают между слоями неокрашенных веществ, предварительно затерев последними поры ступки (для уменьшения загрязнения окружающих предметов).

Порошки, образующие эвтектические смеси

Данные порошки (табл. 9.6) отличаются способностью к утрате сыпучести при хранении, особенно при повышенной температуре за счет образования низкоплавких эвтектических смесей. Это свойство необходимо учитывать при проверке совместимости и изготовлении сложных порошков.

Таблица 9.6. Перечень порошков, образующих эвтектические смеси друг с другом

Вещество	Температура плавления, °С
Фенол	40
Тимол	49–51
Фенилсалицилат	42–43
Резорцинол (Резорцин*)	109–112
Салициловая кислота	158–161
Камфора	74–80
Бромкамфора	74–76
Хлоралгидрат	49–55

Правило 4

Для предотвращения образования эвтектической смеси по согласованию с врачом рекомендуются раздельный отпуск порошков и введение наполнителей (лактозы и Аэросила®).

9.5. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПОРОШКОВ

Стандартная операционная процедура изготовления порошков должна содержать следующие разделы:

- измельчение до получения частиц наименьших размеров;
- проведение проверок однородности (гомогенности) смешивания;
- мониторинг влажности, если влажность может стать причиной гидролиза, утраты сыпучести и качества;
- точность взвешивания для обеспечения количества действующих и вспомогательных веществ, прописанных врачом в пределах норм отклонений, установленных ГФ;
- упаковка в соответствии с физико-химическими свойствами ингредиентов состава;
- маркировка в соответствии с требованиями законодательства.

Технологический процесс состоит из четырех основных стадий:

1 — подготовительная, в том числе:

- подготовка персонала к работе;
- изучение документации;
- проведение необходимых расчетов с записью ППК (обратная сторона);
- оформление этикетки;
- подготовка рабочего места, в том числе обработка оборудования одноразовым кусочком марли, смоченным спиртом, последовательно от наиболее чистого к наиболее «грязному» (весы, ступка, пестик, капсулотурка, рабочий стол) и сухим — горло и пробку штангласа;
- подготовка пошечных капсул для упаковки.

2 — изготовление общей массы порошка, в том числе:

- взвешивание навесок субстанций и вспомогательных веществ;
- затираание пор ступки;
- измельчение;
- смешивание;
- контроль однородности;
- просеивание (для некоторых порошков);
- дотирование (разделение общей массы на количество прописанных рецептом доз).

3 — фасовка, упаковка и маркировка, оформление ППК.

4 — анализ качества.

Стадия 1. Подготовительная

Цель стадии — обеспечение соответствия фармацевтического и санитарного порядка установленным нормам.

Стадия включает следующие технологические операции:

- подготовка рабочего места (поверхность стола протирают спиртом 70%);
- расчет количества совместимых ингредиентов (при распределительном способе выписывания рецепта умножают дозу на количество выписанных номеров; при разделительном способе навеска равна выписанному количеству);
- определение соотношения путем деления массы ингредиента, выписанного в самом большом количестве, на массу ингредиента, выписанного в самом малом количестве (см. примеры);
- выбор весов (см. табл. 7.1 гл. 7);

- выбор ступки (рис. 9.1) При изготовлении порошков в ступке общая масса порошка не должна превышать максимальную загрузку ступки с учетом параметров ступки, определенных в табл. 9.7 (например, если общая масса порошка составляет 5,0 г, то выбирают ступку № 5);
- оформление обратной стороны ППК;
- подготовка оборудования [перед взвешиванием чашки весов, ступки, капсулотурки, горло штангласа протирают спиртоэфирной смесью (1:1)]. Штангласы, приборы и материалы устанавливают в один ряд на 20–30 см от края стола согласно правилу «рабочей руки». Так, в центр устанавливают ступку, весы слева, субстанции справа.

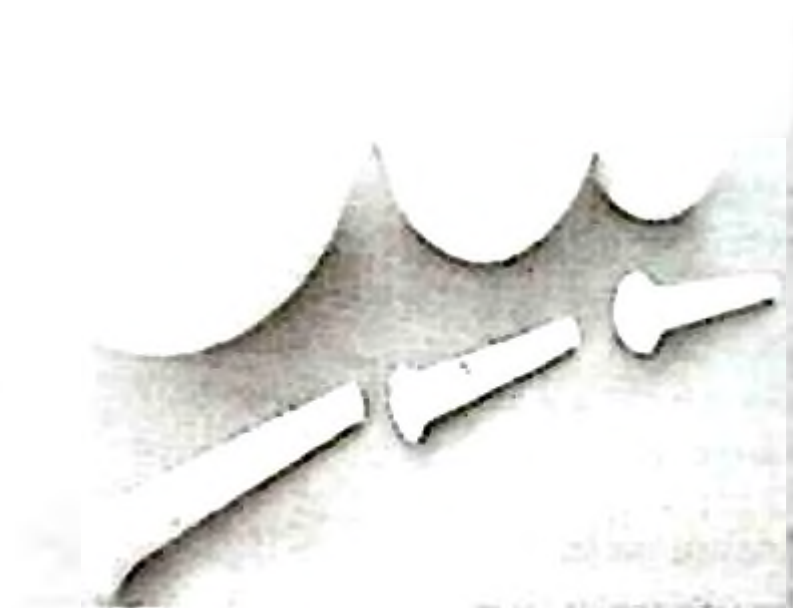


Рис. 9.1. Ступки

Правило 5

Кристаллогидраты гигроскопичных веществ рекомендуется предварительно высушивать при температуре 105 °С до постоянной массы. Американская и Европейская фармакопеи требуют пересчета навески на содержание действующего вещества, если в паспорте качества на субстанцию оно выходит за пределы 90–110 или 95–105% (USP 30, Ph.-Eur.-Text 1.4 "Monographien" stellen die Angaben im Abschnitt "Definition") соответственно.

Европейская фармакопея требует пересчета навески солей на действующее вещество.

Например, если врач не видит разницы между лидокаином, Лидокаина гидрохлоридом и моногидратом Лидокаина гидрохлорида*, присутствующими в рецепте, и/или считает ее терапевтически несущественной, возникнет проблема интерпретации нестандартизированных рецептов в аптеке. Во многих случаях фармацевт может сам прийти к интерпретации в ходе проверки достоверности и оценки риска. В других случаях он должен сделать предложение врачу и получить его или ее согласие (ср. раздел 1.5.2.3) и соответствующие шаблоны связи для DAC/NRF-T001. (Beachten Sie den Hinweis auf "Allgemeine Monographien" auf Seite B der Pli. Eur. 6 DAC/NRF 2016/1.)*

Таблица 9.7. Параметры аптечных ступок

Номер ступки	Диаметр, мм	Рабочая поверхность		Рабочий объем, см ³	Время измельчения, с	Максимальная загрузка, г	Оптимальная загрузка, г
		в см ²	коэффициент				
1	50	45	1	20	60	1,0	0,5
2	75	90	2	80	90	4,0	1,5
3	86	90	2	80	90	4,0	1,5
4	110	135	3	160	120	8,0	3,0
5	140	225	5	320	150	16,0	6,0
6	184	450	10	960	210	48,0	18,0
7	243	765	17	2240	300	112,0	42,0

Стадия 2. Изготовление

Затирание пор ступки

Цель стадии — снижение потерь лекарственных веществ из-за возможного их затирания в порах ступки. Ступка обладает пористой поверхностью, и в результате возможны значительные потери лекарственных веществ. Стадия необходима особенно в случае измельчения сильнодействующих и ядовитых веществ.

Правило 6

Ступка перед смешиванием порошков обязательно должны быть затерта:

1) в первую очередь ступку затирают инертными порошками (лактоза, сахароза, натрия хлорид, натрия сульфат и др.), выписанными в рецепте;

2) если таковые отсутствуют, то затирание проводят крупнокристаллическими веществами, выписанными в рецепте, так как одновременно происходит их измельчение до заданного в ГФ размера частиц;

3) если 1 и 2 отсутствуют, то затирание проводят веществом, относительные потери на затирание (табл. 9.8) которого минимальны.

Таблица 9.8. Размеры потерь лекарственных веществ при измельчении в ступке № 1*

Препарат	Потери, мг	Препарат	Потери, мг
Азмония хлорид	12	Метилурацил*	10
Метамизол натрия (Анальгин*)	22	Натрия бензоат	20
Бензокаин (Анестезин*)	24	Натрия гидрокарбонат	11
Барбамил*	41	Натрия салицилат	23
Барбитал	13	Сульфатиазол	22
Барбитал натрия	12	Омнопон*	11
Бензонафтол*	15	Осарсел*	15
Бромид йода	19	Папаверина гидрохлорид*	10
Бромкамфора	15	Пахикарпина гидрохлорид*	12
Фенилбутазон (Бутадион*)	36	Пентоксил	27
Висмута субнитрат	42	Резорцинол (Резорцин*)	10
Метенамин (Гексаметилентетрамин*)	26	Сахар	21
Глина белая	14	Хлорамфеникол [D.L] (Синтомилин*)	30
Декстроза (Глюкоза*)	7	Алифенил (Спазмолитин*)	40
Бендазол (Дибазол*)	18	Сульфатиламид (Стрептоцид*)	23
Железо восстановленное*	11	Стрептоцид* растворимый	41
Железо лактат	24	Сульфатуанидин (Сульгин*)	14
Калий бромид	15	Сульфадимидин	18
Калий йодид	21	Теальбин*	10
Кальция глицерофосфат	25	Танин	11
Кальция карбонат	14	Теобромин	18
Кальция лактат	12	Темисал*	37
Камфора	24	Теофиллин	16
Кислота аскорбиновая	12	Терпингидрат	15
Кислота ацетилсалициловая	33	Термопсиса ланцетного трава	6
Кислота бензойная	34	Уросульфам*	31
Кислота никотиновая	15	Фенацетин*	19

Окончание табл. 9.8

Препарат	Потери, мг	Препарат	Потери, мг
Кислота салициловая	55	Фенилсалицилат	24
Кодеин	7	Фенобарбитал	18
Кодеин (Кодеина фосфат*)	7	Фитин ^{а,в}	18
Ревеня корень ^{а,в}	11	Фталилсульфатиазол (Фтализол*)	19
Кофеин	15	Хинидин	21
Кофеин (Кофеин-бензоат натрия*)	16	Хинина гидрохлорид ^а	12
Трибромфенилгидрат висмута и висмута оксида комплекс (Ксероформ*)	57	Цинка оксид (Цинка окись*)	36
Лист наперстянки ^а	5	Солодки корней экстракт сухой	18
Хлорамфеникол (Левомецитин*)	29		
Магния карбонат (Магния карбонат основной*)	19	Сульфазидол (Этазол- натрий*)	18
Магния оксид	16	Ментол	17

*Для ступок других размеров величину потерь, рассчитанную для ступки № 1, умножают на коэффициент рабочей поверхности (см. табл. 9.7). Относительные потери вычисляют делением абсолютных потерь на массу вещества, умножают на 100%.

Пример 1

Расчет потерь на затирание и обоснование последовательности введения ингредиентов в ступку:

Rp.: Bismutuli subnitralis 15,0

Calcii lactatis 5,0

Misce ut fiat pulvis

Div. p. req. № 20

Signa. По 1 порошку 3 раза в день перед едой.

1. Абсолютные потери на затирание в ступке № 1:

- кальция лактата — 0,012;
- висмута субнитрата — 0,042 (см. табл. 9.8).

2. Общая масса прописанных ингредиентов равна 20,0 (5,0+15,0). Поэтому выбираем ступку № 6 (см. табл. 9.7 графа «Оптимальная нагрузка» = 18,0). Коэффициент ступки № 6 равен 10.

3. Вычисляем абсолютные потери на затирание ступки № 6 умножением абсолютных потерь на коэффициент ступки (10).

Абсолютные потери на затирание в ступке № 6:

- кальция лактата: $0,012 \times 10 = 0,12$;
- висмута субнитрата: $0,042 \times 10 = 0,42$.

4. Вычисляем относительные потери каждого ингредиента делением абсолютных потерь в ступке № 6 на массу ингредиента и умножаем на 100%.

Относительные потери на затирание в ступке № 6:

- кальция лактата: $(0,12:5,0) \times 100\% = 2,4\%$;
- висмута субнитрата: $(0,42:15) \times 100\% = 2,8\%$.

Вывод: первым в ступку загружают кальция лактат, так как относительные потери на затирание минимальны.

Измельчение

Цель стадии — измельчение порошков до размеров частиц, нормируемых в фармакопее ($<0,16$ мм).

Правило 7

Измельчение продолжают до получения однородных порошков (поверхность порошка, выровненная пестиком, в ступке при рассмотрении невооруженным глазом с расстояния 20–25 см при естественном освещении не должна иметь отдельных частиц, блесков или включений).

Правило 8

Особые случаи измельчения:

- 1) *трудноизмельчаемые порошки измельчают в присутствии вспомогательных жидкостей (этанол) (см. табл. 9.3). За рубежом для этой цели рекомендуется глицерол (Глицерин^{*});*
- 2) *вещества, образующие эвтектические смеси (см. табл. 9.6), измельчают в присутствии вспомогательной жидкости. Если в составе порошка присутствует смесь этих веществ, для предотвращения образования эвтектической смеси и утраты сыпучести рекомендуется введение наполнителей (лактозы, магния оксида, каолина или Аэросила^{*}). Данное изменение в прописи рецепта должно согласовываться с врачом.*

Смешивание (mixtio)

Цель стадии смешивания — получение однородной порошковой смеси. Смешивание, как правило, производят одновременно с измельчением в ступке, аппарате М.Х. Исламгулова (рис. 9.3) или других аппаратах, используемых для этой цели (рис. 9.2).

Для качественного смешивания порошков необходимо следовать правилам смешивания и учитывать свойства веществ и факторов внешней среды (табл. 9.9).

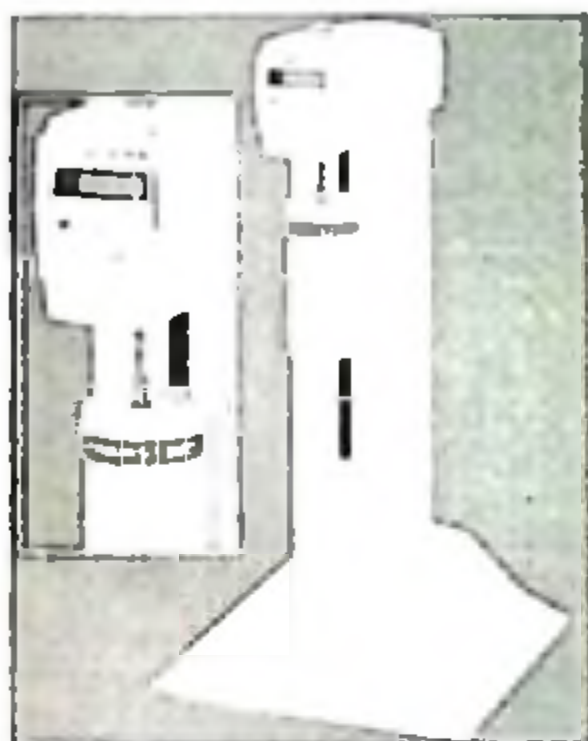


Рис. 9.2. Мельница-миксер UNGUATOR



Рис. 9.3. Мельница Исламгулова

Правило 9

Смешивание порошков

1. Для получения однородных смесей смешивание ведут по принципу «от меньшего к большему». При этом соотношение веществ должно быть не более чем 1:20, при смешивании с веществом списка А — 1:1. Если соотношение более 1:20, при смешивании лекарственных веществ необходимо первоначально растереть в ступке вещество, выписанное в большей массе, затерев им поры, затем высыпать на капсулу, оставив в ступке количество, примерно равное массе второго компонента. Затем добавить второй компонент, перемешать, добавляя частями первый.

2. Вещества списков А и Б, выписанные в массе менее 0,05 г, на все дозы используют в виде тритураций — смеси с молочным сахаром или другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению (1:100 или 1:10).

3. Пылящие или легкораспыляемые вещества смешивают в последнюю очередь. Исключением являются случаи, когда нет другого вещества для затирания пор ступки.

4. Красящие вещества (см. табл. 9.5) добавляют в последнюю очередь в середину между слоями предварительно смешанной массы.

5. Жидкости вводят в последнюю очередь каплями на поверхность порошка. Если масса утрачивает сыпучесть, разрешается введение индифферентного наполнителя (лактоза) в количестве, обеспечивающем сыпучесть смеси. Развеску увеличивают. Измененную пропись указывают на обратной стороне рецепта.

Таблица 9.9. Влияние некоторых факторов на качество смесей порошков

Фактор	Эвтектические смеси	Отсыревающие смеси
Влажность исходных ингредиентов	Не влияет	Оказывает существенное влияние. Порошки, приготовленные из веществ, имеющих повышенную влажность, отсыревают в несколько раз быстрее, чем приготовленные из сухих веществ
Характер смешения ингредиентов	Сильно влияет. Если, например, бензокаин (Анестезин®) с Резорцином® растереть отдельно, а затем смешать на бумаге, то смесь плавится только через несколько часов. Если же их растереть совместно в ступке, то плавление наступает сразу	Оказывает существенное влияние. Чем энергичнее проводится смешивание, тем скорее смеси отсыревают
Относительная влажность воздуха в помещении	Не влияет	Оказывает основное влияние. Наибольшее количество смесей отсыревают при относительной влажности выше 60%
Температура воздуха в помещении	Сильно влияет. Чем выше температура в помещении, тем скорее и вероятнее плавление	Влияет, поскольку от температуры зависит относительная влажность воздуха
Упаковочный материал	Не оказывает существенного влияния	Оказывает существенное влияние, поскольку порошки, помещенные в вошеную бумагу, в меньшей степени подвергаются воздействию влаги



Рис. 9.4. Сито для просеивания порошков

Просеивание (*sibratio*)

Цель просеивания — получение продукта с заданным размером частиц. Просеивание проводят через сито капроновое № 61 с отверстиями 0,1 мм (рис. 9.4). Операция является необходимой при получении инкуляций, присыпок и глазных порошков (размер частиц менее 0,1 мм). При изготовлении порошков для приготовления растворов используют сито с отверстиями 0,2–0,3 мм.

Дозирование

Дозирование предполагает разделение смеси на отдельные равные дозы. Допустимые отклонения в массе отдельных доз регламентируются ГФ XV изд., ст. «Порошки» и приказом Минздрава России № 751Н.

Дозирование порошков проводят по массе и по объему. Для дозирования по массе используют весы аптечные для сыпучих материалов. Однако развешивание порошков с помощью ручных аптечных весов является довольно трудоемкой операцией, требующей определенных навыков, особенно при дозировании значительного количества порошков (например, при изготовлении дозированных порошков для лечебных учреждений или в запас).

Более производительным, но менее точным является дозирование по объему. Для дозирования по объему используют автоматический дозатор ТК-3 или другие приспособления. Действие дозатора основано на отделении порции порошка вращающимся с постоянной скоростью шнеком. Через определенные промежутки времени, задаваемые на пульте управления прибора, шнек отключается. Оператор меняет тару для новой дозы.

Для менее трудоемких работ используется дозатор автоматический поршневой медицинский. Устройство наполняет цилиндр переменного объема порошком, затем переводит его в тару для упаковки.

Наиболее простым устройством для дозирования порошков является ложка-дозатор (рис. 9.5). Ложка-дозатор состоит из корпуса с регулировочной пластиной. Избыток порошка снимают верхним ограничителем. Перед работой винтом регулируют положение регулировочной пластины из расчета требуемой дозы. Проверяют пятикратным взвешиванием точность дозирования и начинают процесс деления смеси порошка на дозы.



Рис. 9.5. Ложка-дозатор ТК-2

Правило 10

1. Если на последнюю дозу не хватило массы порошка, то ее взвешивают. Если масса не удовлетворяет требованиям приказа [Приказ 751Н], то изготовленную ЛФ возвращают в ступку, дозирование повторяют.

2. После каждого отмеривания или отвешивания лекарственного вещества горловину и пробку штангласа, а также ручные весы вытирают сухой салфеткой из марли. Салфетка употребляется только 1 раз.

3. Ступки с порошковой массой до развески и выкладки в тару накрывают пластмассовыми или металлическими пластинками, которые предварительно дезинфицируют.

4. Для выборки порошков из ступок используют пластмассовые пластинки. Применение картона не допускается.

5. Используемые для работы бумажные и воцаные капсулы, шпатель, нитки, резинки обхваточные и другие хранят в ящиках ассистентского (фасовочного) стола; ящики ежедневно моют.

Стадия 3. Упаковка, маркировка, оформление лекарственной формы

Выбор упаковочного материала осуществляется в соответствии с физико-химическими свойствами порошков.

Правило 11

Правила выбора упаковочного материала

1. Порошки с гигроскопичными и выветривающимися лекарственными веществами упаковывают в капсулы из бумаги воцанной или парафинированной. Она не пропускает влаги и газов (табл. 9.10). Нельзя в такие капсулы упаковывать камфору, ментол и другие вещества, растворяющиеся в воске или парафине. Для упаковки гигроскопичных веществ и веществ, изменяющихся под действием кислорода воздуха, углекислого газа, например аминафиллина (Эуфиллин®), красящих веществ, рекомендуется использование пакетов из полиэтиленовой пленки с защелкой, так называемые грипперы или BAG CRASH CART (рис. 9.6).

2. Пергаментная бумага рекомендована для упаковки порошков с летучими и пахучими веществами.

3. Порошки с красящими, неприятно пахнущими и имеющими неприятный вкус веществами могут быть упакованы в желатиновые твердые капсулы.

4. Остальные вещества отпускают в капсулах из белой писчей бумаги. Выбор материала упаковки осуществляется согласно ГФ и приказам МЗ РФ [Приказ 751Н].

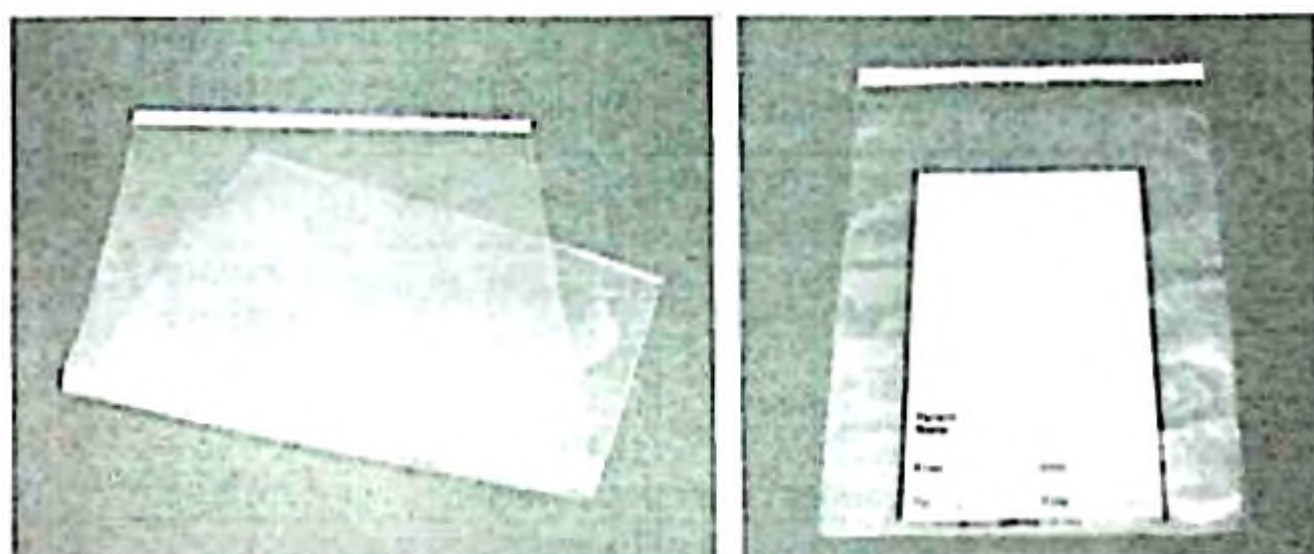


Рис. 9.6. Пакеты для фасовки медицинских порошков

Таблица 9.10. Перечень лекарственных веществ, отпускаемых в капсулах из вошеной бумаги

Акрихин ¹	Калия хлорид	Козенин	Рутонид (Рутин ²)
Хлорпромазин (Аминдазин ²)	Кальция глицерофосфат	Кофенин	Сальсалина гидрохлорид ²
Аммония хлорид	Салюзил ¹ растворимый	Ксероформ ²	Рибофлавин
Апоморфина гидрохлорид	Скополамина гидробромид ¹	Магния оксид	Фтывазид
Атропина сульфат ²	Сера осажденная	Магния пероксид	Хинина гидрохлорид ¹
Метамизол натрия (Анальгин ²)	Сергозин ¹	Метнонин	Хлоралгидрат
Барбамил ¹	Совкаин ¹	Морфина гидрохлорид ²	Красавки экстракт ² сухой
Барбитал натрия	Спазмолитин ²	Натрия арсенат ¹	Крушины экстракт сухой ²
Метенамин (Гексаметилен- тетрамин ²)	Сульфату- нилин (Сульгин ²)	Натрия бромид	Ревеня экстракт сухой ¹
Декстроза (Глюкоза ²)	Темисал ¹	Аминосалицило- вая кислота (На- трия пара-амино- салицилат ²)	Солодки корней экстракт сухой
Бендазол (Дибазол ²)	Теобромин	Натрия сульфат	
Диндолтирозин ¹	Теофиллин	Натрия тетраборат	Эметина гидрохлорид

Окончание табл. 9.9

Дифенгидрамин (Димедрол [®])	Терпингидрат	Натрия фосфат	Сульфатидол (Эглзол-натрий [®])
Фенитоин (Дифенин [®])	Дифенилтропин (Тропанин ^{®2})	Сульфатиазол	Этаминал-натрий [®]
Железа лактат	Кислота аскорбиновая	Панкреатин	Этилморфина гидрохлорид
Железо восстановленное [®]	Кислота ацетил- салициловая	Палаверина гидрохлорид [®]	Аминофиллин (Эуфиллин [®])
Трибодметан (Йодоформ [®])	Кислота лимонная	Пахикарпина гидрохлорид [®]	Кальция Йодид
Кальция бромид	Кислота никотиновая	Пиридоксина гидрохлорид [®]	Кислота фолиевая

Маркировка

ЛС, изготовленные в аптеке, должны иметь этикетку. Правила оформления этикеток установлены в Методических рекомендациях МЗ РФ от 24.07.97.

1. Этикетки для порошков внутреннего употребления должны иметь надпись «Внутреннее» или «Внутреннее детское». Этикетки для лекарств наружного применения — надпись «Наружное». Сигнальные цвета в виде поля: внутренние — зеленый; наружные — оранжевый.
2. Лекарства,готавливаемые индивидуально, следует оформлять соответствующими видами этикеток: «Порошки», «Наружное». На всех этикетках для оформления лекарств индивидуального приготовления должны быть следующие обозначения:
 - эмблема (чаша со змеей);
 - наименование аптечного учреждения (предприятия);
 - местонахождение аптечного учреждения (предприятия); № ... рецепта;
 - (фамилия больного);
 - способ применения (внутреннее, наружное);
 - подробный способ применения («по ... порошку ... раз в день ... еды»). для порошков, применяемых наружно, должно быть оставлено место для указания способа применения, дата приготовления ... годен до ...; цена
 - «беречь от детей».
3. На всех этикетках для оформления порошков,готавливаемых в порядке внутриаптечной заготовки и фасовки, должны быть следующие обозначения:
 - эмблема (чаша со змеей);

- местонахождение аптечного учреждения (предприятия);
- наименование аптечного учреждения (предприятия); способ применения (внутреннее, наружное);
- дата приготовления...;
- годен до ...; серия. Серия обозначается цифрой, соответствующей порядковому номеру по журналу фасовочных работ, рядом с датой изготовления лекарства;
- цена ...;
- «беречь от детей».

Предупредительные надписи, наклеиваемые на лекарства, имеют следующий текст и сигнальные цвета:

- «хранить в защищенном от света месте» — на синем фоне белый шрифт;
- «хранить в прохладном месте» — на голубом фоне белый шрифт;
- «детское» — на зеленом фоне белый шрифт;
- «для новорожденных» — на зеленом фоне белый шрифт;
- «обращаться с осторожностью» — на белом фоне красный шрифт;
- «сердечное» — на оранжевом фоне белый шрифт;
- «беречь от огня» — на красном фоне белый шрифт.

Особо ядовитые вещества (сулема, цианид, оксидицианид ртути) оформляются одной предупредительной этикеткой черного цвета с обозначением белым шрифтом названия ядовитого ЛС на русском (или местном) языке с изображением скрещенных костей и черепа и надписями «яд», «обращаться осторожно» в соответствии с действующим приказом, печатают пакет.

Оформление лекарственной формы

При изготовлении ЛФ по индивидуальным рецептам согласно требованиям лечебно-профилактических медицинской организации, в соответствии с приказом Минздрава России № 751н, заполняются ППК.

Правило 12

В паспорте указываются: дата, номер рецепта (требования), взятые ЛС и их количество, число доз; ставятся подписи изготовившего, расфасовавшего и проверившего.

Все расчеты производятся до изготовления ЛФ и записываются на оборотной стороне паспорта. Запись в паспорте производится на латинском языке по памяти немедленно после изготовления ЛФ в соответствии с технологией изготовления. При использовании полу-

фабрикатов и концентратов указываются их концентрация и взятое количество. При изготовлении порошков указывается общая масса ЛФ, масса отдельных порошков и их количество.

В паспорте указываются использованные при расчетах коэффициенты формулы расчета.

Правило 13

ППК сохраняются в аптеке в течение 2 мес.

Стадия 4. Оценка качества порошков

Проводится по следующим показателям.

А. Анализ документации в части: совместимости лекарственных веществ в прописи; проверке доз веществ списков А и Б и норм одноразового отпуска; правильности проведенных расчетов; правильности оформления ППК; соответствие номера на рецепте и ППК.

Б. Правильность выбора упаковки. Качественная упаковка недозированных порошков проводится в банки или флаконы, дозированных — в желатиновые капсулы (по указанию врача) или в бумажные капсулы: простые (негигроскопические вещества), вошенные или парафинированные (гигроскопические, выветривающиеся, окисляющиеся, поглощающие углекислоту воздуха вещества), пергаментные (пахучие вещества). Рекомендуются объединять капсулы по 3–5 штук и укладывать их в бумажный пакет или картонную коробочку.

В. Правильность оформления ЛФ к отпуску. Проводят путем анализа наличия на этикетке: номера рецепта, номера, адреса аптеки, ФИО пациента; обозначений: «Внутреннее» или «Наружное», с надписью «Порошки», способа применения, даты изготовления (число, месяц, год), срока годности; цены ЛС. Предупредительные надписи и этикетки, наклеиваемые на ЛФ, должны соответствовать требованиям приказа Минздрава России № 751 н.

Г. Органолептический контроль. Проводят путем испытания соответствия цвета, вкуса, запаха порошка показателям входящих ингредиентов.

Д. Однородность порошков. Проверяют визуально при изготовлении: при надавливании пестиком на порошковую смесь не должно обнаруживаться невооруженным глазом отдельных видимых частиц.

Е. Сыпучесть. При пересыпании порошка в капсулу масса порошка должна быть сухой, сыпучая, не должно быть комкования и прилипания к капсуле.

Ж. Отклонения в массе отдельных порошков. Устанавливают массу отдельных доз порошка (не менее 3), рассчитывают отклонения масс от указанных в ППК и сравниваются с допустимыми отклонениями согласно требованиям ГФ XV и Приказу Минздрава России от 16.10.1997 г. № 305 «О нормах отклонений, допустимых при приготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».

9.6. ПРИМЕРЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СЛОЖНЫХ ПОРОШКОВ

Пример 1

Ингредиенты имеют примерно одинаковые свойства и выписаны в примерно равных количествах

- Rp. № 1: Analgini 0,25
- Anaesthesini 0,25
- Misce fiat pulvis
- D.T.D. № 10
- S.: По 1 порошку 2 раза в день.
- ППК № 1, Rp.: № 1.01.01

Лицевая сторона

- Analgini 2,5
- Anaesthesini 2,5
- D.T.D. № 10
- $M_{\text{сум}} = 5,0$
- Приготвил:
- Проверил:

Оборотная сторона

- Анальгин*: $0,25 \times 10 = 2,5$ г
- Анестезина*: $0,25 \times 10 = 2,5$ г
- Потери Анальгина*: ступка № 1 — 22 мг
- Потери Анестезина*: ступка № 1 — 24 мг
- $M_{\text{сум}} 5,0$ г
- Ступка № 5: коэффициент = 5
- Потери Анальгина*: $22 \text{ мг} \times 5 = 110 \text{ мг}$
- Потери Анестезина*: $24 \text{ мг} \times 5 = 120 \text{ мг}$.

Относительные потери:

- Анальгин* $(0,11:2,5) \times 100 = 4,4\%$
- Анестезина* $(0,12:2,5) \times 100 = 4,8\%$

Анальгин* (2,5 г) помещают в ступку № 5, измельчают, добавляют Анестезин* (2,5 г) (соотношение 1:1), перемешивают в течение 2 мин. Проверяют визуально измельчение и однородность смешивания. Дозируют по 0,5 г в вошеные капсулы.

Пример 2

Ингредиенты значительно отличаются по физическим свойствам — размеру кристаллов.

Пример выполнения тестового задания с аккредитации № 1 [https://fmza.ru/upload/medialibrary/71a/pasport-izgotovlenie-lekarsvennykh-preparatov-i-vnutriaptechnyy-kontrol_spezialnost-farmatsiya_ra_16.04.2021.pdf].

1. Соблюдал правила нахождения в ассистентской (был в санитарной одежде, сменной обуви (бахилах), в шапочке; имел с собой маску и перчатки; не имел посторонних предметов личного пользования).
2. После вводной занял рабочее место за столом для записей.

Изучил оборотную сторону ППК (за столом для записей), озвучил: «В аптеку поступил рецепт № 091

- Dimedrol 0,015
- Coffeini 0,02
- Sacchari albi 0,2
- Misce fiat pulvis
- Da tales doses N.30

Signa. По 1 пор. 3 раза в день (зачитал рецепт на латинском языке с правильными дозировками (грамм, дециграмм, сантиграмм...)).

Озвучил «Выписан на бланке 107-1/у, бланк заполнен правильно в соответствии с требованиями приказа 4н. Пропись неофициальная».

Озвучил «обратная сторона ППК заполнена верно»

- Димедрола $0,015 \times 30 = 0,45$
- Кофеина $0,02 \times 30 = 0,6$
- Сахара $0,2 \times 30 = 6,0$

Расчет массы одной дозы порошка (развески)

Развеска: $0,015 + 0,02 + 0,2 = 0,23$

Общая масса: $6,0 + 0,6 + 0,45 = 7,05$

Расчет допустимых отклонений по пр. №751н: $0,23 \pm 10\% [0,21; 0,28]$

Озвучил: «Изготовление по правилам приказов 751н и ГФ. С документацией оформлено».

3. Подготовительные мероприятия

Выбрал основную этикетку и озвучил ее название, номер, адрес аптеки, ФИО, номер рецепта. Озвучил информацию о сроке годности для заполнения этикетки, например, «Годен до: порошки и мази — +10 сут от даты изготовления, настои и отвары, глазные капли — +2 сут».

Озвучил информацию о способе применения для заполнения этикетки. Озвучил дополнительные предупредительные надписи на основной этикетке (или на дополнительных этикетках), например, «Хранить в прохладном месте» (настои, отвары, глазные капли), «Хранить в недоступном для детей месте» (все лекарственные формы), «Стерильно» (глазные капли).

Предпринял попытку обработки рук до начала работ. Озвучил «Обрабатываю руки в соответствии с требованиями приказа № 309, сначала водой с мылом, вытер полотенцем, обработал антисептиком, высушил».

4. После слов «будем считать, что руки обработаны» занял рабочее место в соответствии с заданием.

5. Подготавливаем все необходимое: конверт, капсулы для расфасовки, электронные весы для взвешивания, ступку, пестик, капсулатурку для измельчения и смешивания, штангласы с кофеином, основанием, димедролом, сахаром, расставляем их на расстоянии 20–25 см от кромки рабочего стола по правилу «рабочей руки»: ступка по середине, весы слева, субстанции справа. Протираем ступку, пестик, весы, капсулатурку, стол марлевым тампоном, смоченным 70% спиртом. Накрываем поверхности капсулами. Пробку и горло штангласов протираем сухой ватой.
6. На обработанную платформу помещаем пергаментную капсулу, тарируем весы, берем с вертушки штанглас с надписью Saccharum, отвешиваем 6,0 г сахара, обрабатываем чистым сухим ватным тампоном горлышко штангласа, закрываем, ставим на место.
7. Снимаем капсулу с сахаром, помещаем его в ступку, измельчаем, затираем поры ступки, контролируем степень измельчения по отсутствию видимых отдельных кристаллов сахара. Отсыпать обратно на капсулу не требуется, так как соотношение $6,0/0,45 = 13$ (меньше 20).
8. На платформу весов помещаем чистую пергаментную капсулу, тарируем весы, берем с вертушки штанглас с надписью Dimedrolum, отвешиваем 0,45 г димедрола, обрабатываем чистым сухим ватным тампоном горлышко штангласа, закрываем, ставим на место.
9. Снимаем капсулу с димедролом, помещаем его в ступку, смешиваем с сахаром.
10. Капсулу помещаем на платформу весов, тарируем весы, берем с вертушки штанглас с надписью Coffeinum, отвешиваем 0,6 г кофеина, обрабатываем чистым сухим ватным тампоном горлышко штангласа, закрываем, ставим на место.
11. Снимаем капсулу с кофеином, помещаем его в ступку, диспергируем пестиком все ингредиенты.
12. С помощью капсулатурки собираем порошок в центре ступки, проверяем однородность, слегка надавливая пестиком на поверхность порошка, контролируя отсутствие видимых отдельных частиц.
13. Предпринимаем попытку подготовить капсулы для развески порошка.
14. После полной «Будем считать, что препарат изготовлен» выключаем весы.
15. Озвучил: «Лицевая сторона ППК Рецепт № 091»
 - Sacchari albi 6,0
 - Dimedroli 0,45
 - Coffeini 0,6
 - 7,05, 0,23 № 30Приготовил дата подпись Проверил дата подпись.
16. Озвучил. Изготовление окончил. Контроль письменный, органолептический, при отпуске — обязательно, химический, физический выборочно.
17. Озвучил: «Убираем все использованные материалы в лоток с маркировкой "Для использованного оснащения и материалов"».

Пример 5

Порошки содержат трудноизмельчаемые вещества, растираемые в присутствии растворителя.

Рецепт № 069

• Rp.: Menthol 0,1

- *Natrii hydrocarbonatis*
- *Natrii tetraboratis* апа 2,0
- *M.F. pulvis*

D.S. Для полосканий. Чайная ложка на стакан теплой воды.

Обратная сторона ЛПК

Расчет ингредиентов на изготовление препарата

- Ментола 0,1
- Натрия гидрокарбоната 2,0
- Натрия тетрабората 2,0
- Спирта этилового 95% 21 кап.

Порошок не дозированный

Общая масса порошка

$0,1 + 2,0 + 2,0 = 4,1$

Расчет допустимых отклонений по пр. №751н:

$4,1 \pm 3\% [3,98; 4,22]$

1. Подготавливаем все необходимое: тарированную мажковую бланку с крышкой для фасовки, электронные весы для взвешивания, ступку, пестик, капсулатурку для измельчения и смешивания, штангласы с ментолом, содой, натрия тетраборатом, расставляем вдоль на расстоянии 20–25 см от кромки рабочего стола по правилу «рабочей руки»: ступка посредине, весы слева, субстанции справа. Протираем ступку, пестик, весы, капсулатурку, стол марлевым тампоном, смоченным 70% спиртом. Накрываем поверхности капсулами. Пробку и горло штангласов протираем сухой ватой.
2. На платформу весов помещаем чистую пергаментную капсулу, тарируем весы, берем с вертушки штанглас с надписью *Natrii hydrocarbonas*, отвешиваем 2,0 г, обрабатываем чистым сухим ватным тампоном горлышко штангласа, закрываем, ставим на место, помещаем его в ступку, измельчаем пестиком, контролируя степень измельчения по отсутствию видимых кристаллов. Выгружаем на капсулу.
3. На обработанную платформу помещаем пергаментную капсулу, тарируем весы, берем с вертушки штанглас с надписью *Natrii tetraboras*, отвешиваем 2,0 тетрабората натрия, обрабатываем чистым сухим ватным тампоном горлышко штангласа, закрываем, ставим на место.
4. На платформу весов помещаем чистую пергаментную капсулу, тарируем весы, берем с вертушки штанглас с надписью *Mentholum*, отвешиваем 0,1 ментола, помещаем его в затертую ступку с натрия тетраборатом, добавляем 21 капля спирта 95%, измельчаем до испарения спирта.
5. Вводим оставшийся на капсуле натрия гидрокарбонат, диспергируем пестиком все ингредиенты.
6. С помощью скребка собираем порошок в центре ступки, проверяем однородность, слегка надавливая пестиком на поверхность порошка.
7. Предпринимаем попытку подготовить тару для отпуска.
8. После вводной «Будем считать, что препарат изготовлен» выключаем весы.
9. 9. Отвучиваем лицевую сторону ЛПК Рецепт № 069 Дата

Natrii hydrocarbonatis 2,0

Mentholi 0,1

Natrii tetraboratis 2,0

4,1 № 1 Приготовил Дата подпись

Проверил Дата подпись

10. Убираем все использованные материалы в лоток с маркировкой «Для использованного оснащения и материалов».

Технология порошков с экстрактом белладонны

Порошки готовят по общим правилам, но с учетом количественных характеристик экстракта.

Пример 6

Порошки содержат экстракт белладонны.

- R_p: Extr. Belladonnae 0,015
- Papaverini hydrochloridi 0,02
- Sacchar 0,3. M. ut F. pulv.
- D.T.D. № 10
- S.: По 1 порошку 2 раза в день.

Для получения порошков можно использовать густой, сухой экстракт или раствор густого экстракта белладонны, приготовленный в аптеке.

Для изготовления препарата по рецепту примера 6 в ступке № 4 измельчают 3 г сахара (вещество общего списка), добавляют 0,2 г Папаверина гидрохлорида*, смешивают и в последнюю очередь вносят 0,15 г густого экстракта белладонны, или 0,3 г сухого экстракта, или раствора густого экстракта, дозируя его каплемером.

Правило 14

Если в рецепте выписан экстракт белладонны без обозначения его вида, используют густой экстракт белладонны в соотношении 1:1 от прописанного.

Правило 15

В случае выписывания экстракта белладонны используют сухой экстракт или раствор густого экстракта в водно-глицериново-спиртовой смеси (6:3:1) в 2 раза больше выписанного (табл. 9.11).

Таблица 9.11. Расчеты для изготовления порошков по рецепту с использованием экстрактов белладонны

Наименование	Общее количество экстракта	Масса 1 дозы порошка	Общая масса порошков	Соотношение ингредиентов
Густой (1:1)	0,15	0,33	3,35	1:1,3:20
Сухой (1:2)	0,3	0,35	3,50	1:1,2:11,6
Раствор густого экстракта (1:2)	0,3	0,35	3,50	1:1,2:11,6

Густой экстракт отвешивают на кружке вошеной бумаги и переносят капсулотуркой на головку пестика.

Изготовление сложных порошков, содержащих вещества списков А или Б в массе менее 0,05 г на все дозы

Правило 16

Если порошки содержат вещества списков А и Б в количестве менее 0,05 г, ГФ XI в данном случае требует использование тритураций — смесей вещества с молочным сахаром или другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению в соотношении 1:100 или 1:10. Соответственно сотенная или десятичные тритурации.

Для изготовления рецепта соответствующих тритураций берут в 100 или 10 раз больше, чем масса прописанного вещества (табл. 9.12).

Правило 17

Согласно приказу Минздрава России № 751н тритурации веществ списков А и Б для контроля однородности рекомендуется подкрашивать добавлением фуксина. Срок хранения тритураций составляет 1 мес, при этом нормируется перемешивание 1 раз в 15 дней.

Таблица 9.12. Расчет компонентов для изготовления минимального количества тритураций

Тритурация	Минимальная масса тритурации	Количество, г	
		вещества списков А или Б	сахара молочного (после затирання пор ступки)
1:10	0,5	0,05	0,45
1:100	5,0	0,05	4,95

Пример 7

Приготовить 5,0 г тритурации 1:100 Атропина сульфата* (вещества списка А).

5,0 г молочного сахара измельчают в ступке № 4 для затирання пор, высыпают на капсулу и взвешивают 4,95 г.

В затертой ступке смешивают 0,05 г (приблизительно) молочного сахара с 0,05 г вещества списка А (соотношение 1:1). Оставшийся сахар добавляют в ступку в несколько приемов и перемешивают в течение 120 с. Приготовленную тритурацию помещают в штанглас с этикеткой:

- Trituratio 1,0 g Atropini sulfatis + 99,0 g Sacchari lactatis (1:100)

или

- 0,001 g Atropini sulfatis = 0,1 g Triturationes 1:100

Правило 18

Если в рецепте прописан сахар, то его количество уменьшают на массу тритурации. Если нет, то увеличивают развеску порошков.

Пример 8

Изготовление порошков с использованием тритураций

- Rp.: Plathyphyllini hydrotartratis 0,0015
- Papaverini hydrochloridi 0,02
- Sacchari 0,35
- M. fiat pulvis
- D.t.d. № 10
- S.: По 1 порошку 3 раза в день.

Оборотная сторона:

- Платифиллина г/т $0,0015 \times 10 = 0,015 = 0,15$ (тритурация 1:10)
- Папаверина гидрохлорида* $0,02 \times 10 = 0,2$
- Сахара $0,35 \times 10 = 3,5 - 0,15$ (тритурация) = 3,35
- Масса 1 порошка $0,015 + 0,02 + 0,335 = 0,37$

Лицевая сторона ППК

- Rp. №
- Дата
- Sacchari 3,35
- Triturationis Plathyphyllini hydrotartratis (1:10) 0,15
- Papaverini hydrochloridi 0,2
- 0,37 № 10
- $M_{\text{вс}} = 3,7$
- Приготовил:
- Проверил:
- Выдал: Triturationis Plathyphyllini hydrotartratis (1:10) 0,15.
- Дата: Подпись:
- Получил: Triturationis Plathyphyllini hydrotartratis (1:10) 0,15.
- Дата: Подпись:

Взвешивают 3,35 г сахара, тщательно растирают и выгружают на капсулу. В пустую ступку по предварительно заполненному ППК и рецепту получают у производителя-технолога 0,15 г тритурации платифиллина (Платифиллина гидротартрата*). Загружают 0,2 г Папаверина гидрохлорида*. Перемешивают, добавляют остаток сахара с капсулы. Фасуют в дозированные капсулы по 0,37 г. Оформляют в соответствии с правилами. Опечатывают конверт.

9.7. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ПОРОШКОВ

Если смесь содержит несовместимые сочетания, наблюдается следующее:

- отсыревание порошков и потеря сыпучести;
- расплавление порошков и потеря однородности;
- окисление, сопровождающееся изменением цвета;
- адсорбция, связанная с поглощением одних веществ другими.

9.7.1. Отсыревание смесей твердых веществ

В аптечной практике при изготовлении порошков приходится встречаться со случаями отсыревания смеси твердых веществ.

1. Причины отсыревания

- Увеличение гигроскопичности смеси за счет поглощения воды из воздуха. Чистый натрия хлорид негигроскопичен, но примесь незначительного количества хлоридов кальция или магния делает смесь весьма гигроскопичной.

Кальция бромид и натрия бромид — негигроскопичные вещества. Однако их смесь имеет способность поглощать влагу. Кристаллогидраты и их смеси всегда являются гигроскопичными веществами. При смешении кристаллического натрия сульфата ($\cdot 10\text{H}_2\text{O}$) с кристаллическим магнием сульфатом ($\cdot 7\text{H}_2\text{O}$) получается двойная соль — астраханит, содержащая только $4\text{H}_2\text{O}$: в результате реакции выделяется 13 молекул воды.

- Выделение воды в результате реакции нейтрализации или образование гигроскопичных продуктов за счет происходящих химических реакций.

Сочетание в одной ЛФ веществ кислого и основного характера не допускается (табл. 9.13).

Таблица 9.13. Величины рКа кислот и органических веществ (Государственная фармакопея XI, вып. 1, с. 128)

Наименование	рКа	Наименование	рКа
Кислота хлористоводородная	0,8	Аммиак	9,3
Кислота уксусная	4,75	Ацетамид	0,48
Кислота бензойная	2,89	Тиомочевина	0,96
Кислота салициловая	4,37	Эфедрин	9,7
Кислота никотиновая	3,03	Атропин	9,6
Кислота барбитуровая	3,1	Прокани (Нопокани*)	8,8
Кислота лимонная	3,03	Тримеперидин (Промедол*)	8,4
Кислота лимонная	3,1	Морфолин	8,7
Фенол	9,89	Дифенгидрамин (Димедрол*)	8,2
Кислота ацетилсалициловая	3,5	Платифиллин	8,1

Окончание табл. 9.13

Наименование	pKa	Наименование	pKa
Барбитал	7,43	Кодеин	8,0
Фенobarбитал	7,21	Морфин	7,8
Сульфазимидин	7,51	Хинин	8,0
Мепсуграцил*	9,7	Этилморфин	7,9
Кверцетин*	8,21	Спазмолитин*	7,7
Теофиллин	2,6	Пилокарпин	6,8
Фенацетин*	2,2	Резерпин	6,6
Фенатон (Антипирин ^{а2})	1,51	Папаверин	5,9
Кофеин	0,6	Тифен*	6,3
Теобромин	0,1	Метенамин (Гексаметиленetetрамин*)	4,9
Мочевина	0,2	Хинолин	4,8
		Бендазол (Дибазол*)	4,2

Аскорбиновая кислота дает отсыревающие смеси при сочетании с веществами щелочного характера: метамизолом натрия (Анальгин*), метенамином (Уротропин*), аминофиллином (Эуфиллин*), кальция глюконатом, натриевыми солями слабых кислот, например бензойной, барбитуровой.

Ацетилсалициловая кислота является веществом кислого характера ($pK_a = 3,5$), поэтому несовместима с веществами основного характера ($pK_a > 7$), в частности натрия гидрокарбонат, натрия салицилат. В данных сочетаниях выделяются вода, уксусная кислота. Смесь отсыревает.

Аминофиллин (Эуфиллин*) является веществом основного характера, гигроскопичен и при смешении с препаратами, имеющими кислый характер, вступает с ними во взаимодействие. Смесь при этом расплывается. Аминофиллин нельзя сочетать с аскорбиновой кислотой, валерианово-кислым цинком, солями сильных кислот и слабых оснований (соли алкалоидов или соли азотистых оснований), например с дифенгидрамином (Димедрол*), бендазолом (Дибазол*).

В состав сложных порошков нецелесообразно вводить натрия нитрит, препарат гигроскопичный и малоустойчивый.

Пример 9

- R_p: Papaverini hydrochloridi 0,02
- Natrii nitritis 0,05
- Sacchari 0,25
- Порошки.

Смесь отсыревает и теряет сыпучесть. Со временем будет наблюдаться изменение окраски вследствие разложения натрия нитрита и папаверина.

На скорость отсыревания смеси влияет ряд моментов: влажность исходных ингредиентов, относительная влажность воздуха помещения, в котором изготавливают лекарство, длительность перемешивания, степень измельчения, упаковка (см. табл. 9.9). Длительное растирание смеси ускоряет ее отсыревание.

Смеси, склонные к отсыреванию, должны отпускаться в капсулах из парафинированной бумаги, не пропускающие водяные пары, этим процесс отсыревания будет несколько замедлен. Рациональным является отпуск ингредиентов по отдельности.

2. Расплавление порошков или образование эвтектических смесей — смесей, имеющих температуру плавления намного ниже, чем температура плавления входящих в ее состав ингредиентов

Легко образуют жидкие при комнатной температуре эвтектические смеси: ментол, тимол, Антипирин[®], камфора, хлоралгидрат, резорцинол (Резорцин[®]), фенолсалицилат, бромкамфора, фенол, бэтаналтол[®]. Условие образования эвтектической смеси — растворимость веществ друг в друге.

Эвтектическая смесь может быть приведена в сыпучее состояние добавлением кальция (равное количество), или магния оксида (половинное количество), или Аэросила[®] (до 10% массы смеси). Однако целесообразнее ингредиенты, образующие эвтектическую смесь, отпустить отдельно.

3. Окисление

Легко подвергаются окислению витамины: А и его провитамины бетакаротен, В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₁₂ (цианокобаламин), фолиевая кислота, Биотин[®], аскорбиновая кислота витамины D, Е и К.

Не допускается смешивать в одной ЛФ вещества, обладающие свойствами окислителей (водорода пероксид, калия перманганат, магния пероксид, серебра нитрат) с веществами, обладающими свойствами восстановителей (витамины, антибиотики, алкалоиды).

Особенно легко подвергается окислению аскорбиновая кислота. Реакция ускоряется на свету, в присутствии щелочей, тяжелых металлов (железо, медь, серебро). Аскорбиновая кислота несовместима с витамином В₁₂, с натрия нитритом, солями более слабых кислот.

4. Адсорбция действующих веществ

С явлением адсорбции действующих веществ приходится встречаться при сочетании, например, солей алкалоидов и растительных порошков. Тонко измельченное лекарственное сырье обладает свойствами адсорбировать другие лекарственные вещества. Особенно легко адсорбируются полярные органические молекулы, например соли алкалоидов, витамины, антибиотики.

Вследствие того, что растительные порошки не перевариваются и не усваиваются организмом, имеется опасность потери ценных лекарственных веществ.

Запрещается совмещать в одной ЛФ вещества, обладающие свойствами адсорбентов, и вещества полярной природы, особенно сильнодействующие и ядовитые.

Устранить этот вид несовместимости легко, заменяя растительные порошки, взятые в качестве вспомогательных веществ, смесью сахара, Глюкозы* и крахмала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение данной главы следует сказать, что изготовление лекарственных порошков является отдельной областью фармацевтической технологии. Правила изготовления данных ЛФ применяются во всех других областях фармации. Фармацевт должен знать особенности порошков для применения в различных областях медицинской практики и рекомендовать врачам выписывать данные недорогие, но эффективные ЛФ.

Самой главной проблемой, трактуемой по-разному во всех фармакопиях мира, является пересчет навески действующего вещества. Например, если врач выписал Новокаина* 1,0 г, нужно или нет делать пересчет на безводное и 100% вещество, а также подразумевает ли рецепт пересчет на основание, так как Новокаин* выпускается промышленностью в виде гидрохлорида.

Второй, до сих пор не решенной проблемой является неразумная строгость законодательства РФ, запрещающего использовать готовые формы, например, таблетки для изготовления порошков. Какие опасности для пациента будет нести порошок, изготовленный из таблетки в смеси с сахаром или другим веществом?

Порошки — самая простая и удобная форма для изготовления в аптеке.

Контрольные вопросы

1. Каковы преимущества и недостатки порошков по сравнению с другими ЛФ? Приведите сравнительную характеристику.
2. Сравните рациональность выписывания порошков разделительным и распределительным способами.
3. Какова цель оптимального измельчения лекарственных веществ в порошках? Каковы основные пути его достижения?

4. Как обосновать необходимость двух основных правил смешивания в технологии сложных порошков?
5. Как объяснить необходимость использования тритураций в технологии порошков?
6. Каковы сравнительные преимущества использования сухого, густого экстрактов и раствора густого экстракта белладонны (Красавки экстракт густой*) в технологии порошков?
7. Как обосновать необходимость использования этанола в технологии порошков с трудноизмельчаемыми веществами?
8. Какова сравнительная характеристика способов дозирования порошков по массе и объему? В чем заключается необходимость использования средств малой механизации?
9. Как обосновать рациональный выбор упаковочного материала в технологии порошков?
10. Чем объяснить необходимость совершенствования технологии порошков?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав (Лойд В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 598 с.) и технология которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов порошков.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления порошков, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

1. Ацетилсалициловая кислота порошок 0,3 № 10

o Aspirini — 0,3

o D.S. По 1 порошку на ночь.

В случае если в аптеке имеется крупнокристаллический порошок ацетилсалициловой кислоты, его растирают в ступке, дозируют и капсулы по 300 мг.

2. Порошок натрия гидрокарбоната и активированного угля

o Natrii Hydrocarbonati — 0,3

o Carbonis activati — 0,06

o M.D.S. № 6: По 1 порошку после еды.

Два компонента должны быть тщательно перемешаны до однородного черного цвета. Рассчитывают навески на 8 порошков.

Примечание. За рубежом в аптеках рекомендуется и изготавливать несколько большее количество препарата с учетом потерь на изготовление и фасование.

480 мг активированного угля растирают в ступке. Из навески 2,4 г натрия гидрокарбоната в ступку добавляют приблизительно равное углю количество натрия гидрокарбоната, тщательно перемешивают. Затем добавляют оставшуюся часть натрия гидрокарбоната и тщательно перемешивают. Дозируют в капсулы по 360 мг порошка в каждый из 6 пакетов. Капсулы укладывают в пакеты. Наклеивают этикетки.

3. Порошок парацетамола и кофенна

- ◊ *Paracetamoli* — 0,24
- ◊ *Coffeini* — 0,06
- ◊ D.t.d. № 10
- ◊ D.S. По 1 порошку при сильной боли.

В ступку помещают 0,6 г кофенна основания и по частям 2,4 г парацетамола. Перемешивают. Можно добавить одну каплю спиртового раствора пищевого красителя для придания цвета.

4. Шипучий порошок ацетилсалициловой кислоты для приготовления раствора

- ◊ *Aspirini* — 0,3
- ◊ *Acidi Citrici* — 0,03
- ◊ *Calcii Carbonatis* — 0,09
- ◊ D.t.d. № 12
- ◊ D.S. Растворить в воде и принять в случае необходимости.

Растирают лимонную кислоту, добавляют кальция карбонат, ацетилсалициловую кислоту, перемешивают. Возможно корректирование вкуса растертой таблеткой настольного подсластителя и порошковым ароматизатором лимона. В связи с тем, что лимонная кислота обладает гигроскопичными свойствами, порошки упаковывают в двухслойные пакеты (из ламинированной бумаги) путем пропайки швов утюгом или паяльником. Возможна фасовка в капсулы из парафинированной бумаги. Упаковывают в пакет.

5. Порошок Кодеина фосфата* 10 мг

- ◊ *Codeini Phosphatis* — 0,010
- ◊ *Lactosi* q.s. ad 0,2
- ◊ D.t.d. № 10
- ◊ D.S. По 1 порошку на ночь.

Кодеина фосфат* является сильнодействующим веществом. Необходимо добиться однородного перемешивания и точного дозирования. Взвешивают навески Кодеина фосфата* и лактозы. В ступку помещают небольшое количество лактозы и навеску Кодеина фосфата*. Тщательно перемешивают. По частям добавляют оставшуюся лактозу.

Перемешивают. Дозируют в капсулы из парафинированной бумаги. Упаковывают в конверт.

6. Порошок скополамина гидробромида¹ 0,4 мг

Примечание. Скополамина гидробромид¹ относится к веществам списка А.

- ◊ *Scopolamini Hydrobromidi* — 0,0004
- ◊ *Lactosi* q.s. ad 0,2
- ◊ D.i.d. № 15
- ◊ S.: По 1 порошку в день.

Навеска скополамина гидробромида¹ 6 мг. Следует использовать тритурацию:

- а) 100 мг скополамина гидробромида¹ смешивают с 900 мг лактозы, получая десятичную тритурацию (смесь 1);
- б) 100 мг смеси 1 смешивают с 900 мг лактозы, получая сотенную тритурацию (смесь 2);
- в) 600 мг смеси 2 смешивают с 2,4 г лактозы. Фасуют в капсулы по 0,2 г. Оформляют предупредительные надписи и этикетку.

7. Порошок, содержащий креозот¹

- ◊ *Creosoti* 0,03 ml
- ◊ *Lactosi* — q.s. satis
- ◊ D.i.d. № 6.
- ◊ S.: По одному порошку в день.

Примечание. Креозот¹ применяется для лечения туберкулеза. Согласно последним исследованиям креозот¹ считается потенциальным канцерогеном. В связи с этим с 2003 г. в странах ЕС запрещено непатентованное использование креозота¹.

Креозот¹ является жидкостью. Врач хочет, чтобы он был назначен в виде дозированного порошка. Не указывает массу лактозы, так как не знает соотношения, при котором смесь становится сыпучей.

Расчет навески креозота¹ проводят на восемь порошков. В микропипетку набирают 0,24 мл креозота¹ и переводят в ступку, где содержится небольшое количество лактозы. Перемешивают, добавляют лактозу до получения сыпучей массы. Выгружают смесь на вощеную бумагу, взвешивают. Делят полученное значение на 8, вычисляя массу отдельной навески. Фасуют в капсулы из вощеной бумаги. Упаковывают в конверты.

8. Порошок борной кислоты, содержащей 1% по весу йода

- ◊ *Acidi Borici* — 4,0
- ◊ *Sol. Iodi* 10% — 0,4 ml
- ◊ S.: Наносить на пораженные участки.

Технология: спиртовой раствор йода смешивают с борной кислотой. Спирт испаряется. Фасуют в герметичную емкость.

9. Слабительное

- ◊ *Natrii Hydrocarbonatis* — 0,6
- ◊ *Pulv. Rhei fatina* — 0.18
- ◊ *Olei Menthae Piperitae* — 0.03 ml
- ◊ *Fiat Pulvis:*
- ◊ *D.t.d. № 9*
- ◊ *S.:* При необходимости принимать ежедневно, 1 порошок на 1 стакан воды после еды.

В ступке измельчают натрия гидрокарбонат, перемешивают с порошком ревеня, добавляют несколько капель мятного масла.

10. Присыпка для снятия зуда на коже

- ◊ *Zinci Oxidi* — 2,0
- ◊ *Calamini* — 1.2 ml
- ◊ *Amyli ad* 32.0
- ◊ *Fiat pulvis.*
- ◊ *Signa:* Присыпка. Применять 3 раза в день.

Присыпки должны иметь минимально возможный размер частиц. В ступке измельчают цинка оксид, крахмал, добавляют Каламин лосьон [*Ben Shimon Floris Ltd. (Израиль)*], перемешивают до испарения спирта. Фасуют в герметичные емкости.

11. Присыпка

- ◊ *Acidi Salicylici* — 0,05
- ◊ *Acidi Benzoici* — 0,06
- ◊ *Camphori* — 0,01
- ◊ *Mentholi* — 0,02
- ◊ *Phenoli* — 0.01
- ◊ *Amyli* — 10,0
- ◊ *M.D. Signa:* посыпать между пальцами.

Технология: камфора, ментол и фенол при смешивании образуют эвтектическую смесь (жидкость). Крахмал позволяет получать порошок. Упаковка в герметичные пакеты.

12. Присыпка

- ◊ *Acidi Benzoici* — 1,0
- ◊ *Zinci Oxidy* — 10,0
- ◊ *M.D.S. Присыпка.*

Это объемный порошок. Для однородного смешивания рекомендуется растереть бензойную кислоту с несколькими каплями спиртового раствора красителя, а затем перемешать с цинка оксидом.

13. Газированное питье

- ◊ *Natrii Potassium tartaratis* — 7,5
- ◊ *Natrii Hydrocarbonati* — 7,5
- ◊ *Acidi Tartarici* — 25,0
- ◊ **Signa:** Растворите порошок (I) на стакан воды, а затем добавьте порошок (II), перемешайте и принимайте при обезвоживании.

Натрия гидрокарбонат реагирует с винной кислотой и выделяет углекислоту.

В ступке смешивают натрия калия тартрат и натрия гидрокарбонат, фасуют в пакет № 1. В пакет № 2 фасуют соду. На каждый пакет наклеивают этикетку.

14. Порошок Грегори

- ◊ *Magnesii subcarbonas ponderosus* — 3,25
- ◊ *Magnesii subcarbonas levis* — 3,25
- ◊ *Pulv. Rhei palmati* — 2,5
- ◊ *Sacchari* — 1,0
- ◊ **Mix. S:** 1 чайную ложку порошка на 1 стакан воды на ночь.

Объемный порошок. В ступке тщательно измельчают порошок ревеня, затем добавляют остальные ингредиенты.

15. Порошок жаропонижающий (DAВ 2018)

- ◊ *Aspirini* 0,3
- ◊ *Paracetamoli* 0,15
- ◊ *Caffeini* 0,05

Рассчитанные количества ацетилсалициловой кислоты (Аспирин^а), парацетамола, кофеина смешивают в ступке в порядке возрастания. Дозируют, фасуют в вошеную бумагу. Упаковывают.

16. Слабительное средство, назначаемое для лечения длительных запоров (DAВ 2018)

- ◊ *Natrii chloridi* 0,3507
- ◊ *Natrii bicarbonati* 0,1785
- ◊ *Kalii chloridi* 0,0466
- ◊ *Macrogoli* (ПЭГ 3350) 13,125

Порошок для приема внутрь. Порошок NF для перорального раствора представляет собой осмотический агент, который удерживает воду со стулом и используется для лечения запоров. Он поставляется в порошкообразной форме для перорального применения после растворения в воде, соке, соде, кофе или чае.

17. Порошок для лечения высокого кровяного давления, ряда видов нерегулярных сердечных сокращений и антихолинергическое средство

Расчетные навески измельченных таблеток пропранолола (Пропранолола гидрохлорида*) 40 мг смешивают с скополамином гидробромидом* 0,5 мг тритурация (1:100) (DAВ 2018).

18. Антацидный порошок магния трисиликата* для перорального применения (ВР). Трисиликат магния* 250 мг, мел 250 мг, тяжелый магния карбонат 250 мг, натрий двууглекислый (бикарбонат) 250 мг

- ◊ *Magnesii trisilicati* 0,25
- ◊ *Magnesii carbonatis* 0,25
- ◊ *Calcii carbonatis* 0,25
- ◊ *Natrii bicarbonati* 0,25

Расчетные навески порошков смешивают в ступке. Просеивают через сито 0,25 мм и упаковывают в стеклянную банку янтарного цвета или пластиковую тару с завинчивающейся крышкой. Использование: одна чайная ложка на полстакана воды для облегчения симптомов расстройства желудка, изжоги и диспепсии.

19. Порошки для присыпки (DAВ 2012)

- ◊ *Talci* 0,25
- ◊ *Magnesii oxidi* 0,25
- ◊ *Cinci oxidi* 0,25

В ступке тщательно смешивают порошки. Просеивают через сито 0,1 мм. Стерилизуют при температуре 180 °С в течение 2 ч. Фасуют в банку из оранжевого стекла или односторовые пакеты зип-лок.

Контрольные задачи

Предложите технологию изготовления и заполните ППК на представленные ниже составы некоторых сложных порошков из сборника часто повторяющихся прописей (Приказ Минздрава СССР № 223 от 12.08.1991 г. «Об утверждении сборника унифицированных лекарственных прописей»).

1. Сложный лакричный порошок (*Pulvis Glycyrrhizae compositus*)

Rp.: Rad. Glycyrrhizae

Fol. Sennae aa 20,0

Fr. Foeniculi

Sulfuris praecip. aa 10,0

Sacchari 40,0

M.D.S. Слабительное.

2. Карловарская соль искусственная (*Sal carolinum factitium*)
Rp.: Natrii sulfatis 44,0
Natrii hydrocarbonatis 36,0
Natrii chloridi 18,0
Kalii sulfatis 2,0
M.D.S. Слабительное.
3. Щелочно-солевое полоскание (*Gargarisma alcalina*)
Rp.: Natrii chloridi 5,0
Natrii hydrocarbonatis 10,0
Natrii tetraboratis 15,0
M.D.S. Антисептическое.
4. Присыпка (*Galmaninum*)
Rp.: Ac. Salicilici 2,0
Zinci oxydi 10,0
Talcii
Amyli aa 44,0
M. f. pulv.
D.S. Присыпка.
5. Детская присыпка (*Aspersio puerilis*)
Rp.: Zinci oxydi 1,0
Talcii 8,0
Amyli 1,0
M.f.pulv.
D.S. Присыпка.
6. Порошки Серейского I, II, III
Rp.: Phenobarbitali 0,05; 0,1; 0,2
Bromisovalii 0,2; 0,2; 0,3
Coffeini-natrii benzoatis 0,015; 0,015; 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,03; 0,03; 0,04
Calcii gluconatis 0,5; 0,2; 0,2
S.: По 1 порошку 2–3 раза в день.
Действие и показания: как противосудорожное для лечения больных эпилепсией.
7. Боткина порошок
Rp.: Natrii hydrocarbonatis 6,5
Natrii sulfatis 2,0
Acidi tartarici 6,0.
S.: По 1 чайной ложке на 1/2 стакана воды. Слабительное.

8. Порошок листьев наперстянки"

Rp.: Pulv. fol. Digitalis 0,05

Sacchari 0,2

M. f. pulv.

D.S. По 1 порошку 3—4 раза в день.

Действие и показания: сердечная недостаточность, наджелудочковые тахикардии.

9. Порошки с Димедролом*, аскорбиновой кислотой и Глюкозой* (кальция глюконатом)

Rp.: Dimedroli 0,005; 0,01; 0,015; 0,03

Ac. ascorbinici 0,05; 0,1; 0,1; 0,15

Glucosi 0,2; 0,5; 0,3; 0,5 (seu Calcii gluconatis)

S.: По 1 порошку 3 раза в день детям до 1 года Димедрол* выписывается по 0,005 г, аскорбиновая кислота — по 0,05 г.

Действие и показания: как антигистаминное средство при различных аллергических заболеваниях.

Второй и третий варианты прописи выписываются детям от 1 года до 6 лет, четвертый вариант — детям 6—12 лет.

10. Порошки с кодеином, Димедролом*, ацетилсалициловой кислотой, аскорбиновой кислотой, Рутинум* и кальция лактатом

Rp.: Codeini 0,015

Dimedroli 0,02

Ac. acetylsalicylici 0,5

Ac. ascorbinici 0,3

Rutini 0,02

Calcii lactatis 0,1

S.: По 1 порошку 3 раза в день.

Действие и показания: при острых респираторно-вирусных инфекциях.

11. Порошки с фенобарбиталом, экстрактом белладонны (Красавки экстракт*), Анестезином*, висмута субнитратом, кальция карбонатом, магния оксидом и натрия гидрокарбонатом

Rp.: Phenobarbitali

Extr. Belladonnae ana 0,015

Anaesthesini

Calcii carbonatis

Magnesii oxydi ana 0,3

Bismuthi subnitrat 0,2

Natri hydrocarbonatis 0,5

S.: По 1 порошку 3 раза в день.

Действие и показания: как спазмолитическое, местноанестезирующее, вяжущее и противокислотное средство при желудочно-кишечных заболеваниях.

12. Порошки с экстрактом корней алтея

Rp.: Extr. rad. Althaeae sicci

Sacchari ana 0,5

S.: По 1 порошку 3–4 раза в день.

Действие и показания: как отхаркивающее и противовоспалительное средство при заболеваниях дыхательных путей.

13. Порошки с экстрактом термопсиса, натрия гидрокарбонатом и терпингидратом

Rp.: Extr. Thermopsidis 0,01

Natrii hydrocarbonatis

Terpini hydrati ana 0,25

S.: По 1 порошку 3 раза в день.

Действие и показания: как отхаркивающее средство при заболеваниях верхних дыхательных путей.

14. Порошок Левомецетина^{*}, Гексаметилентетрамина^{*}, талька и цинка оксида

Rp.: Levomycetini

Hexamethylenetetramini ana 2,0

Talci

Zinci oxydi ana 20,0

D.S. Присыпка.

Действие и показания: как антибактериальное, антисептическое, подсушивающее средство.

15. Порошок серы, Стрептоцида^{*}, талька и цинка оксида

Rp.: Sulfuris praecipitatis

Streptocidi ana 2,0

Zinci oxydi

Talci ana 10,0.

D.S. Присыпка.

Действие и показания: как антисептическое, подсушивающее средство.

16. Порошки с аскорбиновой кислотой и Глюкозой^{*}

Rp.: Ac. ascorbinici 0,05; 0,1; 0,15

Glucosi 0,2; 0,2; 0,2.

S.: По 1 порошку 3 раза в день взрослым и детям.

Действие и показания: гипо- и авитаминоз С.

17. Порошки с тиамина бромидом^а, рибофлавином и Глюкозой^а

Rp.: Thiamini bromidi

Riboflavini ana 0,005

Glucosi 0,3

S.: По 1 порошку 3 раза в день.

Действие и показания: гипо- и авитаминоз В₁ и В₂.

18. Порошки поливитаминные (С, В₁, В₂)

Rp.: Ac. ascorbinici 0,05

Riboflavini

Thiamini bromidi ana 0,001

Glucosi 0,2.

S.: По 1 порошку 3 раза в день детям до 1 года.

Действие и показания: поливитаминное средство.

Тесты к главе 9

Выберите правильные ответы.

1. Красящими свойствами обладает:
 - a) этакридина лактат;
 - b) сера;
 - c) тимол;
 - d) магния оксид.
2. Пахучее лекарственное вещество:
 - a) тимол;
 - b) рибофлавин;
 - c) фолиевая кислота;
 - d) Метиленовый синий^а.
3. Красящими свойствами, связанными с высокой сорбционной способностью, обладает:
 - a) фолиевая кислота;
 - b) калия перманганат;
 - c) Термопенс экстракт сухой^а;
 - d) сера.
4. Красящими свойствами, связанными с высокой сорбционной способностью, обладает:
 - a) меди сульфат;
 - b) рибофлавин;
 - c) сера;
 - d) висмута субгаллат (Дерматол^а).

5. В соответствии с требованиями статьи ГФ «Порошки» размер частиц, если нет других указаний, должен быть:
 - а) более 0,16 мм;
 - б) не более 0,01 мм;
 - с) не более 0,16 мм;
 - д) 1–50 мкм.
6. Способ, при котором вещества в прописи выписаны в количестве на одну дозу с указанием числа доз, называется:
 - а) экстенпоральным;
 - б) разделительным;
 - с) недозированным;
 - д) распределительным.
7. При разделительном способе выписывания дозированных ЛФ масса вещества на одну дозу:
 - а) рассчитывается путем деления выписанной массы на число доз;
 - б) рассчитывается путем умножения выписанной массы на число доз;
 - с) рассчитывается путем деления выписанной массы на число приемов;
 - д) указана в рецепте.
8. Способ, при котором вещества в прописи выписаны в количестве на все дозы с указанием, на сколько доз их следует разделить, называется:
 - а) дозированным;
 - б) распределительным;
 - с) разделительным;
 - д) недозированным.
9. Относительная потеря вещества при измельчении в ступке:
 - а) является постоянной величиной и не зависит от массы измельчаемого вещества;
 - б) прямо пропорциональна массе измельчаемого вещества;
 - с) обратно пропорциональна величине абсолютной потери вещества;
 - д) обратно пропорциональна массе измельчаемого вещества.
10. Первыми при изготовлении порошковой массы измельчают лекарственные вещества:
 - а) трудноизмельчаемые;
 - б) выписанные в меньшей массе;
 - с) красящие;
 - д) имеющие малое значение насыпной массы.

11. Измельчение и смешивание порошков начинают, затирая поры ступки веществом:
 - a) аморфным;
 - b) индифферентным;
 - c) с малой насыпной массой;
 - d) мелкокристаллическим.
12. Легко распыляется при диспергировании:
 - a) цинка сульфат;
 - b) магния сульфат;
 - c) магния оксид;
 - d) тимол.
13. Высокодисперсным легко распыляющимся веществом является:
 - a) Анильгин*;
 - b) магния сульфат;
 - c) Папаверина гидрохлорид*;
 - d) магния карбонат.
14. Тритurations используют, если в рецепте выписано ядовитого или сильнодействующего вещества:
 - a) 0,05 г и менее на одну дозу;
 - b) 0,5 г и менее на одну дозу;
 - c) 30,5 г и менее на все дозы;
 - d) 0,05 г и менее на все дозы.
15. Использование тритurations при изготовлении порошков с ядовитыми и сильнодействующими веществами, выписанными в количестве 0,05 г и менее на все дозы, позволяет:
 - a) увеличить точность дозирования;
 - b) повысить фармакологическую активность;
 - c) повысить срок годности;
 - d) уменьшить гигроскопичность.
16. В качестве наполнителя при изготовлении тритurations используют:
 - a) лактозу;
 - b) крахмально-сахарную смесь;
 - c) Глюкозу*;
 - d) сахарозу.
17. Тритurations в аптеках изготавливает провизор-технолог на срок до:
 - a) 2 мес;
 - b) 1 мес;
 - c) 20 сут;
 - d) 15 сут.

18. Качественный и количественный анализ тритураций проводит провизор-аналитик сразу после изготовления и с интервалом в _____ сут:
- a) 7;
 - b) 10;
 - c) 15;
 - d) 5.
19. При изготовлении 10 порошков по прописи, в которой выписан скополамина гидробромид^{*} распределительным способом в дозе 0,0003, следует взять тритурации (г):
- a) 1:10 — 0,3;
 - b) 1:10 — 0,003;
 - c) 1:10 — 0,03;
 - d) 1:100 — 0,3.
20. При изготовлении 10 порошков по прописи, в которой выписан этилморфина гидрохлорид разделительным способом в количестве 0,04, следует взять тритурации (г):
- a) 1:10 — 0,4;
 - b) 1:10 — 0,04;
 - c) 1:100 — 0,4;
 - d) 1:100 — 0,04.
21. При изготовлении 10 порошков по прописи, в которой выписан платифиллин (Платифиллина гидротартрат^{*}) распределительным способом в дозе 0,002, следует взять тритурации (г):
- a) 1:100 — 0,02;
 - b) 1:10 — 0,2;
 - c) 1:10 — 0,02;
 - d) 1:100 — 0,2.
22. При изготовлении 10 порошков по прописи, в которой вещества выписаны распределительным способом в дозах Атропина сульфата^{*} 0,0003 и сахара 0,25, сахара на все дозы следует взять (г):
- a) 2,20;
 - b) 2,45;
 - c) 2,30;
 - d) 2,50.
23. При изготовлении 10 порошков по прописи, в которой выписан стрихнина нитрат^{*} разделительным способом в количестве 0,005, следует взять тритурации (г):
- a) 1:10 — 0,5;
 - b) 1:10 — 0,05;

- с) 1:100 — 0,05;
 - д) 1:100 — 0,5.
24. При изготовлении 10 порошков по прописи, в которой вещества выписаны распределительным способом в дозах Атропина сульфата* 0,0003 и Анальгина* 0,4, масса развески составит (г):
- а) 0,40;
 - б) 0,37;
 - с) 0,43;
 - д) 0,403.
25. При изготовлении 10 порошков по прописи, в которой вещества выписаны распределительным способом в дозах этилморфина гидрохлорида 0,003 и сахара 0,2, масса развески составит (г):
- а) 0,2;
 - б) 0,5;
 - с) 0,3;
 - д) 0,23.
26. При изготовлении 10 порошков по прописи, в которой вещества выписаны распределительным способом в дозах Платифиллина гидротартрата* 0,003 и сахара 0,2, сахара на все дозы следует взять (г):
- а) 2,3;
 - б) 1,5;
 - с) 1,07;
 - д) 1,7.
27. Выписанный в прописи рецепта экстракт белладонны соответствует:
- а) густому экстракту;
 - б) раствору густого экстракта;
 - с) жидкому экстракту;
 - д) сухому экстракту.
28. При изготовлении 10 доз порошков по прописи, в которой выписано 0,015 экстракта белладонны распределительным способом, сухого экстракта взвесили (г):
- а) 0,15;
 - б) 0,03;
 - с) 0,30;
 - д) 0,015.
29. При изготовлении порошков по прописи, в которой выписано 0,24 экстракта белладонны разделительным способом на 12 доз, сухого экстракта взвесили (г):
- а) 2,88;
 - б) 0,48;

- с) 0,24;
 - д) 0,12.
30. При изготовлении порошка по прописи, содержащей Красавки экстракта* 0,025 на одну дозу, сухого экстракта на 10 доз следует взять (г):
- а) 0,75;
 - б) 0,05;
 - с) 0,50;
 - д) 0,25.
31. При изготовлении порошков по прописи, содержащей Красавки экстракт* 0,03 и выписанных числом 12, необходимо взять на все дозы (г):
- а) сухого экстракта 0,72;
 - б) сухого экстракта 0,36;
 - с) раствора густого экстракта 0,36;
 - д) густого экстракта 0,03.
32. При изготовлении порошков по прописи, содержащей Красавки экстракт* 0,02 и выписанных числом 10, необходимо взять на все дозы (г):
- а) сухого экстракта 0,2;
 - б) сухого экстракта 0,4;
 - с) сухого экстракта 0,3;
 - д) густого экстракта 0,4.
33. При изготовлении 10 доз порошков с использованием сухого экстракта по прописи, содержащей экстракта белладонны 0,15 и фенилсалицилата 3,0 на все дозы, развеска порошка составила (г):
- а) 0,30;
 - б) 0,32;
 - с) 0,33;
 - д) 0,31.
34. Недозированные порошки с йодом упаковывают в:
- а) вошенные капсулы;
 - б) пергаментные капсулы;
 - с) простые капсулы;
 - д) флаконы стеклянные.
35. Дозированные порошки с тимолом упаковывают в:
- а) пергаментные капсулы;
 - б) вошенные капсулы;
 - с) простые капсулы;
 - д) флаконы стеклянные.

36. Вещества с красящими свойствами вводят в состав порошков:
- а) между слоями веществ с незначительной сорбцией и некрасящих;
 - б) последними;
 - в) первыми;
 - г) в порядке прописывания в рецепте.
37. Красящие вещества вводят в состав порошка:
- а) используя принцип рекристаллизации на частицах другого вещества;
 - б) способом «трехслойности», помещая между слоями некрасящих веществ;
 - в) измельчая в присутствии 90% этанола 1:1;
 - г) добавляют в последнюю очередь для уменьшения потерь вещества.
38. Информация о прописях порошков для новорожденных и детей до 1 года, которые могут быть изготовлены в аптеке в качестве внутриаптечной заготовки, представлена в приказе №:
- а) 1175н;
 - б) 305;
 - в) 308;
 - г) 214.
39. В аптеках изготавливают раствор Красавки экстракта густого*, смешивая 1 часть густого экстракта с:
- а) 10 частями водно-глицериновой смеси;
 - б) 10 частями спирто-глицериновой смеси;
 - в) 1 частью спирто-водно-глицериновой смеси;
 - г) 1 частью водно-глицериновой смеси.
40. В асептических условиях изготавливают порошки:
- а) для новорожденных;
 - б) с наркотическими веществами;
 - в) с полуфабрикатами;
 - г) с красящими веществами.
41. В асептических условиях изготавливают порошки с:
- а) антибиотиками;
 - б) полуфабрикатами;
 - в) ядовитыми и сильнодействующими веществами;
 - г) экстрактами.
42. При изготовлении порошков по прописи, в которой выписан эритромицин 500 000 ЕД на все дозы, его взвешают (1 млн ЕД эритромицина соответствует 1,110 г):

- a) 0.45;
 - b) 0.56;
 - c) 0.03;
 - d) 1.11.
43. При изготовлении порошков по прописи, в которой выписан Стрептомицина сульфат* 200 000 ЕД на все дозы, его взвешают (1 млн ЕД Стрептомицина сульфата* соответствует 1.24 г):
- a) 0.25;
 - b) 0.12;
 - c) 0.01;
 - d) 0.62.
44. При изготовлении порошков по прописи, в которой выписан тетрациклин (Тетрациклина гидрохлорид*) 400 000 ЕД, его взвешают (1 млн ЕД Тетрациклина гидрохлорида* соответствует 1.0 г):
- a) 0.04;
 - b) 2.5;
 - c) 4.0;
 - d) 0.4.
45. При изготовлении порошков по прописи, в которой выписан ампициллин 500 000 ЕД, его взвешают (1 млн ЕД ампициллина соответствует 0.58 г):
- a) 0.86;
 - b) 0.58;
 - c) 0.29;
 - d) 1.16.
46. В дозированные капсулы упаковываются порошки с веществами:
- a) пахучими;
 - b) гигроскопичными;
 - c) летучими;
 - d) только трудноизмельчаемыми.
47. Препарат, содержащий в составе лекарственное вещество, находящееся на ПКУ, для отпуска дополнительно снабжают:
- a) сигнатурой;
 - b) основной этикеткой «Наружное»;
 - c) ППК;
 - d) основной этикеткой «Внутреннее».
48. Минимально и максимально допустимые значения массы порошка по прописи
Rp.: Anaesthesini 0.1

Barbitali 0,1
Sacchari 0,2
Misce fiat pulvis
D.T.D. № 10

S. по одному порошку 2 раза в день.

Примечание. Допустимые отклонения массы порошка от 0,31 г до 1,0 г составляют $\pm 5\%$.

составляют:

- a) 0,38 — 0,42;
- b) 0,40 — 0,60;
- c) 0,47 — 0,52;
- d) 0,49 — 0,51.

49. Максимальная загрузка каждого номера ступки не должна превышать _____ части ее объема:
- a) 1/10;
 - b) 1/5;
 - c) 1/3;
 - d) 1/20.
50. В процессе изготовления порошков при измельчении 2,0 г камфоры следует добавить Этиловый спирт* в количестве _____ капель:
- a) 20;
 - b) 10;
 - c) 5;
 - d) нескольких.
51. Красящим веществом, которое вводят между слоями неокрашающих веществ при изготовлении сложных порошков, является:
- a) сера очищенная;
 - b) рибофлавин;
 - c) танин;
 - d) Анальгин*.
52. Изготовление ЛФ «порошки» регламентируется:
- a) частной статьей ГФ;
 - b) временной ФС;
 - c) общей статьей ГФ;
 - d) ФСП.
53. При изготовлении порошков измельчают в присутствии вспомогательной жидкости:
- a) ментол;
 - b) цинка оксид;

- с) рибофлавин;
 - д) бензойную кислоту.
54. Степень сыпучести порошка согласно ГФ-13 характеризуется следующими критериями:
- а) сыпучесть, угол естественного откоса, насыпной объем;
 - б) сыпучесть, влажность, размер частиц;
 - с) насыпной объем, угол покоя, влажность;
 - д) насыпной объем, угол покоя, размер частиц.
55. Внешним проявлением физико-химической несовместимости ингредиентов лекарственного препарата является:
- а) увлажнение порошковой массы;
 - б) изменение цвета;
 - с) выделение газа;
 - д) образование осадка.
56. Внешним проявлением химической несовместимости ингредиентов лекарственного препарата является:
- а) расслоение эмульсии;
 - б) изменение цвета;
 - с) несмешиваемость ингредиентов;
 - д) образование эвтектики.
57. В присутствии вспомогательных жидкостей рекомендуется измельчать _____ фармацевтические субстанции:
- а) красящие;
 - б) трудноизмельчаемые;
 - с) пахучие, летучие;
 - д) ядовитые, сильнодействующие.
58. Рибофлавин относится к группе лекарственных веществ:
- а) ядовитые;
 - б) красящие;
 - с) трудноизмельчаемые;
 - д) общего списка.
59. При изготовлении 10 порошков по прописи, в которой вещества выписаны распределительным способом в дозах Атропина сульфата* 0,0003 и сахара 0,25, сахара на все дозы следует взять (тритурация 1:100):
- а) 2,45 г;
 - б) 2,20 г;
 - с) 2,30 г;
 - д) 2,5 г.

60. Качество порошковой массы перед развеской на дозы:
- а) проверяют выборочно;
 - б) проверяют методом микроскопии;
 - с) проверяют визуально на расстоянии 25 см;
 - д) не проверяют.
61. На всех банках или штангласах, в которых хранятся ЛС, указываются:
- а) наименование ЛС, дата заполнения штангласа ЛС, дата окончания срока годности (годен до ____), подпись лица, заполнившего штанглас;
 - б) наименование ЛС, дата окончания срока годности (годен до ____), подпись лица, заполнившего штанглас;
 - с) наименование ЛС, подпись лица, заполнившего штанглас;
 - д) дата заполнения штангласа ЛС, дата окончания срока годности (годен до ____), подпись лица, заполнившего штанглас.
62. Таблица потерь лекарственных веществ в технологии порошков предназначена для решения вопроса о:
- а) расчете норм отклонения;
 - б) выборе последовательности смешивания;
 - с) выборе вещества, истирающегося первым;
 - д) выборе номера ступки.
63. При изготовлении порошков из трудноизмельчаемых веществ используют следующий прием:
- а) измельчают совместно с твердым веществом;
 - б) увеличивают время измельчения;
 - с) измельчают в присутствии Этилового спирта* или эфира;
 - д) измельчают небольшими частями.
64. При выборе размера ступки для измельчения и смешивания порошков учитывают:
- а) кристаллическую структуру порошков;
 - б) цвет порошков;
 - с) суммарную массу лекарственных веществ;
 - д) относительную плотность порошков.
65. При изготовлении растворов по массе дозируют:
- а) этанол;
 - б) концентрированный раствор;
 - с) вязкий растворитель;
 - д) сахарный сироп.

66. Заканчивают измельчение и смешивание порошков, добавляя вещества:
- а) трудноизмельчаемые;
 - б) с малыми значениями относительной потери при диспергировании;
 - в) с малой насыпной массой;
 - г) аморфные.
67. Порошки упаковывают в пергаментные капсулы, если они содержат вещества:
- а) летучие и пахучие;
 - б) ядовитые и наркотические;
 - в) сильнодействующие и ядовитые;
 - г) гигроскопичные.
68. При распределительном способе выписывания дозированных ЛФ масса вещества на одну дозу:
- а) является частным от деления выписанной массы на число доз;
 - б) указана в прописи;
 - в) является частным от деления выписанной массы на ВРД вещества;
 - г) является результатом умножения выписанной в рецепте дозы на число доз.
69. Измельчение и смешивание порошков начинают, затирая поры ступки веществом:
- а) относительно более индифферентным;
 - б) аморфным;
 - в) жирным;
 - г) мелкокристаллическим.
70. При изготовлении порошков в первую очередь измельчают лекарственные вещества:
- а) выписанные в меньшей массе;
 - б) имеющие малое значение насыпной массы;
 - в) красящие;
 - г) трудноизмельчаемые.
71. При изготовлении сложных порошков красящие вещества измельчают:
- а) в первую очередь;
 - б) со спиртом;
 - в) со спирто-водно-глицериновой смесью;
 - г) между слоями неокрашенных веществ.

72. Специфическим показателем качества порошков является:
- a) размер частиц;
 - b) однородность;
 - c) отсутствие механических включений;
 - d) сыпучесть.
73. К трудноизмельчаемым лекарственным веществам относится:
- a) ментол;
 - b) этакридина лактат;
 - c) магния оксид;
 - d) Анальгин^{*}.
74. Цель применения тритураций — обеспечение:
- a) наибольшей дисперсности порошка;
 - b) высокой биодоступности порошка;
 - c) максимальной сыпучести порошка;
 - d) точности дозирования лекарственного вещества.
75. Для изготовления 10,0 тритурации 1:100 Атропина сульфата^{*} следует взять (г):
- a) 0,1;
 - b) 0,01;
 - c) 1,0;
 - d) 1.
76. Порошок должен обладать:
- a) пластичностью;
 - b) сыпучестью;
 - c) прозрачностью;
 - d) цветностью.
77. Высокой гигроскопичностью, которую учитывают при изготовлении любых ЛФ, обладает:
- a) магния оксид;
 - b) кальция хлорид;
 - c) калия перманганат;
 - d) терпингидрат.
78. К труднопорошкующему веществу, измельчаемому в присутствии вспомогательной летучей жидкости, относится:
- a) Дибазол^{*};
 - b) Анальгин^{*};
 - c) тимол;
 - d) папаверин.

79. К пахучим ЛС относится:
- а) этакридина лактат;
 - б) Анестезин^а;
 - с) фенол;
 - д) Фурацилин^а.
80. Для приготовления 10,0 г тритурации Атропина сульфата^а в соотношении 1:100 следует взять Атропина сульфата^а:
- а) 0,1;
 - б) 1,0;
 - с) 0,001;
 - д) 0,01.
81. Для полбора ступки необходимо определить:
- а) массу одной дозы;
 - б) лечебную РД;
 - с) массу лекарственного вещества на все дозы;
 - д) массу общую порошка.
82. Если для изготовления сложных порошков по рецепту требуется платифиллин общей массой 0,03 г, следует:
- а) использовать тритурацию 1:10;
 - б) использовать тритурацию 1:100;
 - с) взвесить на аналитических весах;
 - д) приготовить порошки в виде внутринапечной заготовки.
83. Показателем качества порошков, который контролирует ассистент, является:
- а) насыпная плотность;
 - б) однородность;
 - с) отклонение в массе;
 - д) растворимость.
84. К красящим лекарственным веществам относится:
- а) Ксероформ^а;
 - б) этакридина лактат;
 - с) Дерматол^а;
 - д) серебра протенинат (Протаргол^а).
85. При изготовлении порошков с пылящими веществами:
- а) для выбора ступки массу пылящего вещества условно увеличивают в 2 раза;
 - б) пылящим веществом не затирают поры ступки;
 - с) пылящее вещество измельчают в отдельной ступке с летучей жидкостью во избежание распыления;
 - д) порошки готовят на отдельном рабочем месте.

86. Правило технологии порошков с антибиотиками:
- а) термолабильные ингредиенты предварительно стерилизуют;
 - б) порошки упаковывают в вошенные капсулы;
 - в) соблюдение асептических условий;
 - г) изготовленные порошки стерилизуют горячим воздухом.
87. Оптимальным наполнителем для тритураций является:
- а) Глюкоза*;
 - б) сахароза;
 - в) лактоза;
 - г) крахмал.
88. Предупредительной надписью «Обращаться с осторожностью» оформляется ЛФ, содержащая:
- а) Атропина сульфат*;
 - б) Анальгин*;
 - в) Резорцин*;
 - г) Новокаин*.
89. На этикетке для оформления лекарственных препаратов, изготовленных для населения, должно быть указано следующее:
- а) время стерилизации;
 - б) отделение стационара;
 - в) номер лицензии на фармацевтическую деятельность;
 - г) дата изготовления лекарственного препарата.
90. Лицевая сторона ППК оформляется:
- а) до изготовления лекарственного препарата;
 - б) после изготовления лекарственного препарата по памяти с перечислением ингредиентов в технологической последовательности;
 - в) с перечислением ингредиентов в произвольной форме;
 - г) с перечислением ингредиентов в соответствии с рецептурной прописью.
91. Особенность оформления рецепта, если врач умышленно превысил высшие дозы лекарственного вещества, в следующем:
- а) завышенная доза написана прописью и поставлен восклицательный знак;
 - б) лекарственное вещество подчеркнуто красной чертой;
 - в) имеется подпись главного врача, заверенная круглой печатью учреждения;
 - г) имеется надпись «Nota bene!».

92. На этапе фармацевтической экспертизы рецепта на порошки для наружного применения проверяют:
- a) совместимость ингредиентов;
 - b) растворимость ингредиентов;
 - c) дозы лекарственных веществ;
 - d) отклонение в массе порошков.
93. Красящие свойства ингредиентов при изготовлении порошков влияют на:
- a) продолжительность измельчения и смешивания;
 - b) очередность добавления в порошковую смесь;
 - c) вид упаковки;
 - d) оформление этикетки.
94. На очередность добавления ингредиентов в порошках влияет:
- a) число выписанных доз;
 - b) способ выписывания порошков;
 - c) масса ингредиентов;
 - d) использование тритураций.
95. Из всех перечисленных ниже лекарственных веществ при изготовлении сложных порошков, как правило, не измельчают в ступке первым:
- a) цинка оксид;
 - b) тальк;
 - c) натрия гидрокарбонат;
 - d) ацетилсалициловую кислоту.
96. Для измельчения труднопорошкующих веществ может использоваться:
- a) Этиловый спирт*;
 - b) хлороформ;
 - c) Масло вазелиновое*;
 - d) масло подсолнечное.
97. При изготовлении порошков между двумя слоями неокрашенной смеси измельчают:
- a) меди сульфат;
 - b) Рутин*;
 - c) Дерматол*;
 - d) Метиленовый синий*.
98. При изготовлении порошков с «пылящими» веществами:
- a) выбирают ступку большего объема;
 - b) порошок смачивают водой;

- с) «пылящее» вещество измельчают между слоями «непылящей» смеси;
 - д) порошок готовят в вытяжном шкафу.
99. При изготовлении 10 доз порошков по прописи, в которой прописано 0,015 Красавки экстракта*, сухого экстракта необходимо взять _____ г:
- а) 0,15;
 - б) 0,30;
 - с) 0,03;
 - д) 0,015.
100. При изготовлении 10 доз порошков с использованием сухого экстракта по прописи: Красавки экстракта* 0,015 г и Анестезина* 0,3 г, масса одного порошка составляет:
- а) 0,33;
 - б) 0,35;
 - с) 0,32;
 - д) 0,30.
101. Для достижения большей степени дисперсности вещества измельчают, добавляя:
- а) трудно измельчаемые вещества;
 - б) пылящие вещества;
 - с) летучие жидкости;
 - д) красящие вещества.
102. Снижение температуры плавления смеси характерно для:
- а) талька с крахмалом в мазях;
 - б) вазелина с ланолином в мазях;
 - с) камфоры с ментолом в порошках;
 - д) вазелина с парафином в мазях.
103. Вещества, обладающие сорбционными, красящими свойствами, измельчают:
- а) с летучей жидкостью;
 - б) фракционным методом;
 - с) помещая между слоями неокрашенных веществ;
 - д) первыми.
104. При диспергировании вещества легко распыляются:
- а) Стрептоцид*, Анестезин*;
 - б) камфора, ментол;
 - с) Димедрол*, Дибазол*;
 - д) магния оксид, крахмал.

105. При изготовлении 10 порошков по прописи, в которой выписан скополамина гидробромид^{*} в дозе 0,0003 г, следует взять тритурации:
- a) 1:100 — 0,3 г;
 - b) 1:100 — 0,03 г;
 - c) 1:10 — 0,003 г;
 - d) 1:10 — 0,3 г.
106. Терапевтическая эффективность порошков, как правило, возрастает при:
- a) уменьшении степени измельчения;
 - b) охлаждении частиц;
 - c) уменьшении размера частиц;
 - d) укрупнении размера частиц.
107. Свойством летучести, которое учитывают при обеспечении условий хранения и изготовления лекарственных препаратов, обладает:
- a) ментол;
 - b) крахмал;
 - c) тальк;
 - d) магния оксид.
108. При изготовлении порошкообразных смесей учитывают, что к трудно измельчаемым веществам относится:
- a) Ксероформ^{*};
 - b) камфора;
 - c) цинка оксид;
 - d) Левомецетин^{*}.
109. При изготовлении 10 порошков по прописи: Атропина сульфата^{*} 0,0003 г; сахара 0,25 г, сахара на все дозы следует взять _____ г:
- a) 2,30;
 - b) 2,20;
 - c) 2,45;
 - d) 2,5.
110. Заканчивают измельчение и смешивание порошков, добавляя вещества:
- a) аморфные;
 - b) с большой насыпной массой;
 - c) имеющие малую насыпную массу (пылящие);
 - d) трудно измельчаемые.
111. Порошки с ментолом, тимолом или камфорой упаковывают в _____ капсулы:

- a) парафинированные;
 - b) вошеные;
 - c) желатиновые;
 - d) пергаментные.
112. При физическом внутриаптечном контроле порошков проверяют:
- a) растворимость;
 - b) прозрачность;
 - c) цвет;
 - d) массу отдельных доз.
113. При органолептическом внутриаптечном контроле проверяют:
- a) массу отдельных доз;
 - b) однородность смешивания порошков;
 - c) количество доз;
 - d) общую массу порошка.
114. Этикетка с зеленым сигнальным цветом используется при оформлении лекарственных препаратов для _____ применения:
- a) ингаляционного;
 - b) внутреннего;
 - c) инъекционного;
 - d) наружного.
115. При измельчении и смешивании порошков учитывают:
- a) характер кристаллической решетки;
 - b) способ прописывания;
 - c) свойства упаковочного материала;
 - d) ВРД и ВСД веществ.
116. К классификации по способу применения относят порошки:
- a) присыпки;
 - b) сложные;
 - c) простые;
 - d) недозированные.
117. При разделительном способе выписывания порошков, пилюль, суппозиториях масса вещества на одну дозу:
- a) рассчитывается путем деления выписанной массы на число доз;
 - b) указана в ГФ;
 - c) указана в рецепте;
 - d) рассчитывается путем деления выписанной массы на число приемов.
118. При осуществлении процессов измельчения и смешивания порошков учитывают:

- a) способность к десорбции;
 - b) способ выписывания массы ингредиентов и массы рецепта;
 - c) возможность межфазовых взаимодействий;
 - d) растворимость.
119. При измельчении и смешивании порошков не учитывают:
- a) насыпную массу ингредиентов;
 - b) возможности межфазовых взаимодействий;
 - c) число выписанных доз;
 - d) массу выписанных ингредиентов.
120. При осуществлении процессов диспергирования и смешивания порошков учитывают:
- a) цвет порошкообразных лекарственных веществ;
 - b) температуру плавления;
 - c) количества (в г) выписанных ингредиентов;
 - d) норму отпуска наркотических веществ.
121. При измельчении порошкообразных веществ в процессе изготовления порошков учитывают, что чрезмерное измельчение может привести к:
- a) увеличению всех видов сорбции;
 - b) растворению;
 - c) увеличению поглощения выделений кожи и ран;
 - d) возможности уменьшения количества действующих веществ.
122. Определяя массу 1 см^3 порошка в условиях свободной насыпки и суховоздушном состоянии, устанавливают:
- a) объемную (насыпную) массу;
 - b) плотность;
 - c) фактор замещения;
 - d) расходный коэффициент.
123. При изготовлении 5,0 г тритурации Платифиллина гидротартрата* в соотношении 1:10 необходимо взвесить:
- a) 5,0 г лактозы;
 - b) 4,5 г сахара белого;
 - c) 0,1 г Платифиллина гидротартрата*;
 - d) 4,5 г сахара молочного.
124. Заканчивают измельчение и смешивание порошков, добавляя вещества:
- a) трудноизмельчаемые;
 - b) с малыми значениями относительной потери при диспергировании;

- с) аморфные;
 - д) имеющие малую насыпную массу.
125. При проведении ситового анализа учитывают, что медицинские порошки, как правило:
- а) моодисперсные;
 - б) связнодисперсные;
 - с) системы с пластично-вязкой дисперсионной средой;
 - д) полидисперсные.
126. Основная цель смешивания:
- а) равномерное распределение частиц;
 - б) фракционирование порошка;
 - с) измельчение порошка;
 - д) удаление влаги.
127. К особенностям процесса изготовления настоя из жидкого экстракта-концентрата (1:2) относятся следующие:
- а) экстракта-концентрата берут в 2 раза больше, чем выписано сырья;
 - б) не используют концентрированные растворы других веществ;
 - с) после добавления экстракта-концентрата микстуру фильтруют;
 - д) экстракта-концентрата берут в объеме, равном массе выписанного сырья.
128. К легко пылящим веществам относятся:
- а) тальк;
 - б) молочный сахар;
 - с) магния сульфат.
129. Простые бумажные капсулы используют для упаковки порошков с веществами:
- а) красящими;
 - б) устойчивыми при хранении;
 - с) летучими;
 - д) гигроскопическими и выветривающимися, красящими.
130. Количество ядовитого вещества и сахара (г), необходимое для изготовления 10,0 тритурации Атропина сульфата* 1:100, составляет соответственно:
- а) 1,0 и 9,0;
 - б) 0,1 и 9,9;
 - с) 1,0 и 9,9;
 - д) 0,05 и 4,95.

131. Выписанная в рецепте доза Красавки экстракта* соответствует:
- a) раствору густого экстракта;
 - b) густому экстракту;
 - c) сухому экстракту;
 - d) жидкому экстракту.
132. Порошки, содержащие камфору, упаковывают в капсулы из:
- a) парафинированной бумаги;
 - b) пергаментной бумаги;
 - c) писчей бумаги;
 - d) вошеной бумаги.
133. Вспомогательной жидкостью для улучшения измельчения трудноизмельчаемых фармацевтических субстанций в технологии порошков является:
- a) Этиловый спирт*;
 - b) хлороформ;
 - c) спиртоэфирная смесь.
134. В качестве наполнителя при изготовлении тритураций используют:
- a) лактозы моногидрат;
 - b) крахмал;
 - c) Глюкозу*;
 - d) фруктозу.
135. ППК хранят в аптеке в течение:
- a) 2 мес;
 - b) 6 мес;
 - c) 10 дней;
 - d) 12 мес.
136. Порошки, содержащие камфору, упаковывают в капсулы из:
- a) пергаментной бумаги;
 - b) парафинированной бумаги;
 - c) писчей бумаги;
 - d) вошеной бумаги.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a	a	b	b	c	d	a	c	d	a
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
b	c	d	d	a	a	b	c	d	a
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
b	a	d	c	a	d	a	c	b	c
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
a	b	c	d	a	a	b	d	c	a
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
a	b	a	d	c	b	a	a	d	a
51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
b	c	a	a	a	b	b	b	b	c
61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
a	c	c	c	c	c	a	b	a	d
71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
d	d	a	d	a	b	b	c	c	a
81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
d	a	b	b	a	c	c	a	d	b
91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
a	a	b	c	b	a	d	a	b	a
101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
c	c	c	d	a	c	a	b	b	c
111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
d	d	b	b	a	a	a	c	c	c
121	122	123	124	125	126	127	128	129	130
a	a	d	d	d	a	a	a	b	b
131	132	133	134	135	136				
b	b	a	a	a	a				

Глава 10

КАПСУЛЫ

Капсулы — дозированная ЛФ, содержащая одно или несколько действующих веществ различной консистенции с добавлением или без вспомогательных веществ, заключенных в твердую или мягкую оболочку.

По способу применения капсулы делят на вагинальные, ректальные, капсулы для приема внутрь, капсулы для рассасывания, подъязычные, капсулы с порошком для ингаляций.

Разновидностью капсул являются пеллеты.

По консистенции капсулы делятся на твердые и мягкие. В капсулы могут быть помещены сухие порошки, полутвердые тела и жидкости, которые не растворяют желатин.

В настоящее время капсулы составляют приблизительно 20% всех назначений врача, но это относится к капсулам промышленного производства.

В производственных отделах аптек капсулы сложно считать отдельной ЛФ, это, скорее, современный вид упаковки порошков.

Применение. Капсулы чаще всего применяются внутрь. При данном способе применения они являются самыми удобными ЛФ, проглатывание которых значительно легче, чем таблеток. Практически все лекарственные вещества можно назначать в капсулах. Исключение составляют субстанции, характеризующиеся по ГФ как очень легко растворимые (калия хлорид, калия бромид, соли аммония, магния). В этих ситуациях жидкость, проникающая через капсулу, быстро растворяет соль и создает очень концентрированный раствор, который может вызвать тошноту и рвоту, когда входит в контакт со слизистой оболочкой желудка.

Высокогигроскопичные порошки также не могут использоваться в составе капсул, так как они могут поглощать воду из состава желатиновой оболочки, делая ее хрупкой.

Порошки, разлагающиеся от света, рекомендуется помещать в капсулы темного цвета.

Капсулы применяют ректально или вагинально. Для лучшего высвобождения лекарственных веществ рекомендуется протыкать капсу-

ду иглой и использовать быстрорастворимые в воде наполнители, так как вещества с гидрофобными свойствами снижают растворимость и замедляют скорость действия препарата.

Капсулы имеют несколько преимуществ:

- 1) они могут использоваться, чтобы маскировать неприятный вкус, аромат или другие свойства препарата;
- 2) они позволяют порошкам одновременно быть в компактной, но не спрессованной форме, таким образом сочетать преимущества таблеток (компактность) и порошков (быстрое растворение и всасывание ЛС);
- 3) они являются универсальной ЛФ, позволяющей фармацевту вводить любую дозу различными способами (например, орально, ингаляционно, ректально, вагинально, в том числе для приготовления растворов для влагалищного, ректального, орального применения);
- 4) они более удобны при приеме *per os*, чем таблетки, для некоторых людей, испытывающих трудности при проглатывании;
- 5) они могут быть изготовлены в условиях производственных отделов аптек, так как, в отличие от таблеток, не требуют сложного и дорогостоящего оборудования.

Капсулы имеют несколько недостатков:

- отсутствует контроль вскрытия (хотя существуют конструкции капсул, исключающие или затрудняющие это);
- они подвержены влиянию относительной влажности и микробному загрязнению;
- их трудно глотать;
- они более дорогие в сравнении с таблетками.

10.1. ТВЕРДЫЕ ЖЕЛАТИНОВЫЕ КАПСУЛЫ; ВИДЫ И РАЗМЕРЫ

Твердые капсулы состоят из длинного основания и более короткой крышки, которая соответствует по диаметру основанию капсулы (рис. 10.1, а). Некоторые типы твердых желатиновых капсул имеют кольцо захвата, которое делает невозможным повторное закрытие капсулы после ее открытия (рис. 10.1, б).

Промышленность выпускает твердые капсулы (см. рис. 10.1, а) восьми стандартных типоразмеров (*Standart*): от № 5 (наименьшие) до № 000 (наибольшие). Вместимость каждого размера изменяется в зависимо-

сти от вида вещества и его плотности. Для выбора соответствующего размера капсулы имеется таблица вместимости (табл. 10.1). Кроме них за рубежом в последнее время получили распространение капсулы типа *Surto* (см. рис. 10.1, б) пяти стандартных типоразмеров от А до Е. Для более прочного и надежного соединения крышечки и корпуса начат выпуск капсул *Snap-Fit* (рис. 10.1, в) — это капсулы, в которых имеется «замок» — пара концентрических желобков (один на корпусе, недалеко от края, и один на крышечке), которые обеспечивают взаимную блокировку крышечки и корпуса. Одним из последних новшеств являются капсулы *Coni-Snap* (рис. 10.1, г) с «ямочками». Кроме двух насечек для сохранения капсулы в закрытом состоянии до наполнения, на капсулу наносятся еще 4 насечки в виде ямочек круглой или овальной формы. Промышленность выпускает капсулы как прозрачные, так и окрашенные в разнообразные цвета. Фармацевт может использовать различные цветные капсулы, чтобы пациенту было легче отличать одни препараты от других. Возможно также с этой целью окрашивать порошки пищевыми красителями, если в наличии только прозрачные капсулы.



Рис. 10.1. Твердые желатиновые капсулы (пояснения в тексте)

Таблица 10.1. Вместимость твердых желатиновых капсул

Номер капсулы	Объем, мл	Вместимость, мг	
		лактозы	ацетилсалициловой кислоты
000	1,37	1340	1000
00	0,95	929	600
0	0,68	665	500
1	0,50	489	300
2	0,37	362	250
3	0,30	293	200
4	0,20	195	125

Допускается использовать капсулы размера 0el (вместимость 0,78 мл), представляющие собой удлиненные капсулы размера 0 («el» — сокращение от англ. *elongated*, «удлиненный»).

10.2. ТЕХНОЛОГИЯ КАПСУЛИРОВАНИЯ

Процесс капсулирования включает следующие стадии:

- подготовительная (подготовка рабочего места, расчеты, оформление обратной стороны ППК);
- приготовление порошка или гранул;
- расфасовка порошка или гранул в капсулы;
- упаковка, оформление, отпуск.

Правило 1

Для расчета количества наполнителя пользуются правилом: объем смеси порошков равен сумме объемов отдельных ингредиентов смеси.

Пример

Рассчитать количество наполнителя (лактозы) для расфасовки 0,1 г ацетилсалициловой кислоты. В аптеке имеются капсулы № 4. Объем капсулы равен 0,2 мл. Насыпная плотность ацетилсалициловой кислоты равна 0,73 г/см³. Объем, занимаемый ацетилсалициловой кислотой, равен $0,1 \times 0,73 = 0,14$ мл.

Свободный объем равен $0,2 - 0,14 = 0,06$ мл. Этот объем занимает $0,06 \times 0,99 = 0,06$ г лактозы (0,99 — насыпная плотность порошка лактозы).

Ответ. Для расфасовки одной капсулы необходимо взять 0,1 г ацетилсалициловой кислоты и 0,06 г лактозы.

Стадия приготовления порошка или гранул

Процесс осуществляют по правилам получения сложных порошков (см. выше) или гранул. В качестве субстанции применяют порошки, таблетки, капсулы и даже жидкости. Порошки лекарственных веществ могут использоваться для наполнения капсул без какой-нибудь технологической переработки.

Если в качестве субстанции используются таблетки, то их следует предварительно измельчить. Таблетки, покрытые оболочкой, использовать не могут, так как нарушение оболочки приводит к утрате свойств или качества ЛС.

Лекарственные препараты, выпускаемые промышленностью в форме капсул, могут использоваться в качестве субстанций для конструирования комбинированных препаратов. Если открытие капсул затруднительно, рекомендуется их разрушение в ступке с последующим отсевом от части оболочки.

Жидкости могут быть выпарены досуха, а затем смешаны с наполнителем и расфасованы в капсулы.

При расчетах рекомендуется увеличение на 10% массы ингредиентов смеси с учетом потерь. Также рекомендуется просеив полученной смеси через сито (60–100 меш) для стандартизации фармакокинетических характеристик. Для улучшения сыпучести смесь порошков предварительно увлажняют несколькими каплями спирта, воды или Масла вазелинового*, подсушивают на воздухе, гранулируют через сито. Некоторые фармацевты смешивают порошки в полиэтиленовых пакетах. Это предотвращает попадание пыли в воздух производственных помещений.

Выбор размера капсулы

Как правило, в капсулы различного размера можно поместить от 65 до 1000 мг порошка. Выбор капсулы обычно не представляет трудности и определяется способностью пациента проглатывать капсулы. Большие капсулы (№ 00 и 000) более трудно проглатывать, чем меньшие (№ 5 и 4). Поэтому пожилым пациентам и маленьким детям следует изготавливать препараты в данных капсулах. Если доза активного вещества менее 100 мг, следует использовать наполнитель (лактозу), а более 100 мг — его расфасовывают в капсулы без применения вспомогательных веществ.

Для выбора необходимого размера капсулы и количества наполнителя следует провести эксперимент.

1. Взвесить прописанную дозу лекарственного вещества.
2. С помощью воронки и стеклянной палочки поместить навеску в капсулу. При этом основным условием является ее наполнение на 2/3. Если порошок не пойдет в капсулу, то нужно выбрать больший размер. Если капсула наполнена только на 1/2 — то меньший размер. В данном случае можно дополнить капсулу до объема лактозой, определив ее необходимое количество по разнице массы капсулы с навеской субстанции и лактозы и массы пустой капсулы.
3. Провести расчеты для изготовления заданного количества ЛФ с учетом потерь 10% на технологические операции.

Стадия расфасовки порошка в капсулы

Осуществляют с помощью капсулонаполняющих машин и вручную. В зависимости от производительности различают машины: автоматические и полуавтоматические (рис. 10.2). В производственных отделах аптек чаще всего применяются последние с одновременной загрузкой 100 капсул. Их преимуществом являются простота, надежность в работе и стоимость (до 650 долларов). Остальное оборудование, необходимое для изготовления смеси, контроля качества, имеется в производственной аптеке.

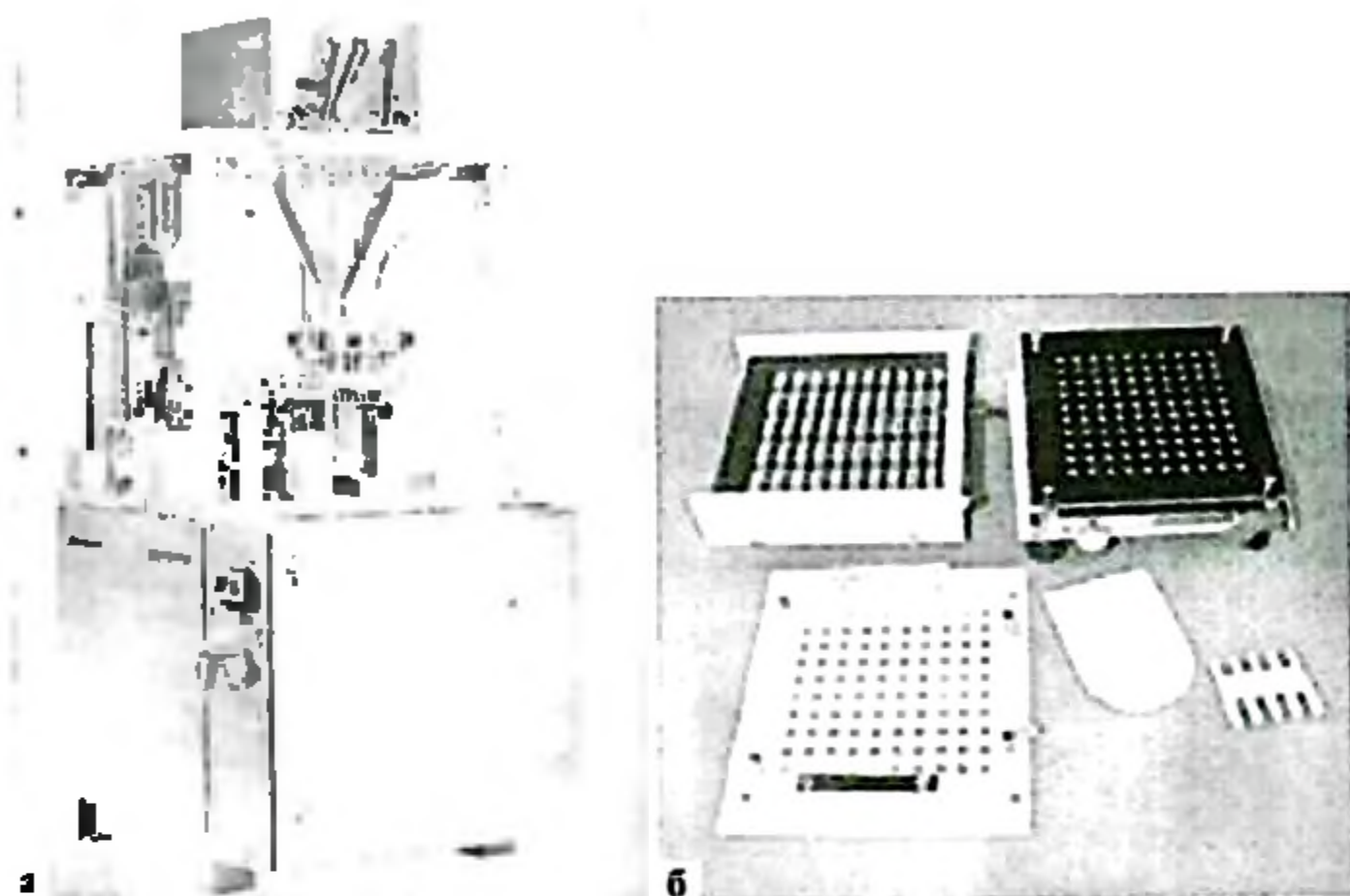


Рис. 10.2. Автоматическая капсулонаполняющая машина (а) и полуавтоматическое устройство для наполнения капсул (б)

А. Ручное наполнение

Для мелкоштучного экстенпорального изготовления капсулы наполняют вручную. На воронку надевают тонкостенный прозрачный цилиндр из ПВХ-пленки. В воронку засыпают смесь ЛС и наполнителя (чаще всего цилиндр устанавливают в донышко капсулы). Затем в воронку насыпают дозируемую смесь, поршнем или стеклянной палочкой продавливают слой порошка в капсулу, контролируя массу, используя в качестве тары следующую капсулу. Затем устанавливают крышку. При наполнении капсул необходимо использовать резиновые перчатки для предотвращения загрязнения порошка и его отсыревания.

Б. Наполнение с помощью полуавтоматических капсулонаполняющих машин

Доступны машинки для одновременного заполнения 50, 100 и 300 капсул.

Капсулонаполняющая машина включает: загрузочную плату, гребенку, скребок, держатель крышек, опорные плиты. Сначала капсулы загружают в загрузочную плату, встряхивают, удаляют лишние капсулы, снимают загрузочную плиту. В результате капсулы устанавливают-

ся крышками вверх. Снимают верхнюю плиту с расположенными в ней крышками. В доньшки капсул с помощью скребка втирают смесь ЛС и наполнителя. При необходимости порошок уплотняют пуансонами. Излишек порошка снимают скребком. Устанавливают крышки, сжимают и выталкивают готовые капсулы.

Некоторые конструкции имеют шейкеры для встряхивания и уплотнения порошка. Другие конструкции имеют систему пуансонов для уплотнения порошка внутри капсулы. Основная особенность операции — необходимость равномерного наполнения капсул по всему рабочему столу для соблюдения требований однородного дозирования. Полуавтоматическая капсулонаполняющая машина содержит: загрузочную плату; гребенку; скребок; держатель крышек; опорные плиты (рис. 10.3).

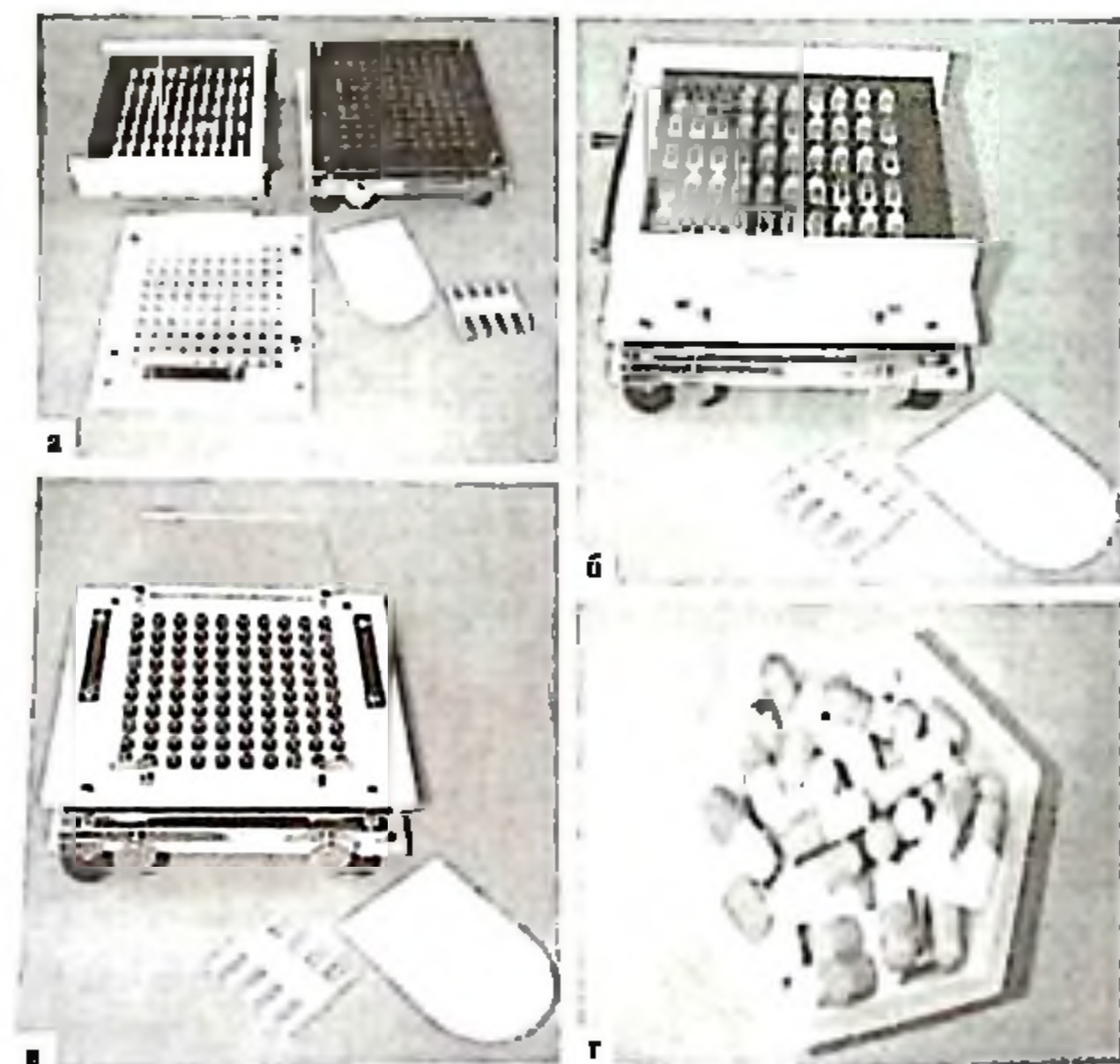


Рис. 10.3. Порядок работы полуавтоматической машины (пояснения в тексте)

Сначала капсулы загружают в загрузочную плиту (б), встряхивают, удаляют лишние капсулы, снимают загрузочную плиту. В результате капсулы устанавливаются крышками вверх (в). Снимают верхнюю плиту с расположенными в ней крышками (г). В доньшки капсул с помощью скребка втирают смесь ЛС и наполнителя. При необходимости порошок уплотняют пуансоном. Излишек порошка снимают скребком (д). Устанавливают крышки, выталкивают готовые капсулы (е).

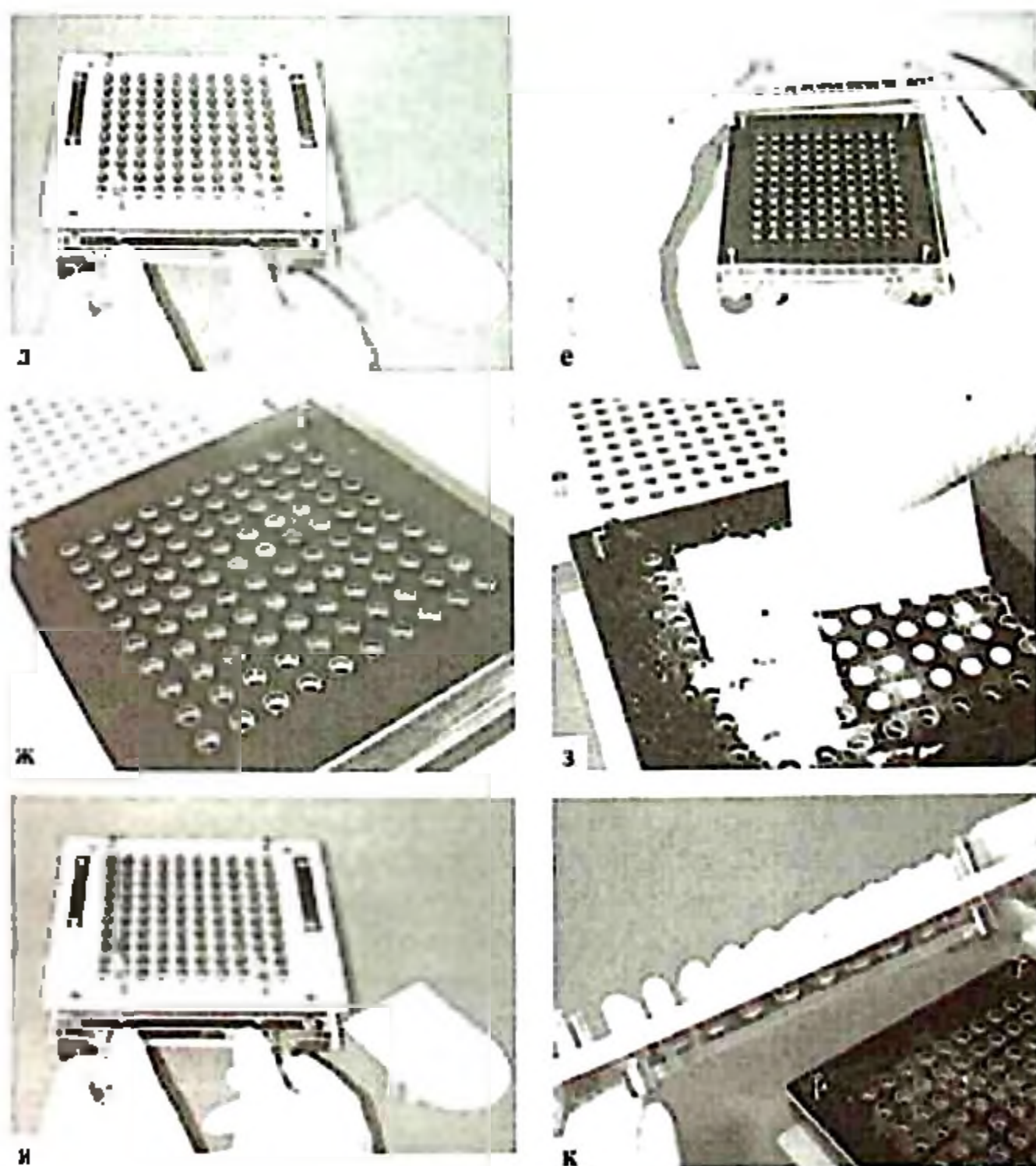


Рис. 10.3. Окончание

Некоторые конструкции имеют шейкеры для встряхивания и уплотнения порошка. Другие конструкции имеют систему пуансонов для уплотнения порошка внутри капсулы. Основной особенностью операции является необходимость равномерного наполнения капсул по всему рабочему столу для соблюдения требований однородного дозирования.

Стадия заключительной обработки капсул

После расфасовки на донышки капсул устанавливают крышки, сжимают до полного закрытия. Если требуется герметичная упаковка капсул, то место соединения крышки и донна протирают слегка влажным полотенцем для размягчения и склейки желатина. Для очистки поверхности капсул от отпечатков пальцев и порошка рекомендуется поместить капсулы в контейнер, заполненный натрия гидрокарбонатом, сахаром или натрия хлоридом, и несколько раз встряхнуть контейнер. После этого отсеять чистящий порошок от готовых капсул.

Заполнение капсул с мягкой пластической массой

Если смесь действующих и вспомогательных веществ представляет собой пластическую массу, рекомендуется с помощью пилюльной машинки раскатать стержень, диаметр которого меньше диаметра капсул, взвесить его, разделить его на количество доз, выписанных в рецепте, и, работая в перчатках, поместить полученные цилиндры в капсулы.

Если смесь не формируется, то следует добавить кукурузный крахмал или Аэросил[®], количество которого должно учитываться при расчетах.

Заполнение капсул расплавом

Если дозируемая масса имеет температуру плавления 40–60 °С, то можно проводить наполнение капсул методом литья. В дощечке высверливают отверстия диаметром, равным диаметру капсулы. В полученный штатив устанавливают открытые капсулы. Затем разливают расплавленную массу с помощью шприца. Этот метод широко используется для разлива в капсулы растворов лекарственных веществ в ПЭГ или Polybase[™] (Paddock). Преимуществом метода также является возможность расчета ингредиентов смеси с учетом плотности ПЭГ (1,21 г/см³) и объема капсул различного размера (см. табл. 10.1).

Заполнение капсул жидкостью

В твердые желатиновые капсулы можно дозировать жидкости, если они не растворяют желатин (растворы ЛС в спирте, растительных

или эфирных маслах). Дозирование ведут с помощью полуавтоматической микропипетки. Для обеспечения герметичности место соединения крышки с корпусом смачивают горячим раствором желатина. Затем капсулы подсушивают и раскладывают на чистом листе бумаги для контроля герметичности укупорки.

Очистка и упаковка капсул

Главное правило работы с капсулами — аккуратность в работе. Фармацевт должен следить, чтобы следы влажности не остались на поверхности капсул. Поэтому рекомендуется работать в перчатках. Если это затруднительно, необходимо кончики пальцев очень сильно протереть полотенцем. Такая обработка позволяет расфасовать 4–5 капсул без следов отпечатков пальцев.

После изготовления капсулы следует протереть сухой салфеткой или поместить в цитанглас с содой или солью. Встряхивать несколько минут, а затем отсееь и протереть салфеткой.

Особенности технологии изготовления капсул

При изготовлении капсул следует учитывать возможность взаимодействия активных веществ между собой, с наполнителем и материалом самой капсулы. Кроме того, необходимо спросить посетителя аптеки о наличии аллергии на ингредиенты прописи.

Особое внимание следует обращать на соблюдение требований хранения. Оптимальной влажностью является значение 30–40%. Хранение за данными пределами может привести или к слипанию капсул, или к их растрескиванию.

В часто повторяющихся прописях рекомендуется введение магния стеарата или натрия лаурилсульфата (до 1,0%) для повышения сыпучести дозируемых порошков. Фармацевту следует учитывать, что данные вещества изменяют фармакокинетические характеристики препарата.

Несовместимость

Гидрофильные порошки не следует помещать в капсулы или, по крайней мере, их необходимо высушить до постоянной массы. Также рекомендуется введение наполнителей, поглощающих влагу (крахмал, магния оксид).

Порошки, образующие эвтектические смеси, несовместимы с материалом капсулы. Поэтому их изготавливают в отдельных капсулах. Также рекомендуется выбирать капсулы большего размера, чем требуется.

Тугоплавкие и пылящие порошки способствуют предотвращению эффекта образования эвтектической смеси. В табл. 10.2 представлены основные представители веществ данного класса.

Таблица 10.2. Наполнители, которые могут использоваться, чтобы увеличить совместимость эвтектических смесей

Высокая эффективность	Менее эффективны	Относительно неэффективны
Магния карбонат	Кальция фосфат	Тальк
Клолин	Аэросил*	Лактоза
Магния оксид		Крахмал

Весьма интересным способом предотвращения несовместимости является размещение капсулы внутри другой капсулы. Несовместимый ингредиент, находящийся в минимальном количестве, упаковывают в капсулу, например № 5. В капсулу № 000 помещают второй порошок и капсулу с первым. Также весьма эффективным является помещение в капсулу таблетки и порошка другого вещества.

10.3. УПАКОВКА И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Стадия упаковки. Капсулы укладывают в коробки из картона, конверты из бумаги.

Хранение. В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С, если нет других указаний в ФС или нормативной документации.

Стадия контроля качества. Проводят по ГФ.

Внешний вид. Капсулы должны иметь гладкую поверхность без повреждений и видимых воздушных и механических включений.

Средняя масса. Отклонение массы каждой капсулы не должно превышать 10% средней массы.

Распадаемость. Если не указано иначе в ФС или нормативной документации, капсулы должны распадаться в воде за 30 мин. Растворение — не менее 75% лекарственного вещества за 45 мин испытания по ГФ, ст. «Таблетки».

Однородность дозирования. Испытание проводят по требованиям ФС «Таблетки»: распадаемость — в течение не более 20 мин.

10.4. РЕГУЛИРОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

В настоящее время имеется несколько технологических приемов, позволяющих регулировать скорость высвобождения активного вещества из капсулы. Если препарат растворим в воде и требуется быстрое высвобождение, то рекомендуется использование воднорастворимых наполнителей. Если же требуется уменьшить скорость высвобождения и продлить действие препарата, то в качестве наполнителя используют гидрофобное вещество.

Если препарат нерастворим в воде, то гидрофильные наполнители обеспечивают более быстрое высвобождение; гидрофобные — медленное.

Очень быстрое высвобождение содержания капсулы может быть получено путем прокалывания поверхности капсулы иглой. Это способствует быстрому проникновению жидкости. Действие препарата наступит еще быстрее, если в качестве наполнителя использовать систему шипучести (смесь натрия гидрокарбоната и лимонной кислоты). 0,1–1% натрия лаурилсульфата также способствует проникновению воды и скорости высвобождения лекарственного вещества.

Полимеры, наоборот, замедляют высвобождение, особенно Na-КМЦ, натрия алгинат.

Покрывание капсул оболочкой

Покрывание капсул оболочками используется для придания им определенных фармакокинетических свойств и изменения места высвобождения. Например, покрытие оболочкой из шеллака, целлюлозы ацетилфталата, стеариновой кислоты, казеином или воском создает анздорезистентное покрытие. В результате капсулы не растворяются в желудке, а попадают в кишечник. Данная модификация необходима для веществ, разлагающихся в кислоте желудка.

В аптеке сложно организовать процесс покрытия, так как для этого требуется специальное оборудование. Однако известны ручные методы.

1. В емкость добавляют несколько граммов стеариновой кислоты, закрывают и нагревают до температуры плавления 80–90 °С. Быстрыми движениями распределяют расплавленную стеариновую кислоту по поверхности, загружают капсулы. Нанесение покрытия осуществляют путем интенсивного встряхивания.
2. Раствор ацетилфталилцеллюлозы в ацетоне или шеллака в спирте распыляют на поверхность капсул, вращающихся в лабораторном дражировочном котле. Работу ведут в вытяжном шкафу, вдали от источников огня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Капсулы являются наиболее перспективной ЛФ для производственных отделов аптек, так как технология их изготовления — самая простая в сравнении со всеми другими. Элегантный внешний вид, отсутствие вкуса и запаха делают данную форму весьма привлекательной с точки зрения потребителя и практикующего врача.

Контрольные вопросы

1. Каковы преимущества и недостатки капсул по сравнению с другими ЛФ? Приведите сравнительную характеристику.
2. Сравните рациональность выписывания капсул разделительным и распределительным способами.
3. Какова цель оптимального измельчения лекарственных веществ в капсулах? Каковы основные пути его достижения?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (Лойд В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

Капсулы двойного эстрогена 2,5 мг (эстриол 2 мг, эстрадиол 0,5 мг)

- Esirioli 0,2
- Estradioli 0,05
- Lactosi 39,75

или

- Amili 37,25

или

- Methoceli E4M 10,0
- Lactosi 23,75

Расчет на 100 капсул № 1

1. Смешивают порошки эстриола и эстрадиола.
2. По методу тритурации добавляют лактозу или крахмал.

или

3. Методом тритурации добавляют МЦ (Methocel E4M), затем лактозу.

4. Расфасовывают в 100 капсул № 1.

5. Определяют массу содержимого не менее чем 10 капсул.

6. Упаковывают и маркируют.

Капсулы тройного эстрогена 2,5 мг (эстриол 2 мг, эстрон 0,25 мг, эстрадиол 0,25 мг)

- Estrioli 0,2
- Estroni 0,025
- Estradioli 0,025
- Lactosi 39,75

или

- Amili 37,25

или

- Methoceli E4M 10,0
- Lactosi 23,75

Расчет на 100 капсул № 1

1. Смешивают порошки эстриола и эстрадиола и эстрона.

2. По методу тритурации добавляют лактозу или крахмал.

или

3. Методом тритурации добавляют МЦ (Methocel E4M), затем лактозу.

4. Расфасовывают в 100 капсул № 1.

5. Определяют массу содержимого не менее чем 10 капсул.

6. Упаковывают и маркируют.

Капсулы тройного эстрогена 2,5 мг и прогестерона 100 мг и тестостерона 1 мг

- Estrioli 0,2
- Estradioli 0,025
- Estroni 0,025
- Progesteroni 10,0
- Testosteroni 0,1
- Lactosi 32,5 (№ 1 capsule)

Расчет на 100 капсул № 1

1. Смешивают порошки эстрадиола и эстрона.

2. Добавляют порошок тестостерона, затем эстриола и прогестерона.

• 3. Добавляют лактозу.

• 4. Расфасовывают в 100 капсул № 1.

• 5. Определяют массу содержимого не менее чем 10 капсул.

• 6. Упаковывают и маркируют.

Капсулы морфина сульфата 15 мг и декстрометорфана гидробромида 30 мг

- Morphini sulfati 1.5
- Dextromethorphani hydrobromidi 3.0
- Lactosi 35.0

Примечание. Навески рассчитаны на изготовление 100 капсул № 1, массой нетто 0,395 г.

Капсулы дегидроэпиандростерона 50 мг (100 капсул)

- Dehydroepiandrosteroni (DHEA) 5.0
- Lactosi (monohydrat) 33.7

1. Взвешивают ингредиенты.
2. Растирают и просеивают вещества для получения одинакового размера частиц.
3. Смешивают без растирания.
4. Капсулируют в 100 капсул № 1, массой 387 г.
5. Упаковывают и маркируют.

Дронабинол[®] в капсулах 2,5 мг/5 мг/10 мг (NRF 22.7)

Применение: в качестве противорвотного, обезболивающего, стимулятора аппетита или миорелаксанта при рассеянном склерозе по рецепту врача.

Группа: психотропные препараты, неврологические препараты.

Дронабинол[®] подпадает под действие закона о наркотиках.

Состав

Одна твердая капсула содержит:

- Дронабинол[®] 2,5 мг; 5 мг; 10 мг
- Твердый жир, содержащий аскорбилпальмитат до массы 0,430 г; 0,430 г; 0,430 г
- Твердая желатиновая капсула, размер I: 1 шт; 1 шт; 1 шт

Упаковка: банка из оранжевого стекла с контролем вскрытия.

Технология

1. Для последующего производственного контроля капсул взвешивается точно рассчитанное двузначное количество оболочек капсул. Количество и размеры задокументированы.
2. Оболочки твердых желатиновых капсул открываются в капсулонаполняющей машине для наполнения капсул, открывая таким образом нижние части капсулы для наполнения.
3. Расплавленный дронабинол[®] с помощью палочки вносят в расплавленную жировую основу, содержащую аскорбилпальмитат, нагревают и перемешивают. Контроль в процессе: раствор должен быть

прозрачным. Он может иметь бледно-желтый оттенок. Тщательно контролируют однородность.

4. При необходимости расплавленному жиру дают немного остыть, но он остается теплым до заполнения последних капсул, или, если необходимо, нагревают снова. Испытание в процессе (время от времени повторяться): температура расплава от 35 до 45 °С.
5. Расплавленный жир набирают в одноразовый шприц объемом 1 мл, состоящий из двух частей, с помощью канюли с максимально возможным просветом. За один раз наполняют до двух корпусов капсул. Контролируют в процессе: основание капсулы должно быть полностью заполнено расплавленным жиром. Поверхность жидкости должна быть плоской или слегка загнутой внутрь (вогнутой).
6. Шприц повторно наполняется, и заполнение следующих капсул продолжается до тех пор, пока не будут заполнены все корпуса капсул. Пустое пространство, образовавшееся в капсулах при остывании расплава, больше не заполнять. Контроль: в соответствии с расчетной перезакладкой в стакане может оставаться только небольшое количество расплавленного жира. Расплав жира должен выглядеть одинаково матовым и непрозрачным во всех частях капсулы. Если он блестящий и прозрачный, следует сделать выдержку для охлаждения.
7. После того, как жир начинает затвердевать в нижней части капсулы, капсулы плотно закрываются. Остаточную жировую массу на поверхности капсулы удаляют салфеткой. Контроль: запечатанные капсулы должны выглядеть однородными. На поверхности капсулы не должно быть видимых остатков жировой массы. Равномерность массы и правильность массы проверяют после наполнения.

Примечание. Дозирование по объему аналогично процессу литья, используемому при изготовлении суппозиторий, из расчета на объем наполнения капсулы. Нижние части твердых желатиновых капсул размера 1 имеют приблизительно объем заполнения $V = 0,485$ мл. При равномерном заполнении вплоть до слегка вогнутой кривой поверхности на верхнем крае нижней части капсулы объем фактически ниже, приблизительно 0,470 мл на 1 капсулу. Для твердого жира, содержащего пальмитостеариновую кислоту, «калибровочное значение» содержимого капсулы составляет 0,430 г. Это значение согласуется с плотностью расплавленного твердого жира 0,92 г/мл.

Жидкий расплав легче всего набрать в одноразовый шприц емкостью 1 мл при температуре около 40 °С и осторожно заполнить капсулу.

В зависимости от индивидуальной дозы концентрация дронабинола в продукте находится в диапазоне от 0,5 до 2,5% (масс.), поэтому

разницей в плотности между дронабинолом[®] и твердым жиром можно пренебречь, чтобы определить количество твердого жира, необходимое в каждом случае. Коэффициент вытеснения равен 1 (твердый жир/ Droxabinol) = 1. В этом отношении нет никакой разницы в формуле препарата для наполнения капсул дронабинола[®] с разной концентрацией. Это упрощение облегчает переход к капсулам дронабинола[®] схожего состава с разной дозировкой.

Тесты к главе 10

Выберите правильные ответы.

1. Капсулы — это:
 - a) твердые дозированные ЛФ, представляющие собой оболочку из желатина, заполненную лекарственными веществами в количестве, равном индивидуальной дозе;
 - b) мягкие дозированные ЛФ, представляющие собой оболочку из желатина, заполненную лекарственными веществами в количестве, равном индивидуальной дозе;
 - c) твердые дозированные ЛФ, представляющие собой оболочку из желатина, заполненную лекарственными веществами в количестве, указанном на этикетке;
 - d) дозированная ЛФ, содержащая одно или несколько действующих веществ различной консистенции, с добавлением или без вспомогательных веществ, заключенных в твердую или мягкую оболочку.
2. Промышленность выпускает капсулы:
 - a) 5;
 - b) 7;
 - c) 8;
 - d) 9 типоразмеров.
3. Вместимость какого размера капсул больше:
 - a) 0;
 - b) 1;
 - c) 2;
 - d) 3.
4. Серия удовлетворяет требованиям ГФ, если распадаемость составляет не более мин:
 - a) 5;
 - b) 15;
 - c) 30;
 - d) 45.

5. Серия удовлетворяет требованиям ГФ, если за 45 мин испытания по ГФ в раствор перешло не менее % лекарственного вещества:
- а) 75;
 - б) 80;
 - в) 90;
 - г) 100.
6. Серия удовлетворяет требованиям ГФ, если отклонение массы каждой капсулы не превышает % от средней массы:
- а) 5;
 - б) 10;
 - в) 15;
 - г) 25.
7. Требуют условия хранения «в сухом месте»:
- а) капсулы;
 - б) мази;
 - в) суспензии;
 - г) аэрозоли.

Ответы к тестам

Номер задания	Правильный ответ	Номер задания	Правильный ответ
1	д	5	а
2	д	6	б
3	а	7	а
4	а		

Глава 11

ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Жидкие ЛФ представляют собой свободные дисперсные системы, в которых лекарственные вещества распределены в жидкой дисперсионной среде. Лекарственные вещества могут быть в трех агрегатных состояниях: твердом, жидком и газообразном. В зависимости от измельчения дисперсной фазы (лекарственных веществ) и характера связи ее с дисперсионной средой жидкие ЛФ могут представлять собой истинные растворы низкомолекулярных и высокомолекулярных соединений, коллоидные растворы, суспензии, эмульсии и сочетания этих типов дисперсных систем (комбинированные системы) (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Классификации жидких лекарственных форм в зависимости от дисперсности среды

Характеристика системы	Дисперсная фаза	Размер частиц дисперсионной фазы	Примеры готовых ЛФ
Истинные растворы низкомолекулярных соединений	Ионы Молекулы	1 нм	Растворы Глюкозы*, натрия хлорида
Истинные растворы ВМС	Молекулы	1–100 нм	Раствор пепсина, желатина
Коллоидные растворы	Мицеллы	1–100 нм	Растворы серебра протенината (Колларгола*)
Суспензии	Частицы твердых веществ	0,1–50 мкм	Суспензия серы, магния оксида
Эмульсии	Частицы жидкостей	1–150 мкм	Эмульсия Масла касторового*
Комбинированные	Ионы, молекулы, частицы твердых веществ и жидкостей	1–150 нм	Настои, отвары

Истинные растворы включают две категории дисперсных систем: ионно-дисперсные и молекулярно-дисперсные. Размеры частиц в си-

стемах I-й категории меньше 1 нм. Растворенное вещество находится в виде отдельных гидратированных ионов и молекул в равновесных количествах. Истинные растворы гомогенны даже при рассматривании их в электронном микроскопе. Их компоненты не могут быть разделены ни фильтрованием, ни каким-либо другим способом. Истинные растворы ВМС представляют собой молекулярно-дисперсные системы (2-я категория), образованные липольными макромолекулами. Как истинные растворы, они являются однофазными гомогенными системами, однако некоторые признаки сближают их с коллоидными растворами (движение молекул, аналогичное броуновскому, малые скорости диффузии, неспособность к диализу, повышенная способность к образованию молекулярных комплексов и др.).

Коллоидные растворы (золи) — дисперсные системы, размер частиц которых лежит в пределах от 1 до 100 нм (0,1 мкм). В отличие от истинных растворов, золи являются гетерогенными системами, состоящими, по крайней мере, из двух фаз. Частицы коллоидных растворов не образуют заметных осадков, проходят через самые тонкие фильтры, но задерживаются в ультрафильтрах, в отличие от истинных растворов не диализируют, очень слабо диффундируют. Коллоидные растворы, как и истинные, совершенно прозрачны в проходящем свете, но, в отличие от них, в отраженном свете проявляют свойства более или менее мутных сред. Коллоидные частицы неразличимы в обычном микроскопе, но наличие их может быть констатировано с помощью электронного микроскопа (рис. 11.1).

Суспензии — системы, состоящие из раздробленного твердого вещества и жидкой среды (рис. 11.2). Суспензии — грубодисперсные системы, в которых размер частиц колеблется от 0,1 до 50 мкм и более. Как и коллоидные растворы, суспензии являются системами гетерогенными, но в отличие от них — это мутные жидкости, частицы которых вид-



Рис. 11.1. Коллоидный раствор серебра 23%.
Электронный микроскоп

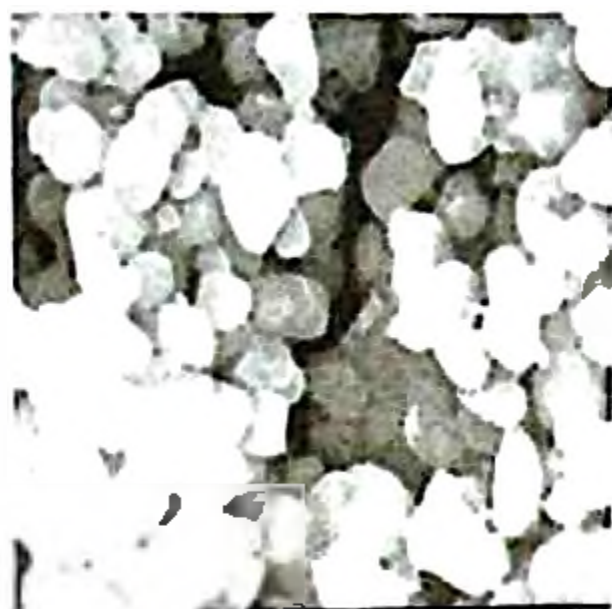


Рис. 11.2. Суспензия. Оптический микроскоп

пелек) обычно колеблется от 1 до 150 мкм, хотя в некоторых случаях они бывают и более высокодисперсными (рис. 11.3).

Необходимо отметить, что между суспензиями, эмульсиями и коллоидными растворами нельзя провести резкую грань, как и между коллоидными и истинными растворами. Это обстоятельство бывает причиной затруднений, возникающих при регламентации отдельных прописей жидких лекарственных препаратов.

Примером комбинированных дисперсных систем являются экстракционные ЛФ (настои, отвары, слизи), в которых извлеченные водой из растительного сырья вещества могут находиться как в растворенном



Рис. 11.3. Эмульсия. Оптический микроскоп (Image by Maxy Parker Paul Gunning, IFR)

ны под микроскопом. Суспензии седиментируют, и частицы их задерживаются не только порами бумажного фильтра, но и более крупнопористыми фильтрующими материалами. Они не диализируют и не диффундируют.

Эмульсии — дисперсные системы, в которых и дисперсная фаза, и дисперсионная среда представлены жидкостями, которые взаимно не растворимы или не смешиваются. Как и суспензии, это грубодисперсные системы, в которых размер дисперсных частиц (ка-

пелек) обычно колеблется от 1 до 150 мкм, хотя в некоторых случаях они бывают и более высокодисперсными (рис. 11.3).

По медицинскому назначению или способу применения жидкие ЛФ подразделяют для наружного, внутреннего и инъекционного применения.

Все жидкие ЛФ для внутреннего применения принято называть микстурами (от лат. *mixturae* —

смешивать). Дисперсионной средой является только вода. Они обычно дозируются ложками: столовыми (15 мл), десертными (10 мл) и чайными (5 мл). Жидкие ЛФ для наружного применения представлены полосканиями, примочками, растираниями, клизмами, каплями для носа и уха и т.д. В данном случае жидкой средой, кроме воды, могут быть этанол, глицерол (Глицерин®), масла и другие жидкости.

Особое место среди жидких ЛФ по концентрации веществ и способу дозирования занимают капли (*guttae*), которые могут назначаться как внутрь, так и наружно.

Жидкие ЛФ подразделяют по составу на простые (включающие одно лекарственное вещество) и сложные (в состав которых входит несколько ингредиентов), а также по природе жидкой среды — на водные и неводные.

Контрольные вопросы

1. Что представляют собой жидкие ЛФ как дисперсные системы?
2. Чем объяснить широкое использование жидких ЛФ?

Глава 12

РАСТВОРЫ

Растворы — жидкая ЛФ, получаемая растворением жидких, твердых или газообразных веществ в соответствующем растворителе или смеси взаимосмешивающихся растворителей с образованием гомогенных дисперсных систем. По дисперсологической классификации растворы — свободно-дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой.

В фармацевтической практике на долю растворов приходится в среднем до 30% общей рецептуры аптек. Большой удельный вес растворов, как и всех жидких ЛФ, объясняется рядом преимуществ их перед другими ЛФ.

Преимущества растворов в сравнении с твердыми ЛФ:

- высокая биодоступность: снижение раздражающих свойств;
- быстрое наступление терапевтического эффекта;
- возможность коррекции вкуса;
- простота и удобство применения.

Недостатки растворов в сравнении с твердыми ЛФ:

- непродолжительный срок хранения;
- необходимость разработки состава вспомогательных веществ.

Присущие растворам недостатки не влияют на широкое их применение.

Классификация растворов представлена на схеме:

Свойства растворов представлены в табл. 12.1.

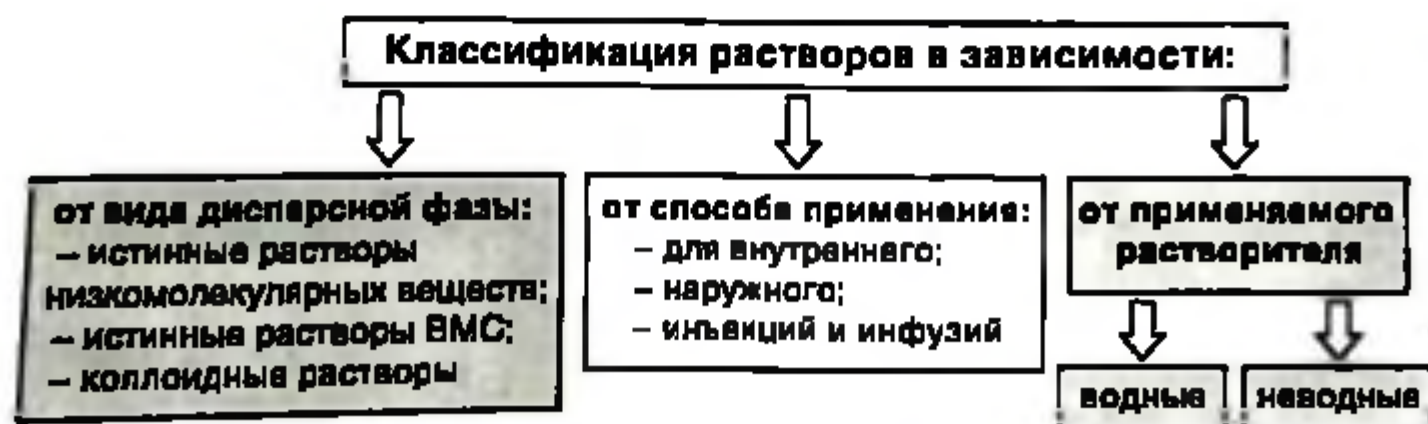


Таблица 12.1. Свойства растворов

Наименование растворов	Дисперсная фаза	Размер частиц	Примеры ГЛФ	Свойства
Истинные растворы низкомолекулярных веществ	Ионы Молекулы	1 нм	Растворы Глюкозы*, натрия хлорида	Проходят сквозь фильтр, через диализирующую мембрану, не изменяют свойства при центрифугировании, нагревании. Возможно осаждение (высаливание) спиртом, ацетоном, насыщенными электролитами
Истинные растворы ВМС	Молекулы	1–100 нм	Раствор пептина, желатина	Проходят сквозь фильтр, не проходят через диализирующую мембрану, изменяют свойства при центрифугировании, нагревании. Возможно высаливание (коацерпация) спиртом, ацетоном, насыщенными электролитами
Коллоидные растворы	Мицеллы	1–100 нм	Растворы Колларгола*	

12.1. РАСТВОРИТЕЛИ

Для изготовления раствора необходимы лекарственные вещества и растворители.

Растворители — индивидуальные химические соединения или их смеси, способные растворить различные вещества, т.е. образовывать с ними однородные системы — растворы. Растворители для растворов выбирают исходя из свойств и природы действующего вещества или веществ для обеспечения отсутствия возможного химического и физико-химического взаимодействия между растворителем и действующим веществом или веществами. Растворитель не должен оказывать влияния на фармакологическую активность действующего вещества или веществ.

Растворители разделяют на два класса:

- вода (очищенная или для инъекций);
- органические растворители (этанол, глицерол, хлороформ, эфир и др.).

Основные требования, предъявляемые к растворителям:

- растворяющая способность;
- химическая индифферентность и биологическая безвредность;
- отсутствие неприятного вкуса и запаха;
- микробиологическая чистота;
- низкая цена и доступность.

12.1.1. Вода

В фармации основным растворителем для изготовления ЛФ являются вода очищенная и вода для инъекций.

Вода очищенная

Ранее применялся термин «вода дистиллированная», т.е. вода, получаемая методом дистилляции. В настоящее время разработаны новые технологии, позволяющие получить воду требуемого качества путем фильтрации ионов через мембрану. Поэтому термин «вода дистилли-

рованная» был заменен более общим — «вода очищенная». Данный термин исключает определение способа получения воды и устанавливает общие требования к ее качеству.

Воду очищенную получают из воды питьевой методами дистилляции, ионного обмена, обратного осмоса, комбинацией этих методов или другим способом.

Оборудование для получения воды очищенной

Аквадистилляторы

Аквадистилляторы ДЭ (рис. 12.1, 12.2) предназначены для получения очищенной воды. Корпус и основные детали выполнены из нержавеющей стали. Технические характеристики представлены в табл. 12.2.



Рис. 12.1. Внешний вид аквадистилляторов ДЭ. Дистиллятор состоит из следующих основных блоков: охладитель (конденсатор); уравниватель; камера испарения (испаритель); электронагреватели; датчик уровня; блок управления

Примечание. Условное обозначение аквадистиллятора конкретного типоразмера образуется набором в указанной последовательности признаков, которым присваиваются буквенные и цифровые обозначения:

- качество получаемой воды: Д — дистиллированная вода, А — априотенная вода;
- способ нагрева воды в испарителе: Э — электрический, П — паровой; при огневом способе указывается вид используемого топлива (Г — газообразное, Ж — жидкое, Т — твердое);
- наличие водоподготовителя (В);
- наличие сборника (С);
- производительность аквадистиллятора в л/ч через дефис (ГОСТ 20887-75. Оборудование медицинское. Аквадистилляторы).

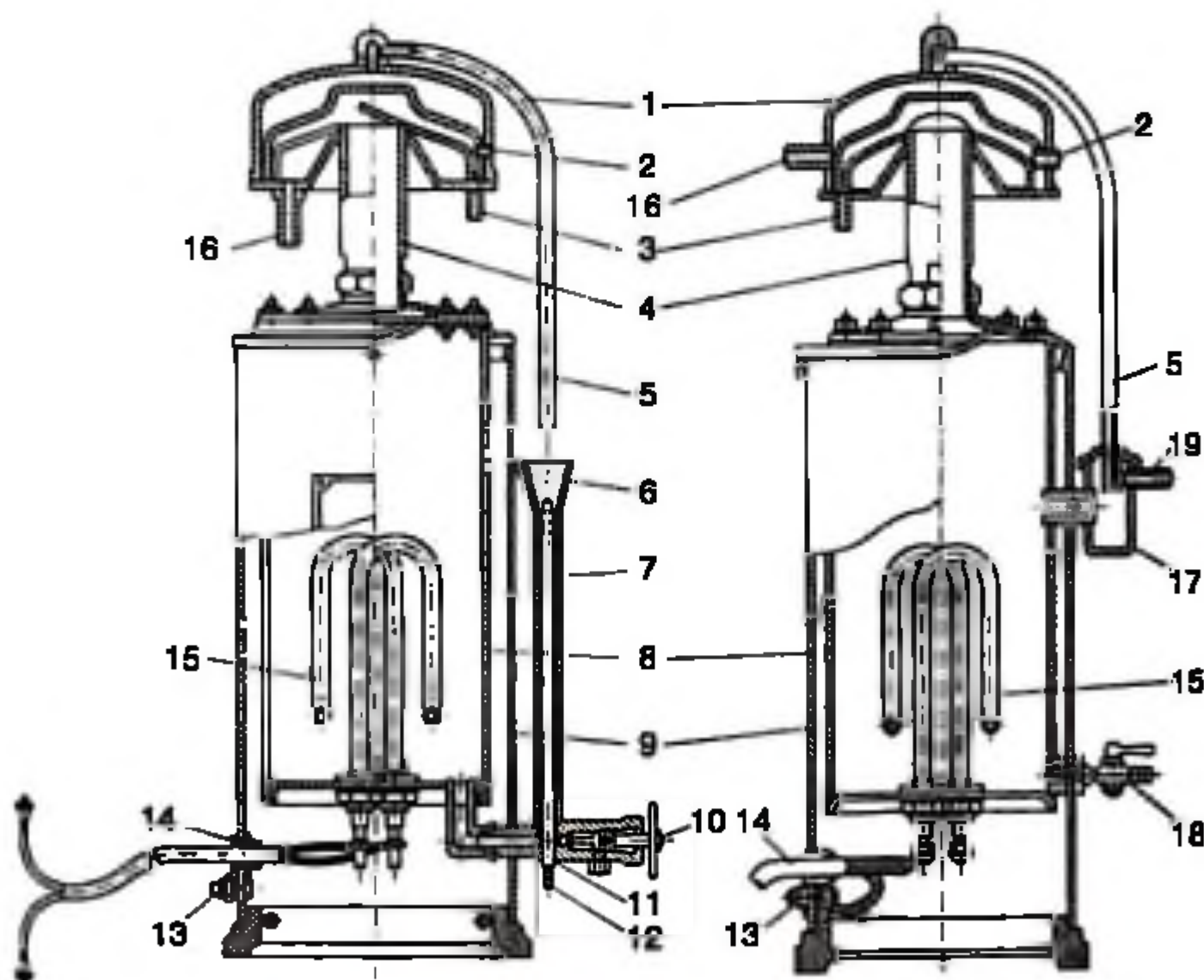


Рис. 12.2. Основные блоки дистиллятора: 1 — конденсатор; 2 — отверстие; 3 — ниппель; 4 — патрубок; 5 — сливная трубка; 6 — воронка; 7 — уравниль; 8 — испаритель; 9 — кожух; 10 — кран; 11 — крестовина; 12 — отверстие в ниппеле; 13 — болт заземления; 14 — провод; 15 — ТЭН; 16 — ниппель; 17 — бачок уравниль; 18 — сливной кран; 19 — штуцер отвода воды

Таблица 12.2. Основные технические характеристики дистилляторов ДЭ

Наименование	ДЭ-4	ДЭ-10	ДЭ-25	ДЭ-70
Производительность, л/ч	4	10±10%	25±10%	70±10%
Габариты, мм	770×400×200	460×382×630	460×382×685	550×740×1100
Напряжение, В	220	220/380	380±10%	380
Мощность, кВт	3,5	7,5	15±10%	42±10%
Расход воды на охлаждение, не более, л/ч	120	200	170	550±10%
Масса, кг	10	35	45	58,3

Для изготовления малых объемов очищенной воды рекомендуется использование настольных дистилляторов, например MELAdest® 65 от фирмы MELAG (рис. 12.3). Дистиллятор позволяет получать воду очищенную, соответствующую требованиям фармакопей. Производительность 0,7 л/ч. Размеры 23×38 см. Мощность 500 Вт. Основное преимущество — малая энергоемкость и производительность, что позволяет использовать дистиллятор для изготовления только нескольких рецептов.

Правила получения воды очищенной методом дистилляции

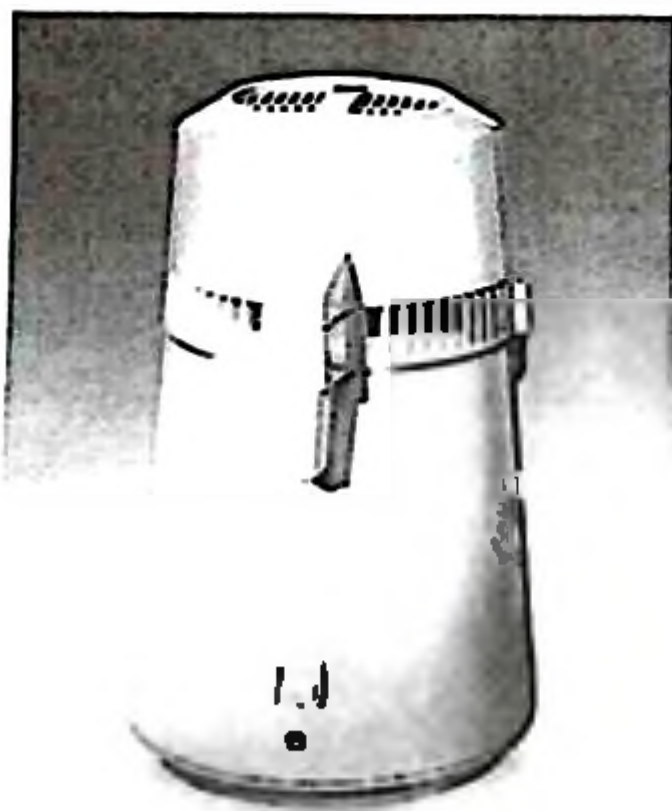


Рис. 12.3. Настольный аквадистиллятор

1. Получение и хранение воды очищенной должно производиться в специально оборудованном для этой цели помещении с помощью аквадистилляторов или других разрешенных для этой цели установок.

2. При получении воды с помощью аквадистиллятора ежедневно перед началом работы:

- в течение 10–15 мин проводят пропаривание дистиллятора и трубопроводов при закрытых вентилях подачи воды в конденсатор;
- в течение 15–20 мин отбрасывают первые порции воды.

3. Полученную воду очищенную и для инъекций собирают в чис-

тые простерилизованные или обработанные паром сборники промышленного производства, изготовленные из материалов, не изменяющих свойства воды и защищающих ее от чужеродных частиц и микробиологических загрязнений (в порядке исключения — в стеклянные баллоны). Сборники должны иметь четкую надпись: «Вода очищенная», «Вода для инъекций». На сборнике воды прикрепляется бирка с указанием даты ее получения, номера анализа и подписи проверившего. Если одновременно используют несколько сборников, их нумеруют. На этикетке емкостей для сбора и хранения воды для инъекций должно быть обозначено, что содержимое не простерилизовано.

4. Стеклянные сборники плотно закрывают пробками с двумя отверстиями: одно для трубки, по которой поступает вода, другое для стеклянной трубки, в которую вставляется тампон из стерильной ваты (меняют ежедневно). Сборники устанавливают на баллоноопрокидыватели.
5. Воду очищенную используют свежеприготовленной или хранят в закрытых емкостях не более 3 сут.

Требования Государственной фармакопеи к качеству воды очищенной

Воду очищенную ежедневно из каждого баллона анализируют на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Ежеквартально воду очищенную направляют в территориальную контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа.

Вода очищенная должна быть бесцветной, прозрачной, без запаха и вкуса, значение pH может колебаться в пределах 5,0–7,0, электропроводность при 20 °C 4,3 мкСм/см, сухой остаток не должен превышать 0,001 % (т.е. 1 мг в 100 мл воды), вода не должна содержать восстанавливающих веществ (при кипячении в течение 10 мин 100 мл воды с 2 мл кислоты серной разведенной и 1 мл 0,01 М раствора калия перманганата вода должна оставаться окрашенной в розовый цвет), нитратов, нитритов, хлоридов, сульфатов, кальция, магния, алюминия, тяжелых металлов, углерода диоксида, допускается лишь наличие следов аммиака (не более 0,00002 %).

Микробиологическая чистота: общее число аэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) не более 100 КОЕ в 1 мл. Не допускается наличие *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* в 100 мл.

Вода для инъекций (*Aqua pro Injectionibus*)

Для приготовления растворов для инъекций используют воду для инъекций, которая должна выдерживать испытания на воду очищенную, а также должна быть апиrogenной.

На основании приказа Минздрава России № 751н, воду для инъекций получают в асептических условиях, в дистилляционной комнате асептического блока, где категорически запрещается выполнять какие-либо работы, не связанные с дистилляцией воды.

Получение воды для инъекций производится с помощью аквадистилляторов, специально сконструированных для этой цели, или установок обратноосмотических, согласно прилагаемым к ним инструкциям.

Известно, что пирогенные вещества нелетучие и не перегоняются

с водяным паром. Загрязнение дистиллята пирогенными веществами происходит путем перебрасывания мельчайших капель воды или уноса их струей пара в конденсатор. Поэтому главной задачей при получении воды для инъекций является отделение капелек воды от паровой фазы. Для этой цели в аквадистилляторах АА-1 (рис. 12.4) имеются сепараторы (8), где пар проходит длинный извилистый путь и на пути в конденсатор постепенно теряет капельножидкую фазу.

Основными частями аквадистиллятора АА-1 являются камера испарения (10) с сепаратором (8), конденсатор (1), сборник-уравнитель (25) и электрошнт. Камера испарения (10) снаружи защищена стальным кожухом (9), предназначенным для уменьшения тепловых потерь и предохранения обслуживающего персонала от ожогов. В дно (12) камеры вмонтированы четыре электронагревателя (12).

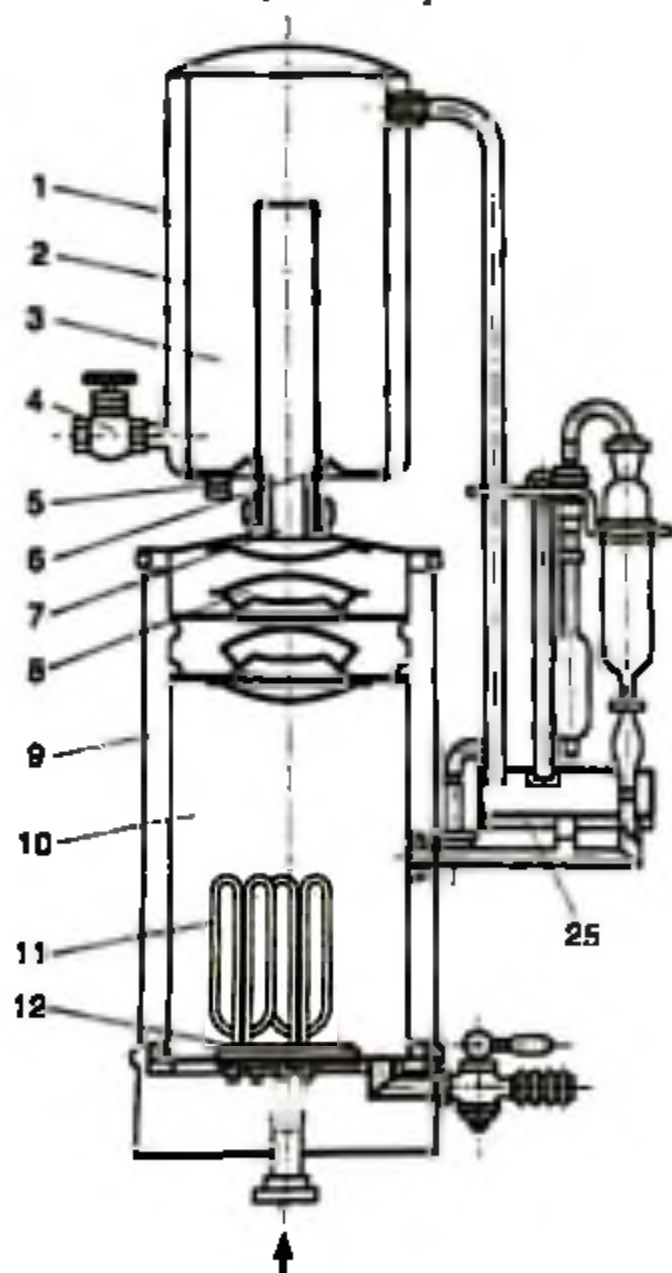


Рис. 12.4. Аквадистиллятор АА-1 (пояснения в тексте)

В камере испарения (10) вода (с добавлением химических реагентов), нагреваемая электронагревателями (11), превращается в пар, который через сепараторы (8) и паровую трубку (7) поступает в конденсационную камеру (3), охлаждаемую снаружи холодной водой, и, конденсируясь, превращается в воду апиrogenную.

Для получения воды апиrogenной высшей степени деминерализации в фармацевтической практике применяют стеклянные дистилляторы (рис. 12.5). Дистиллятор имеет запатентованный пароуловитель, обеспечивающий свободный от пирогенов дистиллят высшей чистоты: рН 5,6–6,0. Производительность 8 л/ч.



Рис. 12.5. Стеклянные дистилляторы Sanyo Gallenkamp

Вода очищенная для инъекций (деминерализованная)

Вода деминерализованная (*Aqua demineralisata*) в медицинской практике применяется наряду с водой для инъекций для изготовления инъекционных растворов.

Воду деминерализованную для инъекционных растворов получают путем пропускания исходной воды через установку обратного осмоса и стерилизующий фильтр. На стадии обратного осмоса вода очищается от органических соединений и солей. Удаление примесей происходит за счет пропускания воды через полупроницаемую мембрану при давлении, превышающем осмотическое. Для увеличения эффективности процесса используется тангенциальная подача воды к поверхности мембраны при рециркуляции. Оборудование представляет собой последовательно соединенные колонны (рис. 12.6), состоящие из свернутых определенным образом систем мембранных фильтров. Мембраны имеют размеры пор 0,0005–0,001 мкм. Контроль систем обратного осмоса осуществляется измерением удельной электрической проводимости воды на выходе из системы.

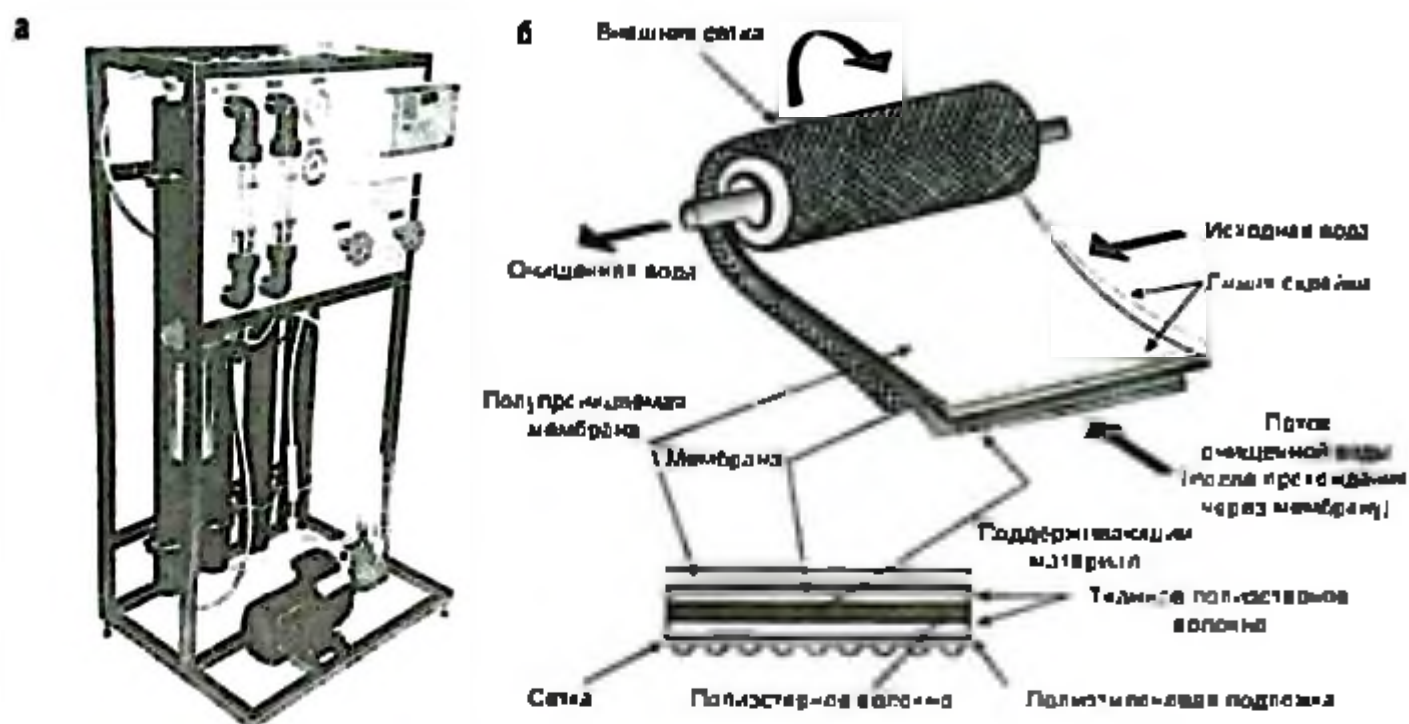


Рис. 12.6. Установки обратного осмоса «Апироген 20» (а) и обратная осмотическая мембрана (б)

Хранение воды для инъекций

Полученную воду для инъекций собирают в чистые простерилизованные или обработанные паром стеклянные сборники или в специальные сосуды (рис. 12.7). Сборники должны иметь четкую надпись: «Вода для инъекций». Сосуд для хранения воды для инъекций должен быть оборудован:

- мешалкой;
- рубашкой для подачи пара и охлаждающей воды;
- системой душирования для обеспечения непрерывного смачивания всей внутренней поверхности сосуда;
- системой термостатирования;
- гидрофобным воздушным фильтром;
- взрывной мембраной;
- манометром;
- системой регулирования уровня.



Рис. 12.7. Сборник для хранения воды для инъекций с непрерывной циркуляцией промышленного производства

Воду для инъекций используют свежеприготовленной или хранят при температуре от 80 до 95 °С в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды, защищающих ее от попадания механических включений и микробиологических загрязнений, не более 24 ч. При необходимости длительного хранения воды для инъекций необходимо организовать ее циркуляцию при температуре в интервале 85–90 °С.

Требования к качеству воды для инъекций

Отсутствие пирогенных веществ

Пирогенными веществами (от греч. *pyr* — огонь; лат. *generatio* — рождение) называют продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов, погибшие микробные клетки.

По химическому составу пирогенные вещества представляют собой ВМС липополисахаридной природы с размером частиц от 50 нм до 1 мкм. Установлено, что пирогенные вещества образуют в основном грамотрицательные бактерии.

Впрыскивание раствора, содержащего пирогенные вещества, вызывает пирогенный эффект (повышение температуры тела, лихорадочное состояние). Наиболее резкие пирогенные реакции наблюдаются при внутрисосудистых, спинномозговых и внутричерепных инъекциях.

Пирогенные вещества — термостабильные вещества; они разрушаются только при нагревании в суховоздушных стерилизаторах при температуре 250 °С в течение 30 мин.

В связи с опасностью пирогенного эффекта проверке на пирогенность подвергают растворы, вводимые внутривенно в объемах 10 мл и более. Обязательно должны проверяться 5% раствор Глюкозы*, изотонический натрия хлорида, раствор желатина. Один раз в квартал испытание на пирогенность растворов и воды для инъекций в виде изотонического раствора производят с помощью биологического метода.

Биологический метод. Испытуемый раствор вводит трем здоровым кроликам массой 1,5–2,5 кг в ушную вену из расчета 10 мл на 1 кг массы тела. Раствор лекарственного вещества или воду считают апирогенными, если после введения ни у одного из трех подопытных кроликов ни при одном из трех измерений не наблюдалось повышения температуры тела более чем на 0,6 °С по сравнению с исходной температурой тела, и в сумме повышение температуры тела у трех кроликов не превышало 1,4 °С.

Лимулус-тест. Кроме официального биологического метода испытания на пирогенность, широко применяют лимулус-тест (ЛАЛ-тест), основанный на образовании геля при взаимодействии бактериальных пирогенов с лизатом амебоцитов *Limulus polyphemus*. В основе ЛАЛ-теста лежит способность лизата амебоцитов (клеток гемолимфы реликтовых животных — мечехвостов) специфически реагировать с эндотоксином грамотрицательных бактерий. В настоящее время ЛАЛ-тест узаконен фармакопеями многих стран, а с 1997 г. предложен для введения в Фармакопею РФ в качестве альтернативного метода идентификации пирогенных веществ.

Методы депирогенизации

Методы депирогенизации подразделяют на 3 вида:

- 1) химические;
- 2) физико-химические;
- 3) энзиматические.

Химические методы депирогенизации:

- пиролитическое разложение пирогенных веществ в термостабильных субстанциях (депирогенизация натрия хлорида при 180–200 °С);
- нагревание в 6% растворе водорода пероксида при 100 °С в течение 1 ч;
- выдерживание в подкисленном кислотой серной 0,5–1% растворе калия перманганата в течение 25–30 мин. Для приготовления раствора к 10 частям 1% раствора калия перманганата добавляют 6 частей 1,5% раствора кислоты серной. После обработки сосуды и трубки тщательно промывают свежеприготовленной водой для инъекций.

Физико-химические методы:

- пропускание растворов через колонки с активированным углем, целлюлозой;
- использование мембранных ультрафильтров с отрицательным дзета-потенциалом. Данный метод удобен при промышленном изготовлении инъекционных растворов.

Контроль качества воды для инъекций

На основании приказа Минздрава России № 751п и ГФ вода для инъекций контролируется ежедневно в соответствии со статьями «Вода очищенная» и «Вода для инъекций» (табл. 12.3).

Таблица 12.3. Показатели качества воды очищенной ФС.2.2.0020.15 и воды для инъекций ФС.2.2.0019.15

Показатели	Единицы измерения	Вода очищенная	Вода для инъекций
Внешний вид		Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса	Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса
pH		5,0–7,0	5,0–7,0
Сухой остаток	%	<0,001	<0,001
Восстанавливающие вещества		соотн.	соотн.
Диоксид углерода		соотн.	соотн.
Алюминий		соотн.	соотн.
Магний		соотн.	соотн.
Нитраты и нитриты	мг/мл	<0,0002	<0,0002
Аммиак	мг/мл	<0,0002	<0,0002
Хлориды	мг/мл	<0,0001	<0,0001
Сульфаты	мг/мл	<0,003	<0,003
Кальций	мг/мл	<0,0035	<0,0035
Тяжелые металлы	мг/мл	<0,0005	<0,0005
Микроорганизмы	Ед/мл	Не более 100 при отсутствии бактерий семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Не более 10 КОЕ в 100 мл. Не допускается наличие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 100 мл
Пирогенность		—	Непирогенна

Если в аптеке имеется система распределения воды по трубопроводам, то вода для инъекций подлежит дополнительному контролю в трубопроводах. В системе распределения воды очищенной непрерывному контролю подлежат скорость потока (для закольцованных систем), температура (для горячих систем) и удельная электрическая проводимость воды. Кроме того, желателен контроль содержания органического углерода.

12.2. РАСТВОРИМОСТЬ ВЕЩЕСТВ ПО ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕ

Технология изготовления растворов зависит не только от свойств растворителя, но и от растворимости лекарственного вещества.

В фармакопейном анализе понятие растворимости приводится в качестве характеристики приблизительной растворимости фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ (далее — веществ) при фиксированной температуре. Испытание, если нет других указаний в ФС, следует проводить при температуре 20 ± 2 °С. Лекарственное вещество считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживают его частицы.

При переходе вещества в раствор происходит разрыв межмолекулярных и ионных связей кристаллической решетки твердого вещества и переход его в раствор в виде отдельных молекул или ионов, которые равномерно распределяются среди молекул растворителя.

Для разрушения кристаллической решетки вещества необходимо затратить большую энергию. Эта энергия освобождается в результате гидратации (сольватации) ионов и молекул, т.е. химического взаимодействия растворяемого вещества с водой (или вообще с растворителем).

Значит, растворимость вещества зависит от разности величин энергии гидратации (сольватации) и энергии кристаллической решетки вещества.

Энергия растворения определяется по формуле:

$$\Delta H_{\text{раст}} = \Delta H_{\text{кр.р.}} + \Delta H_{\text{с}}$$

где $\Delta H_{\text{раст}}$ — энергия растворения вещества, кДж/моль;

$\Delta H_{\text{кр.р.}}$ — энергии разрушения кристаллической решетки, кДж/моль;

$\Delta H_{\text{с}}$ — энергия взаимодействия растворителя с растворяемым веществом (энергия сольватации), кДж/моль.

Если энергия разрушения кристаллической решетки больше энергии сольватации, то процесс растворения будет эндотермическим процессом, поскольку энергия, затраченная на разрушение кристаллической структуры, не будет компенсирована энергией, выделяющейся при сольватации.

Если энергия разрушения кристаллической решетки меньше энергии сольватации, то процесс растворения будет экзотермическим процессом, поскольку энергия, затраченная на разрушение кристаллической структуры, полностью компенсирована энергией, выделяющейся при сольватации. Следовательно, в зависимости от соотношения между энергией разрушения кристаллической решетки растворенного вещества и энергией взаимодействия растворенного вещества с растворителем (сольватация) энергия растворения может быть как положительной, так и отрицательной величиной.

Так, при растворении в воде натрия хлорида температура практически не изменяется, при растворении калия нитрата или аммония температура резко снижается, а при растворении калия гидроксида или серной кислоты температура раствора резко повышается.

Растворение твердых веществ в воде чаще бывает процессом эндотермическим, так как во многих случаях при гидратации выделяется теплоты меньше, чем тратится на разрушение кристаллической решетки.

По ГФ установлены семь терминов, характеризующих растворимость ЛС (табл. 12.4).

Таблица 12.4. Характеристика растворимости по Государственной фармакопее

Условный термин	Количество растворителя, необходимое для растворения 1,0 г вещества, мл
Очень легко растворим	До 1
Легко растворим	От 1 до 10
Растворим	От 10 до 30
Умеренно растворим	От 30 до 100
Малорастворим	От 100 до 1000
Очень малорастворим	От 1000 до 10 000
Практически не растворим	От 10 000

Факторы, влияющие на растворимость

1. Температура

Растворимость любого вещества зависит от температуры. Большинство веществ является эндотермическими, поглощая тепло в процессе растворения. Для этих веществ нагрев раствора приводит к увеличению растворимости. Некоторые вещества (гидрат окиси кальция или кальция глицерофосфат, натрия карбенциллин) выделяют тепло в процессе растворения. Растворимость таких веществ уменьшается с увеличением температуры.

2. Присутствие других ионов

Растворимость почти всегда понижается при введении в раствор дополнительных веществ или ионов (высаливание). Однако имеется обратная зависимость повышения растворимости при введении в раствор ионов:

- увеличение растворимости белков-глобулинов, которые лучше растворяются в растворе натрия хлорида, чем в воде;
- растворение йода в насыщенном растворе калия йодида с образованием комплекса KJ_2 ;

- растворение сулемы в растворе натрия хлорида с образованием комплексного соединения Na_2HgCl_4 .

3. Влияние pH

Соотношение между pH и константой растворимости pKa, относительными концентрациями кислоты [HA] и ее соли $[\text{A}^-]$ определяется уравнением Хендерсона–Хассельбаха:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Изменение растворимости, вызванное изменениями pH, определяется уравнениями:

- для вещества в форме кислоты

$$\text{pHr} = \text{pKa} + \log (S - S_0)/S_0;$$

- для вещества в форме основания

$$\text{pHr} = \text{pKw} - \text{pKb} + \log [S_0/(S - S_0)],$$

где S_0 = молярная растворимость вещества в виде недиссоциированной кислоты или основания;

S = молярная концентрация вещества в форме соли.

Пример 1

Рассчитать pH 1% раствора фенобарбитала натрия.

Из ФС:

- молекулярная масса фенобарбитала = 232.32, растворимость фенобарбитала = 1 г/л;
- растворимость фенобарбитал натрия = 1.0 г/100 мл (по условию задачи);
- константа диссоциации фенобарбитала $K_a = 3.9 \times 10^{-8}$; $\text{pKa} = 7.4$;
- молекулярная масса фенобарбитала натриевой соли = 254.22;
- молярная растворимость фенобарбитала

$$S_0 = 1 \text{ г/л} : 232.32 \text{ моль/г} = 0.0043 \text{ моль/л}$$

$$S = 1 \text{ г/100 мл} / 254.22 \text{ г/моль} = 0.0393 \text{ моль/л}$$

$$\text{pHr} = 7.4 + \log \frac{0.0393 \text{ M} - 0.0043 \text{ M}}{0.0043 \text{ M}} = 8.3.$$

Из этого следует, что фенобарбитал натрия находится в растворенном состоянии при pH более 8.3. Уменьшение pH вызовет осаждение фенобарбитала.

4. Полярность растворителя

Растворимость препарата в данном растворителе в значительной степени зависит от полярности растворителя. По диэлектрической константе (ϵ) растворители классифицируют на полярные ($\epsilon > 50$), полуполярные ($\epsilon = 20-50$) или неполярные ($\epsilon = 1-20$) (табл. 12.5).

Таблица 12.5. Диэлектрическая константа растворителей

Растворитель	Диэлектрическая константа, ϵ , 20 °С
Н-метилформамид	190
Вода	80
Раствор сорбитола (70%)	62
Сироп (64%)	56
Глицерол (Глицерин [*])	46
Пропиленгликоль	32,1
Этанол	25
ПЭГ-400	12,4
Хлороформ	5
Масло касторовое [*]	4,6
Эфир	4,3
Оливковое масло	3,1

Полярные растворители растворяют соли или высокополярные (дипольные) молекулы. Неполярные растворители растворяют неполярные молекулы. Полуполярные растворители (спирты и кетоны) могут растворять и те и другие в зависимости от их свойств. Таким образом, в фармации существует универсальное правило выбора растворителя: «Подобное растворяется в подобном».

Существует два способа увеличения растворимости веществ в полуполярных растворителях:

- 1) изменяя pH, чтобы изменять полярность вещества (соль или основание). Увеличение концентрации соли приводит к увеличению растворимости солей в полярных растворителях, оснований — в неполярных;
- 2) смешивая растворители различных полярностей, чтобы изменять полярность смеси.

Правило 1

Диэлектрическая константа (ϵ) смеси растворителей (A+B) равно сумме произведений диэлектрической константы (ϵ) на массовую долю каждого растворителя (f) в смеси $\epsilon(A+B) = f_A \times \epsilon_A + f_B \times \epsilon_B$.

Пример 2

Заменить спирт на Глицерин* в составе раствора нитрофурала (Фурацилин*) 1:1500. Для определения диэлектрической константы растворителя готовят смеси этанола с водой. Затем готовят в данных смесях растворы, оставляют на ночь, наблюдая осаждение (табл. 12.6).

Например, осаждение нитрофурала (Фурацилин*) не наблюдалось в смеси 60/40 и более; результаты опытов представлены ниже: + (да), – (нет).

Таблица 12.6. Влияние спирта на осаждение Фурацилина*

% v/v спирта	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Осаждение	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–

Вычисляют полярность смеси (спирт + вода):

$$\epsilon_{\text{смеси}} s_{\text{смеси}} = 80 \times 0,4 = 32 + \epsilon_{\text{спирт}} s_{\text{спирт}} = 25 \times 0,6 = 15 = 47.$$

Подбирают растворитель в зависимости от технологии или требований фармацевта.

Пример 3

Рассчитать растворитель в условиях (см. выше) с ограничением концентрации этанола не более 20% в смеси Глицерина* и воды ($s_{\text{спирт}} = 25$, $s_{\text{вода}} = 80$, $s_{\text{глицерин}} = 46$).

$$0,2 \times 25 + X \times 80 + (0,8 - X) \times 46 = 47$$

$$5 + 80X + 36,8 - 46X = 47$$

$$34X = 5,2$$

$$X = 0,15$$

$$0,8 - X = 0,65$$

Предложена система 20% этанола, 15% воды и 65% Глицерина*.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение растворам с точки зрения дисперсологической классификации.
2. Какие существуют методы получения воды очищенной?
3. Какие требования предъявляются к качеству воды очищенной?
4. Какие существуют требования к качеству воды для инъекций?
5. Какие существуют методы получения воды для инъекций?
6. Как хранят воду очищенную и воду для инъекций?

Тесты к главе 12

Выберите правильные ответы.

1. Изменение объема и тепловой эффект свидетельствуют о:
 - а) превышении предела растворимости;
 - б) механическом характере процесса;
 - в) физико-химическом взаимодействии молекул растворителя и растворяемого вещества;
 - г) необходимости предварительного нагревания и диспергирования.
2. Растворимость лекарственных веществ в ГФ выражают в условных терминах, которые указывают:
 - а) массу вещества (г), способную раствориться в 100 мл растворителя;
 - б) массу растворителя (г), необходимую для растворения 1 г вещества;
 - в) массу вещества (г), способную раствориться в 100 мл растворителя;
 - г) массу вещества (г), способную раствориться в 1 мл растворителя.
3. Массо-объемная концентрация — это количество вещества (в г) в:
 - а) объеме воды очищенной (в мл);
 - б) общей массе раствора (в г);
 - в) общем объеме раствора (в мл);
 - г) массе воды очищенной (в г).
4. Количество ЛС или индивидуального вещества (в г) в общем объеме жидкой ЛФ (в мл) — это концентрация:
 - а) массо-объемная;
 - б) объемная;
 - в) весовая;
 - г) процентная.
5. Количество ЛС или индивидуального вещества (в г) в общей массе жидкой ЛФ (в г) — это концентрация:
 - а) процентная;
 - б) объемная;
 - в) массо-объемная;
 - г) массовая.
6. Под названием «вода», если нет особых указаний, следует понимать воду, соответствующую требованиям статьи:
 - а) «Вода апиrogenная»;
 - б) «Вода очищенная»;
 - в) «Вода для инъекций»;
 - г) «Вода дистиллированная».

7. Для получения воды очищенной применяют методы:
 - а) ультрафильтрации;
 - б) прямого осмотического процесса;
 - с) обратного осмоса;
 - д) фильтрации.
8. Вода очищенная не может быть получена методом:
 - а) ионного обмена;
 - б) фильтрации;
 - с) обратного осмоса;
 - д) дистилляции.
9. На сборнике воды очищенной прикрепляется бирка с указанием:
 - а) метода получения;
 - б) марки аппарата, в котором получена вода;
 - с) срока хранения воды;
 - д) даты получения.
10. Изменение объема и тепловой эффект растворения свидетельствуют о:
 - а) необходимости предварительного нагревания и диспергирования;
 - б) механическом характере процесса;
 - с) превышении предела растворимости;
 - д) физико-химическом взаимодействии молекул растворителя и растворимого вещества.
11. Если количество энергии, затрачиваемой на разрушение ассоциатов молекул и кристаллической решетки, меньше, чем выделяющаяся теплота сольватации, такой процесс называют:
 - а) обратимым;
 - б) экзотермическим;
 - с) эндотермическим;
 - д) конденсационным.
12. Условное обозначение аквадистиллятора апиrogenного электрического со сборником следующее:
 - а) АЭВС;
 - б) ДЭВС;
 - с) АГВС;
 - д) ДТВС.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
с	с	с	в	д	б	с	б	д	д	б	а

Глава 13

РАСТВОРЫ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫЕ В КОНЦЕНТРАЦИИ ПО МАССЕ И ПО ОБЪЕМУ. НЕВОДНЫЕ РАСТВОРЫ

Согласно приказу Минздрава России и ГФ в зависимости от свойств ЛС и применяемых растворителей растворы изготавливают в следующих концентрациях:

- массо-объемной;
- массовой;
- объемной.

В зависимости от метода изготовления содержание лекарственных веществ в жидких ЛФ выражается в процентах (количество вещества в 100 мл или граммах раствора) или в других концентрациях (молярной, нормальной и т.п.).

Воду и водные растворы, близкие по плотности к воде, отмеривают, твердые лекарственные вещества — отвешивают. Растворители и растворы, плотность которых больше или меньше 1,0, — отвешивают.

Массовая концентрация — количество ЛС или индивидуального вещества (в граммах) в общей массе жидкой ЛФ (в граммах).

В массовой концентрации изготавливают растворы твердых и жидких лекарственных веществ в вязких и летучих растворителях, дозируемых по массе: жирные и минеральные масла, глицерол (Глицерин*), диметилсульфоксид (Димексид*), ПЭГ (ПЭО), силиконовые жидкости, эфир, хлороформ, а также: бензилбензоат, Валкидол*, поливиннокс (Шостаковского бальзам*), ледяной березовый, ихтаммол (Ихтиол*), молочная кислота, масла эфирные, скипидар живичный, метилсалицилат, НГЦ, пергидроль.

В концентрации по массе также изготавливают суспензии и эмульсии.

В концентрации по массе изготавливают гомеопатические жидкие ЛС.

Объемная концентрация — количество жидкого ЛС или индивидуального вещества (в миллилитрах) в общем объеме жидкой ЛФ (в миллилитрах).

В объемной концентрации изготавливают растворы спирта различной концентрации, кислоты хлористоводородной и стандартные растворы, выписанные в рецепте под условным названием.

В объемной концентрации дозируют: воду очищенную и для инъекций, водные растворы лекарственных веществ (в том числе сироп сахарный), галеновые и новогаленовые ЛС (настойки, жидкие экстракты, азонизид и др.).

Растворы лекарственных веществ в неводных растворителях (растворы неводные) — жидкие ЛФ, представляющие собой гомогенные дисперсные системы, структурными единицами в которых являются ионы и молекулы.

Применение неводных растворов обусловлено тем, что многие лекарственные вещества не растворяются в воде. Неводные растворы обычно предназначены для наружного применения: смазывания слизистых оболочек, обтираний кожных покровов, примочек, ингаляций, полосканий, промываний, капель для носа и уха. Значительно реже они применяются внутрь и для ингаляций.

Правило I

Использование органических растворителей ограничивается их фармакологической активностью. Практически все растворители являются ядами. Например, ароматические углеводороды, метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый и амилловый спирты, эфиры и кетоны парализуют центральную нервную систему.

13.1. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВОДНЫХ РАСТВОРОВ

Неводные растворы классифицируют по их применению в медицинской практике:

- для внутреннего применения. В качестве растворителя относительно безопасно использование спирта, глицерола (Глицерин®) и пропиленгликоля для растворов антигистаминов, барбитуратов и витаминов. Однако пропиленгликоль обладает токсическим эффектом, особенно при применении в педиатрической практике;
- для наружного применения. Здесь используют смеси спирта, диметилсульфоксида (Димексид®) с хлороформом, глицеролом, ацетоном и эфиром, жирными маслами.

Требования, предъявляемые к неводным растворам:

- соответствие медицинскому назначению для достижения необходимого лечебного эффекта;
- полнота растворения лекарственных веществ;

- отсутствие механических включений;
- стабильность при хранении.

Растворители, применяемые для изготовления неводных растворов

Существует 3 класса растворителей для изготовления неводных растворов:

- летучие: этанол; эфир; хлороформ;
- нелетучие: глицерол; масла жирные; Масло вазелиновое*; Димексил*; ПЭО-400; силиконы;
- комбинированные: сочетание этанола с глицеролом, Димексидом*, водой.

13.2. ОТДЕЛЬНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Спирт этиловый*: *Spiritus aethylicus* 95% и *Spiritus aethylicus* 90%, 70% и 40%. Растворяющая способность этанола зависит от его концентрации. Этанол легко смешивается с водой, глицеролом, эфиром, хлороформом, ацетоном; обладает бактериостатическими и бактерицидными свойствами. В 95% этаноле легко растворяются неполярные вещества: органические кислоты, масла эфирные и жирные, камфора, ментол, йод, танин, хлорамфеникол (Левомицетин*) и др. В 40% спирте растворяются полярные вещества и некоторые соли.

Хлороформ (*Chloroformum*) — трихлорметан. В хлороформе хорошо растворяются лекарственные вещества, нерастворимые или малорастворимые в воде: бензойная кислота, фенилбутазон (Бутадион*), камфора, Левомицетин*, Хлорбутанолгидрат*, ментол и др. Хлороформ обладает токсическими, наркотическими и дезинфицирующими свойствами, относится к сильнодействующим веществам. Используют в малях и линиментах. Дозируют по массе.

Эфир медицинский* (*Aether medicinalis*) — эфир дистилловый. В технологии готовых ЛС эфир находит применение при изготовлении некоторых настоек и экстрактов, а также в производстве коллодия. Последний представляет собой спиртоэфирный раствор коллоксилина. Дозируют по массе.

Глицерин* (*Glycerinum*). В фармацевтической практике применяют не абсолютный глицерол (Глицерин*), а 86–90% водный раствор с относительной плотностью 1,224–1,235.

При разведении глицерола расчеты проводят по формуле:

$$m = x(a:b) \times (b-1):(a-1),$$

где m — количество глицерола дистиллированного, г;

x — количество глицерола разведенного, г;

a — плотность глицерола дистиллированного, г/мл;

b — плотность глицерола разведенного, г/мл;

1 — плотность воды.

Количество воды для разведения глицерола находят по разности: $y = x - m$, где y — количество воды, мл.

Пример 1

Со склада в аптеку поступил Глицерин* дистиллированный плотностью 1,261 г/мл в количестве 5 кг.

Для получения из него Глицерина* медицинского плотностью 1,235 г/мл проводят расчеты:

$$5000 = x(1,261:1,235) \times (1,235-1):(1,261-1).$$

Отсюда: $x = 5417,9$.

Следовательно, для получения Глицерина* медицинского к 5000,0 г Глицерина* дистиллированного необходимо добавить 417,9 мл воды.

В глицероле (Глицерин*) легко растворяются: борная кислота, натрия тетраборат, хлоралгидрат, натрия гидрокарбонат и др. Растворы глицерола в концентрации 25% и выше не подвергаются микробной контаминации, более разбавленные растворы являются хорошей питательной средой для микроорганизмов. Ввиду высокой гигроскопичности глицерол хранят в хорошо закупоренных емкостях.

Масла жирные (*Olea pinguis*) — смесь глицеридов высших жирных кислот. Получают прессованием из семян и плодов. В аптечной практике используют масла: миндальное (*Oleum Amygdalarum*), персиковое (*Oleum Persicorum*), абрикосовое (*Oleum Armeniacae*), оливковое (*Oleum Olivarum*), подсолнечное (*Oleum Helianthi*). Качество этих масел регламентируется в ГФ определенными показателями: величиной относительной плотности, кислотным числом, числом омыления, йодным числом и др.

Применяются в качестве растворителей неполярных и малополярных лекарственных веществ: камфоры, ментола, бензойной кислоты, фенола, тимолола, некоторых витаминов. Кроме того, масла растительные находят применение в технологии линиментов, мазей, а также некоторых инъекционных растворов.

Масло вазелиновое* — парафин жидкий (*Oleum Vaselinei, Paraffinum liquidum*), продукт переработки нефти, представляет собой смесь пре-

дельных углеводов. Масло вазелиновое* не всасывается через кожу и слизистые оболочки и замедляет резорбцию лекарственных веществ.

Существенным недостатком Масла вазелинового* является то, что при нанесении на кожу оно в значительной мере препятствует ее газо- и теплообмену, что при воспалительных процессах нежелательно. Применяют в составе мазей в сочетании с парафином.

Димексид* (*Dimexidum*) — диметилсульфоксид- $\text{SO}-(\text{CH}_3)_2$. Очень гигроскопичен. Хорошо смешивается с этанолом, ацетоном, глицеролом (Глицерин*), хлороформом, эфиром, Маслом касторовым*.

В Димексиде* легко растворяются лекарственные вещества различной химической природы. Проникает через неповрежденные ткани, проводя с собой лекарственные вещества (чрескожное введение). Оказывает обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, а также обладает антимикробной активностью.

ПЭГ-400 (*Polyaethylenoxydum-400*). Структурная формула $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$. Бесцветная, подвижная жидкость с плотностью 1,14–1,16 г/см³, температура кипения 238 °С, смешивается с водой во всех соотношениях, растворим в ацетоне, спирте, глицероле, нерастворим в эфире, минеральных и жирных маслах. Соответственно, несовместим с перечисленными наполнителями, а также с антибиотиками, в частности с бацитрацином. ПЭГ растворяется в поливинилхлориде, полиэтилене. Поэтому ЛФ, его содержащие, расфасовывают только во флаконы из стекла. В ПЭГ хорошо растворяются лекарственные вещества, содержащие гидроксильные группы: фенол, кислоты бензойная и салициловая, бензокаин (Анестезин*), камфора, нитрофурал (Фурацилин*) и др.

Эсилон-4 и эсилон-5 (*Aesilonum*) (C_2H_5)₂Si—O—. По свойствам близок к парафинам. Силиконовые жидкости хорошо применяются в качестве защитных средств для кожи. За рубежом широко применяются в форме примочек, лосьонов, кремов и т.д.

13.3. СПИРТ ЭТИЛОВЫЙ*. ПРАВИЛА РАЗВЕДЕНИЯ, ОТПУСКА И УЧЕТА

Спирт этиловый* (этанол) — прозрачная бесцветная жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом, легко воспламеняется. Температура кипения 95% спирта 78,4 °С, плотность 0,78927. В аптеки поступает спирт в концентрации 95–96,9%. В фармацевтической прак-

тике, на производстве спирт используется как растворитель и как экстрагент. Он хорошо растворяет йод, эфирные масла, органические кислоты, алкалоиды и др. Хороший экстрагент при получении различных галеновых препаратов. Спирт хорошо смешивается с органическими растворителями (хлороформ, эфир, глицерол и др.) и водой. В смеси с водой 70:30 обладает отличными бактерицидными и бактериостатическими свойствами. LD_{50} этанола составляет 50 г для взрослого человека.

Этанол несовместим в условиях от нейтральных значений pH с легкоокисляемыми и окрашенными лекарственными веществами, особенно в упаковке из алюминия.

Правила отпуска этанола

1. Этанол Приказом Минздрава России от 22.04.2014 г. № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету» (с изменениями на 27 июля 2018 г.) включен в *Перечень ЛС, подлежащих ПКУ*.
2. В соответствии с приказом Минздрава России № 751н, концентрацию водноспиртовых растворов выражают по объему.

Крепость (%) по объему — это количество абсолютного (безводного) спирта в 100 мл водно-спиртовой смеси.

3. Если в рецепте не указана концентрация спирта, то используют спирт в концентрации 90% (приказ Минздрава России № 751н).
4. Отпуск Этилового спирта* по форме 148-1/у-88: по рецептам, выписанным врачами, с надписью «Для наложения компрессов» или «Для обработки кожи» — до 50 г в чистом виде; по рецептам для индивидуального изготовления — до 50 г в пересчете на 96% спирт; по рецептам «По назначению», отдельно заверен подписью врача и печатью ЛПУ «Для рецептов», для больных с хроническими болезнями — до 100 г (Приказ Минздрава России от 14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»). Срок действия рецепта 10 сут. Рецепты оформляются штампом, печатью ЛПУ «Для рецептов», подписью и личной печатью врача.
5. Отпуск этанола производится амбулаторным больным по рецептам врачей в чистом виде независимо от концентрации:

- до 50 г по рецептам с надписью «Для наложения компрессов» (с указанием необходимого разведения) или «Для обработки кожи»;
 - до 100 г — большим с хроническим течением болезни по рецептам с надписью «По специальному назначению», отдельно скрепленной подписью врача и печатью ЛПУ «Для рецептов».
6. Взамен рецепта на этанол больным выдается копия рецепта.
 7. Рецепты на этанол на бланках формы № 107/у остаются в аптеке и хранятся в течение 1 года.
 8. Лечебно-профилактические медицинские организации получают спирт на основании требований, подписанных руководителем учреждения по отдельной доверенности. Отпускается в этом случае спирт без учета колебаний концентрации (от 96 до 97%) по массе без дополнительного разведения. В требованиях указывается концентрация отпущенного спирта. Количество этанола, израсходованного для приготовления лекарств по рецептам или требованиям лечебных учреждений, учитывается в аптеках ежедневно. Учет ведется по массе (в граммах) той концентрации, что получила аптека. С этой целью на обратной стороне требования указывается количество спирта в граммах, отпущенного по прописи. При этом используются таблицы перерасчета (ГФ). Внутриаптечный учет этанола ведется не на 100% этанол, а на массу 95% с указанием крепости по объему.

13.3.1. Разведение спирта

При смешивании спирта с водой наблюдается разогревание смеси и уменьшается объем по сравнению с арифметической суммой объемов исходных жидкостей.

Правило 2

При смешивании спирта и воды сохраняется закон сохранения массы, но объем смеси не равен сумме объемов спирта и воды. Явление уменьшения объема (сжатие) называется контракцией.

Например: 60 л абсолютного (безводного) спирта и 40 л воды дают не 100 л раствора, а 96,64 л.

Примечание к правилу 1. В аптеках, где получают небольшое количество спиртовых растворов (до 1 л) этим явлением пренебрегают (не учитывают).

13.3.2. Примеры решения задач по разведению спирта

1. Для приготовления взяты крепкий спирт и вода.

Для расчетов используется формула:

где x — количество крепкого (разводимого спирта) в л, кг;

P — количество водно-спиртового раствора нужной концентрации, л, кг;

a — концентрация крепкого спирта, % по массе, объему;

b — концентрация слабого спирта, % по массе, объему.

$$x = P \frac{b}{a}.$$

По формуле можно производить расчеты в объемных или весовых процентах. Главное требование, чтобы все показатели должны быть выражены в единой системе измерений.

При разведении в этом случае нужно учитывать явление контракции, т.е. следует объем доводить при нормальной температуре.

Пример 1

Рассчитать количество 96,5% спирта и воды для получения 1,0 л 70% спирта.

Следует взять 0,725 л 96,5% спирта и довести до 1,0 л водой, при условии, чтобы

$$x = 1,0 \frac{70}{96,5} = 0,725.$$

температура смеси была +20 °С.

2. Для изготовления водно-спиртовых растворов используют спиртовые растворы слабой и высокой концентрации. Расчет ведут по формуле:

где x — количество крепкого спирта, л;

$$x = P \frac{b - c}{a - c},$$

P — количество водно-спиртового раствора (л) нужной концентрации, % об.;

a — концентрация крепкого спирта, %об.;

b — концентрация в %об. нужная;

c — концентрация разбавленного (слабого) спирта, %об.

Пример 2

В аптеке имеется 40% и 95,6% спирт. Вычислить, какое количество следует взять, чтобы получить 1,0 л 70% спирта плотностью 0,8854 г/мл.

Решение

Переводим объемные проценты в массовые. По табл. I ГФ XI, с. 303 находим:

40%об. соответствует 33,33% масс.;

70%об. соответствует 62,44% масс.;

95,6%об. соответствует 93,29% масс.

Переводим 1 л 70% спирта в массу:

$$1000 \text{ мл} \times 0,8854 \text{ г/мл} = 885,4 \text{ г.}$$

По формуле разведения рассчитываем массы:

$$X_1 = 885,4(62,41 - 33,33)/(93,29 - 33,33) = 429,9 \text{ г } 95,6\% \text{ спирта}$$

$$\text{и } X_2 = 885,4 - 429,9 = 455,5 \text{ г } 40\% \text{ спирта.}$$

Таким образом, для приготовления 1000 мл (885,4 г) 70% спирта нужно взять 429,9 г 95,6% спирта и 455,5 г 40% спирта.

3. Определение концентрации полученного раствора спирта.

Концентрацию спирта определяют по плотности или по методике ГФ XI (с. 24) с помощью пикнометров.

Плотность рассчитывают по формуле:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m_1) \times 0,99823}{(m_1 - m)} + 0,0012,$$

где ρ_{20} — плотность в г/см³;

m — масса пустого пикнометра, г;

m_1 — масса воды очищенной с пикнометром, г;

m_2 — масса спиртоводного раствора с пикнометром, г;

0,99823 — плотность воды при 20 °С;

0,0012 — плотность воздуха при 20,0 °С и барометрическом давлении (1013 гПа = 760 мм рт.ст.).

Рассчитанное значение плотности используют для определения крепости спирта по алкаголеметрической таблице ГФ XI (вып. 1, с. 303).

Пример 3

Проведена проверка полученного раствора спирта пикнометрически. Установлено:

- m — масса пустого пикнометра вместимостью 50 мл — 120,65 г;
- m_1 — масса воды очищенной с пикнометром — 70,64 г;
- m_2 — масса спиртоводного раствора с пикнометром — 67,05 г.

Плотность раствора равна

$$(67,05 - 20,65) \times 0,99823 / (70,64 - 20,65) + 0,0012 = 0,9277.$$

По таблице ГФ XI (вып. 1, с. 306) находим крепость 51,2% об.

13.4. ЭТАНОЛЬНЫЕ РАСТВОРЫ ТВЕРДЫХ ВЕЩЕСТВ

Правила отпуска

Этанольные растворы ЛС выписывают на бланках формы 107-1/у.

Срок действия рецепта 10 сут или 1 мес.

Рецепты оформляются: штампом; печатью лечебно-профилактической медицинской организации «Для рецептов»; подписью врача; личной печатью врача.

Приказом Минздрава России от 14.01.2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» установлена норма отпуска:

- на лекарственную пропись индивидуального изготовления — до 50 г 96% спирта в смеси;
- на лекарственную пропись индивидуального изготовления, с надписью «По специальному назначению», отдельно заверенной подписью врача и печатью ЛПУ «Для рецептов»;
- для больных с хроническим течением болезни — до 100,0 в 96% спирта в смеси.

Установлена норма единовременного отпуска этанола в смеси с использованием перерасчета на 96% концентрацию спирта [письмо ГАПУ МЗ СССР от 13.02.1988 г. № 133-22/13-7 (п. 5)]. Пересчет проводят по табл. 2 приказа Минздрава России № 751н «Соответствие объемов (мл) этанола различной концентрации массе (г) 96% спирта 20 °С». Больным вместо рецепта выдается копия.

Правило 3

По приказу Минздрава России № 751н водно-спиртовые растворы твердых лекарственных веществ изготавливают в массо-объемной концентрации.

Правило 4

Если в рецепте не указана концентрация спирта, то используют спирт в концентрации 90% (об.) (приказ Минздрава России № 751н). Исключение составляют спиртовые растворы лекарственных веществ, на которые разработана нормативная документация (ГФ Х или приложения 3 к приказу Минздрава России № 751н «Перечень стандартных спиртовых растворов, разрешенных к изготовлению в аптеке в соответствии с действующей нормативной документацией») (табл. 13.1).

Таблица 13.1. Состав некоторых официальных растворов

Наименование раствора и его концентрация	Концентрация этанола, %
<i>Solutio Iodi 1%, 2%</i>	96
<i>Solutio Hydrogenii peroxidi 1,5%</i>	96
<i>Solutio Citrali 1%</i>	96
<i>Solutio Iodi 1%</i>	95

Окончание табл. 13.1

Наименование раствора и его концентрация	Концентрация этанола, %
<i>Solutio Acidi salicylici Levomycetini ana 2%</i>	95
<i>Solutio Acidi salicylici 1%, 2%</i>	70
<i>Solutio Acidi boric 0,5%, 1–3%, 5%</i>	70
<i>Solutio Levomycetini 0,25–5,0%</i>	70
<i>Solutio furacilini 1:1500</i>	70
<i>Solutio Viridis nitentis 1%, 2%</i>	60
<i>Solutio methyleni caerulei 1%</i>	60

Правило 5

Если в прописи рецепта без указания концентрации выписан раствор, представленный в нормативной документации несколькими концентрациями лекарственного вещества, отпускают раствор с меньшей концентрацией, т.е. растворы:

- бриллиантового зеленого 1%;
- йода 1%;
- кислоты борной 1%;
- кислоты салициловой 1%;
- Левомицетина* 0,25%;
- ментола 1%;
- Резорцина* 1%;
- камфоры 2%.

13.4.1. Технология неводных и этанольных растворов

Технология неводных, в том числе этанольных, растворов состоит из тех же стадий, что и водных, но отличается от водных последовательностью введения лекарственных веществ и растворителей, а также обязательным наличием стадии процеживания.

Отличается также упаковка растворов. Их помещают во флакон с пробкой из полиэтилена. Применение корковых пробок исключается.

Дополнительной особенностью маркировки флаконов является предупредительная надпись: «Хранить вдали от огня и нагревательных приборов» (для растворов огнеопасных жидкостей). Срок годности растворов чаще выше, чем водных, что объясняется бактерицидными свойствами большинства растворителей.

Правило 6

Учитывая летучесть этанола, а также снижение его растворяющей способности при разбавлении водой, ЛС помещают непосредственно в сухой отпусковой флакон, затем отмеривают необходимое количество этанола, закупоривают и взбалтывают до растворения. В случае необходимости процеживают через сухой тампон из ваты.

Правило 7

Спирт является физиологически активным веществом. Если в рецепте указано количество спирта, то, независимо от прироста объема при растворении лекарственных веществ, количество спирта не уменьшают. Вычисляют общий (расчетный) объем, который учитывают при контроле качества.

Пример 1

- R_p: Mentholi 1,0
- Novocaini 3,0
- Anaesthesini 2,5
- Spiritus aethylici 50 ml

Во флакон для отпуска отвешивают 3 г Новокаина*, 2,5 г Анестезина* и 1 г ментола, отмеривают 50 мл спирта 90%.

Общий (расчетный) объем раствора с учетом прироста объема при растворении лекарственных веществ равен 55,6 мл. Отклонение в объеме превышает норму допустимого отклонения ($\pm 4\%$) (Приказ Минздрава России от 16.10.1997 г. № 305 «О нормах отклонений, допустимых при приготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»). При контроле раствора используют расчетный объем 55,6 мл, а не 50 мл по правилам приказа (приказ Минздрава России № 751и).

Правило 8

Если в рецепте указан объем спиртового раствора, то вычисляют максимальную концентрацию (C_{max}), при которой соблюдаются требования приказа (Приказ Минздрава России от 16.10.1997 г. № 305 «О нормах отклонений, допустимых при приготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках»). Если $C_{факт} > C_{max}$, то уменьшают количество спирта на величину прироста объема.

Пример 2

- R_p: Solutionis Novocaini spirituosae 6% — 50 ml
- Mentholi 1,0
- Anaesthesini 2,5

В прописи не указан объем спирта, а указан объем спиртового раствора Новокаина*. Максимальная концентрация Новокаина*, при которой изменение объема укладывается в норму допустимого отклонения ($\pm 4\%$), составляет 4,97% (4,0,81).

В прописи рецепта описан 6% раствор Новокаина* (3 г вещества в 50 мл раствора). Следовательно, чтобы получить указанный в прописи рецепта объем раствора Новокаина* [коэффициент увеличения объема (КУО) 0,81 мл/г], следует взять 47,6 мл 90% спирта ($50 - 3 \times 0,81$). После растворения ментола и Анестезина* в 47,6 мл 90% спирта общий объем раствора будет равен 53,2 мл [50 мл раствора Новокаина* и прирост объема 3,2 мл при растворении ментола ($1 \times 1,1$) и Анестезина* ($2,5 \times 0,85$)].

Отклонение общего объема также не укладывается в норму допустимого отклонения ($\pm 4\%$), что необходимо учитывать при контроле.

13.5. РАСТВОРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В НЕЛЕТУЧИХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

Множество фармацевтов считают, что входящие в состав ЛФ действующие вещества (субстанции) определяют ее эффективность, принижая роль вспомогательных веществ, считая их только лишь наполнителями или фирмообразователями. Однако вспомогательные вещества, входящие в состав ЛФ, могут существенно влиять на эффективность препарата, определяя степень всасывания, продолжительность действия и его стабильность при хранении. Таким образом, для изготовления эффективного и безопасного лекарственного препарата необходимо учитывать свойства лекарственной субстанции и вспомогательных веществ.

13.5.1. Лекарственные препараты на основе нелетучих растворителей

Особенностью технологии растворов на нелетучих растворителях является применение растворителя с наилучшей растворяющей способностью для данного вещества (табл. 13.2). Последовательность технологических операций такая же, как и в случае изготовления неводных растворов, за исключением того, что растворители загружают в порядке возрастания их вязкости или плотности (табл. 13.3).

Таблица 13.2. Растворимость некоторых лекарственных средств

Наименование вещества	Растворимость 1,0 г вещества в растворителе, г		
	глицерол (Глицерин ^а)	масло	спирт
Йод	1–200	1–10	1:10
Камфора	1:840	10–30	1:1
Кислота борная	7,0 при нагревании	—	25 (90%) 25 (70% медл.)
Кислота салициловая	1:62	1:8 касторовое 1:44 олеиновое	3 (90%) 5,5 (70% медл.)
Хлорамфеникол (Левометилин ^а)	1:50 при нагревании	—	1–10 (95%) 7 (70% медл.)
Ментол	—	1–5	—
Натрия гидрокарбонат	4,0	—	—
Натрия тетраборат	1,5	—	—
Фенол	1–10	1–10	1:10

Таблица 13.3. Плотность некоторых растворителей

Наименование	Плотность, г/см ³
Глицерол (Глицерин ^а)	1,225–1,235
Масло анисовое	0,978–0,990
Масло изелииное ^а	0,875–0,890
Масло касторовое ^а	0,948–0,968
Масло миндальное	0,913–0,918
Масло мятное	0,900–0,910
Масло персиковое	0,914–0,920
Масло подсолнечное	0,921–0,926
Масло эвкалиптовое	0,910–0,930
Скипидар	0,855–0,860
Хлороформ	1,474–1,483

Правило 9

Изготовление растворов в нелетучих растворителях проводят по массе.

Масса таких растворов равна сумме масс ингредиентов. Растворение проходит медленно, поэтому целесообразно нагревание и перемешивание непосредственно во флаконе для отпуска. Фильтрация — только при необходимости, желательно горячее. При охлаждении возможно образование осадка.

Пример 1

- Rp.: Natrii tetraboratis 20,0
- Glycerini 80,0
- M.D.S. Смазывать слизистую оболочку рта.

В сухой флакон помещают натрия тетраборат, тарируют на технических аптечных весах и отвешивают Глицерин^а, укупоривают и подогревают на водяной бане до полного растворения. Процеживают (в случае необходимости) через рыхлый тампон из ваты.

Пример 2

- Rp.: Iodi 1,0
- Kalii Iodidi 2,0
- Aquae pur. 3 ml
- Glycerini 94,0
- M.D.S. Раствор Люголя^а для смазывания слизистой оболочки глотки.

Во флакон оранжевого стекла отмеривают йоду очищенную и растворяют в ней калия йодид, затем йод и флакон тарируют на технических аптечных весах, отвешивают Глицерин^а и взбалтывают до получения раствора.

Пример 3

- Rp.: Iodi 10,0
- Dimexidi ad 100,0
- M.D.S. Смазывать ногти и стопы ног.

В сухой флакон оранжевого стекла помещают 10,0 г йода кристаллического, тарируют флакон и отвешивают 90,0 г Димексида^а. Йод очень легко (1:1) растворяется в Димексиде^а, поэтому подогревания не требуется.

13.5.2. Лекарственные препараты на основе Глицерина^а и пропиленгликоля

Очень часто в составе ЛФ содержатся глицерол (Глицерин^а) и пропиленгликоль. Эти два вещества химически очень похожи, так как оба содержат три атома углерода, differing только количеством гидроксильных групп: три или две соответственно. Глицерол и пропиленгликоль используются в фармацевтической практике в течение столетий и в достаточной степени присутствуют в составе современных лекарственных препаратов.

Глицерин^а

Свойства. Глицерол (Глицерин^а) — простейший трехосновный спирт. Впервые глицерол выделен путем омыления жиров щелочью великим Шееле в 1779 г., который назвал его «сладкая суть жиров». Свойства глицерола полностью исследованы великим химиком Шеврейлем (Chevreul), который дал название этому веществу «глицерин», вошедшему в мировую фармацевтическую практику. Применение глицерола в фармации впервые зарегистрировано в составе мыльных пластырей в 1846 г.

Глицерол ($C_3H_8O_3$, 1,2,3-пропантириол; Глицерин[®]; тригидрокси-пропан) — прозрачная, бесцветная, густая жидкость со сладким вкусом, сладость равна 0,6 по сравнению с сахарозой. Имеет слабый запах. Гигроскопичен, нейтральный pH. Смешивается с водой и спиртом во всех отношениях, нерастворим в хлороформе, эфире и маслах. Растворимость при 20 °C: ацетон (малорастворим); бензол (нерастворим); этилацетат (1 в 11); метанол (растворим). Температура кипения при 290 °C с разложением. Плотность 1,249. 2,6% (об.) водный раствор изотоничен. Хранение — в герметичных флаконах.

Глицерол USP содержит не менее 99,0% и не более 101,0% $C_3H_8O_3$. В USP содержатся следующие препараты глицерола: раствор для глаз, приема внутрь, суппозитории.

Использование. При указании в рецепте или требовании в качестве компонента, подлежащего изготовлению, лекарственного препарата «Глицерин[®]» используют глицерин медицинский, содержащий 10–16% воды с плотностью 1,223–1,233 г/см³ (приказ Минздрава России № 751н) или пищевой ПК-94.

Согласно фармакопее глицерол является увлажнителем, пластификатором, антикристаллизатором (сахарный сироп), растворителем и изотонирующим агентом. Также глицерол используется в качестве консерванта и подслащивающего вспомогательного вещества. Парентерально глицерол используется, прежде всего, как растворитель. При приеме внутрь глицерол применяют в качестве растворителя, подслащивающего средства, консерванта и вещества, увеличивающего вязкость (загустители). В составе пленочных покрытий и мягких желатиновых капсул и суппозиториев глицерол используется как пластификатор. Глицерол также имеет множество терапевтических применений.

Глицерол также используется при производстве динамита, косметики, мыла, кондитерских изделий, чернил, красок, смазок, клеев, антифриза, рабочей жидкости в газовых счетчиках, гидравлических приводах, амортизаторов, в составе изделий медицинской техники (ледяные воротники, пузыри со льдом) и как питательное вещество брожения при производстве антибиотиков.

Глицерол — хороший растворитель, свойства которого равноценны спирту и воде. Однако его применение ограничивается высокой вязкостью. В фармации глицерол применяется для получения растворов алкалоидов, кислот природного происхождения, резерпина, танина и других биологически-активных веществ, растительных смол, углеводов и крахмала.

При приеме внутрь глицерол полностью всасывается в кишечнике и метаболизируется до углекислого газа или в гликоген, или жиры.

Терапевтически глицерол используется в больших дозах (70–80 г за 30–60 мин) для снижения внутричерепного давления. Медленное введение таких высоких доз не вызывает побочных эффектов, однако быстрое введение может вызывать гемолиз — почечную недостаточность. Глицерол используется внутрь в дозах 1,0–1,5 г на 1 кг массы тела для снижения внутриглазного давления и объема стекловидного тела перед и после офтальмологической операции и в качестве дополнительной терапии при лечении острой глаукомы. Глицерол также применяется для уменьшения отека роговицы.

Прием глицерола внутрь оказывает мягкий слабительный эффект, что используется для локализации запора: обычно действие наступает в течение 15–30 мин. Глицерол классифицируется как осмотическое слабительное, но может также действовать в качестве местного раздражающего средства. Глицерол используется в каплях для ушей, для удаления воска на основе смазочного и смягчающего действия.

Побочные эффекты. Часто побочные эффекты глицерола происходят из-за его свойств обезвоживания.

В контакте со слизистой оболочкой глицерол поглощает влагу и вызывает временное раздражение; это побочное действие ограничивает его применение в составе ректальных суппозиториев, особенно детских, которые содержат 91% глицерола и 9% стеарата натрия.

Головная боль, жажда, тошнота, рвота и гипергликемия могут быть вызваны приемом внутрь больших доз глицерола.

Безопасность. Глицерол по классификации (GRAS) внесен в список безопасных веществ. FDA одобряет использование глицерола в составе препаратов для ингаляций, инъекций, ЛФ для носа, ушей, глаз; оральных капсул, растворов, суспензий и таблеток; ушных, ректальных, наружных, трансдермальных и влагалишных препаратов.

ЛФ. Глицерол используется почти в каждой дозированной ЛФ, промышленного или экстемпорального изготовления в качестве пластификатора в составе пленочного покрытия таблеток, растворителя, консерванта и подсластителя в микстурах, суспензиях и растворах для инъекций. Особое место в фармацевтической технологии занимает желатинно-глицериновые смеси, которые в зависимости от соотношения применяются в качестве основы для суппозиториев, пластырей и основы мягких и твердых желатиновых капсул.

Стабильность. Чистый глицерол при обычных условиях хранения не окисляется и не разрушается. Однако нагрев до высокой температуры приводит к разрушению с образованием ядовитого акролена. Смеси глицерола с водой, этанолом и/или пропиленгликолем химически устойчивы. Глицерол и смеси хранят в герметичном флаконе в прохладном сухом месте. При низких температурах глицерол может кристаллизоваться, но при нагревании восстанавливает свои свойства.

При смешивании с сильными окислителями (трехокись хрома, калия хлорат и калия перманганат) глицерол может взорваться.

В контакте с цинка оксидом, висмута субнитратом (Висмута нитратом основным*) глицерол чернеет. Иногда глицерол может содержать примеси железа, которые могут вызвать изменение цвета. Также глицерол темнеет от веществ, содержащих фенолы, эфиры салициловой кислоты и танин.

С борной кислотой глицерол образует комплексное соединение, называемое глицероборной кислотой, которая является более сильной, чем сама борная кислота.

Пропиленгликоль

Свойства. Пропиленгликоль был изобретен в качестве замены глицерола во время Первой мировой войны, в связи с возросшей потребностью в тринитроглицерине (динамит). Тогда же было предложено использование пропиленгликоля в качестве растворителя, так как данное вещество совмещает свойства глицерола и этанола, обладая меньшей вязкостью и более сильными антимикробными характеристиками. Пропиленгликоль обладает более слабым смягчающим эффектом при применении наружно.

Пропиленгликоль USP ($C_3H_8O_2$, 1,2-пропилиол; 1,2-дигидроксипропан; 2-гидроксипропанол; пропан-1,2-диол) содержит не менее 99,5% $C_3H_8O_2$. Хранят во флаконах из темного стекла в прохладном темном месте. Плотность 1,035–1,037. Температура кипения — 188 °C, плавления — 59 °C. Бесцветная, прозрачная вязкая жидкость без запаха и вкуса, напоминающим глицерол. Пропиленгликоль гигроскопичен. Растворим в эфире (1 в 6 частях), смешивается с ацетоном, хлороформом, этанолом (95%), глицеролом и водой. 2,0% (об.) водный раствор является изотоническим.

Применение. Пропиленгликоль — согласно NF, классифицируется в качестве увлажнителя, пластификатора и растворителя. Также разрешено применение в качестве антибактериального консерванта, дезинфицирующего средства, стабилизатора витаминов и соразтворителя.

Пропиленгликоль может использоваться в качестве антисептического аэрозоля; концентрация в воздухе — 1 часть в 2 000 000 убивает стафилококк.

В пленочных покрытиях пропиленгликоль используется в качестве пластификатора.

Очень часто пропиленгликоль применяется в качестве наполнителя синтетических и природных ароматизаторов, используемых в пищевой и фармацевтической промышленности. Пропиленгликоль также используется в ветеринарной медицине.

Другие области применения пропиленгликоля включают: нетоксичный антифриз; заменитель этиленгликоля и глицерола при изготовлении синтетических смол и антиобледенитель; эмульгатор в составе пищевых продуктов; растворитель для пищевых красок и ароматизаторов; аэрозоль для дезинфекции воздуха; туман на театральной сцене. В фармазии пропиленгликоль лучший растворитель, чем глицерол, и применяется для приготовления растворов различных веществ, включая: кортикостероиды, фенолы; сульфонамиды; барбитураты, витамины (А и D); большинство алкалоидов и множество местных анестезирующих средств. Пропиленгликоль обладает антисептическим и смазывающим действием; широко применяется в фармазии для смазки литевых форм.

Побочные эффекты. Пропиленгликоль по классификации (GRAS), внесен в список относительно нетоксичных веществ и экстенсивно используется в пищевых продуктах, препаратах (лекарствах) и косметике. При приеме внутрь пропиленгликоль быстро всасывается и усваивается в печени до молочной и пирувиноградной кислоты, а также выводится в неизмененном виде в моче.

Наружно пропиленгликоль оказывает большой раздражающий эффект, чем глицерол, но оценивается как минимальный раздражитель. При нанесении на слизистые оболочки может вызывать некоторое местнораздражающее действие. Препараты отоларингологии, содержащие пропиленгликоль, могут вызывать некоторый анестезирующий эффект. Инъекции, содержащие высокие концентрации пропиленгликоля, могут вызывать боль или раздражение.

Пропиленгликоль вызывает опьянение на уровне 1/3 этанола; прием больших объемов связан с неблагоприятными эффектами воздействия на центральную нервную систему, проявлениями ототоксичности, приступами сердечно-сосудистой системы, гиперосмолярностью и лактоацидозом. Всемирной организацией здравоохранения установлена доза

приемлемого ежедневного потребления — до 25 мг на 1 кг массы тела. При внутривенном применении растворов, содержащих 35% пропиленгликоля, может происходить гемолиз.

Безопасность. Пропиленгликоль не обладает тератогенным или мутагенным эффектом. Внесен в список GRAS и FDA как относительно безопасное вещество. Разрешен для применения в качестве вспомогательного вещества для изготовления стоматологических препаратов, растворов для инъекций, ингаляций; лекарство от глазных болезней; разрешен прием внутрь, в уши, транскутанно, ректально, наружно и интравлагалишно.

Стабильность. Пропиленгликоль устойчив при хранении в хорошо закрытом флаконе при комнатной температуре. Нагревание приводит к окислению с образованием пропанонового альдегида, молочной, пирувиноградной и уксусной кислот.

Хранят в герметичных флаконах темного стекла в прохладном сухом месте. Пропиленгликоль химически устойчив, в том числе в смеси с этанолом (95%), глицеролом и водой. Его водные растворы могут быть автоклавированы. Пропиленгликоль несовместим с окислителями типа калия перманганата.

Контрольные вопросы

1. Сравните растворяющую способность, степень химической и фармакологической индифферентности, антимикробную стабильность этанола, хлороформа, эфира, глицерола (Глицерин[®]), масел растительных и Масла вазелинового[®], диметилсульфоксида (Димексид[®]). Сделайте вывод, какие из них в большей степени отвечают требованиям, предъявляемым к растворителям лекарственных веществ?
2. Сопоставьте состав и свойства этанола, масла подсолнечного, ПЭО-400, Масла вазелинового[®]. Какие из этих растворителей более стабильны при хранении и почему?
3. При поступлении в аптеку 96,5% этанола, глицерола дистиллированного возникает необходимость в их разбавлении. Чем и почему отличаются расчеты по разбавлению этих растворителей?
4. Какие технологические приемы, применяемые при изготовлении этаноловых растворов, способствуют сохранению растворяющей способности этанола и обеспечению выписанной концентрации лекарственных веществ?
5. Расчеты, дозирование лекарственных веществ и растворителя, растворение, фильтрование, упаковка и оформление — все эти стадии

применимы для любых растворов. Какие специфические особенности отличают каждую из этих операций при изготовлении этаноловых растворов и растворов на нелетучих растворителях?

6. Представьте физические и химические свойства глицерола и пропиленгликоля. Определите влияние данных веществ на фармакокинетические характеристики лекарственных веществ. Оцените роль глицерола в составе готовых ЛФ.

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (Лойд В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

Использование глицерина* в качестве вспомогательной жидкости

Микстура рифабутина 20 mg/ml (100 ml)

- Rifabutini 2,1
- Glycerini 10 ml
- Ora Plus 45 ml
- Ora Sweet q.s. 105 ml

Вскрывают 14 капсул Микобутина[®] (micosbutin 150 mg, рифабутин) в ступку. Растирают в однородную тонкую пасту в присутствии Глицерина*. Добавляют сироп «Ora Plus» небольшими порциями, затем сироп «Ora Sweet» до объема. Перемешивают.

Микстура мидазолама 2 mg/ml (100 ml)

- Midazolamii 0,2
- Stevia 0,3
- Solutionis Sorbitoli 70% 10 ml
- Glycerini 10 ml
- Flavori q.s.
- Natrii benzoatis 0,2
- Aq. pur. q.s. 100 ml

Растирают порошок мидазолама (Флормидал[®], Дормикум[®]) в 70 мл воды. Добавляют несколько капель 2 N раствора соляной кислоты до pH 3,0 для превращения мидазолама в солянокислую соль и продолжают перемешивание в течение 15–20 мин. Добавляют порошок сте-

виозида, натрия бензоат, перемешивают. Добавляют сироп сорбитола (Сорбит®) и доводят объем до метки водой.

Полоскание рта (100 ml)

- Misoprostoli 0,0024
- Glycerini 10 ml
- Sol. Diphenhydramini hydrochloridi 0,1% 40 ml
- Lidocaini hydrochloridi 1,0
- Methylcellulosi 1,0
- Flavor q.s.
- Aq. pur. q.s. 100 ml

Растирают таблетки мизопростола (USP) в тонкий порошок. Добавляют лидокаин (Лидокаина гидрохлорид®) и МЦ, перемешивают. Добавляют глицерол (Глицерин®), растирают до получения тонкой пасты. Добавляют 45 мл воды, затем раствор дифенгидрамина (Димедрол®), ароматизатор. Доводит водой до объема.

Примечание. Законодательством РФ в качестве субстанции разрешается использовать только индивидуальные действующие вещества, зарегистрированные в МЗ РФ. Использование готовых ЛФ в качестве фармацевтической субстанции не допускается.

Основа для наружного применения

Глицеринизированный желатин (100 g)

- Gelatini 50,0
- Glycerini 50,0
- Aq. pur. q.s. 100,0

Желатин помещают в выпарительную чашку, добавляют воду и оставляют до набухания в течение 1 ч. Сливают излишнюю воду, подсушивают несколько минут. Выпарную чашку устанавливают на водяную баню, добавляют Глицерин®, расплавляют до однородного состояния, упаривают до массы 100 г. Разливают на пластину из фторопласта, охлаждают, разрезают на куски.

Глицерожелатин с активным ингредиентом (100 g)

- Glycerinated gelatini 34,0
- Glycerini 27,0
- Aq. pur. 39 ml
- Active ingredient q.s.

Растирают активное вещество с Глицеринном®, добавляют воду, глицерожелатин, расплавленный на водяной бане. Нагретую массу перемешивают до однородного состояния. Разливают в формы, смазанные маслом. Охлаждают, вынимают и заворачивают в вошеную бумагу.

Растворитель-увлажнитель**Назальный очищающий гель (100 ml)**

- Phenylephrine hydrochloridi 0,5
- Methylcellulosi 2,0
- Methyl salicylatis 0,01 ml
- Ol. Eucalypti 0,1 ml
- Olei Pinusi 0,01 ml
- Glycerini 15,0
- Aq. pur. q.s. 100,0.

Растворяют фенилэфрин (Фенилэфрина гидрохлорид*) в 40 мл воды. Смешивают МЦ с 10,0 г Глицерина*. Добавляют раствор фенилэфрина при перемешивании. Перемешивают 5 г Глицерина* с эфирными маслами эвкалипта, пихты и добавляют к полученному гелю. Доводят до массы воды.

Активное вещество**Раствор Глицерина* 50% для инъекций (100 ml)**

- Glycerini 50,0
- Sterile aq. pur. pro injectionibus q.s. 100 ml

Изготовление ведут в асептических условиях, используют Глицерин* сорта для инъекций. В стерильный цилиндр взвешивают Глицерин*, добавляют стерильную воду для инъекций до объема. Перемешивают, подвергают стерилизующей фильтрации через фильтр 0,2 μ m в стерильный флакон для инъекций. Контроль качества обязателен.

Препараты экстенпорального изготовления, содержащие пропиленгликоль (диспергатор/наполнитель/солюбилизатор)

Противогерпетический гель, содержащий ацикловир и хлоргексидин (10,0)

- Acycloviri 1,0
- Chlorhexidine digluconati 0,2
- Hydroxypropyli methylcellulosi 0,3
- Propylenglycoli 1 ml
- Aq. pur. 8 ml

Растирают навески ацикловира, хлоргексидина биглюконата гидроксипропилметилцеллюлозы с пропиленгликолем. Добавляют воду.

Примечание. В данном рецепте пропиленгликоль выполняет роль соразтворителя.

Наполнитель/солюбилизатор/загуститель**Раствор для клизм с 5-аминосалициловой кислотой (100 ml)**

- Acidi 5-Aminosalicylici 4,0
- Natrii phosphatis dibasic, anhydrous 0,4

- Natrii phosphate monobasic anhydrous 4,5
- Natrii chloridi 9,0
- Natrii ascorbati 0,5
- Tragacanth 4,0
- Methylparabeni 2,0
- Propylparaben 0,5
- Propylenglycoli 25 ml
- Aq. pur. q.s. 100 ml

Растворяют парабены в пропиленгликоле при перемешивании. Добавляют трагакант до получения однородной дисперсии. Добавляют 75 мл воды, перемешивают. Доводят до объема.

Примечание. Пропиленгликоль увеличивает вязкость готового продукта, служит растворителем парабенов и диспергатором трагаканта.

Солюбилизатор, растворитель

Раствор диазепама 5 mg/ml для инъекций (100 ml)

- Diazepam 0,5
- Propylene glycoli 40 ml
- Ethyl alcoholi 10 ml
- Natrii benzoatis 5,0
- Acidi Benzoici 5,0
- Benzyl alcoholi 1,5
- Sterile aq. pur. pro injectionibus q.s. 100 ml

Растворяют диазепам в смеси пропиленгликоля и этанола. Добавляют натрия бензоат, бензойную кислоту, бензиловый спирт и около 30 мл стерильной воды для инъекций. Смешивают два раствора. Доводят pH до 6,2–6,9. Добавляют стерильную воду для инъекций до объема. Стерилизующая фильтрация через 0,2 мкм Милипор в стерильные флаконы для инъекций.

Полный анализ обязателен.

Наполнитель, солюбилизатор, чрескожный проводник

Гидрокортизона гель

- Hydrocortisoni 1,0
- Carbomer-934 1,5
- Trolamine 0,250 0,35
- Propylenglycoli q.s. 100,0

Тщательно взвешивают гидрокортизон и карбопол 934. Смешивают гидрокортизон с 95 г пропиленгликоля. Добавляют карбопол, перемешивают. По каплям добавляют триэтаноламин до получения требуемой вязкости. Добавляют пропиленгликоль до массы.

Противозудный очищающий лосьон (100 ml)

- Liquir phenoli 0,4 ml
- Tannic acid 8,4
- Benzocaini 2,2
- Ethanol 65 ml
- Propylenglycoli 20 ml
- Aq. pur. q.s. 100 ml

В ступку помещают жидкий фенол, этанол, перемешивают. Добавляют таниновую кислоту, растирают. Затем бензокаин, пропиленгликоль, перемешивают. Доводят до объема водой.

Пенетрант/загуститель**Rx. Лосьон против псориаза (100 ml)**

- Picis liquor 5 ml
- Acidi Salicylici 5,0
- Urei 10,0
- Triamcinolone acetonidis 0,16
- Propylenglycoli q.s. 100 ml

Растворяют мочевину и салициловую кислоту в 75 мл пропиленгликоля в течение 30–45 мин. Добавляют триамцинолон (Триамцинолона ацетонид*), перемешивают. Добавляют раствор дегтя, перемешивают, доводят до объема пропиленгликолем.

Солубилизатор/пенетрант**Раствор прогестерона для наружного применения 50 mg/ml (100 ml)**

- Progesteroni 5,0
- Benzyl alcohol 20 ml
- Dimethylsulfoxidi 20 ml
- Absolute alcohol 20 ml
- Propylenglycoli q.s. 100 ml

Смешивают спирт, диметилсульфоксид, бензиловый спирт. Добавляют прогестерон и необходимое количество пропиленгликоля.

Раствор лимонной кислоты в Глицерине* 0,5%, 1%, 2% (NRF 7.4)

1 г раствора содержит 700 мг Глицерина* и 5 мг, 10 мг или 20 мг безводной лимонной кислоты, жидкий ароматизатор апельсина, очищенную воду до 1,0 г.

Раствор для ухода за полостью рта, особенно для пациентов без сознания, обработки ротовой полости и лечения горла.

Примеч. Если в рецепте концентрация лимонной кислоты не указана, необходимо приготовить раствор, содержащий лимонной кислоты 1%. Используемый Глицерин* 85% пищевого достоинства (ПК-94).

Состав

В 100 г препарата содержится	0,5%	1%	2%
Безводная лимонная кислота	0,5 г	1,0 г	2,0 г
Глицерин* 85%	84,0 г	84,0 г	84,0 г
Жидкий ароматизатор апельсина	0,01 г	0,01 г	0,01 г
Вода очищенная	15,49 г	14,99 г	13,99 г

Упаковка: флакон с широким горлышком из янтарного стекла.

Технология

1. В стакане, тарированном стеклянной палочкой, безводная лимонная кислота растворяется в воде очищенной.

Тест в процессе: жидкость должна быть прозрачной и бесцветной.

2. В смесь добавляют 85% Глицерина* почти до предписанной массы, перемешивают и оставляют на некоторое время.

Тест в процессе: жидкость не должна иметь неприятного запаха.

3. Смешивают с апельсиновым жидким ароматизатором.

Тестирование в процессе: раствор должен быть прозрачным и почти бесцветным. Он должна пахнуть апельсинами.

Разлив: раствор разливается сразу после изготовления.

Маркировка: этикетка в соответствии с действующими правилами аптеки, а также обозначение и номер монографии NRF. Должна быть включена следующая информация: «При необходимости окуните в раствор свежий тампон, пропустите его через рот и выбросьте».

Раствор гексагидрата хлорида алюминия¹, содержащий 2-пропанол 15%, 20% (NRF 11.1)

Форма выпуска: раствор для наружного применения.

1 г содержит 150 мг или 200 мг гексагидрата хлорида алюминия¹.

Применение: для лечения подмышечного, ладонного и подошвенного гипергидроза.

Состав

В 100 г препарата содержится	15%	20%
Гексагидрат хлорида алюминия ¹	15,0 г	20,0 г
Дистиллированная вода	15,0 г	20,0 г
2-пропанол	До 100,0 г	До 100,0 г

Упаковка: флакон-капельница.

Технология

1. В тарированном стакане суспендируют стеклянной палочкой гексагидрат хлорида алюминия¹ в очищенной воде.

Тест в процессе: может содержать нерастворенные компоненты.

2. Добавляют 2-пропанол и перемешивают до полного растворения гексагидрата хлорида алюминия".

Тестирование в процессе: жидкость должна быть прозрачной, бесцветной и иметь запах 2-пропанола.

3. Раствор разливается сразу после приготовления.

Маркировка в соответствии с правилами работы аптеки, а также обозначением номера правила NRF. Должна быть включена следующая информация:

- индивидуальные инструкции по применению, например: «сначала через день перед сном в течение 1–2 нед. затем раз в неделю»;
- «не допускать попадания в глаза»;
- при использовании под мышками: «Не использовать сразу после бритья».

Срок годности: стеклянная бутылка — 6 мес.

Раствор салициловой кислоты 2%, 5%, 10% (NRF 11.44)

Форма выпуска: раствор для наружного применения.

Показания: кератолитическое средство. Перхоть, изолированные формы вульгарного псориаза на волосистой части головы (псориаз головы), ихтиоз и ороговения.

1 г содержит 20, 50 или 100 мг салициловой кислоты, октилдодеканола, рафинированное Масло касторовое* (только для препарата 10% салициловой кислоты).

Состав

В 100 г препарата содержится	2%	5%	10%
Салициловая кислота	2,0 г	5,0 г	10,0 г
Рафинированное Масло касторовое*	—	—	60,0 г
Октилдодеканола	До 100,0 г	До 100,0 г	До 100,0 г

Упаковка: флакон из ягтарного стекла с пипеткой или флакон-капельница.

Технология: в тарированном со стеклянной палочкой стакане растворяют салициловую кислоту в октилдодеканоле или в смеси октилдодеканола и Масла касторового* при нагревании и перемешивании.

Контроль: температура во время перемешивания должна быть между 65 и 75 °C.

2% и 5% растворы должны быть бесцветными и вязкими. 10% раствор — бледно-желтый и густой. В растворе не должно быть нерастворенных остатков.

Разлив сразу после приготовления.

Маркировка: этикетка в соответствии с правилами работы аптеки, а также обозначение и номер правила NRF. Должна быть включена следующая информация: «Наносите 1–2 раза в день на пораженный участок кожи головы», «Наносите на волосистую часть кожи головы на ночь, смывайте шампунем утром», «Не допускать попадания в глаза».

Срок годности 6 мес.

Контрольные задачи

Предложите технологию изготовления и заполните ППК на прописи из сборника часто повторяющихся прописей РФ (СССР 223).

1. Раствор Кастеллани–Гедфе

- Rp.: Sp. aethylici 95% 10,0
- Sol. Ac. carbolicі 5% 100,0
- Ac. borici 1,0
- Acetoni 5,0
- Resorcini 10,0
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как антисептическое и фунгицидное средство.

2. Раствор Кастеллани

- Rp.: Fuxini 0,75
- Sp. aethylici 95% 10,0
- Sol. Ac. carbolicі 5% 90,0
- Ac. borici 1,0
- Acetoni 5,0
- Resorcini 10,0
- M.D.S. Смазывать кожу.

3. Раствор ментола с НГЦ

- Rp.: Sol. Mentholi spirituosae 3% — 9,0
- Sol. Nitroglycerini spirituosae 1% — 1,0
- M.D.S. Внутрь по 1–2 капли на кусочек сахара под язык.

Действие и показания: оказывает рефлекторное расширение коронарных сосудов сердца. Применяют для купирования приступов стенокардии.

Противопоказания: повышенное внутричерепное давление, кровоизлияния в мозг.

Побочные действия: головная боль, головокружение, чрезмерное снижение артериального давления, коллапс.

Меры предосторожности: следует остерегаться попадания раствора на кожу, так как НГЦ может всосаться и вызвать головную боль.

Примечания по изготовлению: при изготовлении лекарства (переливании, смешивании и т.п.) следует соблюдать осторожность, так как может произойти взрыв, если значительное количество раствора НГЦ будет пролито, и спирт испарится.

4. Раствор натрия тетрабората в Глицерине* 5, 10 и 20%

– Rp.: Natrii tetraboratis 5,0; 10,0; 20,0

– Glycerini 95,0; 90,0; 80,0

– M.D.S. Для смазывания слизистых оболочек.

Действие и показания: как антисептическое средство для смазываний в гинекологической и дерматологической практике.

5. Раствор йода в Глицерине* с мятным маслом

– Rp.: Iodi puri 0,03

– Kalii iodidi 0,3

– Glycerini 30,0

– Ol. Menthae gls. III

– M.D.S. Наружное.

Действие и показания: как антисептическое средство при воспалительных заболеваниях глотки и гортани.

6. Раствор кислоты борной и Левомецетина* спиртовой

– Rp.: Levomycetini 1,0

– Sol. Ac. borici 2% 50,0

– Sp. aethylici 70% 50,0

– M.D.S. Протирать кожу.

Действие и показания: как антибактериальное и антисептическое средство при заболеваниях кожи.

7. Раствор кислоты борной, кислоты салициловой и ментола спиртовой

– Rp.: Ac. borici 0,75

– Ac. salicylici 0,5

– Mentholi 0,25

– Sp. aethylici 60% 40,0

M.D.S. Наружное.

Действие и показания: как антисептическое средство.

8. Раствор кислоты салициловой и Резорцина* спиртово-глицеринового

– Rp.: Ac. salicylici 2,5

– Resorcini 0,5

– Sp. aethylici 95% (seu 70%) 50,0

– Glycerini 20,0

– M.D.S. Протирать кожу.

Действие и показания: как антисептическое средство при заболеваниях кожи.

9. Раствор Люголя* с Глицерином*

- Rр.: Iodi puri 1,0
- Kalii iodidi 2,0
- Glycerini 94,0
- Aq. destill. 3,0
- M.D.S. Наружное.

Действие и показания: как антисептическое средство для смазывания слизистых оболочек.

10. Раствор натрия тетрабората с нистатином и Анестезином* в Глицерине*

- Rр.: Natrii tetraboratis 8,0
- Glycerini 32,0
- Nistatini 500 000 ED
- Anaesthesini 4,0
- M.D.S. Протирать кожу.

Действие и показания: как антисептическое, фунгицидное и местно-анестезирующее средство.

11. Беленное масло*² со скипидаром, хлороформом и Перша стручкового настойкой*

- Rр.: Ol. Hyoscyami
- Chloroformii
- Ol. Terebinthinae
- T-rae Capsici aa 25,0
- M.D.S. Наружное.

Действие и показания: анальгезирующее средство при люмбаго, люмбалгиях, невралгиях, артралгиях.

12. Раствор Анестезина* масляный

- Rр.: Anaesthesini 2,0
- Ol. Helianthi 20,0
- M.D.S. Смазывать слизистые оболочки.

Действие и показания: как местноанестезирующее средство для смазывания слизистых оболочек.

13. Раствор Димексида* 10, 30, 50, 70%

- Rр.: Sol. Dimexidi 10% (30, 50, 70%) 50,0
- M.D.S. Для аппликаций.

Действие и показания: как неспецифическое противовоспалительное и анальгезирующее средство.

Противопоказания: беременность, тяжелые поражения паренхиматозных органов, стенокардия, инфаркт миокарда, выраженный атеросклероз, инсульт, коматозное состояние, глаукома, катаракта.

Побочные действия: при длительном применении вызывает раздражение кожи. Возможны кожные высыпания и зуд.

14. Раствор витаминов А и D масляный

- Rр.: Ol. Olivarum
- Sol. Retinoli acetatis oleosae
- Sol. Ergocalciferoli oleosae aa 3,0
- Ol. Menthae 0,3
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как витаминное средство.

Тесты к главе 13

Выберите все правильные ответы.

1. При изготовлении жидких ЛФ по массе дозируют:
 - а) Ихтиол*, Пустырника настойку*, деготь березовый;
 - б) Глицерин*, спиртовой раствор цитраля, концентраты солей;
 - в) силиконовые жидкости, бензилбензоат, ПЭГ;
 - г) эфир лизетиловый, хлороформ, адонизид.
2. В аптечной практике дозирование вязких жидкостей осуществляют с помощью:
 - а) аптечных бюреток;
 - б) мерных цилиндров;
 - в) аптечных пипеток;
 - г) тарирных весов.
3. Вязким растворителем является:
 - а) Димексид*;
 - б) хлороформ;
 - в) вода мятная;
 - г) масло персиковое.
4. К летучим растворителям относятся:
 - а) Глицерин*;
 - б) эфир;
 - в) Масло касторовое*;
 - г) парафин жидкий.
5. При изготовлении растворов по массе дозируют:
 - а) вязкий растворитель;
 - б) этанол;

- с) концентрированный раствор;
 - д) сахарный сироп.
6. При отсутствии в рецепте или другой НД указания о концентрации этанола применяют этанол:
- а) 95 об.%;
 - б) 90 об.%;
 - в) 80 об.%;
 - г) 70 об.%;
7. Этанол (Этиловый спирт*) выписывают на бланках формы:
- а) 107/у-НП;
 - б) 148-1/у-88;
 - в) 107-1/у;
 - г) 148-1/у-04.
8. Нормативы отпуска Этилового спирта* в отделения медицинской организации регламентируются:
- а) Приказом Минздрава СССР от 30.08.1991 г. № 245 «О нормативах потребления Этилового спирта* для учреждений здравоохранения»;
 - б) Федеральным законом от 08.01.1998 г. № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах»;
 - в) Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
 - г) приказом главного врача медицинской организации.
9. В состав раствора йода 5% спиртового входят:
- а) йод, калия йодид, спирта 95% и воды поровну;
 - б) йод, спирт 75%, калия йодид;
 - в) йод, спирт 80%, калия йодид;
 - г) йод, спирта 75% и воды поровну.
10. Изготовление спиртового раствора лекарственного вещества, если в рецепте указан объем спирта 50 мл, не предполагает:
- а) учета расхода и проверки нормы отпуска спирта;
 - б) оформления сигнатуры;
 - в) изготовления раствора во флаконе для отпуска;
 - г) расчета объема спирта с учетом КУО лекарственного вещества в спиртовом растворе.
11. Норма отпуска этанола:
- а) до 50 г по рецептам;
 - б) до 100 г — больным с хроническим течением болезни по рецептам с печатью ЛПУ «Для рецептов»;

- с) до 50 г по рецептам с надписью «Для наложения компрессов» (с указанием необходимого разведения) или «Для обработки кожи»;
 - д) с указанием «Только для наружного применения».
12. Явление уменьшения объема (сжатие) называется:
- а) диффузия;
 - б) конвекция;
 - с) контракция;
 - д) коалесценция.
13. Этанольные растворы ЛС выписывают на бланках формы:
- а) 107/у-НП;
 - б) 148-1/у-88;
 - с) 107-1/у;
 - д) 148-1/у-04 (л).
14. Срок действия рецепта на этанольные растворы ЛС:
- а) 5 сут;
 - б) 15 сут;
 - с) 3 мес;
 - д) 12 мес.
15. Если в прописи рецепта без указания концентрации выписан раствор, представленный в нормативной документации несколькими концентрациями лекарственного вещества, отпускают раствор:
- а) с меньшей концентрацией;
 - б) с большей концентрацией;
 - с) со средней концентрацией;
 - д) раствор не отпускают.
16. В аптечной практике применяют Глицерин*:
- а) водный;
 - б) абсолютный;
 - с) динамитный;
 - д) безводный.
17. Безводный Глицерин* не применяют в аптечной практике из-за:
- а) высокой вязкости;
 - б) гидрофилнзирующего действия;
 - с) высокой осмотической активности и раздражающего действия;
 - д) несовместимости со многими лекарственными веществами.
18. Глицерин* — это вспомогательное вещество, которое относится к группе:
- а) гидрофобных растворителей;

- b) веществ, повышающих температуру плавления;
 - c) гидрофильных растворителей;
 - d) стабилизаторов pH.
19. Глицерин* в составе сахарного сиропа действует как:
- a) антиоксидант;
 - b) консервант;
 - c) краситель;
 - d) стабилизатор кристаллизации сахарозы.
20. При растворении борной кислоты в Глицерине* ее кислотность:
- a) повышается;
 - b) понижается;
 - c) не изменяется;
 - d) не повышается.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
c	d	d	b	a	b	b	a	a	d
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
c	c	b	c	a	a	c	c	d	a

Глава 14

РАСТВОРЫ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫЕ В МАССО-ОБЪЕМНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ. ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ. МЕТОДЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

К растворам относятся следующие ЛФ: собственно растворы, капли, микстуры, ароматные воды, сиропы, концентраты для приготовления растворов.

По способу применения различают растворы для приема внутрь, наружного и местного применения.

Растворы могут быть получены из концентратов и твердых ЛФ (порошков, таблеток, гранул, лиофилизатов и др.). Разновидностью концентрированных растворов являются стандартные фармакопейные растворы, которые представляют собой водные или спиртовые растворы некоторых действующих веществ (промышленного производства) строго определенной концентрации, указанной в соответствующих ФС или нормативной документации.

Содержание действующих веществ в растворе выражают в процентной концентрации (массо-объемной, массовой или объемной). При изготовлении растворов используют массо-объемный способ приготовления.

Массо-объемная концентрация — количество ЛС или индивидуального вещества (в граммах) в общем объеме жидкой ЛФ (в миллилитрах). Расчет ведут по формуле:

$$C = \frac{m \times 100\%}{V}$$

В массо-объемной концентрации изготавливают водные и водно-спиртовые растворы твердых лекарственных веществ, разведения стандартных растворов, выписанных в рецепте под химическим названием с указанием концентрации лекарственного вещества в растворе.

Технология получения водных растворов

Технология получения водных растворов состоит из следующих стадий.

- Подготовительная, в том числе: определение общего объема или массы; расчет навески, или объема концентрированного раствора; проверка доз веществ списков А и Б; расчет объема воды; оформление обратной стороны ППК; подготовка рабочего места, ЛС и вспомогательных материалов.
- Растворение.
- Фильтрование или процеживание.
- Введение в состав раствора жидких ЛС.
- Упаковка, укупорка.
- Оформление, в том числе лицевой стороны ППК.
- Контроль качества.

14.1. СТАДИЯ 1. ПОДГОТОВИТЕЛЬНАЯ

14.1.1. Определение общего объема

Правило 1

При изготовлении жидкой ЛФ массо-объемным методом общий объем определяется суммой объемов жидких ЛС и вспомогательных веществ, входящих в состав ЛФ, рассчитанных при необходимости с учетом значений плотности жидких ЛС и вспомогательных веществ.

Правило 2

Изменение общего объема при растворении одного твердого вещества можно не учитывать, если оно укладывается в норму допустимого отклонения.

Для каждого лекарственного вещества существует максимальная концентрация в процентах ($C_{\max}$), при которой изменение общего объема укладывается в норму допустимого отклонения (табл. 14.2). Максимальную концентрацию вычисляют по формуле:

$$C_{\max} (\%) = \frac{N}{\text{КУО}},$$

где N — норма допустимого отклонения для данного общего объема препарата по приказу МЗ РФ [75]н], 52 (см. табл. 14.8);

КУО — коэффициент увеличения объема, показывающий объем воды (мл), вытесняемый 1 г вещества (табл. 14.1).

Правило 3

Изменение общего объема при растворении нескольких твердых веществ учитывают, если их суммарное содержание составляет 3% и более.

Таблица 14.1. Коэффициенты увеличения объема некоторых лекарственных средств (КУО)

Наименование лекарственного вещества	КУО, мл/г	Концентрация раствора, %	Плотность раствора, г/см ³
Аммония хлорид	—	20	1,0551
Метамизол натрия (Анальгин®)	0,68	—	—
Антипирин® ²	0,85	—	—
Барбитал натрия	0,64	10	1,0350
Метенамин (Гексаметилентетрамин®)	0,78	10	1,0212
Демтрол (Глюкозы моногидрат®)	0,64	50	1,1857
Калия бромид	0,27	20	1,1438
Калия йодид	0,25	20	1,1478
Кальция хлорид	0,58	50	1,2066
Коденна фосфат®	—	10	1,0321
Кофенин-бензоат натрия®	0,65	10	1,0341
Магния сульфат	0,50	50	1,2206
Натрия бензоат	0,60	10	1,0381
Натрия бромид	0,29	20	1,1488
Натрия гидрокарбонат	0,3	5	1,0331
Натрия салицилат	0,59	10	1,0301
Натрия хлорид	0,33	—	—
Хлоралгидрат	0,57	20	1,0860

Таблица 14.2. Отклонения, допустимые в общем объеме жидких лекарственных форм при изготовлении массо-объемным способом

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
$V < 10$	± 10
$10 < V < 20$	± 8
$20 < V < 50$	± 4
$50 < V < 150$	± 3
$150 < V < 200$	± 2
$200 < V$	± 1

14.1.2. Расчет массы навески вещества или объема концентрированного или стандартного раствора

Если для изготовления рецепта используется:

А. Простое вещество: массу вещества (M) в граммах рассчитывают по формуле:

$$M = \frac{C\% \times V_{\text{мл}}}{100\%}$$

Б. Кристаллогидрат: расчет ведут по формуле:

$$M = \frac{M_{\text{проп.}} \times 100}{(100 - W)}$$

где M — масса кристаллогидрата;

$M_{\text{проп.}}$ — прописанная в рецепте масса вещества;

W — массовая доля воды в кристаллогидрате.

Пример 1

• Rр.: Glucosi 10,0

• Aq. pur. 100 ml

Рассчитать количество Глюкозы* моногидрата на изготовление рецепта. По ГФ Глюкозы* моногидрат содержит 10% воды.

Масса Глюкозы* моногидрата равна

$$11,1 = 10,0 \text{ г} \times 100\% : (100\% - 10\%).$$

При изготовлении водных растворов веществ, содержащих в составе молекулы кристаллизационную воду, пересчет количества лекарственного вещества с учетом содержания кристаллизационной воды осуществляют в соответствии с действующей ГФ или иной нормативной документацией в тех случаях, когда это регламентируется составом прописи и методом количественного определения.

В. Раствор, или стандартный раствор, выписанный под химическим наименованием, за исключением кислоты хлороводородной. Расчет ведут по формуле:

$$C_{\text{исх.}} \times V_{\text{исх.}} = C_{\text{проп.}} \times V_{\text{проп.}}$$

где $C_{\text{исх.}}$ и $C_{\text{проп.}}$ — концентрации исходного (стандартного) и прописанного растворов;

$V_{\text{исх.}}$ и $V_{\text{проп.}}$ — объемы исходного (стандартного) и прописанного растворов.

Г. Стандартный раствор, выписанный под условным наименованием, или раствор кислоты хлористоводородной ($8,3 \pm 0,1\%$). Расчет ведут по формуле:

$$V_{\text{ст. раствора}} = C_{\text{проп.}} \times V_{\text{проп.}} \times K/100,$$

где $V_{\text{ст. раствора}}$ — объем стандартного раствора, или раствора кислоты хлористоводородной 8,3%;

K — коэффициент пересчета, равный отношению среднего значения концентрации стандартного раствора к истинной концентрации вещества в стандартном растворе, если концентрация стандартного раствора находится вне пределов, установленных приказом (см. табл. 14.5).

Если концентрация раствора находится в пределах, установленных приказом МЗ РФ [751и] (см. гл. Стандартные растворы), то коэффициент пересчета принимают равным единице.

14.1.3. Проверка доз веществ списков А и Б

Проверку проводят в следующей последовательности.

1. Определение числа приемов ЛС (ЧПЛС):

$$\text{ЧПЛС} = V_{\text{общ.}} : V_{\text{пр.}}$$

где $V_{\text{общ.}}$ — общий объем ЛС;

$V_{\text{пр.}}$ — объем принимаемой дозы (чайная ложка — 5 мл, десертная ложка — 10 мл, столовая ложка — 15 мл).

2. Определение РД: делением массы прописанного ЛС (М л.с.) на число приемов ЛС (ЧПЛС):

$$\text{РД} = \text{М л.с.} : \text{ЧПЛС.}$$

3. Определение СД: умножением РД на число приемов ЛФ в сутки, прописанное врачом (N):

$$\text{СД} = \text{РД} \times N.$$

4. Сравнение вычисленных РД и СД с утвержденными МЗ РФ ВРД и ВСД [по ГФ Х (ст. 1021, 1037 для детей и 1041 для животных)].

Правило 4

Приказ Минздрава России от 14.01.2019 г. № 4н - Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» устанавливает: «...при выписывании ЛС списков II и III, а также иные ЛС, подлежащие ПКУ в дозе, превышающей высший однократный прием в случае несоблюдения врачом установленных правил оформления рецепта (обозначение дозы прописью и восклицательный знак), работник аптечного учреждения может отпустить ЛС только после согласования дозы с врачом».

Если врач согласится с предложением фармацевта отпустить пациенту ЛС в дозе, равной половине ВРД, то проводят пересчет навески лекарственного вещества, умножением исправленной РД ($1/2$ ВРД) на число приемов ЛС. Затем пересчитывают объем растворителя на изготовление препарата.

14.1.4. Выбор растворителя

Если в прописи не указан растворитель, изготавливают водный раствор. Под названием «вода» при отсутствии особых указаний понимают воду очищенную.

Под названием «спирт» понимают Этиловый спирт*. При отсутствии указаний о концентрации спирта (в рецепте или в соответствующей нормативной документации) следует использовать 90% спирт.

Под названием «эфир» понимают Эфир медицинский*.

Под названием «глицерин» понимают глицерол (Глицерин*), содержащий 10–16% воды, с плотностью 1,223–1,233 г/см³.

Под названием «сироп» понимают сироп сахарный, содержащий 64% сахара и 36% воды (масс.) по ГФ Х.

14.1.5. Расчет объема растворителя

Для изготовления раствора используются одно вещество и растворитель.

А. Концентрация вещества меньше чем $S_{\text{тах}}$ (%). Объем воды на изготовление раствора равен общему объему ЛФ.

Пример 2

• Rр.: Solutionis Natrii chloridi 0,9% — 200 ml.

Отклонение в объеме по приказу МЗ РФ [751н] равно 2%

$$C_{\max} = 2:0,33 = 6,06\% > 0,9\% \text{ (Спроп.)}.$$

Объем воды для изготовления раствора равен 200 мл.

Б. Концентрация вещества больше чем $C_{\max}$ (%). Объем воды на изготовление рецепта равен общему объему ЛФ за вычетом объема, вытесняемого веществом.

Пример 3

• Rр.: Solutionis Natrii chloridi 10% — 200 ml

Отклонение в объеме по приказу [751н] равно 2%.

$$C_{\max} = (2:0,33) = 6,06\% < 10,0\% \text{ (Спроп.)}.$$

Объем воды для изготовления рецепта равен

$$200 \text{ мл} - 20,0 \times 0,33 = 193,4 \text{ мл}.$$

Для изготовления раствора используются два вещества и растворитель.

А. Суммарная концентрация веществ меньше чем 3%. Объем воды на изготовление рецепта равен общему объему ЛФ.

Пример 4

• Rр.: Natrii chloridi 1,0

• Kalii chloridi 1,0

• Aquae purificatae 200 ml

$$C_{\text{сумм.}} = (1+1):200 = 1,0\% < 3,0\%.$$

Объем воды для изготовления рецепта равен 200 мл.

Б. Суммарная концентрация веществ больше чем 3%. Объем воды на изготовление раствора равен общему объему ЛФ за вычетом объемов, вытесняемых порошками.

Пример 5

• Rр.: Natrii chloridi 10,0

• Kalii chloridi 10,0

• Aquae purificatae 200 ml

$$C_{\text{сумм.}} = (10+10):200 = 10,0\% > 3,0\%.$$

Объем воды для изготовления раствора равен:

$$200 - 10 \times 0,33 - 10 \times 0,25 = 194,2 \text{ мл}.$$

Для изготовления раствора используется концентрированный раствор и растворитель.

Объем воды для изготовления раствора равен общему объему ЛФ за вычетом объема концентрированного раствора.

Пример 6

- Rр.: Natrii chloridi 1,0
- Aquae purificatae 200 ml

Препарат готовят из 10% раствора натрия хлорида. Объем раствора натрия хлорида равен

$$1,0 \times 100 : 10 = 10 \text{ мл.}$$

Объем воды для изготовления раствора равен

$$200 \text{ мл} - 10 \text{ мл} = 190 \text{ мл.}$$

Для изготовления раствора используется лекарственное вещество, концентрированный раствор и растворитель.

А. Концентрация растворяемого вещества меньше чем C_{max} (%). Объем воды на изготовление раствора равен общему объему ЛФ за вычетом объема концентрированного раствора.

Пример 7

- Rр.: Analgin 3,0
- Natrii bromidi 4,0
- Aquae purificatae 200,0 ml

Микстуру изготавливают, используя концентрированный 20% раствор натрия бромид.

Максимальную концентрацию (C_{max} , %) Анальгина*, при которой наблюдается изменение объема выше нормы допустимого отклонения, вычисляют по указанной выше формуле

$$C_{\text{max}} = 2,0 : 0,68 = 2,94\%.$$

В прописи Анальгин* выписан в концентрации 1,5%, поэтому изменение объема при растворении 3 г Анальгина* можно не учитывать. Объем воды на изготовление раствора равен

$$200 - 4 \times 100 : 20 = 180 \text{ мл.}$$

Б. Концентрация вещества больше чем C_{max} (%). Объем воды на изготовление раствора равен общему объему ЛФ за вычетом объема концентрированного раствора и объема вытесняемого навеской вещества.

Пример 8

- Rр.: Solutionis Calcii chloridi 5% — 200 ml
- Glucosi 60,0
- Natrii bromidi 3,0

Микстуру изготавливают с использованием концентрированных растворов кальция хлорида 50% и натрия бромиды 20%. Концентрированный раствор Глюкозы* в аптеке в данный момент отсутствует.

Максимальная концентрация Глюкозы* безводной, при которой наблюдается изменение объема выше нормы допустимого отклонения, — 3,1%.

$$C_{\max} = 2:0,64 = 3,1\%.$$

В данной прописи Глюкоза* выписана в 30% концентрации, т.е. необходимо учитывать изменение объема при ее растворении.

Вместо 60 г Глюкозы* безводной, указанной в прописи раствора, требуется взять 66,6 г Глюкозы* с содержанием влаги 10%. Изменение объема при растворении водной Глюкозы* составит 46 мл ($66,6 \times 0,64$).

Объем воды для приготовления раствора равен

$$200 - 46 - 3 \times 100:20 - 5 \times 200:50 = 119 \text{ мл.}$$

В качестве растворителя используется ароматная вода.

Если растворителем является вода ароматная (мятная, укропная), то не разрешается уменьшать ее объем и использовать концентрированные растворы лекарственных веществ во избежание уменьшения количества воды ароматной, так как она является лекарственным препаратом, за исключением случаев, если в рецепте установлено: воды ароматной до объема...

Пример 9

- Rp.: Glucosi 5,0
- Natrii bromidi 2,0
- Aquae Menthae 200 ml
- Tincturae Convallariae 15 мл
- M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Общий объем микстуры равен

$$215 + 5,55 \times 0,69 + 2,0 \times 0,26 = 220 \text{ мл.}$$

В подставке в 200 мл воды мятной растворяют 5,6 г Глюкозы* и 2,0 г натрия бромида, процеживают во флакон темного стекла, отмеривают 15 мл Ландыша настойки*.

Пример 10

- Rp.: Glucosi 5,0
- Natrii bromidi 2,0
- Tincturae Convallariae 15 мл
- Aquae Menthae ad 200 ml
- M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Общий объем микстуры равен 200 мл. Объем воды мятной равен

$$200 - 5,55 \times 0,69 - 2,0 \times 0,26 - 15 = 180,7 \text{ мл.}$$

В подставке в 181 мл воды мятной растворяют 5,6 г Глюкозы* и 2,0 г натрия бромида, процеживают во флакон темного стекла, отмеривают 15 мл Ландыша настойки*.

14.1.6. Подготовка рабочего места, лекарственных средств и вспомогательных материалов

Санитарные требования при изготовлении нестерильных лекарственных форм

- А.** Лекарственные вещества, используемые при изготовлении нестерильных ЛФ, должны храниться в закрытых штангласах и в условиях, исключающих их загрязнение. Штангласы перед наполнением моют и стерилизуют.
- Б.** Вспомогательный материал и укупорочные средства, необходимые при изготовлении и фасовке ЛС, подготавливают, стерилизуют и хранят в соответствии с Приложением 9 [Приказ Минздрава России № 309 от 21.10.97 г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций» (с изменениями на 24.04.2003 г.)].
- В.** Аптечную посуду перед использованием моют, сушат и стерилизуют [Приложение 10 Приказ Минздрава России № 309 от 21.10.97 г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций» (с изменениями на 24.04.2003 г.)]. Срок хранения стерильной посуды не более 3 сут.
- Г.** Средства малой механизации, используемые при изготовлении и фасовке лекарственных препаратов, моют и дезинфицируют согласно Приказу у Минздрава России № 309 от 21.10.97 г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций» (с изменениями на 24.04.2003 г.). По окончании работы их разбирают, очищают рабочие части от остатков лекарственных веществ, промывают горячей (50–60 °С) водой, после чего дезинфицируют или стерилизуют.
- Д.** Весы, шпатели, ножницы и другой мелкий аптечный инвентарь в начале и в конце каждой смены протирают 3% раствором водорода пероксида или спиртоэфирной смесью (1:1).
- Е.** Бюреточные установки и пипетки — не реже 1 раза в 10 дней освобождают от концентратов и моют горячей водой (50–60 °С) с взвесью горчичного порошка или 3% раствором водорода пероксида с 0,5% моющего средства, промывая затем очищенной водой с обязательным контролем смывных вод на остаточные количества моющих средств. Сливные краны бюреточных установок перед началом работы очищают от налетов солей растворов и протирают спиртоэфирной смесью (1:1).

- Ж. Горловину и пробку штангласа, а также ручные весы после каждого отмеривания или отвешивания лекарственного вещества вытирают салфеткой из марли. Салфетка употребляется только 1 раз.
- З. Воронки при фильтрации жидких лекарственных препаратов, а также ступки с порошковой или мазевой массой до развески и выкладывания в тару накрывают пластмассовыми или металлическими пластинками, которые предварительно дезинфицируют. Для выборки из ступок порошков используют пластмассовые пластинки. Применение картона не допускается.
- И. Используемые для работы бумажные и восковые капсулы, шпатели, нитки, резинки обхваточные и другие хранят в ящиках ассистентского (фасовочного) стола (ящики ежедневно моют). Вспомогательные материалы хранят в закрытых шкафах в условиях, исключающих их загрязнение.

14.2. СТАДИЯ 2. РАСТВОРЕНИЕ

Способность веществ растворяться в том или другом растворителе определяется их химической природой.

Правило 5

При выборе растворителя чаще всего руководствуются давно известным правилом: «Подобное растворяется в подобном» (*Similia similibus solventur*).

Растворение проводят в химическом стакане или широкогорлой колбе, предварительно сполоснутой очищенной водой. В колбу отмеривают расчетное количество воды. Затем помешают порошкообразные лекарственные вещества.

Особые случаи растворения

Растворимость большинства лекарственных веществ увеличивается при повышении температуры, степени измельчения вещества, интенсивности перемешивания. Медленно растворяющиеся в холодной воде термостойкие вещества (борная кислота, натрия тетраборат, квасцы алюмокалиевые, кальция глюконат и др.) растворяют в горячем растворителе или при подогревании.

Умеренно, мало или медленно растворимые вещества для повышения растворимости предварительно измельчают. Также в процессе растворения рекомендуются нагревание с учетом физико-химических свойств и перемешивание.

Крупнокристаллические вещества (натрия сульфат, магния и меди сульфаты, квасцы алюмокалиевые, свинца ацетат и др.) для ускорения растворения предварительно измельчают в ступке без растворителя или с добавлением части выписанного в рецепте растворителя.

Растворы окислителей готовят на свежей, проверенной на отсутствие восстанавливающих веществ воде и фильтруют через стеклянные фильтры. При отсутствии стеклянного фильтра можно процедить раствор через ватный тампон, тщательно промытый горячей водой очищенной. Растворы серебра нитрата отпускают во флаконах темного цвета в опечатанном виде с этикеткой «Обращаться осторожно». Отпуск растворов с концентрацией выше 2% производится только врачу или по его доверенности.

Легкоокисляемые вещества (витамины и др.) и соединения, реагирующие с углекислым газом (Эуфиллин^{*}, соли калия и др.), растворяют в свежeproкипяченной (дегазированной) воде. Предварительное кипячение воды является необходимым, так как растворимость газов в воде при повышении температуры резко уменьшается, в результате происходит ее дегазирование.

Легколетучие вещества (спирт, настойки, аммиак) вносят во флакон для растворения в последнюю очередь под крышку, во избежание потерь.

Правило 6

Первыми в отмеренном объеме воды растворяют наркотические и ядовитые вещества (список А), затем вещества списка Б, а далее вещества общего списка с учетом их растворимости; концентрированные растворы и стандартные жидкости вводят непосредственно во флакон для отпуска.

При изготовлении растворов очень мало растворимых или практически нерастворимых веществ, кроме перечисленных выше операций, используют получение растворимых производных (комплексобразование, образование растворимых солей) и солюбилизацию в соответствии с НД.

Пример 11

Составы и технологии получения раствора Нода (растворы Люголя^{*}) в реакции комплексобразования с калия Полидом (табл. 14.3).

Таблица 14.3. Состав растворов Люголя*

Концентрация, г%	1	5	1	0,25	Примечание
Иод	1	5	1	0,25	В мерной посуде растворяют калий периодат в приблизительно равном объеме воды, затем растворяют иод. Объем доводят до метки
Калий периодат, г	2	10	2	0,5	
Вода очищенная, мл	До объема 100 мл		3,0	0,75	В титрованном флаконе растворяют калий периодат в указанном объеме воды, затем растворяют иод, отпешивают глицерол. Смешивают
Глицерол (Глицерин®), г	—	—	94	98,5	
Применяют	Наружно	—	Наружно	Наружно	Растворы фильтруют через стеклянный фильтр
	Внутри	Внутри	—	—	

Ртуть дихлорид (сулема), хотя исключен из медицинского применения, все-таки редко применяют как сильное антисептическое средство в виде 0,1% раствора (его наносят на кожу) и 0,1–0,2% раствора на слизистые оболочки. Сулема медленно растворяется в холодной воде (1:18,5), при нагревании ее растворимость повышается (1:3). При изготовлении раствора сулемы иногда используют ее свойство образовывать легкорастворимые комплексы с натрия хлоридом по реакции: $\text{HgCl}_2 + 2\text{NaCl} = \text{Na}_2\text{HgCl}_4$.

Натрия хлорид понижает гидролиз сулемы, повышает устойчивость раствора и уменьшает раздражение тканей вследствие снижения гидролиза ртути дихлорида и перехода кислой реакции в нейтральную. В ГФ Х имеется пропись таблеток для приготовления растворов сулемы для наружного применения следующего состава: ртути дихлорида 0,5 или 1,0 г натрия хлорида 0,5 или 1,0 г этина — достаточное количество. Вследствие высокой ядовитости раствор сулемы подлежит подкрашивать (фуксинном или эозином). Флакон с раствором сулемы опечатывают и снабжают этикетками «Яд» (с изображением черепа со скрещенными костями), «Обращаться осторожно».

14.3. СТАДИЯ 3. ФИЛЬТРОВАНИЕ ИЛИ ПРОЦЕЖИВАНИЕ

Фильтрация или процеживание — процесс освобождения растворов от взвешенных частиц через плотные (фильтровальная бумага, асбест,

пористое стекло) или рыхлые (гигроскопичная вата; марля, сложенная в несколько слоев; полотно, холст, шелк, капрон и другие ткани) фильтры соответственно.

Правило 7

Растворы для внутреннего и наружного применения процеживают, глазные капли и инъекционные растворы фильтруют.

Требования к фильтрующим материалам:

- фильтрующие материалы должны обладать определенной прочностью;
- материал фильтров должен быть химически и биологически индифферентен;
- фильтр должен иметь структуру, обеспечивающую эффективное задержание частиц при высокой проницаемости;
- фильтр должен выдерживать термическую стерилизацию, давление или разряжение в процессе фильтрования;
- материал фильтров не должен выделять в раствор волокна или частицы, взаимодействовать с лекарственными веществами.

Недостатки фильтрующих материалов:

- набухают, обладают недостаточной прочностью;
- адсорбируют некоторые вещества и ионы за счет диссоциации в водной среде, приобретая отрицательный заряд;
- процесс фильтрования трудоемок, протекает с небольшой скоростью.

Фильтрующие материалы, применяемые в фармации

Фильтровальная бумага. Должна состоять из чистой клетчатки, без темных или просвечивающихся пятен, примесей древесины, хлоридов, солей железа. Оптимально применение бумаги марки Ф-1М.

Вата. Должна быть обезжиренной, длиноволокнистой, не содержать кислых, щелочных и восстанавливающихся веществ; хлориды, сульфаты, соли кальция допускаются только в минимальном количестве. Наиболее пригодной для процеживания является медицинская вата сорта «глазная» (не ниже 1-го сорта).

Марля бытовая хлопчатобумажная. Может применяться только обезжиренная, не содержащая примесей крахмала и других веществ. Марлевые фильтры обладают большой пропускной способностью и почти не дают механических загрязнений.

Правило 8

Поскольку бумажный фильтр и ватный тампон смачивают этой же жидкостью, неизбежно происходит некоторая потеря раствора. Отсюда количество ваты и размеры фильтра должны быть минимальными. Потери за счет фильтра при фильтровании более 30 мл раствора укладываются в установленные нормы. Для фильтрования 10–30 мл жидкости используют или предварительно промытый фильтр, или готовят раствор в половинном объеме воды, добавляя оставшуюся на промывку фильтра.

Правило 9

Для фильтрования растворов (натрия салицилат, Адреналина гидрохлорид), разлагающихся при фильтровании через бумагу, содержащую примеси железа, следует применять только беззольные фильтры, изготовленные из дополнительно очищенной фильтровальной бумаги марки Ф-ОМ.*

Правило 10

Растворы окислителей (серебра нитрата, калия перманганата) легко разрушаются в присутствии органических веществ, в частности при фильтровании. Кроме того, фильтровальная бумага значительно адсорбирует ионы серебра (до 3 мг на 1,0 г бумаги). Поэтому раствор окислителя целесообразно фильтровать через стеклянный фильтр № 1 или 2.

Установлено, что разрушение окислителей снижается с уменьшением концентрации растворов. Если предварительно смочить фильтр очищенной водой, то концентрация 1% растворов серебра нитрата 0,5% калия перманганата при процеживании в этих условиях почти не изменяется.

Правило 11

После фильтрования (процеживания) чистоту растворов, предназначенных для внутреннего и наружного применения, контролируют путем легкого встряхивания и просматривания укупоренного флакона с раствором в прямом и отраженном свете. При обнаружении взвешенных частиц растворы перефильтровывают.

14.4. СТАДИЯ 4. ВВЕДЕНИЕ В СОСТАВ РАСТВОРА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Правило 12

Если в состав ЛФ входят другие жидкие ЛС, то их добавляют к водному раствору в следующей последовательности:

1) *водные нелетучие и непахучие жидкости, концентрированные растворы (табл. 14.5);*

2) *иные нелетучие жидкости, смешивающиеся с водой; сироп сахарный и другие сиропы выписывают в рецепте по объему, но дозировать их можно по массе, учитывая плотность — 1,3 г/мл;*

3) *водные летучие жидкости;*

4) *жидкости, содержащие спирт, в порядке возрастания его концентрации (табл. 14.4);*

5) *летучие и пахучие жидкости; при добавлении всех жидкостей также следует учитывать их принадлежность к определенному списку, растворимость и способность смешиваться с водой;*

6) *Нашатырно-анисовые капли^{*} при добавлении к микстуре образуют тонкую эмульсию, поэтому возможен два варианта их введения:*

в последнюю очередь осторожно в центр флакона, избегая попадания на стекло;

к части приготовленной микстуры, которую затем переносят в отпусной флакон.

Таблица 14.4. Концентрация этанола в некоторых жидких лекарственных препаратах

Наименование	Концентрация этанола, %
Алоиниз	20
Грудной эликсир [*]	Не менее 14
Аралии настойка [*]	70
Боярышника настойка [*]	70
Валерианы настойка [*]	70
Женьшеня настойка [*]	70
Заманихи настойка ^{*,2}	70
Зверобоя настойка [*]	40
Календулы настойка [*]	70
Настойка белладонны (Красавки настойка [*])	40
Ландыша настойка [*]	70

Окончание табл. 14.4

Наименование	Концентрация этанола, %
Лимонника плодов настойка*	95
Мята перечной настойка*	90
Полынь настойка*	70
Пустырника настойка*	70
Перца стручкового настойка*	90
Эвкалипта настойка*	70
Нашатырно-анисовые капли*	75–80
Раствор йода 5%	Не менее 46
Раствор цинкала 1%	96
Боярышника экстракт жидкий*	70
Перца водяного экстракт жидкий*	70
Калины экстракт жидкий**	50
Крапивы экстракт жидкий*	50
Тимьяна экстракт жидкий*	20
Тысячелистника экстракт жидкий**	40
Элеутерококка экстракт жидкий*	40
Экстракты жидкие стандартизованные	20–30

Таблица 14.5. Стандартные растворы

Химическое название	Концентрация, %	Условное название
Кислота хлористоводородная	24,8–25,2	—
Хлористоводородная кислота разведенная**	8,2–8,4	—
Раствор аммиака	9,5–10,5	—
Кислота уксусная	Не менее 98,0	—
Кислота уксусная разведенная	29,5–30,5	—
Раствор алюминия ацетата основного	7,6–9,2	Жидкость Бурова
Раствор калия ацетата	33,0–35,0	Жидкость калия ацетата или раствор жидкости калия ацетата
Раствор водорода пероксида концентрированный	27,5–30,1	Пергидроль
Раствор водорода пероксида разведенный	2,7–3,3	—
Раствор формальдегида	36,5–37,5	Формалин*

Оборудование для изготовления растворов

В фармации используют лабораторные стаканы для растворения, цилиндры отмеривания воды воронки и фильтры для фильтрования и процеживания (рис. 14.1).



Рис. 14.1. Оборудование для изготовления растворов

14.5. СТАДИЯ 5. УПАКОВКА, УКУПОРКА РАСТВОРОВ

Упаковка и укупорка готового раствора являются одним из завершающих этапов технологии растворов. Уровень жидкости во флаконе не должен быть выше его плечиков.

Правило 13

Для укупорки флаконов применяют корковые и пластмассовые пробки. Лучшими сортами корковых пробок являются бархатные и полубархатные, отличающиеся мелкой пористостью, чистотой и упругостью. Корковую пробку подбирают несколько большего размера, чем отверстие флакона. Ее обжимают с помощью пробкомычки, чем достигается лучшая герметизация отверстия. Пробка на 1/3 своей высоты должна оставаться снаружи.

Пластмассовые пробки выпускаются размерами, соответствующими отверстию флаконов. Пробку вставляют, держа флакон на весу за горлышко (во избежание ранений). Под корковую пробку обязательно подкладывают кружок пергаментной или вошеной бумаги, а в некоторых случаях для укрепления пробки и поступления лекарственного препарата в «запечатанном» виде горлышко флакона закрывают гофрированным бумажным колпачком, который снизу обвязывают прочной ниткой. Концы нитки выводят на верхнюю поверхность колпачка и приклеивают к ней с помощью круглой марки с реквизитом аптеки.

14.6. СТАДИЯ 6. ОФОРМЛЕНИЕ

Все обозначения в тексте этикеток, способ применения и предупредительные надписи должны быть напечатаны типографским способом на русском или местном языках.

Оформление лекарств,готавливаемых в аптечных учреждениях (предприятиях) различных форм собственности, в соответствии с представленными едиными правилами оформления лекарств, способствует улучшению культуры лекарственного обеспечения населения, усилению контроля за сроками годности приготовленных лекарств и их ценой, привлечению к ним внимания с целью исключения возможных ошибок при их использовании.

Этикетки для оформления растворов,готавливаемых индивидуально и в порядке внутриаптечной заготовки и фасовки, в зависимости от способа их применения, подразделяются:

- на этикетки для лекарств внутреннего употребления с надписью «Внутреннее», «Внутреннее детское»;
- этикетки для лекарств наружного применения с надписью «Наружное».

Аптечные этикетки имеют на белом фоне следующие сигнальные цвета в виде поля: внутренние — зеленый; наружные — оранжевый.

На всех этикетках должны быть типографским способом отпечатаны предупредительные надписи:

- для микстур: «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать»;
- для капель внутреннего употребления: «Хранить в защищенном от света месте».

Все этикетки обязательно должны содержать предупредительную надпись: «Беречь от детей».

Особо ядовитые вещества (сулема, цианид, оксидианид ртути, растворы едких жидкостей с концентрацией более 5%) оформляются предупредительной этикеткой черного цвета с обозначением белым шрифтом названия ядовитого ЛС с изображением скрещенных костей и черепа и надписями «Яд», «Обращаться осторожно».

Предупредительные надписи, наклеиваемые на лекарства, имеют следующий текст и сигнальные цвета:

- «Перед употреблением взбалтывать» — на белом фоне зеленый шрифт;
- «Хранить в защищенном от света месте» — на синем фоне белый шрифт;

- «Хранить в прохладном месте» — на голубом фоне белый шрифт;
- «Детское» — на зеленом фоне белый шрифт.

На всех этикетках для оформления растворов индивидуального приготовления должны быть следующие обозначения:

- эмблема (чаша со змеей);
- наименование аптечного учреждения (предприятия);
- местонахождение аптечного учреждения (предприятия);
- № ... рецепта;
- Гр. (фамилия больного);
- способ применения:
 - «Внутреннее»;
 - «Наружное»;
- подробный способ применения: («По раз в день ... еды»), для растворов, применяемых наружно, должно быть оставлено место для указания способа применения;
- дата приготовления ...;
- годен до ...;
- цена ...;
- «Беречь от детей».

Текст аптечных этикеток, предназначенных для оформления растворов,готавливаемых в порядке внутриаптечной заготовки и фасовки, дополнительно содержит номер серии. Серия обозначается шифром, соответствующей порядковому номеру по журналу фасовочных работ, рядом с датой изготовления лекарства.

На всех этикетках для оформления растворов,готавливаемых для ЛПУ, должны быть обозначения:

- местонахождение аптечного учреждения (предприятия)....;
- наименование аптечного учреждения (предприятия);
- больница № ... отделение ...;
- дата (приготовления) ... срок годности, дней ...;
- приготовил ..., проверил ..., отпустил ...;
- анализ № ...;
- способ применения:
 - «Внутреннее»;
 - «Наружное»;
 - «Для инъекций»;
- вид ЛФ:
 - раствор для клизм;
 - раствор для промываний и т.д.;
- состав лекарственного препарата (предусматривается пустое место для указания состава).

14.7. СТАДИЯ 7. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Все растворы, изготовленные в аптеках (в том числе гомеопатические) по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных учреждений, в виде внутриаптечной заготовки, фасовки, а также концентрации и полуфабрикаты подвергаются внутриаптечному контролю: письменному, органолептическому и контролю при отпуске — обязательно; опросному и физическому — выборочно; химическому — в соответствии с требованиями приказа Минздрава России № 751н.

Органолептический контроль заключается в проверке раствора (в том числе гомеопатического) по показателям: внешний вид («Описание»), запах, однородность, отсутствие механических включений. На вкус проверяются выборочно ЛФ, предназначенные для детей.

Физический контроль заключается в проверке общей массы или объема ЛФ по нормативам приказа Минздрава России № 751н (см. табл. 14.2), количества и массы отдельных доз (не менее трех доз), входящих в данную ЛФ.

Проверяются:

- каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки в количестве не менее трех упаковок;
- ЛФ, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов ЛФ, но не менее 3% от количества ЛФ, изготовленных за день;
- каждая серия ЛФ, требующих стерилизации, после расфасовки до их стерилизации в количестве не менее пяти флаконов (бутылок).

При проверке ЛФ контролируют также качество укупорки. Качественный, количественный анализ проводится в соответствии с требованиями ГФ по нормативам, установленным приказом Минздрава России № 751н (табл. 14.6).

Таблица 14.6. Отклонения, допустимые в массе навески отдельных лекарственных веществ в жидких лекарственных формах при изготовлении массо-объемным способом

Прописанная масса, г	Отклонения, %
$m < 0,02$	± 20
$0,02 < m < 0,1$	± 15
$0,1 < m < 0,2$	± 10
$0,2 < m < 0,5$	± 8
$0,5 < m < 0,8$	± 7
$0,8 < m < 1,0$	± 6

Окончание табл. 14.6

Прописания в масса, г	Отклонения, %
$1,0 < m < 2,0$	± 5
$2,0 < m < 5,0$	± 4
$m < 5,0$	± 3

При определении отклонений в проверяемых ЛФ следует использовать измерительные средства того же типа (с одинаковыми метрологическими характеристиками), что и при их изготовлении в аптеках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изготовление растворов из субстанций фармакопейного качества является наилучшей фармацевтической практикой. Пациенты получают стабильное при хранении, удобное для применения и эффективное ЛС. При этом исключается возможность превышения дозы лекарственного вещества и достигается однородность дозирования, что особенно важно в педиатрической практике. Однако достать несколько грамм субстанции, провести полный анализ в сертифицированной, имеющей соответствующую область аккредитации лаборатории зачастую представляется невыполнимой задачей. Поэтому зарубежные фармацевты для изготовления растворов используют готовые препараты промышленного производства. ФЗ № 61 разрешается изготавливать препараты только из субстанций, зарегистрированных в Минздраве России, и только качества, соответствующего требованиям НД. Однако законодательством не запрещается врачу прописать рецепт, предусматривающий растворение таблетки в воде или сиропе. Профильтровав от вспомогательных веществ можно получить раствор требуемого качества, состава и стабильности в пределах, установленных НД. При этом пациенты получают удобную для применения ЛФ в требуемой согласно возрасту дозировке, а аптеки существенно расширят номенклатуру изготавливаемых препаратов.

Не решенным также законодательно остается вопрос пересчета навески действующего вещества на 100% содержание. Во всех фармакопеях мира имеется указание делать это, особенно при расчетах прописи сильнодействующих веществ молекул гидратов.

Контрольные вопросы

1. Каковы характеристика и классификация водных растворов как ЛФ?
2. Как используется теория растворов в технологии ЛФ?

3. Как характеризуется в ГФ растворимость веществ? Каково ее использование?
4. Чем объясняется использование различных приемов с целью ускорения растворения лекарственных веществ? Перечислите эти приемы.
5. Что такое КУО? Как он используется?
6. Каково влияние фильтровальных материалов на качество растворов?
7. Какие фильтровальные материалы вам известны? Охарактеризуйте их.
8. Какие показатели используют при оценке качества растворов?
9. Чем обусловлен небольшой срок хранения водных растворов, и какие существуют возможности его продления?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (Лойд В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

Подготовьте диалог с врачом о показаниях и преимуществах перечисленных рецептов.

Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

Ниже представлен отчет, заполненный фармацевтом после изготовления рецепта.

Раствор Димедрола* 2,5 мг/мл 100 мл. По одной чайной ложке взрослому 3 раза в день.

Данные: pharmlabs. nps. edu

ЛФ: раствор

Способ введения: Oral

Дата: 08/10/2014

Лицо, заполняющее отчет: RPS

Формула

Димедрол* HCl 250 мг — белый кристаллический порошок, растворимость 1 г в 1 мл воды (действующее вещество, антигистаминное ЛС).

Глицерин* 5 мл — прозрачная, очень вязкая жидкость смешивается с водой во всех отношениях, подсластитель (растворитель, консервант).

Простой сироп 30 мл — прозрачная, слегка желтоватая вязкая жидкость смешивается с водой во всех отношениях (подслащивающее средство).

Ванилин 0,2 мл спиртового раствора 67 мг% — прозрачная жидкость, содержащая спирт, смешивается с водой (ароматизатор).

Дистиллированная вода QS до объема 100 мл (растворитель).

Проверка дозы: $2,5 \text{ мг/мл} \times 5 = 12,5 \text{ мг ВРД}$ (доза не завышена).

Расчет

Дифенгидрамина HCl: 250 мг.

Ванилина раствор 67 мг%: 0,2 мл. Для приготовления раствора 67 мг ванилина растворяют в 100 мл спирта.

Простой сироп: 30 мл (85 г сахарозы в 100 мл воды).

Глицерин*: 5,0 мл.

Вода очищенная: до объема 100 мл.

Необходимое оборудование:

весы;

100-миллилитровый мерный цилиндр;

150-миллилитровый стакан.

Технология

1. Взвесить дифенгидрамин HCl.
2. Поместить навеску дифенгидрамина HCl в 150-миллилитровый стакан.
3. Набрать шприцем 5,0 мл Глицерина* и перевести объем в стакан.
4. Набрать инсулиновым шприцем 0,2 мл раствора ванилина, перенести в стакан.
5. С помощью мерного цилиндра отмерить в стакан 30 мл сахарного сиропа.
6. Добавить порцию воды в стакан, перемешать до полного растворения.
7. Перенести раствор в цилиндр, довести до объема водой до метки 100 мл, ополаскивая стакан.
8. Перенести раствор в бутылку.
9. Закрыть пробкой, крышкой, оформить этикетку и ППК.

Описание готовой продукции: прозрачный раствор с ароматом ванили.

Процедуры контроля качества: препарат должен быть без видимых частиц.

Хранение. Может храниться при комнатной температуре. Глицерол (Глицерин*), сироп и спирт из раствора ванилина могут выступать в качестве консервантов. Это подтверждается данными (Merck Index, 12-е изд. Р. 561): «Димедрола гидрохлорид: стабилен в обычных условиях».

Срок годности: 14 сут. USP Руководящие принципы: «Водные растворы»: когда препарат изготовлен из фармакопейных субстанций, срок годности должен быть не более чем 14 дней при хранении при пониженной температуре.

Этикетка (информация): перед применением препарат следует хорошо перемешать.

Димедрола* гидрохлорид вызывает сонливость примерно у 70% больных, поэтому рекомендуется дополнительная предупредительная надпись «Может вызвать сонливость».

Очистительная клизма

- Natrii acetati trihydratis 0,817
- Natrii propionatis 0,288
- Natrii butyratis 0,44
- Natrii chloridi 0,082
- Aq. pur. q.s. ad 100 ml

Растворяют натрия бутират* и другие соли в 90 мл воды. Доводят pH натрия гидроксидом или соляной кислотой до 7–8. Доводят до объема.

Фосфатная клизма

- Natrii phosphatis, dibasic, anhydrous 19,0
- Natrii phosphatis, monobasic, anhydrous 7,0
- Aq. pur. q.s. ad 118 ml

Растворяют соли в воде.

Основа для изготовления микстур для диабетиков (USP)

- Xanthan gummi 0,2
- Sodium saccharin 0,2
- Sodium sorbate 0,15
- Citric acid 0,1
- Sorbitol 2,0
- Manit 2,0
- Glycerol 2 ml
- Aqua purificati ad 100 ml

1. Взвешивают ингредиенты.
2. Нагревают 30 мл воды.
3. При перемешивании растворяют ксантановую камедь.
4. В отдельном стакане растворяют сахаринат натрия, сорбат натрия, лимонную кислоту в 50 мл воды.
5. В растворе 3 растворяют сорбитол (Сорбит*) и маннитол (Маннит*).
6. Смешивают 4 и 5.

Сироп для приема внутрь

- Раствор Сорбита*
- Метилпарабен
- Пропилпарабен
- Ароматизатор q.s.

- МЦ
- Sorbitol solutio 70% 50 ml
- methyl paraben 0,2
- Propyl paraben 0,05
- Saporem q.s.
- Sol. Methylcellulose 2% 100 ml

1. Взвешивают ингредиенты.
2. Смешивают парабены и ароматизатор с небольшим количеством Глицерина*.
3. Вносят в раствор Сорбита*.
4. Добавляют раствор МЦ.

Раствор для определения толерантности к Глюкозе*

- Dextrose, anhydrous 50
- Citric acidum 1,5
- Lemon essentialis oleum 0,01 ml
- Ethanol 95% 2 ml
- Methylparaben 0,01
- Propyl paraben 0,03
- Ad pur. Ad 100 ml

1. Точно взвешивают каждый из компонентов.
2. 50 мл очищенной воды доводят до кипения и добавляют метилпарабен и пропилпарабен.
3. Добавляют декстрозу, охлаждают.
4. Добавляют эфирное масло лимона в этаноле 95%.
5. Добавляют лимонную кислоту и раствор масла лимона в раствор 3, перемешивают.
6. Процеживают в цилиндр, доводят до объема водой.
7. Упаковывают в стеклянный флакон. Срок годности 1—5 сут.

Раствор хлоргексидина биглюконата для полоскания рта 0,15%

- Sol. Chlorhexidine digluconate 20% — 0,75 мл
- Peppermint essentialis oleum 2—3 gutt.
- Propylene glycol 10 ml
- Sol. sorbitol 70% — 10 ml
- Aspartame 0,04
- Aq. pur. q.s. 100 ml

1. Точно взвешивают каждый из компонентов.
2. Добавляют раствор хлоргексидина биглюконата к 70% раствору сорбитола. Аспартам растворяют в 75 мл очищенной воды.

3. Отдельно смешивают мяты перечной масло с пропиленгликолем, затем добавляют к раствору 2.

4. Добавляют очищенную воду до объема 100 мл.

5. Хранить в прохладном месте. Срок годности 10 сут.

Раствор для обработки пролежней (раствор Дакина)

- *Solutionis Natrii hypochloriti* 0,5 ml
- *Monobasic natrii phosphatis monohydrate* 0,102
- *Dibasic natrii phosphatis anhydrous* 1,76
- *Aq. pur. q.s. ad* 100 ml

Растворяют динатрия фосфат безводный и натрия фосфат моногидрат в 50 мл воды. Добавляют раствор натрия гипохлорита. Перемешивают и доводят до объема водой.

Раствор лидокаина 2% для анестезии ротовой полости

- *Lidocaine* 2,0
- *Aspartame* 0,2
- *Xanthan gum* 3,0
- *Succhari* 20,0
- *Citric acid* 0,2
- *Flavor q.s.*
- *Purified water ad* 100 ml

Смешивают лидокаин с аспартамом, ксантановой камедью, сахарозой и лимонной кислотой. Добавляют к смеси около 60 мл очищенной воды. Растворяют в течение нескольких часов. Добавляют ароматизатор. Фильтруют в цилиндр. Доводят объем до метки. Упаковывают в пластиковый контейнер. Хранят в холодильнике.

Контрольные задачи

Предложите технологию и заполните ППК на рецепты растворов для внутреннего применения из сборника часто повторяющихся прописей (Приказ Минздрава СССР № 223 от 12.08.1991 г. «Об утверждении сборника унифицированных лекарственных прописей»).

1. Раствор аскорбиновой кислоты 5%

◊ *Rp.: Sol. Ac. ascorbinici* 5% 100 ml

◊ *M.D.S.* По 1 десертной ложке 3 раза в день детям и по 1 столовой ложке 3 раза в день взрослым после еды.

2. Раствор Глюкозы* 20%; 25%; 40%

◊ *Rp.: Sol. Glucosi* 20% (25%, 40%) 200 ml

◊ *M.D.S.* По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Действие и показания: гипертонические растворы Глюкозы* используют в качестве легкоусвояемого питательного материала. В желудочно-кишечный тракт вводят через рот, прямую кишку или фистулу.

3. Раствор кальция хлорида 5%; 10%

◊ Rp.: Sol. Calcii chloridi 5% (10%) 200 ml

◊ M.D.S. По 1 чайной (десертной, столовой) ложке 3 раза в день взрослым и детям после еды.

Действие и показания: применяют при тетании и спазмофилии вследствие гипопаратиреонизма; при аллергических заболеваниях; в качестве средства, уменьшающего проницаемость сосудистой стенки; при кожных болезнях (зуд, экзема, псориаз и др.); паренхиматозном гепатите, нефрите, эклампсии, пароксизмальной миоплегии (гиперкальнемическая форма); как кровоостанавливающее средство; как противоядие при отравлении солями магния, шавелевой кислотой, фтористой кислотой; как диуретик.

4. Раствор кислоты хлористоводородной 1%; 3%

◊ Rp.: Sol. Ac. hydrochlorici 1% (3%) 100 ml

◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день взрослому; по 1 чайной ложке 3 раза в день детям во время еды.

Действие и показания: при недостаточной кислотности желудочного сока; при гипохромных анемиях вместе с препаратами железа, что улучшает всасывание и использование железа.

5. Раствор натрия гидрокарбоната 2%; 5%

◊ Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 2% (5%) 200 ml

◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день после еды.

Действие и показания: применяют для устранения ацидоза; в качестве отхаркивающего средства.

6. Раствор Димедрола*, магния сульфата, натрия бромиды, Глюкозы* и цитраля с Валерианы настойкой*

◊ Rp.: Dimedroli 0,025

◊ Magnesiі sulfatis 1.5

◊ Natrii bromidi 1.2

◊ Glucosi 2.0

◊ T-rae Valerianae 4 ml

◊ Sol. Citrali spirituosae 1% 2,0

◊ Aq. pur. 200 ml

◊ M.D.S. По 1 чайной (десертной) ложке 3 раза в день для детей старше 3 лет.

Действие и показания: оказывает седативное действие.

7. Микстура с Пустырника настойкой*, барбитал натрием, натрия бромидом и Кофеин-бензоатом натрия*

◊ R_p: T-gac Leonuri 20 ml

◊ Barbitali-natrii 4,0

◊ Natrii bromidi 8,0

◊ Coffeini-natrii benzoatis 0,3

◊ Aq. ut. ad 200 ml

◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Действие и показания: оказывает седативное и снотворное действие; применяется при неврозах, сопровождающихся бессонницей.

8. Микстура Бурже

◊ R_p: Natrii hydrocarbonatis 8,0

◊ Natrii phosphatis 4,0

◊ Natrii sulfatis 2,0

◊ Aq. ut. 500 ml

◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 4–6 раз в день до еды.

Действие и показания: для нейтрализации желудочного сока повышенной кислотности.

Тесты к главе 14

Выберите все правильные ответы.

- Объем жидкой ЛФ определяют по сумме объемов:
 - всех прописанных жидких ЛФ;
 - водных растворов;
 - жидких ЛС и вспомогательных веществ, входящих в состав ЛФ;
 - жидких ЛС, входящих в состав ЛФ.
- На точность дозирования по объему влияет:
 - природа жидкости;
 - количество жидкости;
 - последовательность дозирования;
 - органолептические свойства жидкости.
- Дозируют по объему:
 - Глицерин*;
 - воду очищенную;
 - Масло касторовое*;
 - Эфир медицинский*.
- КУО показывает количество:
 - натрия хлорида, которое создает такое же осмотическое давление, что и 1,0 г сухого вещества;

- b) воды, которое поглощает 1,0 г сухого вещества после его растворения;
 - c) сухого вещества, которое растворяется в 1 мл воды;
 - d) воды, которое вытесняет 1,0 г сухого вещества после его растворения.
5. Для учета изменения объема, возникающего при растворении вещества, вам следует использовать при расчетах коэффициент:
- a) обратный заместительный;
 - b) водопоглощения;
 - c) увеличения объема;
 - d) расходный.
6. При изготовлении простых растворов изменение общего объема не учитывают, если концентрация раствора меньше:
- a) 7%;
 - b) 5%;
 - c) 4%;
 - d) Смах.
7. КУО учитывают при изготовлении:
- a) масляных растворов;
 - b) эмульсий;
 - c) глицериновых растворов;
 - d) водных растворов.
8. Общим технологическим правилом при изготовлении водных и этанольных растворов является:
- a) нежелательность нагревания и фильтрования;
 - b) дозирование растворителя по объему;
 - c) объемный метод изготовления;
 - d) добавление растворителя после отвешивания лекарственных веществ.
9. Концентрированные растворы лекарственных веществ (концентраты) добавляют:
- a) к смеси настоек;
 - b) в подставку к раствору других лекарственных веществ;
 - c) в отпусковой флакон в первую очередь;
 - d) в отпусковой флакон к профильтрованному раствору ЛС или к рассчитанному количеству воды очищенной.
10. Жидкости, содержащие этанол, добавляют к микстуре:
- a) в последнюю очередь в порядке возрастания концентрации этанола;

- б) после растворения ядовитых и наркотических веществ;
 - в) перед добавлением концентрированных растворов;
 - г) в первую очередь.
11. Спиртовые жидкости при изготовлении жидких ЛФ добавляют:
- а) по мере возрастания концентрации этанола;
 - б) в порядке возрастания их количества;
 - в) не имеет значения;
 - г) в порядке выписывания в рецепте.
12. В первую очередь при изготовлении микстур дозируют:
- а) наркотические вещества;
 - б) вещества списка А;
 - в) воду очищенную;
 - г) спирт.
13. Вещества списка А и наркотические вещества должны быть добавлены:
- а) в первую очередь;
 - б) после отмеривания воды очищенной или для инъекций;
 - в) в последнюю очередь;
 - г) после веществ списка Б.
14. Жидкости, содержащие этанол, добавляют к микстуре:
- а) первыми;
 - б) после растворения ядовитых и наркотических веществ;
 - в) последними в порядке возрастания концентрации этанола;
 - г) последними в порядке уменьшения концентрации этанола.
15. Раньше других жидкостей при изготовлении микстур будут добавлены:
- а) пахучие;
 - б) летучие и вязкие;
 - в) содержащие этанол;
 - г) водные непахучие и нелетучие.
16. Объем воды очищенной, необходимый для изготовления 200 мл 5% раствора натрия бромида с использованием концентрированного раствора 20% концентрации, равен (мл):
- а) 100;
 - б) 180;
 - в) 150;
 - г) 200.

17. Число приемов микстуры с общим объемом 300 мл, дозируемой чайными ложками, равно:
- a) 9;
 - b) 18;
 - c) 12;
 - d) 60.
18. При изготовлении 500 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната (плотность = 1,0331 г/мл) воды очищенной отмеряют (мл):
- a) 495;
 - b) 500;
 - c) 491,5;
 - d) 516,5.
19. При введении в состав микстуры 5,0 г кальция хлорида отмеряют 10 мл концентрированного раствора в концентрации:
- a) 10%;
 - b) 1:5;
 - c) 50%;
 - d) 20%.
20. Объем воды очищенной, необходимый для приготовления данной ЛФ:
- Rp.: Sol. Natrii chloridi 20% — 120 ml
- D.S. Для примочек.
- (КУО для натрия хлорида = 0,33) составляет (мл):
- a) 120;
 - b) 96;
 - c) 112;
 - d) 92.
21. Объем воды очищенной, необходимый для изготовления 1 л концентрированного 50% раствора магния сульфата (КУО = 0,5 мл/г), составил:
- a) 949 мл;
 - b) 750 мл;
 - c) 922 мл;
 - d) 934 мл.
22. Для изготовления 500 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната (плотность = 1,0331 г/мл) воды очищенной отмеривают:
- a) 516,5 мл;
 - b) 500 мл;

- с) 495 мл;
 - д) 491,5 мл.
23. Изготавливая 200 мл раствора, содержащего 3,0 г натрия бензоата ($K_{УО} = 0,6$ мл/г) и 4,0 г натрия гидрокарбоната ($K_{УО} = 0,3$ мл/г), отмеривают воды очищенной:
- а) 196,5 мл;
 - б) 197 мл;
 - с) 198,2 мл;
 - д) 198,5 мл.
24. Общий объем микстуры, изготовленной по прописи:
- Analgini 7,0*
Natrii bromidi 3,0
Tincturae Leonuri sicuti ana 5 ml
Aquae purificatae 200 ml:
- а) 220 мл;
 - б) 217 мл;
 - с) 210 мл;
 - д) 200 мл.
25. Число приемов микстуры с общим объемом 180 мл, дозируемой столовыми ложками, равно:
- а) 9;
 - б) 12;
 - с) 18;
 - д) 20.
26. РД и СД кодеина, содержание которого 0,2 г в 120 мл раствора, дозируемого столовыми ложками 3 раза в день, составляет:
- а) 0,05 и 0,2 г;
 - б) 0,025 и 0,075 г;
 - с) 0,01 и 0,03 г;
 - д) 0,015 и 0,045 г.
27. Если в рецепте выписана микстура, то ее оформляют этикеткой с сигнальной полосой:
- а) розового цвета;
 - б) оранжевого цвета;
 - с) зеленого цвета;
 - д) синего цвета.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
с	а	б	д	с	д	д	б	д	я
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
я	с	б	с	д	с	д	с	с	с
21	22	23	24	25	26	27			
б	б	б	с	б	б	с			

Глава 15

СТАНДАРТНЫЕ РАСТВОРЫ

Стандартные фармакопейные растворы (жидкости) — это водные растворы некоторых лекарственных веществ (кислот, щелочей, солей, формальдегида и др.) в строго определенной концентрации, указанной в соответствующих статьях ГФ. Перечень стандартных растворов представлен в табл. 14.5. Эти жидкости готовят обычно на фармацевтических фабриках. Аптеки получают их в готовом виде.

В рецептах могут выписываться стандартные жидкости и растворы иной концентрации. Стандартные растворы легко смешиваются с водой, поэтому приготовление растворов иной концентрации не представляет каких-либо трудностей и фактически сводится к разбавлению стандартных жидкостей водой, но расчеты по разбавлению стандартных жидкостей имеют свои особенности. Они проводятся в соответствии с указаниями ГФ, разъяснениями Фармакопейного комитета при Минздраве РФ, а также положениями «Инструкции по изготовлению жидких лекарств массо-объемным методом» (приказ [75]н).

Классификация стандартных растворов

Стандартные растворы разделяют на три группы (см. табл. 14.5).

1. Кислота хлористоводородная (раствор водорода хлорида) в виде двух фармакопейных растворов *Acidum hydrochloricum* 24,8–25,2% и *Acidum hydrochloricum dilutum* 8,2–8,4%.
2. Раствор аммиака (*Ammonium causticum solutum*) 9,5–10,5% и уксусная кислота (*Acidum aceticum*) 98 и 30%.
3. Стандартные жидкости, имеющие два названия (условное и химическое).
 - 3.1. *Liquor Burovi* (жидкость Бурова) — *Solutio Aluminii subacetatis* (7,6–9,2%) — раствор алюминия ацетата основного.
 - 3.2. *Liquor Kalii acetatis* (жидкость калия ацетата) — *Solutio Kalii acetatis* 33–35% (33–35% раствор калия ацетата).
 - 3.3. *Perhydrolum* (пергидроль) — *Solutio Hydrogenii peroxidi concentrata* 27,5–30,1%.
 - 3.4. *Formalinum* (Формалин*) 36,5–37,5% — *Solutio Formaldehydi*.

Контроль качества стандартных растворов

Контроль качества и хранение стандартных растворов осуществляют в соответствии с требованиями фармакопей и приказа МЗ РФ [75] и).

15.1. ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ КИСЛОТЫ ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ

Правило 1

*Особое внимание уделяют изготовлению растворов кислоты хлористоводородной, так как ее применяют внутрь, в том числе новорожденным, и при передозировке возможен ожог пищевода и слизистой оболочки желудка. Если в рецепте выписаны кислоты хлористоводородная без обозначения концентрации, отпускают *Acidum hydrochloricum dilutum* 8,2–8,4%.*

Пример 1

- Рр.: *Acidi hydrochlorici* 2 ml *Aq. pur.* 150 ml
- M.D.S. По 25 капель в 1/2 стакана воды перед едой.

В подставку отмеривают 150 мл воды, затем 2 мл Хлористоводородной кислоты разведенной^{***} и взбалтывают. Процеживают через ватный тампон во флакон и оформляют. Для обеспечения более точного изготовления растворов, содержащих Хлористоводородную кислоту разведенную^{***}, аптекам предложено использовать заранее приготовленный 10% (1:10) раствор этой кислоты.

Пример 2

- Рр.: *Solutionis Acidi hydrochlorici* 3% — 100 ml
- D.S. По 1 чайной ложке 3 раза в день перед едой.

Необходимо взять 70 мл воды и 30 мл раствора Хлористоводородной кислоты разведенной^{***} (1:10).

Исключение из правила 1

При изготовлении раствора № 2 жидкости Демьяновича в качестве 100% ЛС используют 25% кислоту хлористоводородную. Изготавливают в соответствии с приложением приказа МЗ РФ [75] и). Жидкость Демьяновича состоит из двух растворов: № 1 и 2 (пример 3).

Пример 3

- Рр.: № 1 *Solutio Natrii thiosulfatis* 60% 100 ml
- Наружное.

В 57 мл воды растворяют 85 г натрия тиосульфата, процеживают во флакон для отпуска.

- № 2 *Solutio Acidi hydrochlorici* 6% 100 ml
- Наружное.

Во флакон для отпуска отмеривают 94 мл воды и 6 мл 24,8–25,2% кислоты хлористоводородной (или 18 мл 8,3% кислоты хлористоводородной).

15.2. ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ АММИАКА И КИСЛОТЫ УКСУСНОЙ

Вне зависимости от способа применения при изготовлении растворов этих стандартных жидкостей в расчетах всегда исходят из фактического содержания в них действующих веществ. Расчет ведут по формуле разведения:

$$x = v \times B / A,$$

где x — объем стандартной жидкости, мл;

v — объем приготавливаемого раствора, мл;

B — требуемая концентрация раствора, %;

A — фактическая концентрация стандартной жидкости, %.

Пример 4

• Rр.: Solutionis Ammonii caustici 1% 300 ml

• D S. Для обработки рук.

В подставку отмеривают 270 мл воды, затем 30 мл 10% раствора аммиака, процеживают через ватный тампон и оформляют к отпуску.

15.3. ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ СТАНДАРТНЫХ ЖИДКОСТЕЙ, ИМЕЮЩИХ ДВА НАЗВАНИЯ

Если растворы выписаны под условным названием (жидкость Бурова, жидкость калия ацетата, пергидроль, Формалин⁴), то при расчетах стандартные жидкости принимают за 100% вещество. Жидкости дозируют по объему (исключение составляет пергидроль; его дозируют по массе).

Пример 5

• Rр.: Solutionis Liquoris Burovi 10% — 200 ml

• D.S. Примочка для рук.

В подставку отмеривают 180 мл воды, 20 мл жидкости Бурова, процеживают через ватный тампон во флакон и оформляют.

Если растворы выписаны под химическим названием (алюминия ацетата основного, калия ацетата, водорода пероксида, формальдегида), то при расчетах исходят из фактического содержания действующих веществ в стандартных жидкостях. Расчет ведут по формуле разбавления, аналогично растворам аммиака и уксусной кислоты.

Пример 6

- R_p: Solutio Hydrogenii peroxidi 10% — 200 ml
- D.S. Для смазывания десен.

Прописанный раствор может быть приготовлен только из пергидроля — 33% раствора водорода пероксида. В полставку отмеривают 133,4 мл воды, затем 66,6 г пергидроля, процеживают во флакон и оформляют.

Правило 2

Если в рецепте прописан Solutio Hydrogenii peroxidi без обозначения концентрации, то в соответствии с ГФ следует отпустить Solutio Hydrogenii peroxidi diluta 3%.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение стандартным растворам. Как классифицируют стандартные растворы.
2. Как готовят растворы кислоты хлористоводородной?
3. Как готовят растворы аммиака и кислоты уксусной?
4. Как готовят растворы стандартных жидкостей, имеющих два названия?

Тесты к главе 15

Выберите все правильные ответы.

1. Если в рецепте выписана кислота хлористоводородная без обозначения концентрации, отпускают *acidum hydrochloricum dilutum*:
 - a) 6,2–6,4%;
 - b) 8,2–8,4%;
 - c) 2,2–2,4%;
 - d) 24,6–25,0%.
2. При изготовлении раствора № 2 жидкости Демьяновича в качестве 100% ЛС используют:
 - a) 25% кислоту хлористоводородную;
 - b) 8,2–8,4% кислоту хлористоводородную;
 - c) 25% кислоту серную;
 - d) 65% раствор натрия тиосульфата.
3. Если растворы выписаны под условным названием (жидкость Бурова, жидкость калия ацетата, пергидроль, Формалин*), то при расчетах стандартные жидкости принимают:
 - a) за 50% вещество;
 - b) учитывают фактическое содержание;

- с) за 100% вещество;
 - д) за концентрацию, установленную в паспорте завода-изготовителя.
4. Жидкости дозируют по объему, исключение составляет:
- а) пергидоль;
 - б) кислота хлористоводородная;
 - с) аммиак;
 - д) уксусная кислота.
5. Если растворы выписаны под химическим названием (алюминия ацетата основного, калия ацетата, водорода пероксида, формальдегида), то при расчетах исходят из:
- а) 100% концентрации;
 - б) 50% концентрации;
 - с) фактического содержания;
 - д) среднего значения концентрации веществ.
6. Если в рецепте прописан *solutio hydrogenii peroxydi* без обозначения концентрации, то следует отпустить *solutio hydrogenii peroxydi diluta*:
- а) 7,6%;
 - б) 3%;
 - с) 10%;
 - д) 30%.
7. Жидкость Бурова представляет собой раствор:
- а) калия ацетата;
 - б) свинца ацетата;
 - с) основного алюминия ацетата;
 - д) квасцов.
8. Объем жидкости Бурова (в мл), который необходимо взять для приготовления 200 мл 8% раствора жидкости Бурова, равен:
- а) 200;
 - б) 100;
 - с) 125;
 - д) 16.
9. Для приготовления 200 мл 5% раствора Формалина* следует взять стандартного раствора (37%) и воды очищенной:
- а) 10 и 190 мл;
 - б) 10,8 и 189,2 мл;
 - с) 27 и 173 мл;
 - д) 10 и 200 мл.

10. Для изготовления 200 мл 5% раствора формальдегида стандартного (37%) раствора следует взять:
 - a) 10 мл;
 - b) 10,8 мл;
 - c) 27 мл;
 - d) 29,4 мл.
11. Для изготовления 500 мл 3% раствора водорода пероксида пергидроль 30% дозируют:
 - a) 50 мл;
 - b) 15 мл;
 - c) 50 мл;
 - d) 15 мл.
12. Фактическое содержание лекарственных веществ в стандартном растворе учитывают при изготовлении растворов:
 - a) калия ацетата;
 - b) кислоты хлористоводородной;
 - c) жидкости Бурова;
 - d) жидкости калия ацетата.
13. Из перечисленных стандартных растворов не имеют условного названия раствор:
 - a) Перекиси водорода* 30%;
 - b) уксусной кислоты 30%;
 - c) формальдегида 37%;
 - d) основного алюминия ацетата 8%.
14. При изготовлении растворов пергидроля из раствора с завышенной концентрацией:
 - a) количество нестандартного пергидроля определяют с учетом коэффициента пересчета;
 - b) количество нестандартного пергидроля определяют с учетом плотности этого раствора;
 - c) количество нестандартного пергидроля определяют с учетом плотности стандартного раствора;
 - d) нестандартный раствор берут в количестве, равном стандартному.
15. За «единицу» (100%) при расчетах по разведению принимают:
 - a) раствор калия ацетата;
 - b) раствор алюминия ацетата основного;
 - c) пергидроль;
 - d) раствор формальдегида.

16. Если в прописи рецепта не указана концентрация растворов, изготавливают и выдают раствор:
- a) кислоты хлористоводородной (8,3%);
 - b) водорола пероксида (30%);
 - c) кислоты хлористоводородной (0,33%);
 - d) формальдегида (30%).
17. Опалесценция жидкости Бурова:
- a) допускается;
 - b) не допускается;
 - c) разрешается осадок;
 - d) раствор должен быть прозрачен.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
b	a	c	a	c	b	c	d	a	c
11	12	13	14	15	16	17			
c	a	b	a	c	a	a			

Глава 16

КОНЦЕНТРИРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ БЮРЕТОЧНЫХ УСТАНОВОК

Изготовление растворов представляет собой относительно длительный и трудоемкий процесс. В крупносерийном аптечном производстве для увеличения производительности труда применяют концентрированные растворы.

Концентрированные растворы (КР) — заранее изготовленные растворы лекарственных веществ более высокой концентрации, чем концентрация, в которой эти вещества выписываются в рецептах.

Концентрированные растворы предназначены для быстрого и качественного изготовления жидких ЛФ.

К концентрированным растворам относятся также концентрированные экстракты из некоторых лекарственных растений, изготовленные на фармацевтических производственных предприятиях: экстракты (концентраты) валерианы, горичвета, пустырника и др.

Концентрированные растворы рекомендуется изготавливать из веществ гигроскопичных, выветривающихся, содержащих значительное количество кристаллизационной воды. Перечень концентрированных растворов и ряда жидких ЛС, рекомендуемых для использования при изготовлении в аптеках жидких ЛФ (в том числе применяемых в глазной практике), условия их хранения и сроки годности также приведены в приказе Минздрава России № 751н.

При изготовлении концентрированных растворов следует избегать концентраций, близких к насыщенным, так как при понижении температуры возможна кристаллизация растворенного вещества.

Отклонение в концентрации концентрированных растворов допускается в пределах:

±2%, если концентрации растворов до 20%;

±1%, если концентрации раствора более 20%.

Концентрированные растворы изготавливают в массо-объемной концентрации в мерной посуде (колбы, цилиндры) в асептических условиях, используя свежеполученную воду очищенную.

Вспомогательные материалы, а также посуда, используемая для изготовления и хранения растворов, должны быть простерилизованы.

При отсутствии мерной посуды объем воды очищенной рассчитывают, используя значение плотности концентрата или коэффициент, соответствующий увеличению его объема при растворении 1 г лекарственного вещества (КУО). Изготовленные растворы фильтруют, подвергают полному химическому контролю, проверяют на отсутствие механических включений.

Емкости с концентрированными растворами оформляют этикетками с указанием наименования и концентрации раствора, номера серии и анализа, даты изготовления, срока годности. Концентрированные растворы хранят в соответствии с физико-химическими свойствами фармацевтических субстанций, входящих в их состав, в простерилизованных, плотно закупоренных емкостях (баллонах, штангласах), в защищенном от света месте, при температуре 3–5 °С или не выше 25 °С, что оговорено в приказе Минздрава России № 751н для каждого раствора.

Правило 1

Изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, нелетов, ранее установленного срока годности являются признаками непригодности растворов.

Изготовленный раствор передается на анализ химику-аналитику, где его подвергают полному химическому контролю на подлинность, чистоту и количественное содержание действующего вещества.

16.1. ТЕХНОЛОГИЯ КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

Процесс изготовления концентрированных растворов состоит из следующих основных стадий:

- проведение расчетов объема воды и массы лекарственного вещества;
- изготовление концентрированного раствора;
- фильтрование раствора;
- фасовка и упаковка раствора;
- оценка качества, которая включает следующие операции: анализ раствора на количественное содержание; укрепление или разбавление раствора (в случае неудовлетворительного анализа) и повторный анализ; проверку на отсутствие механических включений;
- оформление к применению, хранение, учет.

При изготовлении концентратов пользуются мерной посудой (колбами).

При отсутствии мерной посуды расчеты объема воды для изготовления концентрата делают двумя способами:

- с использованием плотности концентрированного раствора;
- с учетом КУО вещества, который показывает прирост объема раствора в миллилитрах при растворении 1 г вещества.

Пример 1

Расчет массы лекарственного вещества. Требуется приготовить 1 л 50% раствора Глюкозы*. Для изготовления 1 л 50% раствора необходимо взять 500 г Глюкозы*. Однако Глюкозу* следует брать в большей массе, с учетом содержания в ней 10% влаги. Расчет производится по формуле:

$$x = \frac{a \times 100}{100 - b},$$

где x — масса Глюкозы*, необходимая для изготовления раствора, г;

a — масса безводной Глюкозы*, требуемая для изготовления раствора, г;

b — содержание влаги в Глюкозе*, %.

555,55 г Глюкозы* с влажностью 10% помещают в мерную стерильную емкость и растворяют в части стерильной горячей воды при перемешивании. После охлаждения объем раствора доводят стерильной водой очищенной до 1 л и фильтруют.

Пример 2

Расчет объема воды с использованием значения плотности раствора. Требуется приготовить 1 л 50% раствора кальция хлорида. Плотность 50% раствора кальция хлорида равна 1,207 г/мл, и поэтому 1 л этого раствора имеет массу 1207 г ($1000 \times 1,207$). Масса кальция хлорида, необходимая для изготовления 1 л раствора, — 500,0 г, следовательно, масса воды составит 707 г ($1207 - 500$) или 707 мл при плотности воды очищенной, равной 1 г/мл.

Пример 3

Расчет объема воды с использованием значения КУО. КУО для кальция хлорида равен 0,58 мл/г. При растворении 500,0 г этого вещества объем раствора увеличивается на 290 мл ($500,0 \times 0,58$). Поэтому для изготовления 1 л 50% раствора кальция хлорида следует взять 710 мл воды очищенной ($1000 - 290$).

16.2. ИСПРАВЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ПОЛУЧЕННЫХ РАСТВОРОВ

А. Концентрация раствора оказалась выше требуемой

Объем воды, необходимый для разбавления полученного раствора, вычисляют по формуле:

$$x = \frac{A \times (C - B)}{B},$$

где x — объем воды, необходимый для разбавления полученного раствора, мл;

A — объем изготовленного раствора, мл;

C — фактическая концентрация раствора, %;

B — требуемая концентрация раствора, %.

Например, при анализе установлено, что концентрация раствора калия бромиды оказалась 23% вместо 20%. Отсюда:

$$x = \frac{1000 \times (20 - 18)}{20} = 150 \text{ мл},$$

т.е. к 1 л 23% раствора калия бромиды следует добавить 150 мл воды очищенной для получения 20% раствора. После исправления концентрации общий объем раствора будет равен 1150 мл.

Б. Концентрация раствора оказалась ниже требуемой

Массу лекарственного вещества для укрепления полученного раствора вычисляют по формуле:

$$x = \frac{A \times (B - C)}{100 \times \rho - B},$$

где x — масса вещества, которую следует добавить к раствору, г;

A — объем изготовленного раствора, мл;

B — требуемая концентрация раствора, %;

C — фактическая концентрация раствора, %;

ρ — плотность раствора при 20 °С, г/мл.

Например, при анализе установлено, что концентрация раствора калия бромиды составляет 18% вместо 20%. Отсюда:

$$x = \frac{1000 \times (20 - 18)}{100 \times 1,144 - 20} = 21,19.$$

После растворения 21,19 г калия бромиды объем раствора увеличился на 5,7 мл (КУО — 0,27 мл/г) и стал равен 1005,7 мл.

В случае укрепления растворов Глюкозы* расчеты проводят с учетом процента влажности.

Концентрированные растворы после их разбавления или укрепления следует проанализировать повторно, и в случае положительного анализа его фильтруют.

16.3. ОФОРМЛЕНИЕ КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

Раствор проверяют на отсутствие механических включений и штанглас оформляют этикеткой с обозначением:

- наименования раствора; его концентрации;
- номера серии и анализа;
- даты изготовления;
- срока годности;
- подписи приготовившего раствор;
- подписи провизора-аналитика.

16.4. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

Изготовление раствора регистрируется в «Журнале регистрации органолептического, физического и химического контроля», который ведется в аптеке в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ [75]н. Журнал должен иметь пронумерованные страницы, прошнурованные и скрепленные печатью и подписью руководителя вышестоящей организации листы. Все записи в журнале делаются работниками сразу после выполнения операции и скрепляются подписями лиц, производивших изготовление раствора и проверявшего его.

Сроки хранения растворов приводятся в «Инструкции к приказу [75]н» (табл. 16.1). Если раствор является средой для размножения микроорганизмов, то срок его хранения невелик, например 5% и 20% растворы Глюкозы* хранят в течение 2 сут. С увеличением концентрации раствора Глюкозы* до 40% и 50% срок его хранения увеличивается до 10 сут.

Таблица 16.1. Список концентрированных растворов и жидких лекарственных средств, рекомендуемых для отмеривания из бюреток (приказ МЗ РФ № 75]н)

Наименование	Концентрация, %	Срок годности (сут) при температуре хранения (°C)	
		не выше 25 °C	3–5 °C
Адонизид*	—	—	
Аммония хлорид	20	15	
Барбитал натрия	10	10	
Метенамин (Гексаметилентетрамин*)	10, 20, 40	20	

Окончание табл. 16.1

Наименование	Концентрация, %	Срок годности (сут) при температуре хранения (°С)	
		не выше 25 °С	3–5 °С
Декстроза (Глюкоза*) безводная	5	2	
Декстроза (Глюкоза*) бесточная	10, 20, 40, 50	4	10
Калия бромид*	20	20	
Калия йодид*	20	15	
Кальция хлорид	5, 10, 20	10	
Кальция хлорид	50	30	
Кислота аскорбиновая*	5	5	
Кислота хлористоводородная	10 (1:10)	30	
Кофеина-бензоат натрия*	5	7	15
Кофеина-бензоат натрия*	20	20	
Магния сульфат	10, 25, 50	15	
Натрия бензоат	10	20	
Натрия бромид*	20	20	
Натрия гидрокарбонат	5	4	10
Натрия салицилат*	40	20	
Валерианы настойка**	—		
Настойка белладонны (Красавки настойка*)	—		
Ландыша настойка**	—		
Настойка ландыша и валерианы поронну*	—		
Хлоралидрат*	10	5	
Хлоралидрат*	20	15	
Экстракт (концентрат) валерианы*	1:2		
Экстракт (концентрат) горичицета*	1:2		
Экстракт (концентрат) пустырника*	1:2		
Вода очищенная		3	
Вода мятная		15, 30	
Вода укропная		30	

* Хранить в защищенном от света месте.

Контрольные вопросы

1. Дайте определение концентрированным растворам для бюреточной установки. Какие вещества и в каких концентрациях используют для изготовления растворов?
2. Как изготавливают концентрированный раствор Глюкозы*?
3. Какие существуют способы изготовления концентрированных растворов?
4. Какие проводят расчеты для исправления концентрации концентрированных растворов?
5. Каковы преимущества использования концентрированных растворов в технологии микстур по сравнению с применением сухих лекарственных веществ?

Тесты к главе 16

Выберите все правильные ответы.

1. Концентрированный раствор — это:
 - а) недозированный вид аптечной заготовки, который применяется для приготовления ЛФ с жидкой дисперсионной средой путем разведения или в смеси с другими веществами;
 - б) водный раствор лекарственного вещества в строго определенной концентрации, указанной в соответствующих статьях ГФ;
 - в) жидкая ЛФ для наружного и внутреннего применения, дозируемая каплями;
 - г) ультрагетерогенная система, в которой структурной единицей является комплекс молекул, атомов, ионов.
2. Концентрированные растворы рекомендуется изготавливать из веществ:
 - а) трудно растворимых;
 - б) негигроскопичных;
 - в) летучих;
 - г) содержащих значительное количество кристаллизационной воды.
3. Бюреточная установка предназначена для:
 - а) хранения аптечных бюреток;
 - б) приготовления концентрированных растворов;
 - в) проведения титриметрического анализа;
 - г) дозирования концентрированных растворов.
4. Перечень концентрированных растворов и ряда жидких ЛС, рекомендуемых для использования при изготовлении в аптеках жидких

- ЛФ (в том числе применяемых в глазной практике), условия их хранения и сроки годности приведены в приказе Минздрава России:
- а) № 308;
 - б) № 305;
 - в) № 309;
 - г) 751 н.
5. При изготовлении концентрированных растворов следует избегать концентраций, близких к насыщенным, так как при понижении температуры возможны:
- а) улетучивание растворенного вещества;
 - б) кристаллизация растворенного вещества;
 - в) осаждение;
 - г) нет правильного ответа.
6. Отклонение в концентрации растворов (до 20%) допускается в пределах не более +%:
- а) 1;
 - б) 2;
 - в) 3;
 - г) 5.
7. При изменении цвета, помутнении, появлении хлопьев, налетов ранее установленного срока годности:
- а) раствор пригоден для применения;
 - б) раствор не пригоден для применения;
 - в) раствор не пригоден для применения после фильтрации;
 - г) раствор не пригоден для применения после фильтрации и полного химического анализа.
8. При отсутствии мерной посуды расчеты объема воды для изготовления концентрата осуществляют:
- а) с использованием плотности концентрированного раствора;
 - б) с учетом коэффициента водопоглощения;
 - в) с учетом КУО;
 - г) по прописи, установленной в НД.
9. Изготовление концентрированных растворов для глазных ЛФ и микстур детям в возрасте до 1 мес отличается от изготовления концентратов для бюреточной установки стадией:
- а) создания асептических условий изготовления;
 - б) стерилизации вспомогательных материалов и посуды;
 - в) стерилизации раствора после изготовления в соответствии с НД;
 - г) фильтрования.

10. Объем воды очищенной, необходимый для приготовления 1 л концентрированного 50% раствора магния сульфата (КУО — 0,5 мл/г), составил:
- a) 949 мл;
 - b) 750 мл;
 - c) 922 мл;
 - d) 934 мл.
11. Объем воды очищенной, необходимый для приготовления 1 л концентрированного 10% раствора Кофенна-бензоата натрия* (плотность раствора — 1,034 г/мл), составил:
- a) 949 мл;
 - b) 750 мл;
 - c) 922 мл;
 - d) 934 мл.
12. Для приготовления 1 л раствора натрия гидрокарбоната 5% концентрации (КУО — 0,30 мл/г) воды очищенной следует отмерить:
- a) 1000 мл;
 - b) 995 мл;
 - c) 985 мл;
 - d) 970 мл.
13. Для приготовления 500 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната (плотность 1,0331 г/мл) воды очищенной отмеряют:
- a) 516,5 мл;
 - b) 500 мл;
 - c) 495 мл;
 - d) 491,5 мл.
14. При введении в состав микстуры 5,0 г кальция хлорида отмеряют 10 мл концентрированного раствора концентрации:
- a) 20%;
 - b) 5%;
 - c) 10%;
 - d) 50%.
15. Изготавливая 200 мл раствора, содержащего 3,0 г натрия бензоата (КУО — 0,6 мл/г) и 4,0 г натрия гидрокарбоната (КУО — 0,3 мл/г), отмеряют воды очищенной:
- a) 196,5 мл;
 - b) 197 мл;
 - c) 198,2 мл;
 - d) 198,5 мл.

16. Объем воды очищенной, необходимый для приготовления 200 мл 1% раствора натрия гидрокарбоната с использованием концентрированного раствора 5% концентрации, равен:

- а) 100 мл;
- б) 200 мл;
- с) 150 мл;
- д) 160 мл.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
а	д	д	д	б	а	д	а	с	б
11	12	13	14	15	16				
д	с	д	д	б	д				

Глава 17

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ АРОМАТНЫЕ ВОДЫ

В фармацевтической технологии используют ароматные воды. Преимуществом этого ЛС являются его естественное происхождение и приятный вкус и запах, что важно в педиатрической и ветеринарной практике. Ароматные воды изготавливают по Приложению к приказу Минздрава России № 751н (табл. 17.1).

Главная особенность изготовления микстур с использованием ароматных вод — растворитель представляет собой ЛС. Поэтому уменьшение его количества возможно только с согласия врача.

Правило 1

Ароматные воды дозируют по объему.

Правило 2

При растворении твердых лекарственных веществ объем воды ароматной, выписанный в рецепте, не уменьшают на величину изменения объема.

Правило 3

В случае точного указания объема воды ароматной в прописи рецепта изменение объема при растворении твердых лекарственных веществ учитывают при контроле качества изготовленной ЛФ. При расчете общего объема используют значения КУО лекарственных веществ.

Правило 4

При изготовлении микстур, в которых основной дисперсионной средой является вода ароматная, концентрированные растворы лекарственных веществ не используют.

Таблица 17.1. Технология получения ароматных вод по приложению № 14 к приказу Минздрава России № 751н

Наименование	Состав	Технология
Вода укропная 0,005%	Масло фенхелевое 0,05 Вода очищенная до 1,0 л	В асептических условиях указанное количество соответствующего эфирного масла энергично смешивают с 1,0 л воды очищенной и до растворения
Вода мятная 0,044%	Мяты перечной масло 0,44 Вода очищенная до 1,0 л	Хранение: вода укропная — 30 сут; вода мятная в виде фасовки (200 мл) — 30 сут; в виде полуфабриката (500, 1000 мл) — 15 сут

Контрольные вопросы

1. Как используются ароматные воды в технологии микстур?
2. Каковы преимущества использования ароматных вод в технологии микстур?
3. Как обосновать необходимость уменьшения объема ароматных вод, используемых в технологии микстур?
4. Как изготавливают ароматные воды, хранят их и оформляют?
5. Какие существуют правила изготовления и применения ароматных вод?

Тесты к главе 17

Выберите все правильные ответы.

1. Вода ароматная, выписанная в прописи рецепта в качестве дисперсионной среды, при изготовлении микстур добавляется:
 - а) в первую очередь;
 - б) после концентрированных растворов;
 - с) до добавления жидкостей, содержащих этанол;
 - д) в последнюю очередь, так как содержит эфирное масло.
2. Срок хранения воды мятной при условии изготовления в аптечной организации составляет не более _____ сут:
 - а) 10;
 - б) 15;
 - с) 2;
 - д) 30.
3. В состав микстуры в первую очередь прибавляют:
 - а) Пустырника настойку*;
 - б) настойку белладонны;

- c) Валерианы настойку*;
 - d) сироп сахарный.
4. При изготовлении микстур, в которых основной дисперсионной средой является вода ароматная, концентрированные растворы фармацевтических субстанций:
- a) не используют;
 - b) используют;
 - c) используют, уменьшая объем ароматной воды на объем концентрированного раствора;
 - d) используют, увеличивая общий объем на объем концентрированного раствора.
5. В первую очередь при изготовлении микстур дозируют:
- a) ароматные воды;
 - b) вещества списка А;
 - c) воду очищенную;
 - d) вещества списка Б.
6. Вещества списка А и наркотические вещества должны быть добавлены:
- a) в первую очередь;
 - b) после отмеривания воды очищенной или ароматной;
 - c) после растворения в части воды очищенной и добавления в последнюю очередь;
 - d) до изготовления водного извлечения, одновременно с экстрагентом.
7. Жидкости, содержащие этанол, добавляют к микстуре:
- a) первыми;
 - b) после растворения ядовитых и наркотических веществ (до концентратов);
 - c) последними в порядке возрастания концентрации этанола;
 - d) последними в порядке уменьшения концентрации этанола.
8. Раньше других жидкостей при изготовлении микстур будут добавлены:
- a) пахучие и летучие;
 - b) вязкие;
 - c) содержащие этанол;
 - d) водные непахучие и нелетучие.
9. Вода ароматная, выписанная в прописи рецепта в качестве дисперсионной среды, при изготовлении микстур добавляется:
- a) в первую очередь;

- б) после концентрированных растворов;
 - с) до добавления жидкостей, содержащих этанол;
 - д) в последнюю очередь, так как содержит эфирное масло.
10. При изготовлении микстуры нельзя использовать концентраты лекарственных веществ, если:
- а) растворителем является ароматная вода;
 - б) микстура предназначена ребенку до 1 года;
 - с) это суспензия, получаемая конденсационным методом;
 - д) в состав входит извлечение, получаемое из экстракта-концентрата.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
а	б	д	а	а	б	с	д	а	а

Глава 18

КАПЛИ

Капли (*guttae*) — жидкая ЛФ, предназначенная для внутреннего или наружного применения, дозируемая каплями. Как дисперсные системы, капли представляют собой растворы истинные, растворы коллоидные, суспензии, эмульсии.

Капли классифицируют по способу применения:

- для внутреннего применения;
- для наружного применения.

Капли для внутреннего применения (*guttae pro usu interno*) — чаще всего представляют собой растворы фармацевтических субстанций в воде, настоянках, экстрактах и других жидкостях. Преимуществом капель для внутреннего употребления перед микстурами является высокая концентрация действующих веществ. Поэтому капли иногда называют «концентрированными микстурами».

Рецепты капель для внутреннего применения, содержащие вещества списков А и Б, подлежат обязательной проверке доз (см. в гл. 2 «Дозы»).

Капли для наружного применения (для закапывания в глаза, уши, нос).

В ГФ имеется общая статья только на капли глазные.



Рис. 18.1. Устройство для растворения



Рис. 18.2. Ступка и пестик стеклянные для растворения

Капли для носа, ушей должны отвечать требованиям, предъявляемым к жидким ЛФ.

Кроме того, качество капель для наружного применения, носа и ушных капель характеризуют следующие основные показатели:

- соответствие анатомофизиологическим особенностям пути введения;
- соответствие физико-химическим свойствам фармацевтических субстанций.

18.1. ТРЕБОВАНИЯ НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К КАПЛЯМ

- Безопасный уровень микробной контаминации для капель (не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов в 1 мл капель наружного применения, не более 100 микроорганизмов в 1 мл (г) для приема внутрь).
- Глазные капли должны быть стерильными.
- Состав капель должен обеспечивать совместимость лекарственных и вспомогательных веществ.
- Точность концентрации лекарственных веществ и объема (массы) капель должна удовлетворять требованиям приказа Минздрава России № 751н.
- Стабильность химическая и физическая.
- Отсутствие механических включений.

Кроме того, качество приготовленных капель оценивают так же, как и других ЛФ, т.е. проверяют документацию (рецепт, ППК, копию рецепта), оформление, упаковку, цвет, запах.

18.2. ПРЕИМУЩЕСТВО КАПЕЛЬ ПЕРЕД ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ФОРМАМИ

- Более высокая биодоступность в сравнении с порошками, таблетками.
- Компактность, портативность по сравнению с микстурами.
- Простота в изготовлении.
- Удобство для применения.

18.3. НЕДОСТАТКИ КАПЕЛЬ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

- Необходимость поддержания требуемого уровня стабильности (физико-химической, микробиологической), так как капли применяются в условиях часто открывающейся упаковки.
- Необходимость тщательного анализа химической совместимости из-за более высокой концентрации лекарственных веществ по сравнению с микстурами.
- Кратковременность терапевтического действия капель для наружного применения. Для пролонгирования действия фармацевтических субстанций, применяемых наружно, рекомендуется вводить в состав капель синтетические полимеры: 1% МЦ или оксипропилметилцеллюлозы.

18.4. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ КАПЕЛЬ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Особенности технологии

Капли могут быть получены на водных и неводных растворителях путем растворения, суспендирования или эмульгирования действующих веществ.

При получении капель чаще всего растворителем является вода очищенная или вода для инъекций, Этиловый спирт* различной концентрации (30%, 70%, 95%, 96% и др.), масла (минеральные, растительные, эфирные и др.), Глицерин*. Из растительных масел наиболее часто используют подсолнечное, соевое, оливковое масло. Находит широкое применение и минеральное масло — Вазелиновое*. Из эфирных масел применяют анисовое, эвкалиптовое, мятное, сосны обыкновенной и др. масла. Кроме того, в качестве растворителей могут быть использованы настои, жидкие экстракты.

При разработке состава капель должны учитываться физико-химические свойства действующих и вспомогательных веществ, их совместимость. Капли должны быть химически и физически стабильны (суспензии, эмульсии).

В качестве вспомогательных веществ используют подходящие анти-микробные консерванты, буферные растворы, стабилизаторы, пролон-

гаторы, ароматизаторы и др. вещества, разрешенные к медицинскому применению.

При разработке составов капель с антимикробными консервантами, необходимость их использования и эффективность должны быть подтверждены. Методика определения и критерии эффективности консервантов, входящих в состав лекарственного препарата, должны соответствовать требованиям ОФС «Определение эффективности антимикробных консервантов».

Стерильные капли для местного применения, предназначенные для применения при хирургических вмешательствах, должны производиться с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и предупреждающих микробную контаминацию и рост микроорганизмов в лекарственном препарате и соответствовать требованиям ОФС «Стерильность».

Технологический процесс изготовления состоит из следующих стадий.

1. Подготовительная, в том числе следующие операции:
 - определение общего объема или массы;
 - расчет навески вещества или объема концентрированного раствора; проверка доз вещества списков А и Б (только для растворов энтерального применения);
 - расчет массы или объема растворителя;
 - оформление обратной стороны ППК;
 - подготовка рабочего места, ЛС и материалов.
2. Растворение и процеживание (фильтрование для глазных капель).
3. Введение в состав жидких ЛС. Контроль отсутствия механических включений.
4. Упаковка, укупорка.
5. Оформление; заполнение ППК.
6. Контроль качества.

Правило I

Если общий объем капель не превышает 30 мл, то растворение ведут в половинном количестве растворителя. Растворение проводят в подставке, предварительно слоснутой очищенной водой. Полученный раствор процеживают через ватный тампон, предварительно промытый очищенной водой. Остаток растворителя используют для промывки подставки, где проводилось растворение, и промывку фильтра. При таком способе изготовления не происходит уменьшения концентрации лекарственных веществ и объема капель.

Правило 2

При назначении в каплях веществ списков А или Б в количестве меньше 0,05 г используют заранее приготовленные концентрированные растворы этих веществ.

Особенности приготовления капель — растворов фармацевтических субстанций в настойках, экстрактах и других галеновых препаратах

Правило 3

При изготовлении капель, содержащих водно-спиртовые жидкости, необходимо учитывать растворимость фармацевтических субстанций, а также состав входящих в пропись жидкостей.

Пример 1

- Rp.: Sol. Ephedrini hydrochloridi 2% 10 ml
- Sol. Adrenalinii hydrochloridi 1:1000 gts. XX
- M.D.S. По 4 капли в нос 3 раза в день.

В подставке в 5 мл воды очищенной растворяют 0,2 г эфедрина (Эфедрина гидрохлорида*). Раствор процеживают через ватный тампон, предварительно промытый водой, во флакон темного стекла. Через этот же тампон процеживают оставшееся количество (5 мл) воды. Непосредственно во флакон отмеривают пипеткой 0,1% раствор адреналина (Адреналина гидрохлорид*) в количестве, соответствующем 20 каплям по стандартному каплемеру. Флакон укупоривают и оформляют этикеткой «Наружное» и предупредительной надписью «Хранить в прохладном месте».

Пример 2

- Rp.: Mentholi 0,4
- Natrii bromidi 1,0
- Adonisidi 6 ml
- Tinct. Convallariae
- Tinct. Leonuri ana 15 ml
- M.D.S. По 15 капель 2 раза в день.

При изготовлении капель этого типа необходимо учитывать растворимость фармацевтических субстанций, а также состав входящих в пропись жидкостей. В ГФ X установлено: адонизид содержит 20% этанола; настойки Ландыша* и Пустырника* готовятся на 70% этаноле; ментол растворим в воде в соотношении 1:1800, в этаноле в соотношении 1:1 (90%) и 1:2,5 (70%), 1,0 г натрия бромида растворим в 1,5 мл воды и 3,5 мл 70% этанола. Во флакон отмеривают пипеткой по 15 мл Ландыша настойки* и Пустырника настойки* и в смеси настоек растворяют 0,4 г ментола. В небольшую подставку отмеривают пипеткой 6 мл адонизида и растворяют в них 1,0 г натрия бромида. Полученный раствор переносят во флакон (в случае необходимости предварительно процеживают). Оформляют по общим правилам.

Упаковка, маркировка и анализ качества капель осуществляют в соответствии с требованиями фармакопей и приказов МЗ РФ, предъявляемым к растворам.

18.5. КАПЛИ ДЛЯ НОСА

Капли для носа (*guttae rhinologicae*) — жидкая ЛФ, предназначенная для инсталляции в носовую полость. Они представляют собой водные или масляные растворы или суспензии и гели фармацевтических субстанций.

Внутренняя поверхность носовой полости богата кровеносными сосудами, поэтому интраназальная аппликация лекарств практически биозэквивалентна инъекционному пути введения.

Преимуществами интраназального введения ЛС являются постепенный ~~про~~филь поступления ЛС в кровоток и отсутствие взаимодействия ЛС с элементами крови. Поэтому перспективны интраназальные ЛФ инсулина, глюкагона, прогестерона, пропранолола и болеутоляющих средств.

Недостатки интраназальных ЛФ:

- разрушение многих ЛС ферментами слизистой оболочки носа;
- потери ЛС из-за обратного (выталкивающего) действия реснитчатого эпителия носовой полости;
- нарушение функции реснитчатого эпителия;
- возможность глотания препарата; в результате при назальном приеме ЛС может поступить внутрь, что сопровождается нарушением дозировки.

Правило 1

Дозы веществ списков А и Б в каплях для носа обычно не проверяют, так как они назначаются для местного действия и в небольшом количестве. Однако рекомендуется учитывать возможность всасывания лекарственных веществ через слизистую оболочку, а также проглатывания капель, стекающих в рот, и, следовательно, общего и токсического их действия.

Правило 2

Перед отпуском растворов сильнодействующих ЛС назального применения пипетки или аэрозоли должны быть откалиброваны.

Алгоритм калибровки назальной пипетки

1. Калибровке подлежат пипетка и раствор, которыми будет пользоваться пациент.
2. Определяют число капель в 1,0 мл раствора, выписанного врачом путем трехкратного взвешивания массы 20 капель.

3. Пересчитывают количество капель на один прием, учитывая факт, что врач выписывает дозу в стандартных каплях (20 капель водного раствора в 1,0 мл).

Пример 1

- R_p: Dimedroli 0,05
- Ephedri hydrochloridi
- Novocaini ana 0,1
- Solutionis Natrii chloridi 0,9% 10 ml
- M.D.S. По 2 капли в нос 3 раза в день.

При калибровке эмпирической пилетки установлено, что в 1,0 мл дозируемого раствора содержится 10 капель. Если учесть, что дозирование стандартным каплемером 1,0 мл водного раствора равноценно 20 каплям, то коэффициент пипетки равен 0,5, и пациенту рекомендуется закапывать по 1 капле 3 раза в день.

Алгоритм калибровки пульверизатора или ингалятора

1. Взвешивают аэрозольный баллон или ингалятор.
2. Выполняют 10 распылений в полиэтиленовый пакет.
3. Повторно взвешивают аэрозольный баллон или ингалятор, делят разницу в массе на 10, получая массу одного распыления. Вычисляют РД ЛС путем умножения массы одного распыления на концентрацию вещества, разделив на 100%. Сравнивают РД с прописанной дозой и ВРД.

Требования, предъявляемые к каплям для носа

Основным требованием, предъявляемым к каплям для носа, служит соответствие состава анатомо-физиологическим особенностям пути введения, т.е. капли не должны замедлять транспортную функцию реснитчатого эпителия.

Слизистая оболочка верхних и нижних отделов дыхательных путей покрыта мерцательным эпителием. Основным структурным элементом эпителия являются реснитчатые цилиндрические клетки. От каждой такой клетки отходят 3–25 ресничек длиной 6–10 мкм и диаметром менее 0,3 мкм. Реснички совершают координированные движения, производя удары и толчки по покрывающему их секрету (8–12 ударов в секунду). Движение мерцательного эпителия в полости носа направлено к носоглотке, а из нижних отделов дыхательных путей — вверх. Таким образом дыхательные пути очищаются.

Транспортную функцию реснитчатого эпителия замедляют:

1) растворы:

- серебра нитрата;
- кокаина (Кокаина гидрохлорида*);

- кислоты борной выше 1% концентрации;
 - натрия гидрокарбоната — выше 3%;
 - Эфедрина гидрохлорида* — выше 1–2% и др.;
- 2) растворы со значением pH до 6,4 и более 9,0:
- 3) растворы с осмотическим давлением до 0,3 и более 4% по NaCl.

Технология изготовления капель для носа

Технология изготовления капель для носа состоит из тех же стадий, что и технология изготовления капель для внутреннего применения.

Правило 3

Для приготовления капель для носа используют стерильные растворители: воду очищенную, изотонические буферные растворы, масла и др.

В качестве стабилизаторов, консервантов, пролонгаторов и других вспомогательных веществ используют: натрия хлорид, натрия сульфат, натрия нитрат, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, натрия фосфорнокислые соли одно- и двузамещенные, борную кислоту, кислоту сорбиновую, нипагин, нипазол, бензалкония бромид, производные целлюлозы и др.

Растворы расфасовывают ручным или полуавтоматическим способом во флаконы. Укупоривают крышками, закатывают колпачками.

Тара и материалы для фасовки капель

В фармации используют флаконы, пробки и колпачки для фасовки капель (рис. 18.3), а также устройства со встроенным дозатором (рис. 18.4).



Рис. 18.3. Флаконы из стеклянной трубки (дрота) марки НС, пробки резиновые АБ и колпачки алюминиевые К1 для фасовки растворов



Рис. 18.4. Флаконы-капельницы из стекла или полипропилена

Флакон-капельница состоит из флакона (стеклянного или полипропиленового) с раствором и крышки, совмещенной с пипеткой. Пациент снимает крышку, наконечник флакона-капельницы помещает в ноздрю, закапывает раствор препарата.

При использовании пульверизатора при нажатии на грушу раствор подается в сопло для распыления. Раствор равномерно и тонким слоем орошает слизистую оболочку носовой полости. Контроль качества капель осуществляют в соответствии с требованиями фармакопей и приказами Минздрава России.

Приложение

Как правильно закапывать капли в нос (рис. 18.5)

1. Очистите ноздри.
2. Вымойте руки с мылом теплой водой.
3. Лягте на кровать с запрокинутой головой (или подложите маленькую подушку под плечи).

Обратите внимание: при закапывании капель в нос ребенка положите его спиной на ваши колени. Голова должна быть наклонена назад.

4. Наберите небольшое количество лекарственного препарата в пипетку.
5. Дышите через рот.
6. Введите кончик пипетки в вашу ноздрю на глубину 5–10 мм. Старайтесь не касаться пипеткой слизистой оболочки носа.
7. Отсчитайте прописанное количество капель.
8. Продолжайте лежать в течение приблизительно 5 мин, для полного всасывания лекарства.
9. Вымойте пипетку, поместите ее в упаковку.

Как использовать флакон-капельницу (рис. 18.6)

1. Очистите ноздри.
2. Вымойте руки с мылом и теплой водой.
3. Держите вашу голову в вертикальном положении.
4. Закройте одну ноздрю одним пальцем.
5. С закрытым ртом вставьте наконечник капельницы в открытую ноздрю. Выдохните через ноздрю, быстро и твердо сожмите контейнер.

6. Задержите дыхание на нескольких секунд, и затем сделайте выдох через рот.
7. Повторите процедуру для другой ноздри, если предписал врач.
8. Ополосните наконечник горячей водой и закрутите крышку.
9. Вымойте руки.



Рис. 18.5. Правильное положение при закапывании капель в нос



Рис. 18.6. Использование флакона-капельницы

18.6. КАПЛИ ОТОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИЕ [GUTTAE OTOLOGICAE (OTOGUTTAE)]

Лечение заболеваний слухового тракта — неотъемлемая часть медицинской практики в течение тысячелетий. В истории медицины имеются упоминания множества препаратов, используемых для лечения недуга. Ранее в основном применялись жидкие препараты (различные масла или экстракты из растений или животных) путем смачивания пористых материалов, ткани, коры растений, с последующим их размещением в слуховом проходе. Современные препараты включают как использование старинных рецептов растворов и мазей, наносимых на турунду, так и различные ингаляционные растворы, предназначенные для борьбы с микробами, которые являются основной причиной заболеваний слухового тракта человека. Таким образом, препараты могут включать различные ЛФ: растворы, суспензии, мази, гели и порошки.

Премедикаментозная подготовка, как правило, включает закапывание в ушной канал каплей или введение небольшого количества раство-

ров для удаления чрезмерного количества ушной серы или локализации инфекций, воспаления и боли.

Препараты экстемпорального изготовления

В медицине для лечения заболеваний уха широко используются местные анестетики, чистящие средства (перекиси), противовоспалительные и антибиотические ЛС. Также применяются жидкости для размягчения и растворения серы, для удаления других жидкостей, которые могут попасть в слуховой проход.

Антибактериальные препараты включают такие субстанции, как хлорамфеникол, ципрофлоксацин, гентамицин, неомидин, полимиксин В (Полимиксина В сульфат^{*}). Для лечения грибковых инфекций применяют нистатин, кетоконазол, клотримазол и амфотерицин В. Эти вещества включают в состав ушных капель, растворов или суспензий в растворителе: безводный глицерол (Глицерин^{*}) или пропиленгликоль. Данные наполнители обладают вязкой консистенцией и способствуют поддержанию максимального времени контакта между лекарствами и тканями уха. Кроме того, их гигроскопичность заставляет их вытягивать влагу из ткани, таким образом уменьшая воспаление и влажность, препятствуя росту микроорганизмов. Для оказания помощи в облегчении боли, которая часто сопровождает ушные инфекции, применяются комплексные препараты, которые содержат болеутоляющие средства, такие, как Антипирин[®] и местные анестетики: лидокаин, дибуканн[®] и бензокаин.

Лекарственные формы, которые используются при лечении заболеваний

В медицине применяются препараты в жидкой, мазеобразной или порошковой форме. Жидкие ЛФ чаще всего используются в виде капель. Растворы используются также для орошения и сгребирования уха. Растворы для орошений часто включают ПАВ, натрия гидрокарбонат, борную кислоту (0,5–1%) или алюминия ацетат. Рекомендуется перед применением нагреть растворы до 37 °С. Эти растворы могут быть использованы для удаления ушной серы, гнойных выделений инфекции и инородных тел из слухового прохода.

Ушные суспензии используются в случаях, когда желательно достичь пролонгированного эффекта, или когда препарат не растворим в основе. Фармацевты должны знать, что некоторые суспензии могут вызывать дискомфорт у пациента. Это особенно важно для педиатрических препаратов. Возможны неприятные ощущения после применения

препаратов с кислым pH. Например, несколько комбинаций, содержащих Полмиксина В сульфат*, неомидин (Неомидина сульфат*) и гидрокортизон. Показано, что более кислый pH 3,0 до 3,5 обладает более сильным раздражающим эффектом по сравнению с препаратом, который обладает более высоким pH, от 4,8 до 5,1. Следовательно, существует риск того, что в первом случае будут наблюдаться жжение и покраснение, когда капли вводятся в ухо маленьким детям. Кроме того, было показано, что со временем pH некоторых из этих составов, в том числе коммерческих продуктов, становится все более кислым, снижаясь до 3,0. Таким образом, можно предположить, что если использовать данный препарат в конце срока его годности, возросшая кислотность может вызвать раздражение слухового прохода.

Физико-химические аспекты конструирования лекарственных форм

При разработке препаратов для лечения ушей следует учитывать некоторые физико-химические аспекты: растворимость, вязкость, поверхностно-активные свойства и антимикробную активность. Препараты не должны содержать механических примесей и должны быть стерильными. Наилучшей ЛФ являются растворы. Если лекарственное вещество не растворяется, препарат может быть изготовлен в виде суспензии. При этом рекомендуется применение вязких растворителей. Вязкость ЛФ играет существенную роль в эффективности отических препаратов. Если препарат не вязкий, лекарство будет стекать из уха. С другой стороны, если препарат слишком вязкий он не может достичь внутреннего уха.

Изотоничность и гигроскопичность важны в способности продукта удалять жидкость. Если продукт является гипертоническим, его применение позволяет выводить жидкость не только из уха, но и из отечных тканей. Очень важно присутствие в составе препарата ПАВ. Увеличенная смачиваемость позволяет растворить ушную серу и способствует однородному распределению раствора на внутренних поверхностях.

Многие препараты хорошо хранятся и не подвержены микробной порче из-за высокой концентрации глицерола (Глицерин*), пропиленгликоля, спирта. Если этих средств в составе препарата нет, то следует добавить консервант, чтобы минимизировать вероятность роста бактерий. В качестве консервантов рекомендуется использовать хлорбутанол (0,5%), тимеросал (0,01%) и комбинации парабенов. Антиоксиданты, натрий бисульфит, стабилизаторы и другие вспомогательные вещества широко используются в составе ушных лекарственных препаратов.

Растворы лучше упаковывать в небольшие пластиковые или стеклянные флаконы с капельницами (от 5 до 15 мл).

Основы

Основы, используемые чаще всего, — глицерол, пропиленгликоль, низкой молекулярной массой — ПЭГ, особенно ПЭГ-300. Эти формообразователи обладают вязкой консистенцией и способствуют удержанию препарата в ушном канале. Вода и спирты (этанол и изопропанол) могут быть использованы в качестве растворителя для некоторых лекарств. Однако они используются в основном для ирригаций, так как они не способны задерживать препарат в ушном канале и могут вызывать усиление бактериального роста. Алкоголь может быть использован в большем количестве препаратов. Растительные масла, особенно оливковое масло, также являются хорошими основами. Минеральное масло используется в качестве основы для некоторых антибиотиков и противовоспалительных средств.

Упаковка, хранение и маркировка

Препараты должны быть упакованы во флаконы-капельницы, пufferсы, шприцы (без иглы) с трубкой-наконечником, обеспечивающие сохранность и способ применения. Как правило, препараты должны храниться при нормальной или прохладной температуре. Замораживание недопустимо. Эти препараты должны быть маркированы: «Для ушей», «Отказаться от применения после окончания срока годности», «Использовать только по назначению», «Хранить в недоступном для детей месте».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Капли являются универсальной ЛФ для наружного и внутреннего употребления. Конструирование их состава возможно практически для любых ЛС местного или системного спектра действия. Моментальное начало действия, практически полная всасываемость, отсутствие инактивации действующих веществ в желудочно-кишечном тракте делают данный способ применения сопоставимым по эффективности с инъекционным. Изобретение портативных устройств, позволяющих точно дозировать лекарственные вещества в виде капель, позволяет гарантировать безопасность.

Данные препараты имеют большое будущее в экстремальной практике, так как их изготовление не требует сложного оборудования

и, что очень важно, капли характеризуются безопасностью. Поэтому число пациентов, предпочитающих ЛС в виде капель экстермпорально-го изготовления, растет из года в год.

Контрольные вопросы

1. Какие достоинства и недостатки характерны для капель как ЛФ?
2. Каковы основные показатели качества капель?
3. Каковы особенности проверки дозы веществ списков А и Б в каплях? Приведите примеры.
4. Какие особенности обеспечения качества капель для носа?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технологии (Лойд В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

Примеры капель назальных

Растворитель для назальных препаратов

- Natrii dihydrogen phosphate* H_2O — 0,65
- Natrii phosphate dibasic* $7H_2O$ — 0,54
- Natrii chloride 0,45
- Benzalkonium chloridi 0,05–0,01%
- Steril Aq. pur pro Injectionibus q.s. 100 ml

Изотонический раствор натрия хлорида

- Natrii Chloridi 0,9
- Benzalkonium chloridi 1:10 000
- Steril Aq. pur pro Injectionibus q.s. 100 ml

Атропина сульфата* 0,5% назальный раствор

- Atropini sulfatis 0,5
- Natrii Chloridi 0,835
- Steril Aq. pur pro Injectionibus q.s. 100 ml

Десмопрессина 0,033 mg/ml назальный раствор

- Desmopressin solution 0,1 mg/ml 2,5 ml
- 0,9% NaCl solutionшы 5 ml

Раствор для увлажнения назальной полости**Растворитель для назальных препаратов**

- Natrii dihydrogen phosphate* H_2O — 0,04
- Natrii phosphate dibasic* $7H_2O$ — 0,09
- Benzalkonium chloridi 0,01
- Natrii Chloridi 0,65
- Benzalkonium chloridi 0,01
- Steril Aq. pur pro Injectionibus q.s. 100 ml

Ксилометазолина (Ксилометазолина гидрохлорида*) назальные капли

- Xylometazoline hydrochloridi 0,1
- Natrii Chloridi 0,85
- Benzalkonium chloridi 0,01
- Steril Aq. pur pro Injectionibus q.s. 100 ml

Скополамина гидробромида* 0,4 mg/0,1 ml назальный раствор

- Scopolamine hydrobromide 0,4
- pH 5.0 buffer 5 mL in 0.9% natrii chloridi solutionis q.s. 100 ml

Примечание. Все растворы подвергают стерилизующей фильтрации через фильтр 0,2 μ .

Примеры современных препаратов отоларингологической практики**Составы для удаления ушной серы****Раствор мочевины и водорода пероксида раствор для ушей**

- Carbamidi peroxydi 6,5
- Glycerini q.s. 100 ml

Растворяют мочевины пероксид в достаточном количестве Глицерина*. Срок годности до 6 мес.

Препараты для обработки уха пловца**Раствор борной кислоты 2% в изопропанол**

- Acidi Borici 2,0
- Isopropyl alcoholi 70% q.s. 100 ml

Растворяют борную кислоту в достаточном количестве изопропилового спирта 70%. Срок годности до 6 мес.

Препараты для лечения повреждений кожи уха**Раствор алюминия ацетата**

- Solutionis aluminii subacetatis 54,4 ml
- Anhydrous acetic acid 1,5 ml
- Aq. pur q.s. 100 ml

Медленно и при перемешивании добавляют ледяную уксусную кислоту к раствору алюминия ацетата основного. Доводят водой до объема. Срок годности до 6 мес.

Раствор гидрокортизона в уксусной кислоте

- Hydrocortisoni 1,0
- Anhydrous acetic acid 2 ml
- Propylenglycoli q.s. 100 ml

Добавляют гидрокортизон, ледяную уксусную кислоту к пропиленгликолю. Растворение медленное. Можно использовать легкий нагрев для ускорения. Срок годности до 6 мес.

Раствор уксусной кислоты и Глицерина*

- Anhydrous acetic acid 0,5 ml
- Glycerini 20 ml
- Aq. pur q.s. 100 ml

Смешивают ледяную уксусную кислоту и Глицерин*. Добавляют достаточное количество очищенной воды и перемешивают. Срок годности до 6 мес.

Суспензия ципрофлоксацина

- Ciprofloxacin 1,0
- Propylenglycoli 50 ml
- Glycerini q.s. 100 ml

Растирают необходимое количество таблеток ципрофлоксацина в пропиленгликоле. Добавляют достаточное количество Глицерина* до объема. Срок годности 14 дней.

Раствор гентамицина (Гентамицина сульфата*) 0,1%

- Gentamicini sulfatis 0,1
- Glycerini q.s. 100 ml

Навеску Гентамицина сульфата* в пересчете на чистое вещество растирают с Глицерином*. Срок годности до 6 мес.

Раствор клотримазола и Гентамицина сульфата*

- Clotrimazoli 1,0
- Gentamicini sulfatis 0,3
- Polyethylene glycoli-300 q.s. 100 ml

Добавляют клотримазол и Гентамицина сульфат* к необходимому количеству ПЭГ-300. Разрешается слабый нагрев для растворения. Срок годности до 6 мес.

Раствор 0,1% триамцинолона

- Triamcinoloni 0,1
- Propylenglycoli 50 ml
- Glycerini q.s. 100 ml

Растворяют триамцинолон в пропиленгликоле, добавляют Глицерин*. Срок годности до 6 мес.

Препараты для лечения боли в ушах**Раствор Лидокаина гидрохлорида* 0,5%**

- Lidocaini hydrochloridi 0,5
- Glycerini 0,05
- Propylenglycoli q.s. 100 ml

Растворяют Лидокаина гидрохлорид* в смеси растворителей. Срок годности до 6 мес.

Раствор Антипирина*⁹ и бензокаина

- Antipyrini 0,8 l
- Benzocaini 0,2 l
- Glycerini q.s. 15 ml

Растворяют субстанции в Глицерине*. Срок годности до 6 мес.

Примечание. Как вариант, 0,25% Фенилэфрина гидрохлорида* могут быть добавлены к этому препарату. Срок годности всего 14 дней при хранении в холодильнике.

Раствор тетракаина 30%

- Tetracaini 30,0
- Propylenglycoli q.s. 100 ml

Тетракаин растворяют в пропиленгликоле. Срок годности 30 дней.

Контрольные задачи

Предложите технологию изготовления и заполните ППК на рецепты капель из сборника часто повторяющихся прописей РФ [СССР 223].

А. Для внутреннего употребления**Сердечные****1. Раствор ментола с НГЦ**

◊ Rp.: Sol. Mentholi spirituosae 3% — 9 ml

◊ Nitroglycerini spirituosae 1% — 1 ml

◊ M.D.S. Внутрь по 1–2 капли на кусочек сахара под язык.

Действие и показания: оказывает рефлекторное расширение коронарных сосудов сердца.

Применение: для купирования приступов стенокардии.

Противопоказания: повышенное внутричерепное давление, кровоизлияния в мозг.

2. Валерианы настойка* и Ландыша настойка* с Валидолом*

◊ Rp.: T-rae Valerianae

◊ T-rae Convallariae ana 10 ml

◊ Validoli 2,0

◊ M.D.S. Внутрь по 20–30 капель 3 раза в день.

Действие и показания: применяют в качестве седативного средства при неврозах сердечно-сосудистой системы.

3. Валерианы настойка* и Ландыша настойка* с натрия бромидом

◊ Rp.: T-гае Valerianae

◊ T-гае Convallariae ana 10 ml

◊ Natrii bromidi 4,0

◊ M.D.S. Внутрь по 20 капель 2 раза в день.

Действие и показания: оказывает седативное действие, применяют при неврозах сердца.

4. Пустырника настойка* и Боярышника настойка* с натрия бромидом

◊ Rp.: T-гае Leonuri

◊ T-гае Crataegi ana 15 ml

◊ Natrii bromidi 4,0

◊ M.D.S. Внутрь по 15–20 капель 2–3 раза в день.

Действие и показания: оказывает седативное действие, применяется при функциональных расстройствах сердечной деятельности.

5. Капли Вогчала

◊ Rp.: T-гае Valerianae

◊ T-гае Convallariae ana 10 ml

◊ Validoli 2,0

◊ Sol. Nitroglycerini spirituosae 1% — 1 ml

◊ M.D.S. Внутрь по 15–20 капель 2–3 раза в день.

Действие и показания: оказывает седативное и сосудорасширяющее действие, применяется при сердечно-сосудистых неврозах, стенокардии с тахикардией.

Противопоказания: повышенное внутричерепное давление, кровоизлияния в мозг.

6. Валерианы настойка*, Пустырника настойка* и белладонны (Красавки*) настойка с ментолом

◊ Rp.: T-гае Valerianae

◊ T-гае Leonuri ana 10 ml

◊ T-гае Belladonnae 5 ml

◊ Mentholi 0,2

◊ M.D.S. Внутрь по 20–25 капель 2–3 раза в день.

Действие и показания: оказывает седативное действие и усиливает кровообращение в коронарных сосудах сердца.

Применение: при неврозах сердца, стенокардии с брадикардией.

7. Ландыша настойка* и Валерианы настойка* с Боярышника экстрактом* и ментолом

◊ Rp.: T-гае Convallariae

- ◊ T-rae Valerianae ana 20 ml
- ◊ Extr. Crataegi fluidi 10 ml
- ◊ Mentholi 0,1
- ◊ M.D.S. Внутрь по 15—20 капель 2—3 раза в день.

Действие и показания: оказывает седативное действие и усиливает кровообращение в венечных сосудах сердца.

Применение: при функциональных расстройствах сердечной деятельности.

Б. Капли для носа, из приказа Минздрава России № 214, часть 5, табл. 7

1. Для изготовления рецепта

- ◊ Rp.: Furacilini 0,002
- ◊ Dimedroli 0,05
- ◊ Ephedrini hydrochloridi
- ◊ Novocaini ana 0,1
- ◊ Solutionis Natrii chloridi 0,9% — 10 ml
- ◊ M.D.S. По 2 капли в нос 3 раза в день.

В 5 мл 0,02% раствора Фурацилина* растворяют Димедрол*. Эфедрин гидрохлорид* и Новокаин*. Раствор процеживают через ватный тампон, предварительно промытый раствором Фурацилина*.

2. Капли Преображенского

- ◊ Rp.: Ephedrini hydrochloridi
- ◊ Acidi borici ana 0,3
- ◊ Norsulfasoli
- ◊ Streptocidi ana 0,5
- ◊ Dimedroli 0,03
- ◊ Ol. Eucalypti gits. X
- ◊ Ol. Persicorum 20,0
- ◊ M.D.S. По 3 капли в нос 2 раза в день.

Твердые лекарственные вещества тщательно измельчают в ступке с приблизительно половинным от их массы количеством масла персикового, добавляют при перемешивании остальное количество масла персикового, взвесь переносят в сухой флакон, добавляют 10 капель эвкалиптового масла.

3. Раствор фенилэфрина (Мезатона*) 1%; 2%; 10%

- ◊ Rp.: Sol. Mesatoni 1% (2%; 10%) 10 ml
- ◊ M.D.S. По 1—2 капли в конъюнктивальный мешок.

Действие и показания: адреномиметическое средство.

4. Раствор Эфедрина гидрохлорида* 3%

- ◊ Rp.: Sol. Ephedrini hydrochloridi 3% — 10 ml

◊ M.D.S. По 1—2 капли в конъюнктивальный мешок.

Действие и показания: адреномиметическое средство.

5. Раствор Колларгола* 1%; 2%; 3%; 5%

◊ Rp.: Sol. Collargoli 1% (2%; 3%; 5%) 10 ml

◊ M.D.S. По 2—3 капли в нос 3 раза в день.

Действие и показания: как вяжущее, антисептическое и противовоспалительное средство.

6. Раствор Протаргола* 1%; 2%; 3%

◊ Rp.: Sol. Protargoli 1% (2%; 3%) 10 ml

◊ M.D.S. По 2—3 капли в нос 3 раза в день.

7. Раствор цитраля масляный 1%

◊ Rp.: Citrali 0,1

◊ Ol. Olivarum 10,0

◊ M.D.S. По 2 капли в нос 3 раза в день.

8. Раствор Фурацилина* с Димедролом*

◊ Rp.: Sol. Furacilini 0,02% — 10 ml

◊ Dimedroli 0,1

◊ M.D.S. По 2 капли в нос 3 раза в день.

Действие и показания: как антибактериальное и антигистаминное средство.

9. Капли с эфедрином, Димедролом*, Стрептоцидом* и сульфадимидином масляные

◊ Rp.: Ephedrini hydrochloridi 0,15

◊ Dimedroli 0,05

◊ Streptocidi

◊ Sulfadimezini ana 0,5

◊ Ol. Helianthi 20,0

◊ M.D.S. По 2 капли в нос 3 раза в день.

Действие и показания: как антибактериальное, антигистаминное и сосудосуживающее средство.

В. Капли отоларингологические, из приказа Минздрава России

1. Для изготовления рецепта

◊ Rp.: Sol. Dimexidi 20% 20 ml

◊ M.D.S. На смоченной турунде вводить в слуховой проход 2—3 раза в день (при остром воспалении наружного слухового прохода).

Растворяют 4 г Димексида* в 10 мл воды, объем раствора доводят водой до 20 мл.

2. Для изготовления рецепта

◊ Rp.: Natrī hydrocarbonatis 0,5

- ◊ Glycerini 5.0
- ◊ Aq. pur. 5 ml
- ◊ M.D.S. Закапывать в слуховой проход по 7—10 капель 3 раза в день.

Раствор готовят при нагревании на водяной бане при температуре 60—70 °С. Комбинация этанола, Глицерина* и Димексида* в качестве растворителя способствует повышению проницаемости барабанной перепонки для жидкой части экссудата.

3. Для изготовления рецепта

- ◊ Rp.: Resorcinī
- ◊ Ephedrini hydrochloridi ana 0.04
- ◊ Novocaini 0.3
- ◊ Dimexidi 4.0
- ◊ Spiritus aethylici 96% 3 ml
- ◊ Glycerini 8.0
- ◊ M.D.S. По 8—10 капель в наружный слуховой проход 2—3 раза в день.

Эфедрин гидрохлорид* (учетный), Резорцин* и Новокаин* растворяют в этаноле или в его смеси с Глицерином* и Димексидом*.

4. Для изготовления рецепта

- ◊ Rp.: Sol. Ac. borici spirituosae 1% (3%) 10 ml
- ◊ M.D.S. По 5 капель в ухо 3 раза в день.

Действие и показания: как антисептическое средство при отитах.

5. Раствор Левомецетина* спиртовой 2%; 2,5%; 3%; 5%

- ◊ Rp.: Sol. Lævomycetini spirituosae 2% (2.5%; 3%; 5%) 10.0
- ◊ M.D.S. По 5 капель в ухо 3 раза в день.

Действие и показания: как антибактериальное средство при катаральном и гнойном отите.

6. Раствор фенола 3% в Глицерине*

- ◊ Rp.: Sol. Phenoli 3% in glycerini 20.0
- ◊ M.D.S. По 5 капель в ухо 3 раза в день.

Действие и показания: как антисептическое средство при отитах.

7. Раствор Фурацилина* 0.02%

- ◊ Rp.: Sol. Furacilini 0.02% 10 ml
- ◊ M.D.S. По 10 капель в ухо 3 раза в день.

Действие и показания: как антибактериальное средство при катаральном среднем отите.

8. Раствор Фурацилина* спиртовой 0,05%

- ◊ Rp.: Sol. Furacilini spirituosae 0.05% 10 ml

о М.Д.С. По 5 капель в ухо 3 раза в день.

Действие и показания: как антибактериальное средство при хроническом гнойном отите.

Тесты к главе 18

Выберите все правильные ответы.

1. Капли — предназначены для применения:
 - а) внутреннего;
 - б) парентерального;
 - с) наружного;
 - д) ректального.
2. Преимуществом капель для внутреннего употребления перед микстурами является:
 - а) низкая концентрация действующих веществ;
 - б) высокая концентрация действующих веществ;
 - с) содержание консервантов;
 - д) содержание стабилизаторов.
3. Рецепты капель для внутреннего применения, содержащие вещества списков А и Б:
 - а) не подлежат проверке доз;
 - б) подлежат обязательной проверке доз;
 - с) требуют соответствия прописи указаниям НД;
 - д) требуют соответствия прописи указаниям НД, в том числе по режиму стерилизации.
4. Капли для носа, ушей должны отвечать требованиям ГФ, предъявляемым:
 - а) к жидким ЛФ;
 - б) глазным каплям;
 - с) инъекционным растворам;
 - д) каплям для носа и ушей.
5. Если общий объем капель не превышает 30 мл, то растворение ведут:
 - а) используя весь растворитель сразу;
 - б) в половинном количестве растворителя;
 - с) со вспомогательной жидкостью;
 - д) с изотоническим раствором натрия хлорида.
6. При назначении в каплях веществ списков А или Б в количестве меньше 0,05 г:
 - а) концентрированные растворы этих веществ не используют;

- б) используют заранее приготовленные концентрированные растворы этих веществ;
 - с) используют тритурации;
 - д) изготовление не проводят.
- 7. Интраназальная аппликация лекарств практически биосква-лентна пути введения:
 - а) инъекционному;
 - б) энтеральному;
 - с) трансдермальному;
 - д) сублингвальному.
- 8. Дозы веществ списков А и Б в каплях для носа:
 - а) обычно не проверяют;
 - б) проверяют обязательно;
 - с) выборочно;
 - д) не проверяют.
- 9. Перед отпуском растворов сильнодействующих ЛС назального применения пипетки должны быть:
 - а) простерилизованы;
 - б) откалиброваны;
 - с) проверены;
 - д) упакованы.
- 10. Фурацилин* в растворах (капли для носа) несовместим со всеми компонентами, кроме:
 - а) Эфедрина гидрохлоридом*;
 - б) Дикаином*;
 - с) Адреналина гидрохлоридом*;
 - д) Новокаином*.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
а	б	б	а	б	б	а	а	б	а

Глава 19

РАСТВОРЫ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ЗАЩИЩЕННЫХ КОЛЛОИДОВ

Растворы ВМС широко применяются в фармацевтической практике. Они используются как в качестве лекарственных препаратов (раствор ЛВП, крахмальный клейстер, раствор и гидролизат желатина), так и в качестве вспомогательных веществ — загустителей, пленкообразователей, пролонгаторов.

ВМС (полимеры) в зависимости от сродства к растворителю способны образовывать:

- истинные растворы;
- коллоидные растворы.

Истинный раствор ВМС — гомогенная, термодинамически устойчивая система, образованная путем ассоциации молекул полимера и растворителя в сольватированные группы.

Коллоидный раствор ВМС — система с предельно высокой дисперсностью при условии сохранения поверхности раздела между дисперсионной средой и дисперсной фазой.

Коллоидные растворы — термодинамически неустойчивые системы, стабилизированные физическим взаимодействием молекул вещества, полимера и растворителя на границе раздела фаз. Данное взаимодействие определяет седиментационную устойчивость раствора, поэтому их называют «защищенными коллоидами».

Особенностью ВМС является наличие двух типов связей:

- 1) химические (прочные устойчивые связи вдоль основной цепи);
- 2) физические (слабые связи между цепями), которые обеспечивают специфические свойства: набухание; пленкообразование; телеобразование.

В зависимости от происхождения ВМС делятся на три класса.

1. Природные (белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты).
2. Полусинтетические, получаемые в результате химической обработки природных ВМС [например, из целлюлозы (природный продукт) получают МЦ и другие производные].
3. Синтетические (ПВС, ЛВП и др.).

В зависимости от строения макромолекулы ВМС делятся на три класса:

- линейные;
- разветвленные;
- пространственные.

Линейную структуру имеют молекулы полиэтилена, целлюлозы, амилозы и др. Разветвленную структуру (от основной цепи отходят ответвления) имеют амилопектин и другие полисахариды; из синтетических — дивиниловый каучук, полиэтилен высокого давления.

Пространственную (сетчатую) структуру имеют: коллоиды (клей БФ), фенолформальдегидные смолы.

В зависимости от строения биологические полимеры делят на два класса:

- глобулярные [линейные гибкие молекулы свернуты в клубки (глобулы)], например пепсин. ВМС этой группы хорошо растворяются в воде;
- фибриллярные (молекулы белков и нуклеиновых кислот свернуты в спиральную структуру), например коллаген.

19.1. СВОЙСТВА И ОСОБЕННОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ ПРИРОДНЫХ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Для растворения ограниченно набухающих высокомолекулярных веществ используются технологические приемы набухания и нагревания (например, растворы желатина, крахмала) или охлаждения (например, раствор МЦ). Образование раствора ВМС определяется двумя стадиями: набуханием и собственным растворением.

Набухание может быть ограниченным и неограниченным. При повышении температуры ограниченное набухание может перейти в неограниченное, например желатин и крахмал при комнатной температуре набухают ограниченно, а при нагревании растворяются.

Растворение ВМС происходит самопроизвольно, но имеет характерную особенность: растворению предшествует набухание. При набухании происходит распределение молекул растворителя между молекулами ВМС; одновременно происходит гидратация макромолекул: объем ВМС значительно увеличивается.

На величину набухания оказывают влияние следующие факторы:

- температура (как правило, увеличивает скорость набухания);
- измельчение (увеличивает скорость набухания);

- молекулярная масса (с увеличением молекулярной массы набухание замедляется);
- возраст полимера (свежие продукты обладают большей степенью и скоростью набухания);
- присутствие электролитов (большие количества электролитов замедляют набухание).

Растворы ВМС имеют свойства, сближающие их и с истинными, и с коллоидными растворами (за исключением раствора пепсина).

Как и истинные растворы низкомолекулярных веществ, растворы ВМС:

- образуются самопроизвольно;
- имеют молекулярную степень дисперсности;
- обладают агрегативной устойчивостью;
- термодинамической устойчивостью.

Растворы ВМС по ряду свойств существенно отличаются от растворов низкомолекулярных веществ:

- они обладают малой скоростью диффузии;
- малым осмотическим давлением;
- более высокой вязкостью, чем соответствующие им по концентрации растворы низкомолекулярных соединений.

Эти особенности обусловлены чаще всего большим размером и формой молекул. Растворы ВМС — термодинамически равновесные и агрегативно устойчивые системы, но в определенных условиях их устойчивость нарушается, и наблюдаются явления высаливания, коацеркации, застудневания.

Высаливание чаще всего наблюдается при добавлении растворов электролитов или водоотнимающих средств (этанола, сахарного сиропа). При высаливании, внешне похожем на коагуляцию, происходит гидратация ионов соли — электролита, что вызывает осаждение ВМС. Высаливание белков концентрированными растворами солей часто применяют в производстве ферментов и других препаратов из животного сырья с целью осаждения примесей сопутствующих белков или для выделения основного действующего белка (гормона, фермента).

Правило 1

При изготовлении растворов ВМС следует обращать внимание на высаливающее действие этанола, сахарного сиропа и растворов солей-электролитов.

Коацервация — это разделение раствора ВМС на две фазы: раствор растворителя в ВМС и раствор ВМС в растворителе. Раствор, более богатый ВМС, выделяется в виде мельчайших капелек-коацерватов, которые сближаются, но не соединяются. Коацервация происходит при добавлении электролитов. Явление коацервации используется в производстве микрокапсулированных лекарственных препаратов.

Застудивание (желатирование) — процесс превращения водного текучего раствора в плотный упругий гель вследствие образования пространственной структуры. Гель можно разрушить, прилагая механическое воздействие (встряхивание, перемешивание), и тем самым вернуть систему в первоначальное состояние раствора.

Растворы высокомолекулярных веществ изготавливаются массо-объемным методом (например, растворы пепсина, желатина) или по массе (например, растворы крахмала, эфиров целлюлозы).

19.2. ПРИМЕРЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ НЕКОТОРЫХ ПРИРОДНЫХ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Пример 1

- Rp.: Sol. Ac. hydrochlorici 2% — 200 ml
- Pepsini 5,0
- M.D.S. Принимать по 1 столовой ложке перед едой.

Приготовление. Во флакон для отпуска отмеривают 160 мл воды очищенной, добавляют 40 мл раствора (1:10) кислоты хлористоводородной, перемешивают. В полученном растворе растворяют 5,0 пепсина. При необходимости процеживают и оформляют к отпуску этикеткой «Внутреннее» с предупредительными надписями «Хранить в прохладном месте» и «Взбалтывать перед употреблением».

Раствор пепсина готовят, растворяя пепсин в растворе разведенной хлористоводородной кислоты.

Пример 2

- Rp.: Sol. Gelatinae 2% — 200 ml
- D.S. Принимать по 1 столовой ложке через 1 ч.

Приготовление. В тарированную выпаривательную чашку помещают 4,0 желатина, заливают 200 мл холодной воды очищенной и оставляют для набухания на 40–60 мин. Затем нагревают на водяной бане до растворения желатина. Убыль воды за счет испарения компенсируют, доводят до заданного объема. Полученный теплый раствор процеживают через двойной слой марли, переносят во флакон для отпуска и оформляют

Раствор желатина готовят с учетом его свойств (ограниченно набухающее ВМС).

Правило 2

Густые и вязкие растворы ВМС готовят по массе за исключением раствора желатина 1–5%.

Пример 3

- Rр.: Solutionis Amyli 5% — 50,0
- D.S. На 1 клизму.

Приготовление. Нагревают в выпарительной чашке 35 мл воды очищенной до кипения. 2,5 г крахмала в другой чашке смешивают с 12,5 мл холодной воды очищенной и быстро при помешивании выливают в кипящую воду. Кипятят не более 1–2 мин. В случае необходимости массу раствора доводят до 50,0. Используют в теплом виде для клизмования.

Раствор крахмала тоже готовят с учетом его физико-химических свойств (ограниченно набухающее ВМС). Раствор крахмала готовят по массе, так как довести до объема густой раствор не удастся.

19.3. ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ СИНТЕТИЧЕСКИХ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В фармацевтической практике нередко приходится готовить растворы МЦ, Na-КМЦ, ПВС, ПВП. С учетом специфических свойств данных ВМС используют конкретные методики изготовления.

Одним из способов приготовления растворов МЦ является следующий: рассчитанное количество МЦ заливают половинным от необходимого количеством воды очищенной, подогретой до температуры 80–90 °С и оставляют для набухания. Через 2 ч добавляют остальное количество воды, тщательно перемешивают и оставляют в холодильнике на 10–12 ч до полного растворения МЦ и получения прозрачного раствора. При нагревании, тепловой стерилизации происходит коагуляция.

Раствор Na-КМЦ готовят, растворяя при осторожном перемешивании, порошкообразную или волокнистую субстанцию в холодной или горячей воде.

Длительность стадии набухания зависит от концентрации раствора и исходного состояния Na-КМЦ: порошкообразный продукт набухает и растворяется быстрее, чем волокнистый. Получение гелей (4–7% растворов Na-КМЦ) более длительный процесс, по сравнению с изготовлением 1–2% растворов.

В водных растворах Na-КМЦ является полнэлектролитом и обладает свойствами защищенных коллоидов. Раствор применяют в качестве пролонгатора действия лекарственных веществ в глазных каплях, инъекционных растворах, формообразователей в эмульсиях и мазях (4–6%).

Провизор-технолог должен знать, что Na-КМЦ образует осадки с лекарственными веществами: резерпином, промазином, хинина гидрохлоридом^а, хлорпромазином (Аминазин^а). Неомидина сульфатом^а, глосинамина гидрохлоридом^а.

ПВС в холодной воде не растворяется, только набухает. В зависимости от концентрации раствора время набухания различно. После набухания массу нагревают на водяной бане до 80–85 °С. ПВС растворяется при нагревании в глицероле (Глицерин^а), гликолях, диметилсульфоксиде, диметилформамиде. Растворимость ПВС в холодной воде увеличивается при введении в раствор крахмала, декстрина, желатина, ПЭО, КМЦ.

ПВС применяют как стабилизатор и загуститель эмульсий и суспензий, пленкообразователь для капсул и таблеток. ПВС входит в состав мазевых основ, является пролонгатором действия антибиотиков и других веществ, применяемых в глазной практике: Пилокарпина гидрохлорида^а, гоматропина гидробромида, скополамина гидробромида^а, Атропина сульфата^а, сульфазидола (Этазол-натрий^а), сульфапиридазина натрия^а и др.

Поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12 600±2700^а — белый или слегка желтоватый порошок со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен. Растворим в воде, глицероле, феноле, этиленгликоле, хлороформе. Растворы ПВП получают, рассыпая его тонким слоем на поверхности воды. Перемешивают осторожно, стараясь избежать образования комков. Время набухания зависит от концентрации раствора. Нагревание не требуется. ПВП образует растворимые комплексы с витаминами, антибиотиками, красителями, растительными танинами, йодом. Гомогенные нерастворимые в воде комплексы образуются с фенолом, резорцинолом (Резорцин^а), сульфокислотами, ПВС, полиакриловой кислотой и др. ПВП применяется как стабилизатор суспензий, эмульсий и пролонгатор действия многих фармацевтических субстанций. Используется также в производстве таблеток, драже, капсул.

19.4. РАСТВОРЫ ЗАЩИЩЕННЫХ КОЛЛОИДОВ

В фармации используются две группы коллоидных препаратов: гидрофильные и гидрофобные защищенные коллоидные растворы. В отличие от простых коллоидных растворов, защищенные коллоидные растворы содержат гидрофильный слой молекул водорастворимого полимера, который ограждает, «защищает» гидрофобную систему от дестабилизирующего влияния электролитов. Это обеспечивает агрегативную и седиментационную устойчивость. Поэтому такие системы называют защищенными коллоидами. В качестве защитных полимеров чаще всего используют белки (желатин, яичный альбумин и др.), синтетические полимеры (МЦ, ПВП, ПВС).

Таким образом, защищенные коллоиды — сложные системы, содержащие собственно коллоидный компонент (например, коллоидно-измельченное серебро в Колларголе*) и ВМС (альбумин), обладающее поверхностно-активными свойствами. Благодаря ВМС поверхность коллоидно-растворимого компонента гидрофилизуется. Механизм указанного процесса заключается в адсорбции ВМС на более крупных частицах защищаемого (коллоидно-растворимого) вещества. Из защищенных коллоидов, применяемых в медицине, следует назвать Колларгол*, Протаргол* и ихтаммол (Ихтиол*), коллоидные растворы серебра, золота, железа.

Свойства растворов защищенных коллоидов. Защищенные коллоиды способны неограниченно набухать и самопроизвольно превращаться в растворы. Коллоиды не проходят через диализирующую мембрану.

Примеры приготовления растворов защищенных коллоидов

Раствор Колларгола* (коллоидное серебро, содержащее в качестве защитного коллоида 70% белка) может образоваться самопроизвольно при помещении Колларгола* в воду. Однако с целью ускорения процесса набухания и окончательного растворения частиц Колларгол* рекомендуется растереть с небольшим количеством воды и постепенно добавить остальное количество воды очищенной. Приготовленный раствор процеживают во флакон оранжевого стекла и оформляют к отпуску.

Растворы Протаргола* (соль протальбиновой кислоты с содержанием 8% серебра) готовят, рассыпая Протаргол* по поверхности воды очищенной и оставляя до полного растворения (15–20 мин). Раствор процеживают через небольшой тампон ваты во флакон оранжевого стекла и оформляют к отпуску.

Растворы ихтаммала (Ихтинал®) готовят в ступке, смешивая (растирая) ихтаммол с водой очищенной и последующим доведением до заданного объема в цилиндре. Раствор процеживают сквозь предварительно промытый ватный тампон во флакон для отпуска и оформляют соответствующим образом.

Стабильность и совместимость растворов защищенных коллоидов

Защищенные коллоиды несовместимы с солями сильных электролитов и особенно с фосфатами, так как наблюдается образование нерастворимых осадков фосфатов соответствующих ионов металлов. Растворы защищенных коллоидов несовместимы с растворами водоотнимающих средств: этанолом и сахарным сиропом. Растворы защищенных коллоидов несовместимы с солями цинка, меди и другими с более высоким электрохимическим потенциалом.

Коллоидные растворы не подлежат стерилизации, так как температура разрушает защитный слой и коагулирует белки. Стерилизация фильтрованием также невозможна, так как размер частиц превышает размер пор стерилизующего фильтра 0,22 мкм.

Контрольные вопросы

1. Какова зависимость растворения ВМС от структуры их молекул?
2. Как обосновать особенности фильтрования раствора пепсина?
3. Как обосновать особенности технологии изготовления растворов желатина?
4. Чем объяснить особенности технологии изготовления растворов крахмала?
5. Какова связь между стабильностью растворов ВМС и особенностями их хранения?
6. Что такое защищенные коллоиды? Как готовят растворы Протаргола® и Колларгола®?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (Лойд В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

Применение растворов высокомолекулярных соединений в составе ректальных лекарственных средств**Ректальная микроклизма диазепама 5 mg/ml**

- Diazepamī 0,5
- Ethanolī 95% 10 ml
- Benzoic acidī 0,1
- Natrii benzoatis 4,9
- Benzyl alcoholī 1,5 ml
- Propylenglycolī 40 ml
- Hydroxypropylī methylcellulosi 4,2
- Aq. pur. q.s. ad 100 ml

Смешивают этанол, пропиленгликоль, бензиловый спирт. Растворяют диазепам. Добавляют гидроксипропилметилцеллюлозу, натрия бензоат, бензойную кислоту и 40 мл воды. Медленно добавляют пропиленгликоль, затем воды до объема. Оставляют до растворения.

Клизма с гидрокортизоном 100 мг

- Hydrocortisonī, micronized 0,1
- Methylcellulose 2% solutionis 25 ml
- Aq. pur. q.s. ad 50 ml

Смешивают микронизированный гидрокортизон с раствором МЦ. Добавляют воду до объема.

Клизма с прогестероном 200 мг/100 мл

- Progesteronī, micronized 0,2
- Povidonī 10,0
- Aq. pur. q.s. ad 100 ml

Смешивают повидон (ПВП) с 15 мл воды до образования пасты. Добавляют пасту к 60 мл воды при перемешивании на магнитной мешалке до получения раствора. Добавляют микронизированный прогестерон. Доводят до объема.

Очистительная клизма

- Natrii acetati trihydratis 0,817
- Natrii propionatis 0,288
- Natrii butyratis 0,44
- Natrii chloridi 0,082
- Aq. pur. q.s. ad 100 ml

Растворяют натрия бутират и другие соли в 90 мл воды. Доводят pH натрия гидроксидом или соляной кислотой до 7–8. Доводят до объема.

Фосфатная клизма

- Natrii phosphatis, dibasic, anhydrous 19,0

- Natrii phosphatis, monobasic, anhydrous 7,0
- Aq. pur. q.s. ad 118 ml

Растворяют соли в воде.

Клизма сульфалазина'

- Sulfasalazini 3,0
- Glycerini 5 ml
- Methylcellulosi 2% solutionis qs 50 ml

Растирают сульфалазин^а в Глицерине^а в тонкую пасту. По частям добавляют 2% раствор МЦ.

Клизма аминосалициловой кислоты № 1

- 5-ASA 1,2; 3,0; 4,0 g
- Methylcellulosi Gel 2% 30 ml; 30 ml; 30 ml
- Aq. pur. q.s. ad 60 ml; 60 ml; 60 ml

Примечание. Для повышения стабильности можно добавить 100 мг аскорбиновой кислоты, растворив ее в 60 мл воды.

Клизма аминосалициловой кислоты

- 5-ASA 1,2; 3,0; 4,0
- Propylenglycoli 10 ml; 10 ml; 10 мл
- Sol. Methylcellulosi 2% 10 ml; 10 ml; 10 мл
- Aq. pur. q.s. ad 60 ml; 60 ml; 60 ml

Технология

1. Взвешивают навеску 5-ASA и помещают в стеклянную ступку.
2. Добавляют аскорбиновую кислоту, перемешивают.
3. Добавляют гель МЦ, предварительно приготовленный по частям при интенсивном измельчении.
4. Добавляют воду до объема.
5. Помещают во флакон для отпуска. Маркировка: хранить в прохладном темном месте, перед употреблением перемешивать.

Гель салициловой кислоты и молочной кислоты [NRF 11.1]

Показания. Гель для нанесения на папилломы (аналог Clabin-plus-Losung).

Состав

- Lacteolus acid 1,67
- Salicylic acidum 1,67
- Collodion ad 10,0.

Расчетные навески кислот смешивают в ступке с коллодием (коллодий медицинский 4%), помещают во флакон с кисточкой.

Применение: раствор наносится 2–4 раза в день на бородавку.

Инструкция для нанесения на пораженные участки кожи

Перед повторным нанесением существующие пленки должны быть удалены.

Раствор не должен попадать на здоровую кожу вокруг бородавки.

Беречь от попадания в глаза и на слизистые оболочки.

Не применять на лице или в области половых органов.

При регулярном применении размягченный роговой слой можно через несколько дней удалить. Этот процесс повторяется до тех пор, пока бородавка не исчезнет.

Назальный спрей 0,9%, 1,5% натрия хлорида и гидроксэтилцеллюлозы — капли в нос (СРН 8.3.)

Активный компонент	1 г содержит 9 или 15 мг натрия хлорида
Другие ингредиенты	Гидроксэтилцеллюлоза, ЭДТА натрия (динатрий эдетат дигидрат), натрия фосфат моногидрофосфат, очищенная вода при необходимости, бензалкония хлорид, гидроксид натрия до pH
Консервант	Бензалкония хлорид
Форма выпуска	Назальный спрей или капли в нос

Применение. Для увлажнения слизистой оболочки носа и при простуде.

Вязкий назальный спрей с натрия хлоридом 0,9%, 1,5%

Состав

В 100 г препарата содержится	0,9%	1,5%
Натрия хлорид	0,9	1,5
Гидроксэтилцеллюлоза 250	0,5	0,5
ЭДТА бензалкония хлорид раствор 0,1%	10,0	10,0
Натрия моногидрофосфат	0,25	0,25
Очищенная вода	До 100,0	До 100,0

Упаковка: флакон из янтарного стекла с капельницей или насос-распылитель типа «спрей назальный» при необходимости с закрывающим конусом.

Технология

1. Натрия хлорид, моногидрофосфат натрия и гидроксэтилцеллюлозу 250 смешивают в сухом виде в тарированном химическом стакане стеклянной палочкой.
2. Заливают очищенной водой, сразу же перемешивают и оставляют при периодическом перемешивании.

Тест в процессе: жидкость должна быть однородной, прозрачной и бесцветной. Комки отсутствуют.

3. Добавляют 10 г 0,1% раствора бензалкония хлорида, содержащего ЭДТА.

Тестирование в процессе: жидкость должна быть прозрачной и бесцветной. При интенсивном перемешивании она должна быть слегка вязкой и пенистой. При нанесении капель на индикаторную палочку или бумагу с мелкой шкалой значение pH должно быть от 6,5 до 7,0. При необходимости доводят pH 0,1 М раствором натрия гидроксида.

Раствор разливается сразу после приготовления.

Маркировка. Этикетка по требованиям DAH с обозначением п. NRF. Должна быть включена следующая информация:

- инструкция по применению капель в нос, например: закапывать по 0,1 мл (по 2—4 капли) в каждую ноздрю 2—3 раза в день;
- инструкция по применению назального спрея, например: «Наносите по 1 дозе спрея в каждую ноздрю 2—3 раза в день. Держите бутылку вертикально и распыляйте на вдохе»;
- срок годности: флакон из желтого стекла с колбой-пипеткой на 1 мл — 2 нед; баллончик с распылителем — 6 мес.

Проверка качества

Внешний вид без вскрытия тары: прозрачный, легкий, слегка вязкий, вспенивается при встряхивании.

Предупредительная надпись «Если возникает стойкая заложенность носа, прием препарата следует прекратить».

Хранение в прохладном темном месте.

Гидрофильный гель гексагидрата хлорида алюминия¹ 15%, 20% (NRF 11.24.)

Активный компонент	1 г содержит 150 или 200 мг гексагидрата хлорида алюминия ¹
Другие ингредиенты	Гидроксипропилцеллюлоза 250, очищенная вода
Форма выпуска	Гель

Применение: при гипергидрозе. Дерматология, антисептики для кожи.

Состав

В 100 г препарата содержится	15%	20%
Гексагидрат хлорида алюминия ¹	15,0 г	20,0 г
Гидроксипропилцеллюлоза 250	5,0 г	5,0 г
Дистиллированная вода	До 100,0 г	До 100,0 г

Упаковка: мажевая склянка оранжевого стекла. Шпатель в качестве вспомогательного средства.

Изготовление

1. В стакане, тирпированном стеклянной палочкой, гексагидрат хлорида алюминия⁴¹ растворяют в очищенной воде.

Тест в процессе: жидкость должна быть прозрачной и бесцветной.

2. Гидроксиптилцеллюлозу распределяют на поверхность жидкости при перемешивании и диспергируют.

3. Делают выдержку около часа, периодически помешивая.

Испытание в процессе: гель может содержать пузырьки воздуха и небольшие комочки геля, которые изначально не полностью набухли.

Тестирование: гель должен быть однородным, прозрачным и бесцветным. Он все еще может содержать несколько пузырьков воздуха и тонко измельченные волокна гидроксиптилцеллюлозы.

4. Розлив. Гель заполняется сразу после приготовления.

Маркировка. Этикетка в соответствии с правилами, установленными в аптеке, а также обозначение и номер правила NRF. Должна быть включена следующая информация в инструкции по применению: «Не допускать попадания в глаза».

Гидрофильный раствор клотримазола 1% (NRF 11.40.)

Активный компонент	1 г содержит клотримазол 10 мг
Другие ингредиенты	Макрогол (ПЭГ) 400 до массы 100,0 г
Форма выпуска	Раствор для кожного применения

Применение: противогрибковое средство для наружного применения.

Состав

В 100 г препарата содержится	1%
Клотримазол	1,0 г
Макрогол 400	До массы 100,0 г

Упаковка: флакон-капельница из янтарного стекла с крышкой-капельницей для жидкостей средней вязкости.

Технология

В стакане, тирпированном со стеклянной палочкой, клотримазол растворяют в макроголе 400 при нагревании.

Тестирование в процессе: раствор должен быть прозрачным и почти бесцветным. Он не должен содержать заметного количества плавающих частиц и практически не иметь запаха.

Розлив сразу после приготовления.

Маркировка: этикетка в соответствии с правилами работы аптеки, а также обозначение и номер правила NRF. Должна быть включена следующая информация:

- «...нанести тонкий слой на пораженный участок кожи»;
- «использовать до» (дата окончания срока годности, см. раздел «Срок годности»);
- срок годности: стеклянная бутылка — 6 мес.

Водный гель-смазка (NRF 11.20.)

Carbomeri mucilago aquosa

Состав:

- карбомер (карбопол, вязкость 50 000 мПа·с) 0,5 части;
- раствор гидроксида натрия (50 г/л) 3,0 части;
- дистиллированная вода 96,5 части.

Технология

Карбомер растирают с небольшим количеством свежеекипяченной и охлажденной очищенной воды, оставшуюся воду добавляют порциями и перемешивают до образования дисперсии без комков. После добавления раствора гидроксида натрия ему дают ненадолго набухнуть при периодическом осторожном перемешивании.

Консервацию можно проводить с помощью 0,1% сорбиновой кислоты и 0,1% сорбата калия. Консерванты растворяются во всем количестве воды. При необходимости по фармацевтическим или терапевтическим причинам 0,07% метил-4-гидроксibenзоата вместе с 0,03% пропил-4-гидроксibenзоата можно использовать в качестве консервантов вместо сорбиновой кислоты и сорбата калия.

Внешний вид: прозрачный гель.

Запах: без запаха.

Тесты к главе 19

Выберите все правильные ответы.

1. В аптеке по массе готовят:
 - a) раствор желатина;
 - b) раствор пепсина;
 - c) раствор крахмала;
 - d) все растворы ВМС.
2. Насыпают на поверхность воды при изготовлении растворов, не взбалтывая:
 - a) крахмал;
 - b) пепсин;

- c) Протаргол*;
 - d) Колларгол*.
3. При изготовлении микстур, содержащих пепсин, кислоту хлористоводородную и сироп сахарный, пепсин добавляют к:
- a) кислоте хлористоводородной;
 - b) сиропу сахарному;
 - c) воде очищенной;
 - d) подготовленному раствору Хлористоводородной кислоты разведенной** в воде очищенной.
4. Ядро мицеллы Протаргола* образовано молекулами:
- a) серы;
 - b) серебра хлорида;
 - c) серебра;
 - d) серебра оксида.
5. Ядро мицеллы Колларгола* образовано молекулами:
- a) серебра хлорида; -
 - b) серебра оксида;
 - c) серебра;
 - d) продуктами щелочного гидролиза белка.
6. Природным защищенным коллоидом является:
- a) желатоза;
 - b) деготь;
 - c) Протаргол*;
 - d) Ихтиол*.
7. При добавлении к раствору ВМС гигроскопичных веществ и сильных электролитов возможно явление:
- a) высаливания;
 - b) коалесценции;
 - c) флокуляции;
 - d) обращения фаз.
8. Коллоидная защита Колларгола* — это:
- a) аммониевые соли сульфохтиоловых кислот;
 - b) ПВП;
 - c) желатоза;
 - d) продукты щелочного гидролиза белка.
9. Слизь крахмала, если не указано в рецепте, готовят в концентрации (%):
- a) 5;
 - b) 10;

- c) 2;
 - d) 1.
10. Для изготовления растворов Протаргола^а применяют:
- a) прием взмучивания;
 - b) гравитационное растворение;
 - c) метод замены растворителя;
 - d) метод солюбилизации с помощью ПАВ.
11. Коллоидные растворы образуют вещества:
- a) Колларгол^а, Ихтиол^а, Протаргол^а;
 - b) МЦ, Красавки экстракт^а, Йод;
 - c) крахмал, пепсин, желатоза;
 - d) камфора, ментол, тимол.
12. Технологический прием охлаждения раствора используют в аптеке для растворения:
- a) МЦ;
 - b) желатина;
 - c) ПВС;
 - d) ПВП.
13. Раствор Протаргола^а в форме капель для носа изготавливают путем:
- a) предварительного измельчения ЛС в ступке с частью воды очищенной;
 - b) рассыпания ЛС на поверхности воды очищенной и оставления до полного его растворения;
 - c) рассыпания ЛС на поверхности воды очищенной и быстрого перемешивания стеклянной палочкой;
 - d) быстрого растворения ЛС в отмеренном объеме воды очищенной.
14. К коллоидным растворам относятся растворы:
- a) экстрактов из ЛРС;
 - b) желатина;
 - c) серебра нитрата;
 - d) Ихтиола^а.
15. Глазные капли с Колларголом^а 2% 10 мл готовят в асептических условиях:
- a) с использованием для фильтрации беззольного фильтра с последующей стерилизацией в течение 8 мин;
 - b) с использованием для фильтрации беззольного фильтра и без последующей стерилизации глазных капель;

- с) с использованием для фильтрации фильтровальной бумаги сорта «медленно фильтрующая» с последующей стерилизацией глазных капель;
- д) без фильтрации с последующей стерилизацией глазных капель.
16. Протаргол* — препарат с содержанием серебра (%):
- 30–40;
 - 18–20;
 - 70–80;
 - 7–8.
17. Колларгол* — препарат с содержанием серебра (%):
- 70–80;
 - 18–20;
 - 3–4;
 - 7–8.
18. Пепсин растворяют:
- путем введения по типу суспензий;
 - в воде, добавляют хлористоводородную кислоту;
 - в подкисленной воде;
 - в хлористоводородной кислоте, добавляют воду.
19. Раствор Колларгола* нельзя фильтровать через:
- обеззоленный фильтр;
 - вату;
 - бумажный фильтр;
 - марлю.
20. Для ускорения процесса растворения используют следующий технологический прием:
- набухание;
 - образование нерастворимого комплекса;
 - измельчение;
 - охлаждение раствора.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
с	с	д	с	с	д	а	д	с	в
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
а	а	а	д	в	д	а	с	с	с

Глава 20

СУСПЕНЗИИ

Суспензии (*Suspensiones*) — жидкая ЛФ, представляющая собой гетерогенную дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых действующих веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде. Размер частиц дисперсной фазы суспензий не должен превышать 100 мкм.

Суспензии представляют собой непрозрачные жидкости с размером частиц, указанным в частных статьях, не проходящие через бумажный фильтр и видимые под обычным микроскопом. Как микрогетерогенные системы суспензии характеризуются кинетической (седиментационной) и агрегативной (конденсационной) неустойчивостью. Процесс слипания частиц называется коагуляцией; обратный коагуляции — распад агрегатов до первичных частиц — называется пептизацией.

При хранении суспензии неустойчивы, поэтому:

- перед употреблением суспензии взбалтывают в течение 1–2 мин;
- вещества списка А в данной ЛФ не отпускают. Исключение составляет тот случай, когда количество вещества, выписанного в рецепте, не превышает ВРД.

При прописывании в рецепте вещества списка А в количестве более ВРД лекарственный препарат изготовлению не подлежит.

20.1. ПРЕИМУЩЕСТВА СУСПЕНЗИЙ

Суспензии могут быть готовыми к применению, а также готовиться непосредственно перед применением из порошков, гранул, таблеток и воды или другой подходящей жидкости, указанной в ФС или нормативной документации.

Суспензии используют для приема внутрь, ингаляций, наружного, местного и парентерального применения.

Преимуществами суспензий перед другими ЛФ являются:

- удобство ЛФ для пациентов, особенно для детей, которые не могут глотать таблетки или капсулы;

- менее интенсивный вкус суспензий, чем растворов. Кроме того, имеется возможность коррекции вкуса лекарств введением сиропов, ароматизаторов;
- ЛС в суспензиях более стабильны, чем в растворе. Это особенно важно при изготовлении ЛФ с антибиотиками.

Важный фактор успешного изготовления — выбор исходного сырья. ФЗ № 61 разрешается изготавливать препараты только из субстанций, зарегистрированных в Минздраве России, и только качества, соответствующего требованиям НД.

За рубежом для приготовления микстур разрешается использовать готовые ЛФ промышленного изготовления. Наиболее предпочтительны растворы. Таблетки и капсулы требуют растворения и в некоторых случаях фильтрации для отделения нерастворимых вспомогательных веществ. Поэтому фармацевт должен знать состав таблетированной ЛФ и корректировать процесс изготовления в соответствии со сведениями, полученными от пациента об имеющейся у него аллергии на лактозу, сахар и другие ингредиенты таблеток.

20.2. НЕДОСТАТКИ СУСПЕНЗИЙ

Недостатками суспензий являются:

- физическая неустойчивость: осаждение (седиментация), соединение и увеличение размеров частиц (агрегация) и соединение твердой и жидкой фазы (конденсация). Данные физические явления приводят к осаждению или всплытию твердой фазы. Нарушается принцип однородности дозирования;
- необходимость пациенту перед применением сильно перемешивать суспензии для восстановления однородного состояния;
- неудовлетворительно малый срок годности — 3 сут (приказ Минздрава России 751н).

20.3. ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУСПЕНЗИЙ

Седиментационная устойчивость суспензий определяется законом Стокса, согласно которому: скорость седиментации прямо пропорциональна квадрату диаметра частиц, разности плотностей частиц и дисперсной среды и в 18 раз обратно пропорциональна вязкости среды:

$$v = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2)g}{18\eta},$$

где V — скорость седиментации (см/с);

d — диаметр частиц (см);

ρ_1, ρ_2 — плотность дисперсной фазы и дисперсионной среды (г/см³);

g — 980,7 (см/с²);

η — вязкость дисперсионной среды (г/см·с).

Из закона Стокса следует: чем выше степень измельчения частиц и больше вязкость среды, тем выше седиментационная устойчивость суспензий. Кроме того, устойчивость суспензий зависит от степени сродства лекарственного вещества к дисперсионной среде, наличия электрического заряда частиц. В суспензиях частицы твердой фазы, в случае хорошей смачиваемости дисперсионной средой, покрыты сольватными оболочками, которые препятствуют коалесценции (объединению) частиц (суспензии веществ с гидрофильными свойствами). Поэтому введение ПАВ не требуется. При плохой смачиваемости сольватные оболочки не образуются, в результате чего происходит осаждение или всплывание твердых частиц (суспензии веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами).

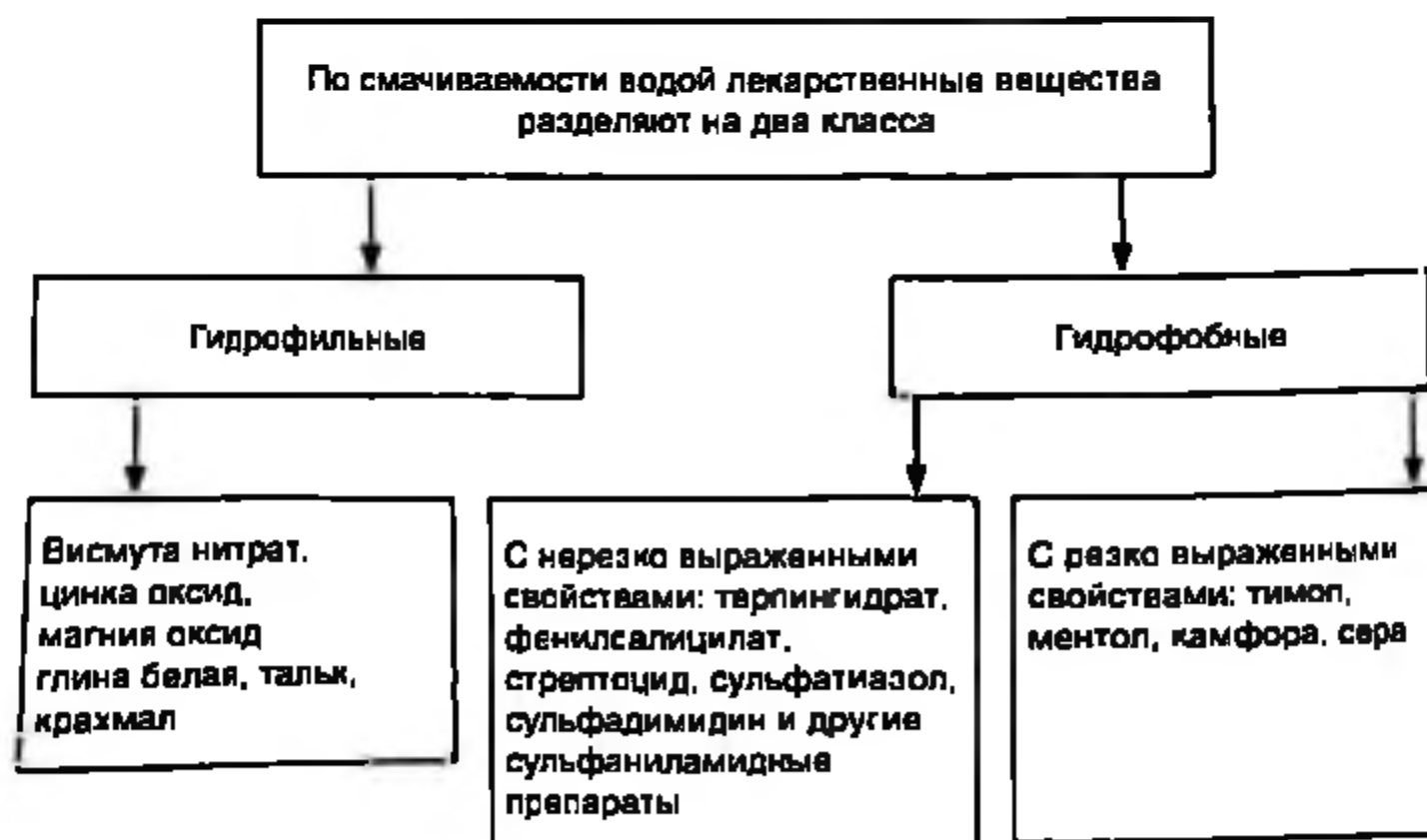


Схема 20.1. Свойства лекарственных веществ

20.4. МЕТОДЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ

В фармацевтической технологии используют два метода изготовления суспензий.

1. Конденсационный (путем регулируемой кристаллизации). Например, к воде добавляют этанольные растворы кислоты борной, салициловой и др. Выпавшие кристаллы образуют суспензию.
2. Дисперсионный (путем измельчения кристаллических веществ в дисперсионной среде).

20.5. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ СУСПЕНЗИЙ

Для повышения устойчивости суспензий с гидрофобными веществами используют:

- загустители — вещества, обладающие незначительной поверхностной активностью, но обеспечивающие стабильность суспензии за счет повышения вязкости системы. Различают загустители:
 - природные (камеди, альгинаты, каррагенаны, гуаровая смола, желатин);
 - синтетические (МЦ, Na-КМЦ, Carborol[®]);
 - неорганические (Аэросил[®], бентонит, магнезия алюмосиликат — Veegum[®]);
- стабилизаторы: ПАВ, понижающие межфазное поверхностное натяжение на границе раздела фаз (твинны, жирсахара, лентол, эмульгатор Т-2 и др.).

В табл. 20.1 представлены стабилизаторы и их концентрации, применяемые для изготовления суспензий гидрофобных веществ.

Правило 1

Для стабилизации суспензий фармацевтических субстанций с резко выраженными гидрофобными свойствами используют желатозу в соотношении 1:1, а с нерезко выраженными свойствами — 1:0,5.

Исключение: суспензия серы (см. примечание к табл. 20.1).

Таблица 20.1. Стабилизаторы суспензий

Стабилизатор	Количество стабилизатора (г) на 1,0 лекарственного вещества	
	с резко выраженными гидрофобными свойствами	с не резко выраженными гидрофобными свойствами
Желатоза	1,0	0,5
Твин-80	0,2	0,1
Крахмал	1,0–5% геля	0,5–5% геля
МЦ	1,0–5% геля	

Примечание. Для стабилизации суспензии серы для наружного применения рекомендуют использовать мыло хозяйственное в количестве 0,1–0,2 г на 1,0 г серы. С медицинской точки зрения добавление мыла целесообразно, так как оно разрыхляет поры кожи, являясь ПАВ, и способствует глубокому проникновению серы, которую используют при лечении чесотки и других кожных заболеваний. Следует учесть в виду, что мыло в качестве стабилизатора серы рекомендуется применять только по указанию врача. Если в рецепте содержится соли двухвалентных металлов, то количество мыла увеличивают до 0,3–0,4 г на 10 г серы. Одновременно рекомендуется пропустить стерилизованную серу в суспензиях спиртом и глицеролом («Глицерин»).

20.6. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ

Технологическая схема получения суспензий дисперсионным методом состоит из следующих стадий:

- 1) подготовительная;
 - 2) измельчение;
 - 3) смешивание;
 - 4) упаковка, оформление;
 - 5) контроль качества.
1. Подготовительная стадия включает следующие технологические операции:
 - подготовка рабочего места;
 - подготовка материалов, оборудования;
 - расчеты, оформление обратной стороны ППК;
 - приготовление растворов;
 - взвешивание суспендируемых веществ.
 2. Стадия измельчения включает две технологические операции:
 - получение концентрированной суспензии (пульпы);
 - получение разбавленной суспензии, в том числе фракционирование (взмучивание и отстаивание).

Примечание. Данная стадия обязательна для суспензий веществ, обладающих гидрофильными свойствами, и не обязательна для суспензий веществ, обладающих гидрофобными свойствами. Это объясняется седиментационной неустойчивостью первых и агрегативной — вторых.

А. Операция получения концентрированной суспензии. Для получения концентрированной суспензии применяют операцию измельчения в среде жидкости. Введение жидкости способствует более тонкому измельчению частиц за счет раскалывающего действия сил поверхностного натяжения (эффект Ребиндера) (рис. 20.1).

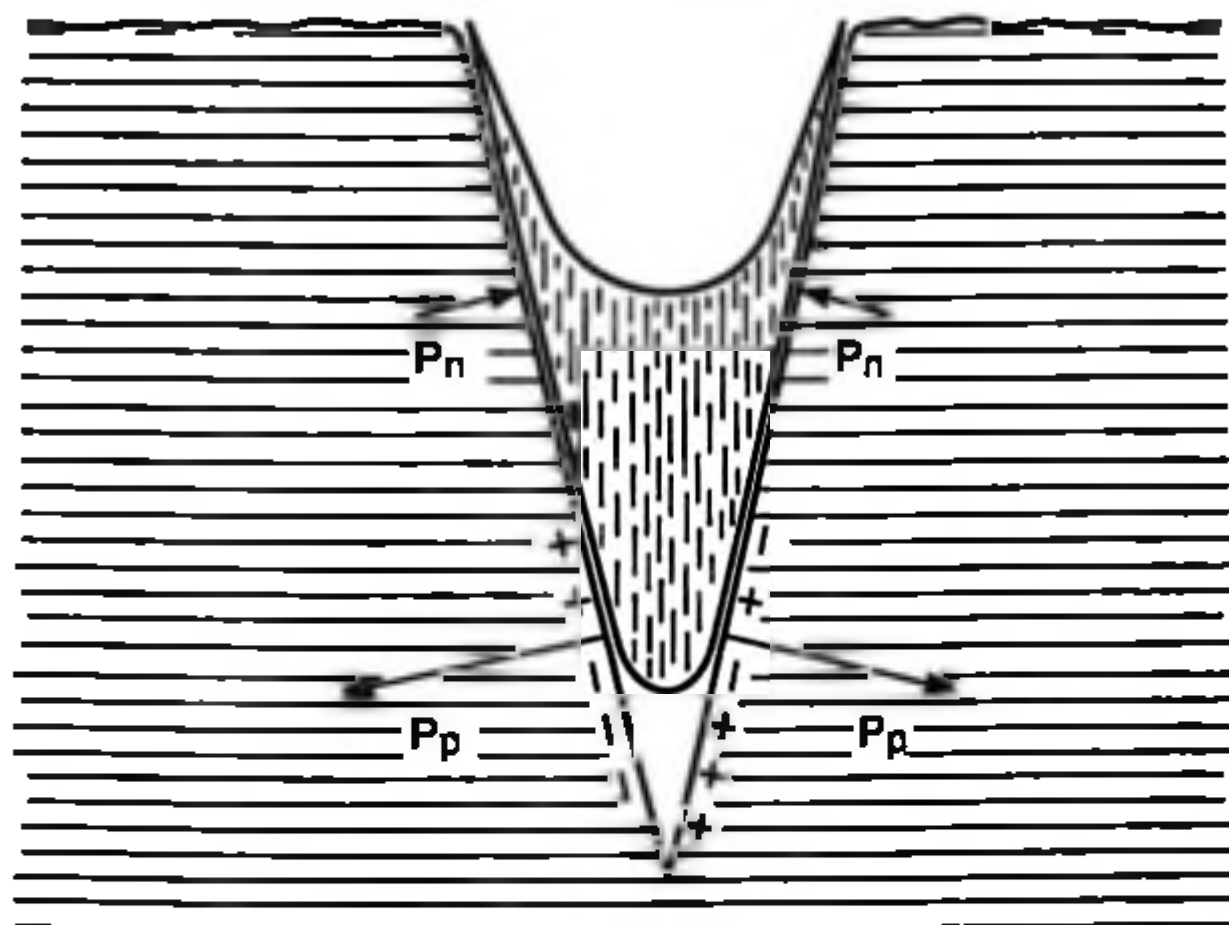


Рис. 20.1. Эффект Ребиндера

Впервые раскалывающее действие жидкости и понижение прочности твердых тел вследствие указанного воздействия исследованы отечественным ученым П.А. Ребиндером в 1928 г. Эффект Ребиндера основан на разрушающем действии разности сил поверхностного натяжения жидкости внутри трещины твердого тела. Эффект определяется структурой твердого тела (наличие дислокаций, трещин) и свойствами жидкости (вязкость) и ее количеством. В результате действия сил поверхностного натяжения происходит многократное падение прочности, повышение хрупкости твердого тела. Это облегчает и улучшает механическое измельчение различных материалов.

Б.В. Дерягин исследовал влияние эффекта Ребиндера на измельчение фармацевтических порошков. Им было определено оптимальное соотношение массы жидкости к массе твердого тела, которое примерно равно $1/2$.

Правило 2

Для получения тонко измельченных фармацевтических субстанций рекомендуется сначала получать концентрированную суспензию путем растирания суспендируемых веществ в воде, растворах фармацевтических субстанций или другой вспомогательной жидкости, взятой в количестве 1/2 от массы измельчаемого лекарственного вещества (правило Б. В. Дерягина, основанное на эффекте Ребиндера).

Б. Операция получения разбавленной суспензии, в том числе фракционирование (взмучивание и отстаивание). Цель операции — получение частиц размером менее 100 мкм. Частицы данного размера образуют суспензии, сохраняющие однородное состояние в течение 2–3 мин. Это время, необходимое на дозирование и прием ЛФ пациентом.

Правило 3

После получения концентрированной суспензии, добавляют воду в количестве, превышающем в 10–20 раз концентрированную суспензию. Затем суспензию интенсивно перемешивают (присм взмучивания) и отстаивают в течение 2–3 мин с целью фракционирования частиц. Мелкие частицы находятся во взвешенном состоянии, крупные частицы оседают на дно. Тонкую взвесь сливают, осадок повторно измельчают и взмучивают с новой порцией жидкости. Операцию повторяют, пока весь осадок не перейдет в тонкую взвесь.

Пример 1

- R_p: Amyli
- Bismuthi subnitralis ana 3,0
- Aq. pur. 200 ml
- M.D.S. Протирать кожу лица.

В подставку отмеривают 200 мл воды очищенной. В ступке измельчают 3,0 г крахмала и 3,0 г висмута субнитрата с 3 мл воды (правило Б. В. Дерягина), добавляют 60–90 мл воды, смесь взмучивают и оставляют в покое на 2–3 мин. Тонкую взвесь осторожно сливают с осадка во флакон. Остаток в ступке дополнительно растирают пестиком, смешивают с новой порцией воды, сливают. Измельчение и взмучивание повторяют, пока все крупные частицы не превратятся в тонкую взвесь. Доводят до массы 206,0 г.

Правило 4

При изготовлении суспензий гидрофобных веществ с резко выраженными свойствами необходимо добавление эмульгатора, как при диспергировании трудно измельчаемых веществ.

Пример 2

- R_p: Sol. Natrii bromidi 0,5% — 120 ml
- Camphorae 1,0
- Coffeini-natrii benzoatis 0,5
- M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В подставку отмеривают 112 мл воды очищенной, 5 мл раствора Кофеина-бензоата натрия* (1:10) и 3 мл раствора натрия бромиды (1:5). В ступке растирают до растворения 1,0 г камфоры с 10 каплями 95% этанола, добавляют 1,0 г желатозы и 1 мл приготовленного раствора фармацевтических субстанций, смешивают до получения тонкой пульпы. Переносят пульпу и отпусковой флакон раствором Кофеина-бензоата натрия* и натрия бромида, добавляя его по частям. Доводят до массы 121,5 г.

Правило 5

Суспензии независимо от концентрации изготавливаются по массе. Поэтому в ППК обязательно указание массы тары и массы изготовленной суспензии.

Пример 3

- R_p: Zinci oxydi
- Talcis ana 5,0
- Aq. pur. 100 ml
- M.D.S. Протирать кожу лица.

В ступке смешивают 5,0 г цинка оксида и 5,0 г талька сначала в сухом виде, затем добавляют приблизительно 5 мл воды очищенной (правило Б.В. Дерягина), растирают до образования кашицеобразной массы. К тонкой пульпе добавляют по частям оставшуюся воду очищенную, перемешивая пестиком, переносят во флакон. Доводят до массы 110,0 г и оформляют.

Правило 6

Суспензии не фильтруют.

3. Стадия смешивания включает введение других фармацевтических субстанций в виде растворов. Особенностью данной стадии является необходимость проверки совместимости как фармацевтических субстанций, так и их влияния на седиментационную устойчивость суспензий. Сильные электролиты и полярные вещества резко ухудшают стабильность суспензий.

Правило 7

Если в состав суспензии входят неорганические соли, то концентрированную суспензию лучше готовить, растирая вещество с очищенной водой, затем добавлять стабилизатор, а затем растворы солей в порядке возрастания концентрации.



Рис. 20.2. Шприцы и насадки для дозирования суспензий

4. Стадия оформления и упаковка. Суспензии упаковывают аналогично жидким ЛФ в тару, обеспечивающую сохранность качества препарата в течение срока годности. Наиболее удобна упаковка суспензий в шприцы, снабженные переходниками, и дозаторы (рис. 20.2).

При оформлении обязательно на этикетке наличие дополнительных предупредительных надписей: «Перед употреблением взбалтывать», «Замерзание недопустимо». Срок годности 3 сут.

5. Оценка качества суспензий. Качество приготовленных суспензий оценивают так же, как и других жидких ЛФ, т.е. проверяют документацию (рецепт, паспорт), оформление, упаковку, цвет, запах, отсутствие механических включений, отклонения в объеме или массе. Специфическими показателями качества для суспензий являются ресуспендируемость и однородность частиц дисперсной фазы.

Ресуспендируемость. При наличии осадка суспензии восстанавливают равномерное распределение частиц по всему объему при взбалтывании в течение 20–40 с после 24 ч хранения и за 40–60 с после 24–72 ч хранения.

Однородность частиц дисперсной фазы. Не должно быть неоднородных крупных частиц дисперсной фазы.

Примечание. Определение размера частиц проводится при микроскопировании. Размер частиц дисперсной фазы не должен превышать размеров, указанных в частных статьях на суспензии отдельных фармацевтических субстанций (ФС, временная ФС).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суспензии, так же как и растворы, являются наиболее часто изготавливаемой в аптеках ЛФ для внутреннего применения.

Конструирование суспензий лучше всего начать с выбора объема дозирования. Лучше всего в зависимости от возраста пациента использовать дозирование ложками (чайная — 5, десертная — 10, столовая — 15 мл). Дозирование ложками достаточно точно, так как отклонение в объеме не превышает 15% — норматива, установленного в фармако-

нее. Затем следует выбрать основу. Лучшие всего использовать сиропы, выпускаемые пищевой или медицинской промышленностью.

В качестве действующего вещества можно использовать промышленные субстанции соответствующего качества. За рубежом разрешается использовать в составе суспензий таблетки или содержимое капсул. Для суспендирования гидрофобных веществ рекомендуется использовать ПАВ, лучше всего несколько капель твина-80. Для однородного и тонкого измельчения рекомендуется растереть вещество с небольшим количеством вспомогательной жидкости или основы с последующим добавлением остатка.

Часто в составе суспензий используют растворы МЦ. При этом для получения однородного геля рекомендуется сначала навеску МЦ размешать в 1/3 расчетного объема кипящей воды. После однородного распределения частиц добавить остаток ледяной воды или даже льда и поставить в холодильник для качественного растворения.

Контрольные вопросы

1. Каково определение суспензий как ЛФ? Каковы ее особенности как гетерогенной системы?
2. Каковы виды устойчивости суспензии как гетерогенной системы?
3. Какие факторы влияют на устойчивость суспензий?
4. Как приготовить суспензию из гидрофильных веществ?
5. Как объяснить применение правила проф. Б.В. Дерягина и приема вымучивания при изготовлении суспензий?
6. Какова роль стабилизаторов и механизм их действия?
7. Как обосновать выбор стабилизатора для суспензий гидрофобных веществ?
8. Как приготовить суспензии из веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами?
9. Как приготовить суспензии из веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами?
10. Каковы особенности приготовления суспензии серы?
11. Каковы основные показатели оценки качества суспензии?
12. Каким изменениям могут подвергаться суспензии в процессе хранения?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (Лойд В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология.

Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

Суспензия магнезия силиката*

- *Magnesii Trisilicati* 5.0
- *Magnesii carbonatis sub.* 5.0
- *Natrii bicarbonati* 5.0
- *Aquae Menthae* 2.5 ml
- *Aq. pur.* QS ad 100 ml

Суспензия содержит вещества, обладающие гидрофильной поверхностью. Изготавливают в ступке путем растирания смеси веществ с небольшим количеством воды. Затем добавляют жидкую фазу, с помощью которой переводят твердую фазу во флакон.

Лосьон серный

- *Sulphur praeseps* 4.0
- *Glycerini* 2.0 ml
- *Alcohol (95%)* 6 ml
- *Sol. Calcium hydroxidi* q.s. ad 100 ml

Суспензия содержит вещество с гидрофобной поверхностью. Рекомендуется серу растирать с Глицерином*, затем переводить во флакон раствором гидроксида кальция. Спирт в последнюю очередь.

Лосьон сульфида цинка

- *Zinci Sulphatis* 4.0
- *Potash Sulphurated* 4.0
- *Aq. pur* q.s. ad 100 ml

Суспензию получают химической реакцией растворов цинка сульфата и калия сульфида.

Суспензия ципрофлоксацина

- *Ciprofloxacini* 1.0
- *Propylenglycoli* 50 ml
- *Glycerini* q.s. 100 ml

Растирают необходимое количество таблеток ципрофлоксацина в пропиленгликоле. Добавляют достаточное количество Глицерина* до объема. Срок годности 14 дней.

Суспензия нистатина 100 000 ЕД/мл

- *Nystatini* 10 000 000 ME

- Propylenglycoli 25 ml
- Glycerini q.s. 100 ml

Добавляют нистатин к пропиленгликолю и хорошо перемешивают. Добавляют достаточное количество Глицерина*. Срок годности до 6 мес.

Суспензия неомитина (Неомитина сульфата*), Полимиксина В сульфата*, триамцинолона и нистатина

- Neomycini sulfatis 0,35
- Polymyxini B sulfatis 1 000 000 ME
- Triamcinoloni 0,1
- Nystatini 10 000 000 ME
- Propylenglycoli q.s. 100 ml

Смесь порошков растирают с достаточным количеством пропиленгликоля. Срок годности до 30 дней.

Суспензия висмута субсалицилата 87,5 мг/5 мл

- Bismuthi subsalicylatis 1,75
- Sirupi q.s. 100 ml

Висмута субсалицилат суспендируют в соответствующем наполнителе.

Препараты для лечения изжоги и диспепсии

Суспензия алюминия гидроксида и магния гидроксида

- Aluminium hydroxidi gel 36,0
- Magnesium hydroxidi 32,0
- Bentonini 0,5
- Xanthan gummi 0,2
- Sorbitoli 70% 20,0
- Methylparaben 0,05
- Propylparaben 0,02
- Flavori q.s.
- Aq. pur. q.s. 100 ml

Нагревают до 80 °C 50 мл воды. Растворяют парабены. Медленно добавляют бентонит и ксантановую камедь до получения однородного геля. Охлаждают и добавляют гель алюминия гидроксида, магния гидроксид и раствор сорбитола. Перемешивают.

Суспензия кальция карбоната

- Calcium carbonatis 8,0
- Sirupi q.s. 100 ml

Смешивают кальция карбонат с подходящей основой.

Суспензия серы и салициловой кислоты для наружного применения

- Sulfuri 5.0
- Acidi Salicylici 2.0
- Propylenglycoli 10 ml
- Alcoholi 95% 10 ml
- Methylcellulosi-1500 cps 2.0
- Methylparabeni 0.05
- Propylparabeni 0.025

Растворяют метилпарабен и пропилпарабен в смеси пропиленгликоля и алкоголя. Суспендируют серу и салициловую кислоту. В кипящей воде около 25 мл медленно растворяют МЦ. Добавляют около 25 мл ледяной воды, тщательно перемешивают. Смешивают все компоненты. Срок годности 6 мес.

Контрольные задачи

Предложите технологию изготовления, заполните ППК на суспензии из сборника часто повторяющихся прописей РФ (СССР 223).

1. Суспензия Йодоформа^{*} и цинка оксида в Глицерине^{*}

- ◊ Rp.: Iodoformii 9.0
- ◊ Zinci oxydi 10.0
- ◊ Glycerini ad 25.0
- ◊ M.D.S. Наружное.

Действие и показания: как антисептическое средство.

2. Суспензия серы с Левомецетином^{*} и кислотой салициловой спиртовая

- ◊ Rp.: Laevomycetini
- ◊ Ac. salicylici ana 1.5
- ◊ Sulfuris praecip. 2.5
- ◊ Sp. aethylici 70% 50 ml
- ◊ M.D.S. Протирать кожу.

Действие и показания: как антибактериальное и антисептическое средство при заболеваниях кожи.

3. Суспензия цинка оксида, талька и крахмала

- ◊ Rp.: Zinci oxydi
- ◊ Talci
- ◊ Amyli ana 20.0
- ◊ Aq. pur. 100 ml
- ◊ M.D.S. Наружное.

Действие и показания: как антисептическое, вяжущее средство.

4. Суспензия «Новоиндол»

- ◊ Rp.: Zinci oxydi
- ◊ Talci
- ◊ Glycerini ana 12,4
- ◊ Novocaini 1,2
- ◊ Ac. borici 0,9
- ◊ Sp. aethylici 96% 21,4 ml
- ◊ Aq. pur. ad 100,0
- ◊ M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как антисептическое, вяжущее и местноанестезирующее средство.

5. Суспензия цинка оксида, талька, крахмала и Анестезина® спиртово-глицериновая

- ◊ Rp.: Zinci oxydi
- ◊ Talci
- ◊ Amyli
- ◊ Anaesthesini ana 12,0
- ◊ Glycerini 20,0
- ◊ Sp. aethylici 70% — 20,0 ml
- ◊ Aq. pur. ad 100,0
- ◊ M.D.S. Наносить на кожу.

Действие и показания: антисептическое, вяжущее, местноанестезирующее средство.

6. Суспензия цинка оксида, талька, крахмала, Анестезина® и кислоты борной водно-глицериновая

- ◊ Rp.: Zinci oxydi
- ◊ Amyli
- ◊ Talci ana 30,0
- ◊ Anaesthesini 5,0
- ◊ Glycerini 20,0
- ◊ Sol. Ac. borici 2% — 200,0
- ◊ M.D.S. Наносить на кожу.

Действие и показания: антисептическое, вяжущее и местноанестезирующее средство.

Тесты к главе 20

Выберите правильные ответы.

1. Терапевтическая эффективность суспензий возрастает при:
а) уменьшении размера частиц;

- b) увеличении скорости седиментации;
 - c) уменьшении агрегативной устойчивости;
 - d) уменьшении седиментационной устойчивости.
2. Процесс, обратный коагуляции, — распад агрегатов до первичных частиц называется:
- a) пептизация;
 - b) синерезис;
 - c) коацервация;
 - d) агрегация.
3. Всплывание больших хлопьевидных агрегатов гидрофобного вещества на поверхность воды называется:
- a) коацервацией;
 - b) синерезисом;
 - c) флокуляцией;
 - d) агрегацией.
4. Положительным свойством ЛФ суспензии является:
- a) устойчивость;
 - b) длительный срок хранения;
 - c) выраженное пролонгированное действие по сравнению с растворами;
 - d) подверженность микробной контаминации.
5. При изготовлении водных суспензий следует учитывать, что нерезко гидрофобными свойствами обладает:
- a) цинка оксид;
 - b) фенилсалицилат;
 - c) тимол;
 - d) ментол.
6. Для стабилизации суспензий из гидрофобных лекарственных веществ в аптеках используется желатоза, относящаяся к группе ПАВ:
- a) неионогенных;
 - b) катион-активных;
 - c) анион-активных;
 - d) амфотерных.
7. Одним из анион-активных ПАВ, используемых при изготовлении суспензий, является:
- a) желатоза;
 - b) твин-80;
 - c) МЦ;
 - d) мыло медицинское.

8. Одним из неионогенных ПАВ, используемых при изготовлении суспензий, является:
 - а) крахмал;
 - б) желатоза;
 - в) натрия лаурилсульфат;
 - г) мыло медицинское.
9. Одним из катион-активных ПАВ, используемых при изготовлении лекарственных препаратов, является:
 - а) этоний хлорид;
 - б) эмульгатор Т-2;
 - в) твин-80;
 - г) мыло медицинское.
10. К группе амфотерных ПАВ, применяемых при изготовлении медицинских суспензий, относится:
 - а) эмульгатор Т-2;
 - б) 10% раствор крахмала;
 - в) желатоза;
 - г) магниевые мыла.
11. Без введения стабилизатора в аптеке могут быть изготовлены водные суспензии веществ:
 - а) не растворимых в воде с выраженными гидрофильными свойствами;
 - б) гидрофильных;
 - в) с резко выраженными гидрофобными свойствами;
 - г) с нерезко выраженными гидрофобными свойствами.
12. Для получения устойчивой дисперсной системы необходимо добавление стабилизатора при изготовлении препаратов, содержащих:
 - а) серу, тимол, кальция глицерофосфат;
 - б) ментол, терпингидрат, сульфадимидин (Сульфадимезин*);
 - в) Этазол-натрий*, глину белую, крахмал;
 - г) камфору, тальк, Висмута нитрат основной*.
13. Для получения устойчивой дисперсной системы необходимо добавление стабилизатора при изготовлении препаратов, содержащих:
 - а) Колларгол*;
 - б) Висмута нитрат основной*;
 - в) кальция глицерофосфат;
 - г) фенилсалицилат.
14. Метод диспергирования для получения суспензий имеет место при:
 - а) нерастворимости вещества в данной дисперсионной среде;

- b) смене растворителя с образованием пересыщенных растворов;
 - c) влиянии одноименных ионов на растворимость вещества;
 - d) образовании осадка как продукта химической реакции.
15. Микрогетерогенные системы конденсационным методом образуются при добавлении к водной дисперсионной среде:
- a) гидрофильных, не растворимых в воде веществ;
 - b) жидких экстрактов;
 - c) стабилизаторов;
 - d) гидрофильных веществ.
16. К гетерогенным дисперсным системам относится:
- a) раствор Na-КМЦ;
 - b) раствор Новокаина^{*} для спинномозговой анестезии;
 - c) микстура, содержащая натрия бромид, магния сульфат, сироп сахарный;
 - d) микстура, содержащая натрия гидрокарбонат, кальция хлорид. Грудной эликсир^{*}.
17. При изготовлении водной суспензии, содержащей 2,0 г камфоры, масса желатозы и объем воды для образования суспензионной пульпы составляют (соответственно) (мл):
- a) 1,0; 1;
 - b) 2,0; 2;
 - c) 4,0; 3;
 - d) 2,0; 1.
18. При изготовлении водной суспензии, содержащей 2,0 г терпингидрата, масса желатозы и объем воды для образования суспензионной пульпы составляют (соответственно) (мл):
- a) 1,0; 1,5;
 - b) 2,0; 2;
 - c) 4,0; 3;
 - d) 1,0; 2.
19. При изготовлении водной суспензии, содержащей 4,0 г фенилсалицилата, масса желатозы и объем воды для образования суспензионной пульпы составляют (соответственно) (мл):
- a) 4,0; 3;
 - b) 2,0; 4;
 - c) 2,0; 3;
 - d) 4,0; 4.
20. Лекарственный препарат, содержащий серу, воду очищенную, камфору (Камфорный спирт^{*}) и Глицерин^{*}, представляет собой:
- a) эмульсию;

- b) гомогенную дисперсную систему;
 - c) суспензию;
 - d) комбинированную дисперсную систему.
21. Глицерин* в качестве гидрофилизатора и для снижения электризации поверхности частиц фазы может быть использован при изготовлении суспензии:
- a) ментола;
 - b) кальция глицерофосфата;
 - c) фенилсалицилата;
 - d) серы.
22. Суспензию серы стабилизирует с одновременным обеспечением оптимального фармакологического действия:
- a) эмульгатор Т-2;
 - b) 10% раствор крахмала;
 - c) желатоза;
 - d) медицинское мыло.
23. Во сколько раз при изготовлении водных суспензий объем раствора, взятый для фракционирования, должен превышать массу измельченного лекарственного вещества:
- a) 1–2;
 - b) 10–20;
 - c) 20–30;
 - d) 2–3.
24. Микрогетерогенные системы конденсационным методом образуются при добавлении к водной дисперсионной среде:
- a) сиропа сахарного;
 - b) гидрофильных веществ;
 - c) настоек;
 - d) эмульгаторов.
25. Микрогетерогенные системы конденсационным методом образуются при добавлении к водной дисперсионной среде:
- a) жидких экстрактов;
 - b) стабилизаторов;
 - c) гидрофильных веществ;
 - d) гидрофобных веществ.
26. Срок хранения суспензий, если нет соответствующих указаний в нормативной документации, _____ сут:
- a) 2;
 - b) 3;

- c) 20;
 - d) 30.
27. Способом производства суспензий является:
- a) измельчение твердой фазы в жидкой среде;
 - b) капельный метод;
 - c) реперколяция;
 - d) перколяция.
28. Для повышения стабильности суспензий с гидрофобными веществами используют:
- a) борную кислоту;
 - b) натрия хлорид;
 - c) эмульсионный воск;
 - d) натрия сульфат.
29. При отпуске из аптеки суспензии провизор-технолог проинформирует пациента о необходимости перед применением ЛФ:
- a) нагревать;
 - b) взбалтывать;
 - c) охлаждать;
 - d) встряхивать.
30. Суспензия будет более устойчивой, если плотность:
- a) дисперсной фазы равна плотности дисперсионной среды;
 - b) дисперсной фазы меньше плотности дисперсионной среды;
 - c) дисперсной фазы больше плотности дисперсионной среды;
 - d) дисперсионной среды равна единице.
31. Со стабилизатором в аптеке изготавливают суспензии:
- a) полученные методом конденсации;
 - b) гидрофильных веществ;
 - c) веществ с гидрофобными свойствами;
 - d) полученные в результате химической реакции.
32. При изготовлении водных суспензий без стабилизации вводят вещество:
- a) терпингидрат;
 - b) ментол;
 - c) камфора;
 - d) Цинка окись*.
33. Оценку качества суспензий проводят по:
- a) плотности;
 - b) ресуспендируемости;
 - c) времени диспергирования;
 - d) вязкости среды.

34. Тип дисперсной системы, содержащей воду очищенную, тальк, линка оксид, этанол, Глицерин*:
- a) суспензия гидрофильных веществ;
 - b) суспензия гидрофобных веществ;
 - c) эмульсия;
 - d) раствор.
35. По правилу проф. Дерягина количество вспомогательной жидкости для диспергирования 10 г порошкообразных веществ составляет (г):
- a) 1;
 - b) 2;
 - c) 5;
 - d) 10.
36. Суспензию серы стабилизирует с одновременным обеспечением оптимального фармакологического действия:
- a) желатоза;
 - b) раствор крахмала;
 - c) гель МЦ;
 - d) мыло медицинское.
37. Суспензии гидрофильных лекарственных веществ:
- a) агрегативно устойчивы;
 - b) коагесцационно неустойчивы;
 - c) кинетически устойчивы;
 - d) седиментационно устойчивы.
38. Обязательной операцией при изготовлении суспензий дисперсионным методом и суспензионных мазей является:
- a) прием взмучивания;
 - b) стабилизация;
 - c) получение пульпы по правилу Дерягина;
 - d) фильтрование.
39. Агрегативную устойчивость суспензий гидрофильных веществ обеспечивает:
- a) гидратная оболочка вокруг частиц дисперсной фазы;
 - b) адсорбционно-сольватный слой эмульгатора на границе раздела фаз;
 - c) электростатический барьер;
 - d) большой запас свободной поверхностной энергии.
40. Метод диспергирования при изготовлении суспензий применяют для:
- a) очистки от механических примесей;

- b) фракционирования частиц суспензионной фазы;
 - c) получения пульпы;
 - d) стабилизации.
41. Роль жидкости при получении пульпы по правилу Дерягина заключается в:
- a) расклинивающем действии;
 - b) устранении потерь лекарственных веществ за счет распыления;
 - c) растворении лекарственных веществ;
 - d) перекристаллизации лекарственных веществ.
42. Дополнительными предупредительными надписями для суспензий являются:
- a) «Беречь от огня»;
 - b) «Обращаться с осторожностью», «Беречь от детей»;
 - c) «Перед употреблением взбалтывать»;
 - d) «Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С».
43. Причиной агрегативной неустойчивости нестабилизированных суспензий гидрофобных веществ является:
- a) большой запас свободной поверхностной энергии на границе раздела фаз;
 - b) различная плотность дисперсионной среды и дисперсной фазы;
 - c) электростатическое отталкивание частиц;
 - d) наличие адсорбционно-сольватного слоя на границе раздела фаз.
44. Масса желатозы для стабилизации 1 г гидрофобного лекарственного вещества с резко выраженными гидрофобными свойствами в составе суспензии, г.
- a) 0,25;
 - b) 0,5;
 - c) 1,0;
 - d) 2,0.
45. При изготовлении суспензий учитывают, что гидрофильными свойствами обладает:
- a) сульфамонетоксин;
 - b) фенилсалицилат;
 - c) Висмута нитрат основной*;
 - d) тимол.
46. При изготовлении водных суспензий следует учитывать, что резко гидрофобными свойствами обладает:
- a) Стрептоцид*;

- б) ментол;
 в) тимол;
 г) цинка оксид.
47. При изготовлении суспензий учитывают, что гидрофильными свойствами обладает:
- а) сера;
 б) фенилсалицилат;
 в) белая глина;
 г) камфора.
48. При изготовлении суспензий следует учитывать, что резко гидрофобными свойствами обладает:
- а) тальк;
 б) Магния карбонат основной*;
 в) ментол;
 г) Сульфадимезин*.
49. Применение приема дробного фракционирования при изготовлении суспензий гидрофильных веществ основано на законе:
- а) Стокса;
 б) Гиббса;
 в) Фика—Шукарева;
 г) Рауля.
50. Суспензии гидрофобных веществ готовят:
- а) дисперсионным методом;
 б) методом взмучивания;
 в) конденсационным методом;
 г) химическим методом.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
а	а	с	с	б	д	д	б	а	с
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
а	б	д	а	б	д	б	а	с	с
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
д	д	б	с	а	б	а	с	б	а
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
с	д	б	а	с	д	а	с	а	б
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
а	с	а	с	с	а	с	с	а	а

Глава 21

ЭМУЛЬСИИ

Эмульсии — жидкие ЛФ, представляющие собой гетерогенную двухфазную дисперсную систему с жидкой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой. Устойчивость эмульсий определяется присутствием третьей фазы — эмульгатора, распределенного по поверхности разделения фаз.

Эмульгирование — процесс, целью которого является равномерное диспергирование одной жидкости в другую, сопровождающийся образованием капелек, диаметр которых не превышает 0,1 мкм.

Преимущества эмульсий перед другими ЛФ:

- удобство применения ЛФ для пациентов (детей), которые не могут глотать таблетки или капсулы;
- коррекция вкуса лекарств;
- относительная стабильность ЛС по сравнению с растворами. Это особенно важно при изготовлении ЛФ с жирорастворимыми веществами. Кроме того, в данном случае достигается некоторое пролонгирование действия в сравнении с растворами.

Недостатки эмульсий:

- физическая неустойчивость (агрегативная и конденсационная), поэтому пациент должен перед применением сильно перемешивать эмульсии для восстановления однородного состояния;
- микробиологическая неустойчивость и, следовательно, неудовлетворительно малый срок годности.

21.1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКИ

В эмульсиях одна жидкость распределяется во второй в виде мельчайших капель размером от 0,1 до 10 мкм. На границе раздела фаз распределен эмульгатор. Имеются различные типы эмульгаторов, которые представлены ниже.

Обычно в составе эмульсии присутствуют полярная и неполярная жидкость. Если дисперсионная фаза, неполярная жидкость (масло), находится во внешней полярной среде (вода), такие эмульсии

называют прямыми или эмульсией масло-в-воде. Когда дисперсионная фаза — вода, распределена в неполярной дисперсионной среде — масле, эмульсия называется обратной или вода-в-масле (рис. 21.1). Прямые эмульсии (масло-в-воде) в основном применяются для внутреннего применения. Обратные эмульсии чаще всего применяют наружно.

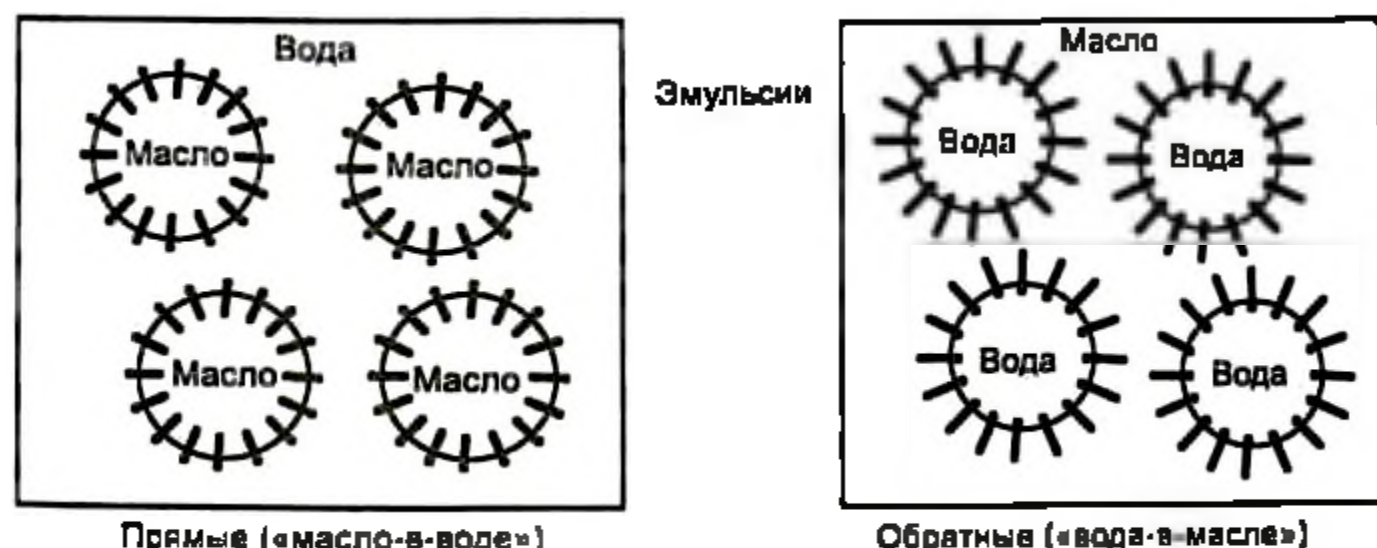


Рис. 21.1. Эмульсии

Эмульсии вода-в-масле нерастворимы в воде и могут расслаиваться при разведении. Эмульсии масло-в-воде легко смешиваются с водой.

Эмульсии широко используются в качестве кремов и лосьонов для наружного применения. Кремы — непрозрачные, мягкие мази или густые жидкости, предназначенные для наружного применения, состоящие из ЛС, растворенных или суспендированных в воде, и эмульсионной основы. Кремы бывают в виде прямых, но чаще обратных эмульсий. Наиболее часто кремы используют для увлажнения кожи.

Лосьоны — жидкие эмульсии или суспензии для наружного применения. Часто лосьоны применяют для обработки трущихся поверхностей кожи — между пальцами, бедрами, подмышками.

Эмульсии используются внутрь. Преимуществом этих ЛФ являются возможность растворения липофильных фармацевтических субстанций, маскировка вкуса горьких лекарств.

Эмульсии для внутривенных вливаний широко используются для парентерального питания пациентам в крайней степени анорексии.

Для правильного изготовления эмульсий фармацевту необходимо учитывать ряд факторов. Это выбор способа введения и концентрации лекарственного вещества во внутреннюю или внешнюю фазу, анализ

смеси с точки зрения физико-химической стабильности, учет влияния солюбилизаторов, эмульгаторов, загустителей, красителей и ароматизаторов.

Состав

В большинстве случаев эмульсии содержат три компонента: липофильный, гидрофильный и эмульгатор. Последние играют решающую роль в качестве, эффективности и безопасности эмульсий.

В табл. 21.1 перечислены наиболее часто применяемые эмульгаторы и стабилизаторы, используемые в технологии эмульсий.

Таблица 21.1. Стабилизаторы гетерогенных систем, наиболее часто используемые в технологии эмульсий и суспензий

№ п/п	Стабилизатор суспензий и эмульсий	Стабилизированные компоненты		
		масляная фаза 10 г	гидрофильное твердое ЛС 1 г	
			с резко выраженными свойствами	с умеренно выраженными свойствами
1	Желатоза	5,0	1,0	0,5
2	Крахмал	5,0 (используется в виде 10% раствора)	1,0 (используется в виде 5% раствора)	0,5 (используется в виде 5% раствора)
3	Лецитин (фосфатидилхолин)	От 0,75 до 2,0	—	—
4	МЦ	1,0 (используется в виде 5% раствора)	1,0 (используется в виде 5% раствора)	0,5
5	Моноглицериды дистиллированные (МГД)	2,0	—	—
6	Пектин	5,0	—	—
7	Сухое молоко	10,0	—	—
8	Твин-80	2,0	0,2	0,1
9	Эмульгатор Т-2	От 1,5 до 2,0		

Эмульгаторы по типу образуемых эмульсий разделяются на гидрофильные (белки, слизи, крахмал, декстрин, сапонины, танин, растительные экстракты, соли желчных кислот, щелочные мыла, лецитин, полисорбаты и др.), образующие эмульсии типа масло/вода, и липофильные (мыла двух- и трехвалентных металлов, стерилы, смоляные

мыла, амиды жирных кислот, высокомолекулярные одноатомные спирты и др.), образующие эмульсии типа вода/масло.

Для изготовления эмульсий используют масла персиковое, оливковое, подсолнечное, Касторовое*, Вазелиновое*, эфирные масла, а также бальзамы и другие не смешивающиеся с водой жидкости.

Определение типа эмульсии

В фармацевтической технологии важно знать тип эмульсии: прямая или обратная. Это необходимо для правильного выбора вспомогательных веществ. Тип эмульсии может быть определен несколькими простыми способами: испытание на растворение капли, окраской, определение электрической проводимости и фильтрацией через бумажный фильтр.

Испытание на растворение капли основано на принципе, что эмульсия смешивается с ее внешней фазой. Для проведения эксперимента небольшое количество эмульсии помещают на поверхность воды. Если капля смешивается с водой, это показывает, что вода является внешней фазой, т.е. эмульсия принадлежит к классу масло-в-воде. Испытание окраской основывается на растворении воднорастворимого красителя во внешней фазе. Если эмульсия однородно окрашивается, то внешней фазой является вода, а следовательно, эмульсия принадлежит к классу масло-в-воде. Если однородной окраски достичь не удастся, то эмульсия является обратной.

Измерением электропроводности также можно достоверно определить тип эмульсии. Прямые эмульсии значительно легче проводят электрический ток, чем обратные, так как вода — лучший проводник в сравнении с маслом.

Наиболее простым методом является фильтрация эмульсии через фильтровальную бумагу. Прямые эмульсии легко впитываются и поглощаются поверхностью пористой бумаги. Обратные, наоборот, обладают гидрофобными свойствами и плохо впитываются.

В фармазии или парфюмерии применяются многослойные эмульсии или липосомы. Их получают путем двойного эмульгирования. Сначала получают прямую эмульсию, а затем из нее изготавливают обратную. Примером является комбинация обратной эмульсии сорбитанмоноолеата с Маслом вазелиновым* и водной фазы, с последующим получением прямой эмульсии в водном растворе эмульгатора Твина-80.

Эти ЛФ являются наиболее перспективными в фармации, а также широко используются в косметологии.

Если две несмешивающиеся жидкости находятся в контакте друг с другом, то они будут обязательно расслаиваться. При интенсивном перемешивании они образуют сферические капли, так как силы поверхностного натяжения определяют минимизацию формы — шар. Имеется три различных механизма действия эмульгатора. Они включают:

- снижение поверхностного натяжения на границе раздела фаз;
 - образование устойчивого пограничного слоя;
 - образование электростатического двойного слоя.
1. Когда в систему добавляют ПАВ, его молекулы распределяются на границе раздела фаз. ориентируются полярной частью в полярную жидкость, а неполярной — в неполярную. Это приводит к снижению сил поверхностного натяжения и в конечном счете к смешиванию двух жидкостей.
 2. Если концентрация эмульгатора достаточно высокая, то на каплях может образоваться плотная пленка эмульгатора в виде слоя, изолирующего гидрофобную поверхность, придающего ей гидрофильные свойства, а следовательно, способность сольватироваться молекулами воды.
 3. Электростатический двойной слой способствует накоплению на поверхности капель потенциала, отталкивающего капли друг от друга, что препятствует коалесценции.

21.2. ВВЕДЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ В СОСТАВ ЭМУЛЬСИЙ

Масла и растворимые порошки могут быть введены в состав эмульсий путем растворения в соответствующей фазе. Процесс ведут или в отдельном стакане, или непосредственно в ступке. Если в составе эмульсии присутствует большое количество нерастворимых порошков, то можно использовать вспомогательную жидкость, уменьшая на соответствующую величину массу дисперсионной среды.

Для повышения растворимости термостабильных веществ рекомендуется нагрев до температуры 60–70 °С. В данном случае требуется быстрое и интенсивное смешивание для предотвращения обратной кристаллизации или расслоения эмульсии при охлаждении.

Крупнокристаллические вещества вводят в эмульсии в виде предварительно приготовленных растворов.

Если в состав эмульсии входят растительные масла, то количество эмульгатора соответственно увеличивают. Масла смешивают с липофильной фазой и изготавливают эмульсию по приведенным выше правилам.

21.2.1. Эмульгаторы

Основной функцией эмульгатора служит снижение способности капель к коалесценции — явление, сопровождающееся увеличением размера капель и последующим расслоением эмульсии. Стабильность эмульсии зависит от свойств эмульгатора и слоя, который образуется на границе раздела фаз. Данный слой должен быть однородным, упругим и должен быстро образовываться при эмульгировании.

Эмульгаторы могут быть разделены на три различные категории:

- 1) ПАВ;
- 2) гидрофильные коллоиды;
- 3) твердые частицы.

ПАВ адсорбируются на границе масло/вода с образованием слоя, снижающего поверхностное натяжение на поверхности капель эмульгируемой жидкости. Гидрофильные коллоиды формируют молекулярные слои на диспергированных частицах. Твердые частицы адсорбируются на поверхности между двумя жидкими фазами капель и формируют слой частиц вокруг диспергированных капель. Таким образом, все эмульгаторы образуют слой (пленку) на поверхности капель жидкости, которая облегчает взаимодействие фаз.

ГЛБ — показатель, используемый для характеристики поверхностно-активных свойств веществ. В зависимости от соотношения липофильной и гидрофильной частей молекулы, для различных ПАВ установлены определенные значения в интервале от 1 до 18. Если величина ГЛБ от 1 до 5, то это свидетельствует о малом числе гидрофильных групп в химической формуле ПАВ и как следствие о его растворимости в маслах. Например, Твин-80 имеет значение ГЛБ 4,3 (табл. 21.2). Из этого следует, что данное вещество растворяется в масле. Если значение ГЛБ выше 8, то молекулы этих ПАВ содержат большое количество гидрофильных групп и как следствие являются воднорастворимыми. Например, Твин-20 имеет значение ГЛБ 16,7 и хорошо растворим в воде.

Таблица 21.2. Значение гидрофильно-липофильного баланса поверхностно-активных веществ

ГЛБ	ПАВ
1–3	Пенотгасители (антивспенивающие вспомогательные вещества)
3–6	Эмульгаторы (обратные эмульсии)
7–9	ПАВ, используемые для суспендирования
8–18	Эмульгаторы (эмульсии прямые)
13–16	Моющие средства
6–18	Солубилизаторы

В качестве веществ, используемых для стабилизации суспензий, применяют ПАВ с величиной ГЛБ от 7 до 9. Эти ПАВ образуют слой на поверхности твердых частиц, облегчая физическое взаимодействие с суспензионной средой. Эмульгаторы — вещества с ГЛБ, равным 3–6 или 8–18 для обратных и прямых эмульсий соответственно. Эмульгаторы уменьшают поверхностное натяжение на границе раздела фаз, приводящее к снижению поверхностной энергии капель.

Моющие средства — ПАВ с ГЛБ 13–16. Моющие средства уменьшают поверхностную энергию, увеличивают смачиваемость, тем самым облегчают удаление загрязнений. Образующаяся пена также способствует выталкиванию частиц загрязнений на поверхность и последующее их удаление. ПАВ с ГЛБ 16–18 являются эффективными растворителями липофильных веществ (в табл. 21.3 представлены значения ГЛБ некоторых ПАВ).

Таблица 21.3. Наименование некоторых эмульгаторов

Наименование	Химическое наименование	ГЛБ
Качель акации	Качель акации	12,0
Глицерилмоностеарат	Глицерилмоностеарат	3,8
Methocel 15 cps	МЦ	10,5
PEG-400 Monooleate	Полиоксиэтиленмоноолеат	11,4
PEG-400 Monosteate	Полиоксиэтиленмоностеарат	11,6
PEG-400 Monolaurate	Полиоксиэтиленмонолаурат	13,1
Parmigel B	Желатин	9,8
Potassium oleate	Натрия олеат	20,0
Sodium lauryl sulfate	Натрия лаурилсульфат	40,0
Sodium oleate	Натрия олеат	18,0
Span-20	Сорбитан монолаурат	8,6

Окончание табл. 21.3

Наименование	Химическое наименование	ГЛБ
Span-40	Сорбитан монопальмитат	6,7
Span-60	Сорбитан моностеарат	4,7
Span-65	Сорбитан тристеарат	2,1
Span-80	Сорбитан моноолеат	4,3
Span-85	Сорбитан триолеат	1,8
Tiavecolin	Трагакант	13,2
Triethanolamine oleate	Триэтаноламина олеат	12,0
Tween-20	Полноксизтилен сорбитан монолаурат	16,7
Tween-21	Полноксизтилен сорбитан монолаурат	13,3
Tween-40	Полноксизтилен сорбитан монопальмитат	15,6
Tween-60	Полноксизтилен сорбитан моностеарат	14,9
Tween-61	Полноксизтилен сорбитан моностеарат	9,6
Tween-65	Полноксизтилен сорбитан тристеарат	10,5
Tween-80	Полноксизтилен сорбитан моноолеат	19,0
Tween-81	Полноксизтилен сорбитан моноолеат	10,0
Tween-85	Полноксизтилен сорбитан триолеат	11,0

Смешивание ПАВ. Часто для эмульгирования определенных веществ требуется строго определенное значение ГЛБ (табл. 21.4). При этом смесь эмульгаторов образует более устойчивую эмульсию, чем использование только одного. При смешивании ПАВ действует правило: ГЛБ суммы ПАВ равно сумме ГЛБ каждого ПАВ.

Таблица 21.4. Значение гидрофильно-липофильного баланса поверхностно-активных веществ для эмульгирования гидрофобных жидкостей

Жидкость	Требуемый ГЛБ
Воск	12
Цетиловый спирт	15
Хлопковое масло	10
Ланолин без воды	10
Вазелин, Масло вазелиновое*	12
Парафин	11
Петролат	12
Стеариновая кислота	15
Стеариловый спирт	14

Пример конструирования

ПАВ с ГЛБ = 9,65 (20,0 г) из имеющихся сурфактантов А и Б с ГЛБ 8,6 и 12,8 соответственно.

Решение. Предложено соотношение А:Б = 1:4. Следовательно, вещества А требуется $20,0 \times 1:4 = 5,0$ г; ГЛБ = $3:4 \times 8,6 = 6,45$. Вещества Б требуется $1:4 \times 20 = 5,0$ г; ГЛБ = $1:4 \times 12,8 = 3,2$. Суммарный ГЛБ равен $6,45 + 3,2 = 9,65$.

Предотвращение микробной контаминации

Эмульсии поддерживают рост микроорганизмов. Поэтому срок годности 2 сут в прохладном, защищенном от света месте. Рекомендуется введение консервантов.

Для предотвращения микробного загрязнения в эмульсии добавляют консерванты. Основными требованиями, предъявляемыми к вспомогательным веществам этого класса, являются: безвредность, устойчивость, совместимость, низкая цена и отсутствие вкуса, аромата и цвета. Консервант должен также быть эффективным против разнообразных бактерий, грибов и дрожжей.

Консерванты могут вызывать расслоение эмульсий, а также при переходе в масляную фазу утрачивать эффективность. Бактериальный рост обычно происходит в водной фазе. Следовательно, консервант должен быть сконцентрирован в этой фазе. Следует добавить, что консерванты более активны, если находятся в неионизированной форме.

Наилучшим консервантом является смесь метил, пропил и бутил парабенатов.

Консерванты, наиболее часто используемые в составе эмульсий, представлены в табл. 21.5.

Таблица 21.5. Консерванты, применяемые для изготовления эмульсий

Наименование	Концентрация, %
Спирт	15
Бензойная кислота, натрий бензоат (рН <4)	0,05–0,10
Бензиловый спирт (рН >5)	1–4
Хлорбутанол	0,5
Имидазолилмочевина (Imidurea)	0,05–0,5
Производные ртути	0,005
Органические	
Фенилртути нитрат	0,002–0,004
Фенилртути ацетат	0,002–0,004
Thimerosal	0,005–0,02

Окончание табл. 21.5

Наименование	Концентрация, %
Парабены*	
Метилпарабен	0,05–0,3
Пропилпарабен	0,01–0,2
Бутилпарабен	0,01–0,2
Четвертичные аммонийные соединения	
Бензалкония хлорид	0,002–0,1
Сорбиновая кислота (рН <10)	0,1–0,2

*Хлорбутанол эффективен при рН <5, не следует использовать полимерную посуду

*Часто используется в смеси. Плохо растворимы в воде. Имеют жгучий вкус. Разрушаются при рН >8. Рекомендуемый рН 4–8

Антиокислители для эмульсий

Масла и жиры подвержены окислительной порче, сопровождающейся появлением неприятного вкуса и запаха. Для снижения окислительных процессов в состав эмульсий добавляют АО. Основные представители вспомогательных веществ этого класса представлены в табл. 21.6.

Таблица 21.6. Антиокислители для эмульсий

Аскорбиновая кислота
Аскорбил пальмитат
Бутилгидрокситолуол
Бутилгидрокситолуол
4-гидрокситолуол-2, 6, -ди-трет-бутилфенол
Пропил галат
α -токоферол

Ароматизаторы для эмульсий

Выбор соответствующего ароматизатора основывается на его растворимости во внешней фазе эмульсии. Например, если используется жирорастворимый ароматизатор, то его введение в прямую эмульсию будет неэффективным. Имеется способ улучшить аромат прямых эмульсий за счет введения жирорастворимых ароматизаторов, путем их предварительного эмульгирования с соответствующим ПАВ (ГЛБ 8–12) в соотношении от 3 до 5 от массы эмульгируемого ароматизатора. Также в качестве вспомогательной жидкости рационально использовать этанол или глицерол (Глицерин*), если эфирное масло растворимо в этих веществах.

21.2.2. Инверсия фаз

Инверсия фазы может рассматриваться как процесс, улучшающий или ухудшающий качество эмульсий. Инверсия фаз происходит, когда эмульсия инвертирует из одной формы в другую, т.е. прямая в обратную и наоборот. Инверсия фазы может привести к образованию эмульсии лучшего качества. Например, при изготовлении прямой эмульсии классическим методом сначала получают обратную, а затем ее разведением — прямую.

Одновалентные катионы чаще всего способствуют образованию прямой эмульсии, а двухвалентные — обратной. Имеется технологический прием инверсии фаз, согласно которому сначала получают прямую эмульсию с использованием стеарата натрия, а затем, добавляя раствор соли кальция, образуют стеарат кальция, что приводит к образованию обратной эмульсии.

21.2.3. Стабильность эмульсий от расслаивания

Стабильность эмульсий может быть увеличена (1) уменьшением размера капель внутренней фазы, (2) выбором оптимального соотношения масла к воде и (3) увеличением вязкости системы. Поскольку отношение масла-к-воде часто определяется врачом, провизор-технолог может работать с первым и третьим упомянутыми выше пунктами, чтобы увеличить стабильность эмульсии.

Научно установлено, что эмульсии с размером капель менее 5 мкм не расслаиваются. Столь высокую степень диспергирования можно достичь с использованием миксера или ступки. Также установлено, что стабильные от расслаивания эмульсии получают при соотношении массы внутренней фазы 40–60% от общей массы эмульсии. Изменение соотношения за данные пределы существенно снижает стабильность эмульсий.

Повышение вязкости внешней фазы также способствует увеличению стабильности эмульсии. Для прямых эмульсий рекомендуется введение в состав водной фазы растворимых полимеров; для обратных — вязких масел, восков, спиртов и жирных кислот.

21.3. ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭМУЛЬСИЙ

Особенности технологии получения эмульсий

Эмульгирование требует введения энергии для превращения жидкости в капли минимального размера. Для этого используют механиче-

скую энергию перемешивания, сверхзвуковой вибрации, или тепловую. Существует два способа приготовления эмульсий: *ручной и механический*.

Наиболее часто используют перемешивание жидкостей пестиком в ступке. Большие объемы получают с помощью миксера или гомогенизатора, а также озвучивание рестрикционным ультразвуковым излучателем.

Ступка и пестик используются для получения эмульсий английским или классическим (традиционным) методом. Для лучших результатов ступка должна иметь шершавую поверхность для облегчения формирования капель мельчайших размеров.

Английский метод. Отношение масло/вода/эмульгатор часто составляет 3–4:2:1 для образования первичной эмульсии. Сначала к эмульгатору добавляют воду, а затем маленькими порциями масло. Смесь становится вязкой. Наблюдается характерное потрескивание. Затем добавляют оставшуюся воду по частям до образования готовой ЛФ.

Классический метод. Отношение масло/вода/эмульгатор для приготовления первичной эмульсии составляет 4:2:1. В данном методе ПАВ смешивают с маслом и затем порциями добавляют воду. Наблюдается характерное потрескивание. Это свидетельствует о том, что первичная эмульсия приготовлена правильно. Полученную первичную эмульсию разводят требуемым количеством воды, которую загружают по частям.

Имеется несколько разновидностей этого метода, отличающихся тем, что вместо ступки используют флакон, а перемешивание осуществляют энергичным встряхиванием. Также применяют миксер или гомогенизатор.

Наиболее качественные эмульсии получают путем озвучивания рестрикционным излучателем смеси масла, воды и ПАВ. Процесс ведут при температуре 60–70 °С, если необходимо.

Применяется также *метод продавливания эмульгируемой жидкости через иглу шприца*. Происходящий при этом отрыв капель от массива жидкости способствует получению гомогенных эмульсий.

Общие комментарии относительно технологии эмульсий:

- вязкость эмульсий увеличивается при хранении;
- чем больше масса внутренней фазы, тем больше вязкость;
- эмульсию масла-в-воде более легко готовить в оборудовании из стекла и фарфора, а эмульсию вода-в-масле более легко готовить из оборудования с водоотталкивающими свойствами (пластмасса). Это объясняется смачивающими свойствами поверхности.

Технологическая схема получения эмульсий (4 стадии)

1-я стадия — подготовительная; состоит из следующих операций:

- подготовка рабочего места;
- материалов, оборудования;
- расчеты, оформление обратной стороны ППК;
- приготовление растворов.

2-я стадия — эмульгирование; состоит из трех операций:

- получение концентрированной эмульсии (корпуса);
- получение разбавленной эмульсии;
- процеживание.

3-я стадия — фасовка и упаковка.

4-я стадия — анализ качества.

1. Стадия — подготовительная

Целью стадии является проведение необходимых расчетов, подготовка рабочего места, растворов, тары и упаковки.

Для расчетов используют следующие правила.

Правило 1

Эмульсии готовят по массе. При отсутствии обозначения масла в эмульсии используют персиковое, оливковое или подсолнечное.

Правило 2

При отсутствии указаний о концентрации для изготовления 100,0 г эмульсии берут 10,0 г масла, желатозы 5,0 г, т.е. 1/2 от массы масла.

Правило 3

Воду для образования первичной эмульсии берут в количестве, равном 1/2 от суммы массы масла и желатозы. Возможно применение других эмульгаторов (см. табл. 21.1).

Правило 4

Лекарственные вещества вводят в состав эмульсии с учетом их физико-химических свойств.

Вещества, растворимые в воде, растворяют в части воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии. Если в эмульсии выписаны вещества, растворимые в маслах (каифора, ментол, тимол, жирорастворимые витамины, гормоны за исключением фенилсалицилата), то их следует растворять в масле до изготовления первичной эмульсии, увеличивая количество стабилизатора-эмульгатора до 1/2 от массы масляного раствора.

Например, в рецепте выписано 12,0 г масла подсолнечного и 2,0 г камфоры. Количество желатозы должно быть равно $1/2$ массы масляного раствора, т.е. $7,0 \text{ г} = (2 + 12) : 2$.

Введение фенилсалицилата в эмульсию в виде мельчайшего порошка объясняется тем, что его масляный раствор труднее гидролизует в кишечнике, и связи с чем ослабляется его терапевтическое действие. Дополнительно для стабилизации фенилсалицилата, вводимого по типу суспензии, добавляют $1/2$ от его массы стабилизатора (желатозы).

Нерастворимые в воде и масле вещества, а также фенилсалицилат прибавляют в виде мельчайших порошков путем тщательного растирания с частью готовой эмульсии, причем гидрофобные вещества вводят с добавлением того же стабилизатора, используемого для приготовления эмульсии.

Пример 1

• Rp.: Emulsii ex olei 200,0

• D.S. По 1 чайной ложке 3 раза в день.

Масла персикового 20,0 г, т.е. $1/10$ от массы эмульсии.

Желатозы 10,0 г, т.е. $1/2$ от массы масла.

Воды для образования первичной эмульсии 15 мл, т.е. $1/2$ от суммы массы масла и желатозы: $(20 + 10) : 2 = 15 \text{ мл}$.

Воды для разбавления первичной эмульсии: $200 - (20 + 10 + 15) = 165 \text{ мл}$. Общая масса эмульсии 200,0 г.

В большой ступке с носиком смешивают 10,0 г желатозы с 20,0 г масла и 15 мл воды для образования первичной эмульсии. Перемешивают до характерного потрескивания или растекания капли воды по поверхности эмульсии, что свидетельствует о полном эмульгировании и получении первичной эмульсии. Затем частями при тщательном перемешивании добавляют 165 мл воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии. Пропеживают через предварительно промытый двойной слой марли в тарированный флакон для отпуска. Определяют качество. Оформляют к отпуску.

Правило 5

Если в состав эмульсии входят лекарственные вещества, не растворимые в маслах, то гидрофильные вещества измельчают с готовой эмульсией ($1/2$ от их массы), добавляя затем всю эмульсию по частям.

Пример 2

• Rp.: Emulsii ex olei Ricini 160,0

• Bismuthi subnitratii 1,0

• Sirupi simplicis 20 ml

• Olei Menthae pipertae guttas V

• M.D.S. По 1 чайной ложке 3 раза в день.

В ступку помещают 8,0 г желатозы, 12 мл воды, 16,0 г Масла касторового*, 5 капель мяты перечной масла. Эмульгируют первичную эмульсию до характерного потрескивания. Затем добавляют 124 мл воды для разбавления первичной эмульсии. В ступку помещают 1,0 г висмута субнитрата и 26,0 г сиропа сахарного. Затем добавляют эмульсию. Общая масса эмульсии $(160 + 1 + 26) = 187,0$ г.

Примечание. Расчетное количество желатозы на эмульгирование масла мяты приравнено к нулю.

Правило 6

Сиропы, настойки, жидкие экстракты добавляют к готовой эмульсии непосредственно в отпусковой флакон.

Правило 7

Эмульсии теряют устойчивость в присутствии спирта, растворов сильных электролитов. Поэтому концентрированные растворы и спирт в состав эмульсий не вводят.

2. Стадия — эмульгирование

Существует 4 способа получения эмульсий.

- Классический — растиранием

В ступке смешивают 1—2 части эмульгатора с 4 частями масла. Затем добавляют 2 части воды. Перемешивают до характерного потрескивания и образования концентрированной (корпуса) эмульсии (обычно 3—4 мин). Жирорастворимые ингредиенты растворяют в масле; водорастворимые — в воде, которую добавляют в расчетном количестве для разбавления корпуса эмульсии.

Пример 1

- Rp.: Olei Olivarum 12,5
- Gum Acacia 5,0
- Aq. pur. ad 100,0
- M.D.S. Протирать кожу лица.

В ступку помещают 12,5 г масла оливкового, добавляют 5,0 г смолы акации, растирают до однородного состояния и добавляют порциями из шпателя, содержащего 82,5 мл воды, сначала около 8 мл воды. Эмульгируют до характерного потрескивания. Добавляют оставшуюся воду. Прощеживают через марлю во флакон для отпуска.

- Английский

Соотношение масла, воды, эмульгатора (4:2:1), но технология другая. К одной части эмульгатора добавляют 2 части воды, растирают до образования раствора; затем добавляют 4 части масла. Добавляют расчетное количество воды для разведения эмульсии. Английский метод более

труден в исполнении, особенно при эмульгировании большого количества вязких масел. Преимуществом метода является получение более стабильных эмульсий.

Пример 4

- R_p: Olei Ricini 30,0
- Gum Acacia 7,5
- Aq. pur. ad 100,0
- M.D.S. Слабительное. По 30–60 мл.

К 7,5 г смолы акации добавляют около 21 мл воды из цилиндра, содержащего 62,5 мл воды, растирают до образования раствора, затем добавляют 30,0 г Масла касторового*. Эмульгируют. Добавляют остаток воды, процеживают через марлю.

• **Метод встряхивания**

Используется для эмульгирования маловязких масел.

Одну часть эмульгатора загружают во флакон для отпуска; добавляют 4 части масла, закрывают пробкой и энергично встряхивают. Затем добавляют расчетный объем воды. Этот метод используется для получения эмульсии масла оливкового с маслом лимона или линимента аммиачного, для чего навески ингредиентов (ГФ X) загружают во флакон для отпуска. Энергично встряхивают. Эмульгирование происходит за счет образования аммиачной соли стеариновой кислоты.

• **С помощью гомогенизаторов (см. рис. 21.1)**

Используется для эмульсий на основе синтетических ПАВ и вязких масел. Жирорастворимые компоненты растворяют в масле; водорастворимые — в воде.

Для снижения вязкости растворы нагревают до 70 °С. Соединяют и эмульгируют с помощью миксера или гомогенизируют продвиганием через иглу шприца.

Пример 5

- R_p: Olei Ricini 10,0
- Aq. pur. ad 100,0
- M. f. emulsium
- D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Берут крахмал в количестве 1/2 от массы масла — 5,0 г, из него готовят 10% раствор, который оказывает оптимальное эмульгирующее действие. К 50,0 г 10% раствора крахмала, нагретого до 70 °С, добавляют 10,0 г Масла касторового* и 50 мл воды — по частям; эмульгируют с помощью миксера.

3. Стадия — оформление и упаковка

В соответствии с требованиями ГФ «Лекарственные формы» эмульсии выпускаются как в многодозовой, так и в однодозовой упаковке, снабженной при необходимости приспособлением, обеспечивающим удобство применения и дозирования ЛС (см. рис. 12.2).

Маркировка эмульсий. При маркировке эмульсий дополнительно указывают: «Хранить в прохладном темном месте, не допуская замораживания», «Перед употреблением взбалтывать», «Срок годности 3 сут» (приказ МЗ РФ [751н]), если нет других указаний в частных ФС.

4. Стадия — оценка качества эмульсий

Оценка качества эмульсий проводится так же, как и всех жидких ЛФ, на основании указаний ГФ по следующим показателям: внешний вид (эмульсия должна представлять собой однородную жидкость, в которой может наблюдаться расслоение, исчезающее после взбалтывания), цвет и при необходимости — запах, pH, вязкость, размер частиц дисперсной фазы.

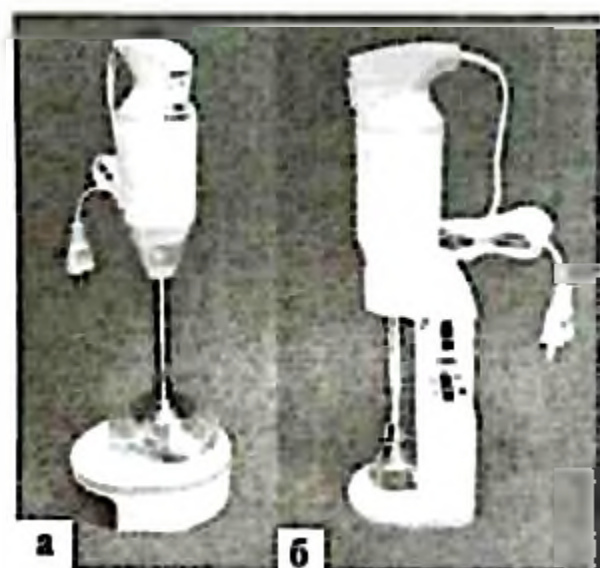


Рис. 21.2. Миксер (а) и гомогенизатор для получения эмульсий (б)

Термостойкость. Эмульсия считается устойчивой, если выдерживает температуру нагревания без расслаивания — 50 °С.

Вязкость. В эмульсиях определяют также вязкость, как правило, с помощью специальных приборов — вискозиметров и др.

Оборудование для изготовления эмульсий

В зависимости от изготавливаемого количества применяют ступки, миксеры или гомогенизаторы (рис. 21.2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эмульсии являются самыми эффективными наружными средствами, комплементарными кожному покрову человека. Приятный внешний вид, удобство применения, высокая эффективность при лечении повреждений кожи и слизистых оболочек делают эту ЛФ весьма перспективной для экстремпоральной практики. Однако неудовлетворительно малый срок годности делает эту ЛФ практически не востребуемой в экстремпоральной практике.

Контрольные вопросы

1. Каковы различия между растворами защищенных коллоидов, суспензиями и эмульсиями?

2. Каковы преимущества и недостатки растворов защищенных коллоидов, суспензий и эмульсий по сравнению с другими ЛФ?
3. Какова взаимосвязь между видами устойчивости растворов защищенных коллоидов, суспензий и эмульсий?
4. Как обосновать необходимость и целесообразность использования стабилизаторов в технологии растворов защищенных коллоидов, суспензий и эмульсий?
5. Чем объяснить большую устойчивость растворов защищенных коллоидов по сравнению с суспензиями и эмульсиями?
6. Чем объяснить различия в технологии изготовления растворов Колларгола* и Протаргола*?
7. Чем объяснить различия в технологии изготовления суспензий гидрофильных и гидрофобных веществ?
8. Чем вызвана необходимость стабилизации суспензии серы мылом медицинским?
9. В чем заключаются особенности изготовления эмульсий с концентрированными растворами?
10. Чем объяснить особенности введения фармацевтических субстанций в состав эмульсий?
11. Чем вызвана необходимость совершенствования технологии изготовления суспензий и эмульсий, методов оценки их качества?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (Лойд В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Предложите технологию изготовления эмульсий с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

— Эмульсия Масла вазелинового*

- ◊ Liquid Paraffini 500 ml
- ◊ Methyl cellulosi-20 — 20,0
- ◊ Vanillini 0,5
- ◊ Benzoic acidi solutionis 1% — 20 ml
- ◊ Saccharini patrii 0,05
- ◊ Aq. pur q.s. 1000 ml
- ◊ S.: Слабительное. При хроническом запоре, особенно во время беременности и пожилом возрасте.

- Эмульсия Масла касторового*
 - ◊ Olei Resini 16 ml
 - ◊ Camedi acacia q.s.
 - ◊ Aq. pur 80 ml
 - ◊ S.: Слабительное.
- Эмульсия из масла печени трески
 - ◊ Olei jecoris Aselli 30 ml
 - ◊ Sirupi 12 ml
 - ◊ Ferrici ammonii citratis 4,0
 - ◊ Cinnamomi aqua q.s. 90 ml
 - ◊ S.: Источник витаминов А и D детям, страдающим от рахита и недоедания.
- Эмульсии для наружного применения
 - Антисептический крем
 - ◊ Cetostearyl alcoholis 10,0
 - ◊ Paraffini soft albi 10,0
 - ◊ Paraffini liquidi 29,0
 - ◊ Purified water 50,0
 - ◊ Cetrimidi 1,0
 - ◊ Cetostearyl alcoholi 10,0
 - ◊ Vazelini 10,0
 - ◊ Olei Vazelini 29,0
 - ◊ Aq. pur. 50,0
 - ◊ S.: Антисептический крем для обработки ожогов и других повреждений кожи.
 - Крем
 - ◊ Liquid paraffini 20,0
 - ◊ Paraffini 4,5
 - ◊ Cerae Lanette 3,5
 - ◊ Glycerini 4,5
 - ◊ Aq. pur. 17,5
 - ◊ Propylparaben 0,1
 - ◊ S.: Защитное, увлажняющее кожу средство.

Тесты к главе 21

Выберите правильные ответы.

1. Камфору, ментол, тимол, жирорастворимые витамины, гормоны перед приготовлением эмульсии растворяют:
 - а) в масле;

- b) воде;
 - c) спирте;
 - d) Глицерине^а.
2. Не растворимые в воде и масле вещества прибавляют в виде мельчайших порошков путем тщательного растирания:
- a) с частью готовой эмульсии;
 - b) частью воды, взятой на изготовление эмульсии;
 - c) со спиртом;
 - d) в Глицерине^а.
3. Для изготовления рецепта: «гр.: emulsii ex oleis 200,0» воды на первичную эмульсию берут:
- a) 10 мл;
 - b) 15 мл;
 - c) 20 мл;
 - d) 30 мл.
4. Эмульсии — это ЛФ, состоящая:
- a) из диспергированной фазы в жидкой дисперсионной среде;
 - b) тонко диспергированных, несмешивающихся жидкостей;
 - c) макромолекул и макроионов, распределенных в жидкости;
 - d) мицелл в жидкой дисперсионной среде.
5. Тип эмульсии обусловлен главным образом:
- a) массой масла;
 - b) массой воды очищенной;
 - c) природой и свойствами эмульгатора;
 - d) природой вводимых фармацевтических субстанций.
6. При отсутствии указаний о концентрации в соответствии с ГФ XI для изготовления 100,0 г эмульсии берут масла, г:
- a) 1,0;
 - b) 5,0;
 - c) 10,0;
 - d) 20,0.
7. При изготовлении эмульсий главной технологической операцией является:
- a) предварительное измельчение фармацевтических субстанций;
 - b) гидрофилизация эмульгатора;
 - c) изготовление первичной эмульсии;
 - d) разбавление первичной эмульсии.

8. Растворяют в воде очищенной, предназначенной для разведения первичной эмульсии:
 - a) сульфамонетоксин;
 - b) эфирные масла;
 - c) прокаин (Новокаин[®]);
 - d) фенилсалцилат.
9. Воду для образования первичной эмульсии используют:
 - a) для растворения водорастворимых веществ;
 - b) для измельчения веществ, вводимых по типу суспензии;
 - c) для измельчения, гидрофилизации или растворения ПАВ;
 - d) для солюбилизации фармацевтических субстанций.
10. Водорастворимые вещества вводят в эмульсии, растворяя:
 - a) в воде, используемой при получении первичной эмульсии;
 - b) в воде, предназначенной для разведения первичной эмульсии;
 - c) с готовой эмульсией;
 - d) с маслом.
11. Дополнительного введения стабилизатора при изготовлении эмульсий требуют:
 - a) фенилсалцилат;
 - b) Кофенна-бензоат натрия[®];
 - c) висмута субнитрат;
 - d) магния оксид.
12. Эмульсии в аптеке изготавливают и контролируют:
 - a) по объему;
 - b) объему с учетом плотности;
 - c) массе;
 - d) массе или объему в зависимости от массы масла.
13. Эмульсии в аптеке изготавливают и контролируют по:
 - a) массе;
 - b) объему;
 - c) массе или объему в зависимости от массы масла;
 - d) массе или объему в зависимости от количества воды.
14. Эмульгаторы — это вещества:
 - a) повышающие агрегативную стабильность суспензий и эмульсий;
 - b) предохраняющие лекарственные препараты от микробного воздействия;
 - c) увеличивающие время нахождения ЛС в организме;
 - d) снижающие скорость окислительных процессов растворов лекарственных веществ.

15. При изготовлении эмульсий главной технологической операцией является:

- а) введение водорастворимых веществ;
- б) разбавление корпуса эмульсии;
- в) изготовление корпуса эмульсии;
- г) предварительное измельчение лекарственных веществ.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
а	а	б	б	а	с	с	с	а	а
11	12	13	14	15					
а	с	а	а	с					

Глава 22

СБОРЫ (*SPECIES*)

Сборы лекарственные — смеси двух и более видов ЛРС различных способов переработки, возможно, с добавлением субстанций минерального, синтетического, растительного и животного происхождения.

Сборы могут быть дозированными и недозированными и выпускаться в однодозовых или многодозовых упаковках. По дисперсологической классификации сборы относятся к свободным всесторонне-дисперсным системам, в которых дисперсионной средой является воздух и, в отличие от порошков, представляют собой конгломераты крупных частиц (грубодисперсные системы).

Сборы — старейшая и наиболее простая форма использования лекарственных растений, допускающая в домашних условиях приготовление из них различных «чаев» (настоев и отваров), полосканий, припарок, ванн. Раньше номенклатура применяемых сборов была обширной. Однако вследствие бурного роста химико-фармацевтической промышленности область применения сборов с некоторого времени стала заметно сужаться.

В производстве сборов также произошли изменения. Сборы издавна были ЛФ аптечного профиля. Теперь же они в основной массе вырабатываются на фармацевтических предприятиях. Предпосылки к этому были созданы тем, что широкий ассортимент утвержденных прописей, по существу, охватывает всю современную рецептуру сборов и вполне удовлетворяет лечащих врачей. Приготовление сборов на крупных фармацевтических производствах в значительной степени облегчило работу аптек, так как при всей, казалось бы, простоте приготовления сборов измельчение лекарственных растений является трудоемкой операцией. Кроме того, при заводском производстве имеются все возможности для дальнейшего совершенствования этой ЛФ в отношении как качества резки и однородности смешения, так и устранения основного недостатка сборов — неточности дозирования при их применении.

22.1. ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СБОРОВ

Правило 1

Экстемпоральные сборы — недозированная ЛФ. Ответственность за дозирование сбора (отмеривание ложкой) возлагается на самого пациента. Поэтому в состав сборов никогда не вводят лекарственные растения, отнесенные к спискам ПККН.

Правило 2

Части лекарственных растений вводят в сборы: в целом виде мелкие цветки и цветочные корзинки (например, ромашки, бузины, тысячелистника), а также некоторые семена и ягоды; в изрезанном или раздробленном виде — все корни и корневища, кора, травы, крупные листья и некоторые цветы (липовый цвет); в истолченном или крупноизмельченном виде — плоды, семена, а также некоторые мелкие и хрупкие листья (например, толокнянка).

Степень измельчения растительного материала зависит от вида сбора, для которого он предназначен.

Правило 3

Части растений, входящие в состав чаев или сборов, которые служат для приготовления настоев или отваров для внутреннего употребления или для полоскания горла, должны быть измельчены в соответствии с особенностями растительного сырья, а входящие в состав сборов для ванн и смягчительных сборов для припарок должны иметь кусочки размером не более 2 мм. Необходимая степень измельчения достигается с помощью ситовых механизмов. При всех степенях измельчения пыль отсеивают сквозь сито с размером отверстий 0,18 мм.

Измельчение растительных материалов производят ручным способом: в небольших мельницах или в металлических ступках.

Основная трудность в приготовлении сборов — равномерное смешение составных частей, поскольку кусочки их имеют разную величину, форму, вес и поэтому ясно выраженную склонность к расслаиванию.

Правило 4

Для однородного перемешивания компоненты сборов смешивают на большом листе глянцевой бумаги с помощью шпателя.

Для однородного смешивания сборов с эфирными маслами или лекарственными веществами необходимо введение их в виде растворов в воде или спирте с последующей сушкой. После удаления растворителя введенные вещества в виде мелких кристаллов довольно прочно удерживаются в складках листьев и цветов, между волосками, которыми часто покрыта поверхность листьев, цветов и стеблей, в трещинах кусочков корней, чем предупреждается расслоение сбора.

В тех случаях, когда измельченные части растения не могут механически удержать на своей поверхности кристаллики солей вследствие отсутствия опушения на листьях или кожистости (листья сенны и др.), то применяют способ пропитывания измельченных частей водным раствором соли с последующим высушиванием влажной массы в сушилке.

Фасовка и упаковка сборов. Сборы отпускают в картонных коробках, выложенных внутри пергаментной бумагой или в двойных бумажных пакетах 50; 100; 150 и 200 г. На этикетке указывают состав сбора и способ употребления.

Контроль качества сборов. Проводят по требованиям фармакопсии.

Хранение сборов. В сухом месте.

22.2. СОСТАВ НЕКОТОРЫХ СБОРОВ

Грудной № 1: мать-и-мачехи — 2 части, душицы — 1 часть, алтея — 2 части.

Грудной № 4: ромашки цветков — 20%, багульника болотного побегов — 20%, ноготков цветков — 20%, фиалки травы — 20%, солодки корней — 15%, мяты перечной листьев — 5%.

Слабительный № 1: крушины коры — 50,0%, крапивы листьев — 33,3%, тысячелистника травы — 16,7%.

Желудочный (вяжущий): аира — 1 часть, крушины — 2 части, солодки — 1 часть.

Седативный: мяты — 2 части, шалфея — 2 части.

Седативный № 2: пустырника травы — 40%, мяты перечной листьев и валерианы корневищ с корнями — по 15%, солодки корней — 10%, шишек хмеля — 20%.

Ветрогонный: мяты — 1 часть, полыни — 8 частей, тысячелистника — 2 части, аира — 1 часть, валерианы — 1 часть.

Аппетитный горький: мяты — 1 часть, полыни — 8 частей, тысячелистника — 2 части.

Урологический (мочегонный): толокнянки обыкновенной листьев — 40%, ноготков цветков — 20%, укропа огородного плодов — 20%, элеутерококка колючего корневищ и корней — 10%, мяты перечной листьев — 10%.

Урологический (мочегонный № 1): сенны — 3 части, василька — 1 часть.

Желчегонный: мяты — 2 части, тысячелистника — 3 части, бессмертника — 4 части, можжевельника — 4 части, солодки — 2 части.

Желчегонный № 3: ромашки цветков — 23%, мяты перечной листьев — 23%, ноготков цветков — 23%, тысячелистника травы — 23%, пижмы цветков — 8%.

Элекасол*: солодки корней — 20%, шалфея листьев — 20%, эвкалипта прутовидного листьев — 20%, ноготков цветков — 20%, череды травы — 10%, ромашки цветков — 10%.

Тесты к главе 22

Выберите правильные ответы.

1. Сборы — недозированная ЛФ. Ответственность за дозирование сбора (отмеривание ложкой) возлагается на:
 - a) врача;
 - b) провизора;
 - c) фармацевта;
 - d) самого пациента.
2. Компоненты сбора смешивают:
 - a) в глубокой емкости;
 - b) не смешивают;
 - c) на большом листе глянцевой бумаги с помощью шпателя;
 - d) в ступке.
3. Части растений, входящие в состав сборов для ванн и смягчительных сборов для припарок, должны иметь кусочки размером:
 - a) не более 2 мм;
 - b) не менее 2 мм;
 - c) не более 5 мм;
 - d) не менее 5 мм.
4. Ядовитые и сильнодействующие лекарственные растения в состав сборов:
 - a) вводят не более 5% от массы сбора;
 - b) вводят без ограничений;
 - c) вводят по предписанию врача;
 - d) никогда не вводят.

5. Соли, эфирные масла и другие лекарственные вещества в состав растительных сборов:
 - а) включают;
 - б) не включают;
 - в) включают только соли;
 - г) включают некоторые эфирные масла.
6. Основной документ, регламентирующий качество лекарственных сборов:
 - а) Федеральный закон «О реализации лекарственных средств»;
 - б) частная ФС на конкретное сырье;
 - в) ОФС «Сборы»;
 - г) ГОСТ.
7. В состав желчегонного сбора № 3 входит сырье:
 - а) пастушьей сумки;
 - б) пижмы обыкновенной;
 - в) череды трехраздельной;
 - г) багульника болотного.
8. В состав грудного сбора № 4 входит сырье:
 - а) наперстянки пурпурной;
 - б) пижмы обыкновенной;
 - в) багульника болотного;
 - г) мелиссы лекарственной.
9. В состав мочегонного сбора входит сырье:
 - а) крапивы двудомной;
 - б) толокнянки обыкновенной;
 - в) наперстянки пурпурной;
 - г) багульника болотного.
10. В состав седативного сбора входит сырье:
 - а) багульника болотного;
 - б) брусники обыкновенной;
 - в) наперстянки пурпурной;
 - г) мяты перечной.
11. В состав слабительного сбора входит сырье:
 - а) крушины ломкой;
 - б) марены красильной;
 - в) брусники обыкновенной;
 - г) багульника болотного.
12. В состав сбора Элекасол* входит сырье:
 - а) мелиссы лекарственной;

- b) толокнянки обыкновенной;
 - c) эвкалипта прутовидного;
 - d) багульника болотного.
13. В состав сбора Элекасол^а входит сырье:
- a) толокнянки обыкновенной;
 - b) шалфея лекарственного;
 - c) Melissa лекарственной;
 - d) багульника болотного.
14. В состав сбора Элекасол^а входит сырье:
- a) календулы лекарственной;
 - b) Melissa лекарственной;
 - c) рябины обыкновенной;
 - d) багульника болотного.
15. В состав сбора Элекасол^а входит сырье:
- a) ромашки аптечной;
 - b) толокнянки обыкновенной;
 - c) Melissa лекарственной;
 - d) ландыша майского.
16. В состав сбора Элекасол^а входит сырье:
- a) череды трехраздельной;
 - b) толокнянки обыкновенной;
 - c) Melissa лекарственной;
 - d) багульника болотного.
17. В состав сбора Элекасол^а входит сырье:
- a) солодки;
 - b) толокнянки обыкновенной;
 - c) Melissa лекарственной;
 - d) багульника болотного.
18. Багульник болотного побегов входит состав сбора:
- a) желчегонного № 3;
 - b) грудного № 4;
 - c) мочегонного;
 - d) слабительного.
19. Листья кассии (сенны) входят в состав сбора:
- a) грудного № 4;
 - b) витаминного;
 - c) мочегонного;
 - d) слабительного.

20. Толокнянки обыкновенной листья входят в состав сбора:

- a) слабительного;
- b) грудного № 4;
- c) мочегонного;
- d) желчегонного.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
d	c	a	d	a	c	b	c	b	d
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a	c	b	a	a	a	a	b	d	c

НАСТОИ И ОТВАРЫ (*INFUSA ET DECOCTA*)

Настои и отвары (водные извлечения) — официальные ЛФ. Приготовление их регламентируется общей статьей ГФ. Настои и отвары (ГФ XV) — жидкие ЛФ, представляющие собой водные извлечения из ЛРС, а также водные растворы сухих и жидких стандартизованных экстрактов (концентратов).

Настои и отвары находят широкое применение как индивидуальные ЛФ, а также в составе сложных жидких лекарственных препаратов. Водные извлечения могут быть как для внутреннего (микстуры), так и наружного (полоскания, примочки, промывания и др.) применения. По физико-химической природе водные извлечения представляют собой комбинированные системы с жидкой дисперсионной средой. В большинстве случаев они являются сочетанием истинных, ВМС и коллоидных растворов веществ, извлеченных из растительного сырья, иногда содержащих в небольших количествах эмульгированные и суспендированные компоненты, не растворимые в воде. Состав водных извлечений очень сложен и не всегда поддается полной качественной и количественной характеристике.

Использование водных извлечений при различных заболеваниях началось в глубокой древности. Еще Клавдий Гален (около 1800 лет назад), отвергнувший мнение Гипократа о существовании в природе ЛС в готовом виде, утверждал, что в растениях наряду с действующими веществами есть и балластные, которые могут оказывать вредное влияние на организм. Уже в те времена стремилась путем простейшей обработки растительного материала получить более удобную для применения форму. Особенно настойчиво защищал идею замены растительного материала извлечениями из них Парацельс, презрительно именовавший цельную траву «супной приправой».

В настоящее время водные извлечения практически полностью вытесняются заменой на удобные для применения в домашних условиях фильтр-пакеты.

Особенностью водных извлечений ЛРС является то, что:

- они применяются для лечения вялотекущих, хронических заболеваний и не используются для оказания первой медицинской помощи;

- часто данный вид ЛФ готовится больными на дому.

Преимуществом данных ЛФ является природный состав действующих веществ.

Недостатки водных извлечений из ЛРС:

- нестойкость при хранении, так как экстрагентом является вода, а ЛРС содержит микроорганизмы и ферменты;
- ЛФ получается нестандартной в любом случае;
- при изготовлении требуется измельчение;
- задерживается отпуск лекарства из-за продолжительного изготовления.

Правило 1

Срок годности водных извлечений — не более 2 сут, настоев алтея и других водных извлечений, содержащих полисахариды, — не более 1 сут, водных извлечений из чаги — не более 4 сут при хранении в прохладном месте.

23.1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ

Экстрагирование (экстракция) — процесс разделения смеси жидких или твердых веществ с помощью избирательных (селективных) растворителей (экстрагентов).

Физическая сущность экстракции состоит в переходе извлекаемого (экстрагируемого) вещества из одной фазы (жидкой или твердой) в фазу жидкого экстрагента при их взаимном соприкосновении.

Экстракция включает следующие основные операции:

- 1) приведение в контакт (смешение) исходной смеси веществ и экстрагента;
- 2) механическое разделение образующихся двух фаз;
- 3) удаление и регенерацию экстрагента из каждой фазы.

Применяемый экстрагент должен обладать следующими свойствами:

- селективностью;
- химической инертностью, возможно меньшей летучестью, нетоксичностью, доступностью и низкой стоимостью.

Достоинствами процесса экстракции являются:

- низкие рабочие температуры;
- рентабельность извлечения ценных компонентов;
- относительная простота аппаратуры и доступность ее.

Условно процесс собственно экстракции разбивают на 3 стадии.

1. Смачивание растительного материала и проникновение экстрагента внутрь него (эндоосмос).
2. Образование «первичного сока» — наполнение клеток экстрагентом, растворение целевых веществ.
3. Переход веществ из растительного материала в жидкую среду (массообмен).

Экстракция является массообменным процессом. Эффективность массообменных процессов определяется уравнением Фика—Шукарева:

$$dS(dt) = -D \times F \times dc(dx),$$

где $dS(dt)$ — скорость диффузионного процесса, м/с;

D — коэффициент молекулярной диффузии, м/с;

F — площадь диффузного обмена (суммарная площадь измельченного растительного сырья), м;

$dc(dx)$ — градиент концентрации (изменение концентрации вещества на расстоянии dx);

знак (–) обозначает, что диффузионный процесс направлен в сторону уменьшения концентрации.

Анализ уравнения Фика—Шукарева показывает, что эффективность извлечения действующих веществ из ЛРС прямо пропорциональна коэффициенту диффузии, разности концентраций вещества в сырье и растворе и поверхности массообмена, т.е. измельченности сырья. Профиль изменения концентраций представлен на рис. 23.1.

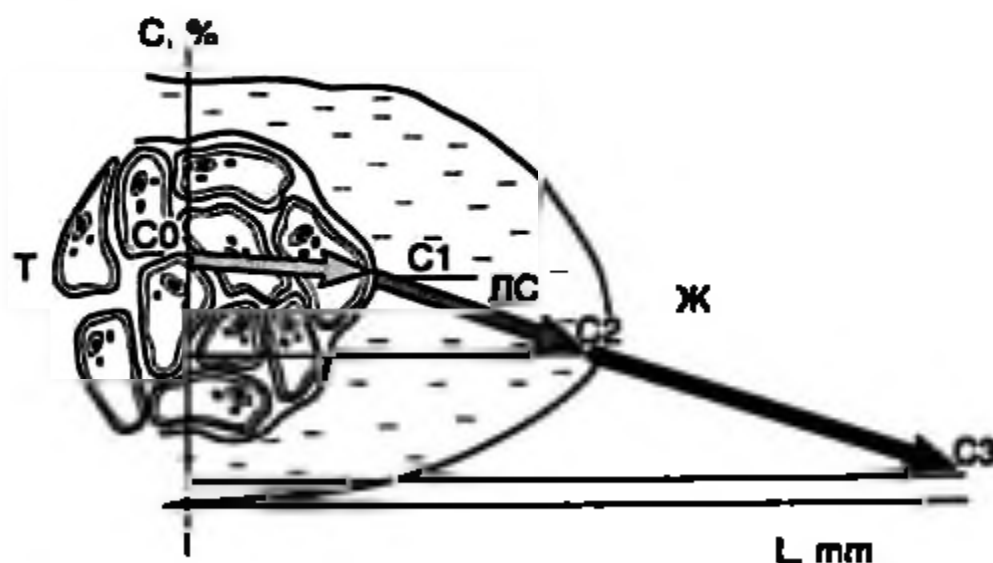


Рис. 23.1. Изменение концентрации в условиях экстракции целевых веществ из лекарственного растительного сырья. Обозначения: Т — твердая фаза; ЛС — ламинарный слой; Ж — жидкая фаза экстрагента; C_0 — концентрация целевых веществ в исходном сырье; C_1 — концентрация на границе раздела фаз; C_2 — концентрация на границе ламинарного слоя; C_3 — концентрация в объеме экстрагента

23.2. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКЦИИ И КАЧЕСТВО ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ

1. Стандартность сырья (технология сбора и сушки ЛРС).
2. Свойства растительного материала (части и органы растений, клеточная структура).
3. Свойства экстрагируемого вещества (растворимость, смачиваемость, десорбция, термостабильность).
4. Технологический процесс извлечения.

1. Стандартность сырья

Состав и концентрация водных извлечений, сила и характер их действия на организм зависят, прежде всего, от исходного сырья и, в частности, от содержания в нем действующих веществ. Количество последних в растительных материалах колеблется в зависимости от условий и места произрастания растения, времени сбора, режима сушки и других причин.

Стандартным называется сырье, соответствующее требованиям НД.

Правило 2

Для приготовления водных извлечений должно использоваться только стандартное сырье или сырье повышенной кондиции. При использовании сырья с повышенным содержанием действующих веществ его следует брать в меньшем количестве с учетом поправочного коэффициента.

Сырье с меньшим содержанием действующих веществ, чем положено по стандарту для приготовления извлечений, применять не разрешается.

Растительные материалы, поступающие на склады, должны сопровождаться аналитическим паспортом, в котором имеются данные о количестве содержащихся в данном сырье действующих веществ. Эти сведения указываются или в процентном отношении (алкалоиды), или числом биологических единиц (ЕД) на 1,0 г сырья.

Пример 1

- Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis ex 6,0 200 ml
- D.S. По столовой ложке 3 раза в день.

Согласно фармакопее стандартная трава горницвета должна содержать не менее 50 ЕД на 1,0 г сырья.

Получена трава, содержащая 70 ЕД в 1,0 г.

Следует взять травы меньше, а именно: $x = 6,0 \times 0,5 : 0,7 = 4,3$ г.

2. Степень измельчения сырья

Для различных видов сырья существует определенный оптимальный размер частиц, ниже которого измельчать материал нежелательно. По ГФ растительное сырье должно быть измельчено в соответствии с требованиями НД (см. статьи на ЛРС).

Правило 3

Травы измельчают, как правило, до частиц размером не более 7 мм; листья и цветки — до частиц размером, как правило, не более 5 мм (кожистые листья — брусника, толокнянка и др. — до частиц размером не более 3 мм). Кора, корни, корневища должны иметь размер частиц, как правило, не более 3 мм. Плоды и семена используют преимущественно целые, при необходимости измельчают до частиц размером не более 0,5 мм.

Сырье должно быть отсеяно от пыли, так как в воде балластные вещества набухают, масса будет склеиваться, обволакиваться воздухом и плохо смачиваться.

3. Соотношение сырья и экстрагента

Правило 4

В соответствии с ГФ, при отсутствии указаний в рецепте о количестве ЛРС:

- 1) *настои и отвары готовят в соотношении 1:10;*
- 2) *корней алтея — 1:20;*
- 3) *травы горюцвета, травы ландыша, побегов багульника болотного, корневищ с корнями валерианы, корней истода — 1:30;*
- 4) *слизь семян льна — 1:30.*

Извлечения из ЛРС, содержащего сильнодействующие вещества, готовят в соотношении 1:400.

Правило 5

Если в рецепте не указана концентрация, то используется стандартное соотношение и дозы не проверяют. Если в рецепте указано соотношение, то дозы для ЛРС списка Б необходимо проверить.

Пример 2

- Rr.: Decoctio corticis Quercus 210 ml
- D.S. Полоскать 2 раза в день.

Поскольку соотношение не указано, а кора дуба не является сильнодействующим ЛРС, принимают соотношение, равное 1/10, т.е. должно быть взято 21 г коры дуба.

Правило 6

Рецептом предписывается количество готового извлечения, а не воды, необходимой для его получения.

Объем воды очищенной рассчитывают по формуле:

объем извлечения + навески ЛРС × коэффициент водопоглощения.

Коэффициент водопоглощения (КВП) — количество извлечения, удерживаемое 1 г растительного сырья после его отжатия в перфорированном стакане инфундирки.

КВП для наиболее часто применяемых видов сырья представлены в табл. 23.1.

Таблица 23.1. Коэффициенты водопоглощения лекарственного растительного сырья

Наименование сырья	Коэффициент, мл/г
Кора дуба	2,0
Кора калины	2,0
Кора крушины	1,6
Корни аира	2,4
Корни истола	2,2
Корни солодки	1,7
Корневища змеишника	2,0
Корневища с корнями ватупаны	2,9
Корневища с корнями кровохлебки	1,7
Корневища лапчатки	1,4
Листья брусники	1,5
Листья крапивы	1,8
Листья мать-и-мачехи	3,0
Листья мяты	2,4
Листья подорожника	2,8
Листья сенны	1,8
Листья толокнянки	1,4
Листья шалфея	3,3
Плоды рябины	1,5
Плоды шиповника	1,1

Окончание табл. 23.1

Наименование сырья	Коэффициент, мл/г
Трава горичника	2,8
Трава кервизия	1,6
Трава ландыша	2,5
Трава подымян	2,1
Трава пустырника	2,0
Трава сушеницы	2,2
Трава янوشа ползучего	3,0
Трава череды	2,0
Цветки липы	3,4
Цветки ромашки	3,4
Шишки хмеля	3,2

Примечание. Если КВП для сырья отсутствует, рекомендуется использовать следующие значения:
 для корней и корневищ — 1,5 мл/г;
 для зоры, травы и цветков — 2,0 мл/г;
 для семян — 3,0 мл/г;
 для брикетов — 2,3 мл/г.

Пример 3

- Rp.: Infusi foliorum Menthae ex 20,0 — 200 ml
- D.S. Полоскание 3 раза в день.

Воды очищенной для настаивания следует взять: $200 + (20,0 \times 2,4) = 248$ мл (2,4 — КВП листьев мяты).

Правило 7

ГФ требует после отжатия сырья объем извлечения измерить и добавить воду до предписанного объема извлечения после фильтрования через тот же слой фильтрующего материала.

Правило 8

При изготовлении водных извлечений из растительного сырья нельзя пользоваться концентратами солей и фармацевтических субстанций из бюреточной установки.

23.3. ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СХЕМА ПОЛУЧЕНИЯ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

В фармации приняты два вида извлечений из ЛРС (схема 23.1).

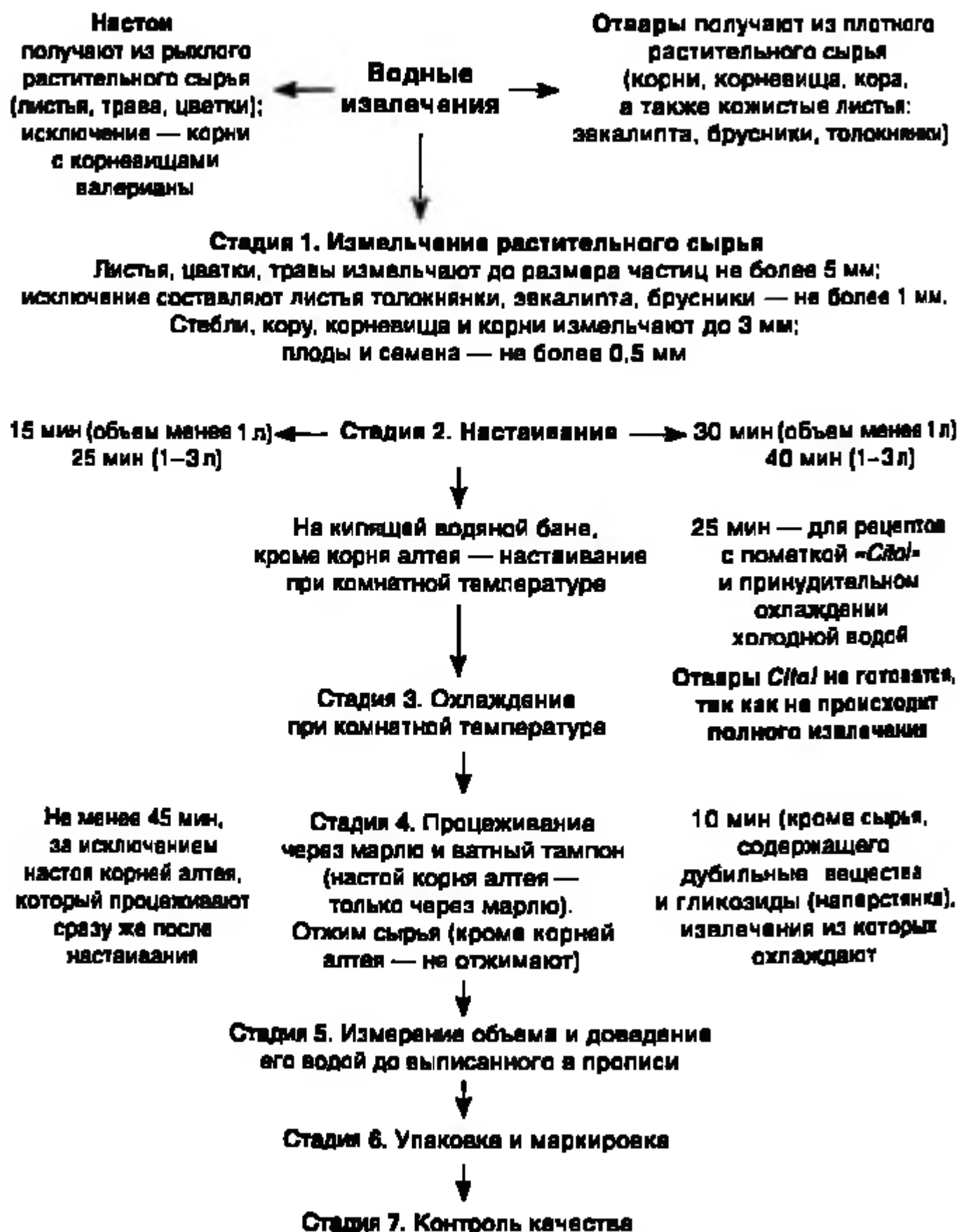


Схема 23.1. Технология водных извлечений из лекарственного растительного сырья

23.4. ЧАСТНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ

А. Сырье, содержащее алкалоиды

При изготовлении водных извлечений из ЛРС, содержащего алкалоиды, добавляют лимонную, винную или хлористоводородную кислоту (в пересчете на хлористый водород). Кислоты берут по массе столько, сколько содержится алкалоидов во взятом количестве ЛРС. Введение кислоты приводит к образованию из трудно растворимых оснований алкалоидов, хорошо растворимых солей. Режим и технология экстракции — по принятым правилам.

Исключение составляют рожки спорыньи, которые настаивают на водяной бане 30 мин, охлаждают искусственно, учитывая их термолability.

Пример 4

- R_p: Infusi herbae Thermopsidis 200 ml
- Natrii hydrocarbonatis 2,0
- Liquoris Ammonii anisati 4 ml

Трава термопсиса относится к группе сильнодействующего ЛРС, поэтому в соответствии с указанием ГФ настои готовят в концентрации 1:400, т.е. берут 0,5 г травы термопсиса. Трава термопсиса должна содержать не менее 1,5% алкалоидов. При использовании сырья с большим количеством действующих веществ (в нашем примере 1,7% алкалоидов) наценка нестандартного сырья составляет:

$$x = 0,5 \times 1,5 : 1,7 = 0,44 \text{ г.}$$

Кислота рассчитывается следующим образом:

$$1,7 — 100,0; x — 0,44; \text{отсюда } x = 0,0075 \text{ г.}$$

В 0,44 г травы термопсиса содержится 0,0075 г алкалоидов, поэтому: кислоты хлористоводородной 0,83% следует взять 0,0075 г, или 0,83 — 100 мл; 0,0075 — x.

$$x = 0,0075 \times 100 : 0,83 = 0,9 \text{ мл (18 капель).}$$

Воды для настаивания берут 200 мл (КВП не учитывают, так как травы меньше 1,0 г). В инфундирный стакан помещают 0,44 г измельченной до 5 мм травы термопсиса, добавляют 200 мл воды очищенной и 18 капель раствора кислоты хлористоводородной (1:10). Настаивают в инфундирном аппарате 15 мин и охлаждают 45 мин при периодическом помешивании. В охлажденном и процеженном настое растворяют 4,0 г

натрия гидрокарбоната. Полученный раствор вновь процеживают и доводят водой до требуемого объема. Добавляют Нашатырно-анисовые капли* в центр флакона, осторожно взбалтывают. Оформляют флакон.

Б. Сырье, содержащее дубильные вещества

К данной группе сырья относятся: кора дуба (*Cortex Quercus*), корневища лапчатки (*Rhizoma Tormentillae*), змеевика (*Bistortae*), листья толокнянки (*Folia Uvae Ursi*) и др.

Отвары из листьев толокнянки, брусники и всех видов ЛРС, содержащего дубильные вещества (кора дуба, корневища змеевика, корневища лапчатки, корневища и корни кровохлебки и др.), процеживают немедленно после снятия инфузионной с водяной бани, не допуская охлаждения при комнатной температуре, чтобы избежать осаждения дубильных веществ на ЛРС.

Листья толокнянки содержат не менее 6% арбутина, который, гидролизуясь, образует гидрохинон, обладающий антисептическими и диуретическими свойствами. Гликозидам всегда сопутствуют дубильные вещества, которые адсорбируют на своей поверхности соединения данного класса. При охлаждении в течение 10 мин вместе с дубильными веществами осаждаются и арбутин, который отцеживается вместе с листьями. Поэтому извлечения отжимают и процеживают, не охлаждая. Кроме того, сырье нельзя настаивать с использованием металлических предметов.

В. Сырье, содержащее сапонины

К данной группе относятся: корни солодки, корень сенегги, истода и др.

Особенности:

- готовят всегда отвар;
- экстрагент должен иметь щелочную реакцию, поэтому если в рецепте выписан NaHCO_3 , то он добавляется в инфузионную к сырью и экстрагенту, и с ним производится настаивание. Если в рецепте не выписан NaHCO_3 , то его добавляют в расчете 1,0 на 10,0 сырья.

Г. Сырье, содержащее антрагликозиды

К этой группе сырья относятся корни ревеня (*Radix Rhei*), кора крушины (*Cortex Frangulae*) и лист сенны (*Folium Sennae*), плоды крушины (жостер) и др. Из данного сырья всегда готовят отвары. Только в виде отвара могут быть извлечены антрагликозиды.

Отвары корня ревеня следует процеживать немедленно после снятия с водяной бани, иначе происходит уменьшение количества оксиметилаантрахинонов. В корне ревеня содержатся фармакологические

антагонисты: антрагликозиды (которые определяют послабляющее действие), танногликозиды, обуславливающие закрепляющее действие.

Исключением является отвар листьев сенны. Его полностью охлаждают, так как в вытяжку не должны перейти смолистые вещества, которые вызывают побочное действие (резн).

Д. ЛРС, содержащее слизистые вещества

Это корень алтея, семена льна.

Корень алтея (*Radix Althaeae*) содержит до 10% слизи и 38% крахмала. Необходимо получить извлечение с максимальным содержанием слизи и минимальным количеством крахмала, который в данном случае является балластным веществом.

С целью предотвращения механического перехода зерен крахмала корни алтея настаивают 30 мин при комнатной температуре при частом помешивании; после настаивания отвар сливают через слой марли, не отжимая.

Для получения требуемого объема водного извлечения следует использовать расходный коэффициент, который показывает, во сколько раз следует увеличить массу сырья и объем экстрагента, чтобы получить заданный объем извлечения необходимой концентрации. Величины расходного коэффициента приведены в ОФС «Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья».

Пример 5

Рр. Decocti radices Althaeae 100 ml

Поскольку в рецепте не указана концентрация, готовят 5% извлечение. 6,5 г измельченных корней алтея (Крах. = 1,3) заливают 130 мл холодной воды (Крах. = 1,3), настаивают при комнатной температуре в течение 30 мин. После чего жидкость сливают, не выжимая остатка, и процеживают через марлю во флакон отпуска. Таким образом, для получения 5% настоя корни алтея сырья необходимо взять воды 130 мл ($100 \times 1,3$).

Слизь семян льна. В семенах льна содержится 6% слизи и 35% жирного масла. Слизь находится в эпидерме семенной оболочки, и она извлекается очень быстро.

Жирные масла являются балластным веществом, они могут прогоркать и придавать ЛФ неприятный вкус и запах. Чтобы этого не произошло, нельзя использовать измельченные семена, чтобы не извлекались жирные масла.

Слизь готовят 1:30, если не указано иное соотношение.

При расчете воды Кр, КВП не используют, так как сырье воду не поглощает.

Слизь получают путем взбалтывания семян с горячей водой (не менее 95 °С). При этом флакон должен быть значительно большего объема, чем объем изготавливаемой ЛФ, и качественно закупорен. Чтобы вода долго не остывала, флакон заворачивают в полотенце. Взбалтывают в течение 15 мин. После взбалтывания слизь процеживают через два слоя марли во флакон для отпуска.

Е. Сырье, содержащее сердечные гликозиды

Это листья наперстянки⁹, листья ландыша, трава горицвета и др. При настаивании:

- используется стандартное сырье или делается пересчет. Активность сырья указывается в ППК;
- необходимо соблюдать режим экстракции. Если увеличить время или температуру при экстракции, то сердечные гликозиды будут разрушаться, так как они содержат в своем составе эфирную группу. Экстракцию ведут в закрытом инфундирном стакане.

Ж. Сырье, содержащее эфирные масла

Это корневища с корнями валерианы, листья мяты, шалфея, цветки ромашки и др.

Особенности:

- из этого сырья готовят только настои;
- готовят в плотно закрытой инфундирке (чтобы не улетучивались эфирные масла);
- сырье при настаивании не перемешивают;
- настой процеживают после полного охлаждения, чтобы не произошла потеря действующих веществ.

23.5. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗВЛЕЧЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСТРАКТОВ-КОНЦЕНТРАТОВ

Водные извлечения из экстрактов-концентратов готовятся значительно быстрее. Они получаются всегда одинаковые, так как экстракты-концентраты стандартизированы. При изготовлении водных извлечений из экстрактов-концентратов можно пользоваться концентрированными растворами фармацевтических субстанций. Если врач выписал водное извлечение из сырья, а в аптеке есть экстракт-концентрат данного сырья, то проще и быстрее использовать экстракт-концентрат. Однако в данном случае на обороте рецепта нужно указать, что ЛФ приготовлена из экстракта-концентрата (на латыни пишется наиме-

нование экстракта-концентрата и его количество). Это делается для того, чтобы не вводить пациента в заблуждение, так как водное извлечение из ЛРС и из экстракта-концентрата разные по цвету.

В аптеке используется два вида экстрактов-концентратов.

1. Сухие экстракты-концентраты — *Extracta sicca standardisata*. Они готовятся в заводских условиях и используются в соотношении 1:1 по отношению к ЛРС.

Например: экстракт термопсиса, травы горницета весеннего, корней алтея.

2. Жидкие экстракты-концентраты — *Extracta fluida standardisata*. Тоже готовятся в заводских условиях (экстракция слабым раствором этанола 20–40%). Готовят в соотношении 1:2, т.е. экстракта-концентрата необходимо взять в 2 раза больше, чем ЛРС по рецепту.

• Особенности приготовления водных извлечений из сухих экстрактов-концентратов

1. Экстракта-концентрата берут столько же, сколько ЛРС.
2. При расчете концентрации (%) сухих водорастворимых веществ учитывают и сухой экстракт-концентрат, так как он растворим в воде.
3. Сухие экстракты-концентраты растворяют в воде в первую очередь, независимо от списка других веществ, так как для растворения необходима стадия набухания (5–15 мин). Они образуют растворы неограниченно набухающих высокомолекулярных веществ. Исключение составляют экстракты-концентраты травы термопсиса — его без стадии набухания легко можно растворить в растворе натрия гидрокарбоната, если он выписан в рецепте.

• Особенности приготовления водных извлечений из жидких экстрактов-концентратов (1:2)

1. Их берут в 2 раза больше, чем выписано ЛРС.
2. При расчете воды необходимо вычесть объем жидкого экстракта-концентрата.
3. Жидкий экстракт-концентрат добавляют в соответствии с приказом МЗ РФ [751н], как готовое жидкое ЛС, учитывая, что он содержит 20–40% спирта.

Изготовление водных извлечений из стандартизированных экстрактов-концентратов

В аптеках широко используют жидкие экстракты валерианы, пустырника и горницета (1:2) и сухие экстракты алтея, термопсиса и горни-

цвета (1:1). Применение экстрактов намного ускоряет приготовление настоев. Кроме того, при добавлении других компонентов к настоям можно использовать бюреточную систему.

Жидкие экстракты-концентраты представляют собой спиртоводные вытяжки (этанола 20–30%) из растительного сырья, содержащие сумму действующих веществ, максимально очищенные от балластных веществ и стандартизированные химическими или биологическими методами до соотношения 1:2 от массы ЛРС. Соответственно, концентраты используют в 2 раза больше.

Пример 6

Рецепт № 095

- R_p: Infusi radleidis Althaeae ex 5.0 — 100 ml
- Nat_{ri} hydrocarbonat_{is} 2.0
- Misc. Da. Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Обратная сторона ППК

Определение общего объема V_{общ.} = 100 мл

Расчеты количества ингредиентов:

M сухого экстракта корня алтея (1:1) = 5.0

V р-ра NaHCO₃ 5% (1:20) = 2.0 × 20 = 40 мл

KУО сухого экстракта корня алтея = 0.61 мл/г

Прирост = M × КУО = 5 × 0.61 = 3.05 мл

Допустимые отклонения по пр. № 751 и: ± 3%

$$3 - 100$$

$$X - 100 \quad X = 3 \text{ мл}$$

3 мл < 3.05 мл следовательно, прирост объема учитываем

$$V_{H_2O} = 100 \text{ мл} - 40 \text{ мл} - 3.05 = 56.95 \text{ мл} \approx 57 \text{ мл}$$

$$V_{\text{общ.}} = 100 \text{ мл} \pm 3\% [97; 103]$$

1. Подготавливаем все необходимое: флакон 100 мл с крышкой, пробкой для фиссоки, воронку с кусочком ваты для процеживания, электронные весы, капсулатурку для взвешивания, цилиндр вместимостью 100 мл для отмеривания, стакан вместимостью 100 мл, стеклянную палочку для растворения, штангласы с сухим экстрактом алтея, концентрированным раствором соды (1:20), расставляем вдоль на расстоянии 20–25 см от кромки рабочего стола по правилу «рабочей руки»: флакон с воронкой, стакан с палочкой посредине, весы слева, субстанции, капсулатурка справа. Протираем ступку, пестик, весы, капсулатурку, стол марлевым тампоном, смоченным 70% спиртом. Накрываем поверхности капсулами. Пробку и горло штангласов протираем сухой ватой.
2. На обработанную платформу помещаем пергаментную капсулу, тарируем весы, берем с шпатушки штанглас с надписью *Extracitum Althaeae siccit 1:1*, отвешиваем 5.0 экстракта алтея, обрабатываем чистым сухим ватным тампоном горлышко штангласа, закрываем, ставим на место.
3. Выключаем весы, протираем платформу.

4. В плоскодонную коническую колбу (стакан) на 100 мл с помощью мерного цилиндра на 100 мл отмериваем 57 мл воды очищенной.
5. В колбу высыпаем экстракт алтея, растворяем, проверяем отсутствие нерастворившихся частиц, фильтруем через воронку с ватным тампоном в отпускной флакон на 100 мл.
6. С помощью мерного цилиндра отмериваем 40 мл раствора натрия гидрокарбоната 1:20 и переводим в отпускной флакон.
7. Перемешиваем, покачивая флакон, визуально проверяем отсутствие механических включений.
8. Предпринимаем попытку укупорить флакон.
9. Озвучиваем ППК лицевую сторону
 ППК Рецепт № 95 Дата
 Aq. pur. 57 ml
 Extracti radicis Althaeae siccum (1:1) standardisata 5,0
 Sol. Natli hydrocarbonatis (1:20) 40 ml
 100 ml № 1
 Приготовил дата подпись Проверил дата подпись.
10. После шлюдовой «Будем считать, что препарат изготовлен» убираем все использованные материалы и лоток с маркировкой «Для использованного оснащения и материалов».

Пример 7**Рецепт № 097**

- Rр.: Infusi herbae Leonuri 200 ml
- Magnesi sulfatis 5,0
- М.Д.С. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Обратная сторона ППК

Определение общего объема $V_{\text{общ.}} = 200$ мл*Расчет количества ингредиентов:*

концентрация настоя пустырника в прописи рецепта не указана, изготавливаем в соотношении 1:10, в соответствии с ГФ масса травы пустырника

$$M_{\text{пуст.}} = 200:10 = 20,0$$

$$V_{\text{экс. пуст. жид. (1:2)}} = 20,0 \times 2 = 40 \text{ мл}$$

$$V_{\text{конц. р-ра магния сульфата 20\% (1:5)}} = 5,0 \times 5 = 25 \text{ мл}$$

$$V_{H_2O} = 200 \text{ мл} - (40 \text{ мл} + 25 \text{ мл}) = 135 \text{ мл}$$

Расчет допустимых отклонений по пр. № 751п: $200 \text{ мл} \pm 2\% [196; 204]$

1. Подготавливаем все необходимое: флакон 200 мл с крышкой, пробкой для фасовки, воронку, цилиндры вместимостью 250 и 50 мл для отмеривания, штангласы с жидким экстрактом пустырника, концентрированным раствором магния сульфата (1:5), расставляем вдоль на расстоянии 20–25 см от кромки рабочего стола по правилу «рабочей руки»: флакон с воронкой, пробкой, крышкой посередине, субстанции справа, цилиндры слева. Протираем стол марлевым тампоном, смоченным 70% спиртом. Накрываем поверхности цилиндров и воронки капсулами. Пробку и горло штангласов протираем сухой ватой.
2. В отпускной флакон на 200 мл последовательно с помощью мерных цилиндров на 250 и 50 мл отмериваем:
 - а) 135 мл воды очищенной;

- б) 25 мл раствора магния сульфата 1:5;
- с) 40 мл жидкого экстракта пустырника 1:2.
- 3. Перемешиваем.
- 4. Визуально проверяем отсутствие механических включений.
- 5. Предпринимаем попытку укупорить флакон.
- 6. Озвучиваем ППК лицевую сторону
 ППК Рецепт № 97 Дата
 Aq. pur. 135 ml
 Extract herbae Leonuri fluidi (1:2) standardisata 40 ml
 Sol. Magnesium sulfatis (1:5) 25 ml
 200 ml № 1
 Приготовил дата подпись Проверил дата подпись
- 7. После вволной «Будем считать, что препарат изготовлен» убираем все использованные материалы в лоток с маркировкой «Для использованного оснащения и материалов».

Пример 8**Рецепт № 104**

- Rp.: Infusio herbae Leonuri 180 ml
- Metamizoli natri (Analgin) 1,0
- M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Обратная сторона ППК

Vобш. = 180 мл

Расчеты количества ингредиентов:

концентрация настоев пустырника в прописи рецепта не указана, изготавливаем в соотношении (1:10), в соответствии с ГФ масса травы пустырника

$$M \text{ травы пустырника} = 180:10 = 18,0$$

$$V \text{ экс. пуст. жид. (1:2)} = 18,0 \times 2 = 36 \text{ мл}$$

$$M \text{ анильгина} = 1,0$$

$$\text{Прирост} = M \times \text{КУО} = 1 \times 0,68 = 0,68 \text{ мл}$$

$$\text{Допустимые отклонения по пр. № 751н: } \pm 2\% = 3,6 \text{ мл}$$

3,6 мл > 0,68 мл, следовательно, прирост объема не учитываем

$$V_{H_2O} = 180 \text{ мл} - 36 \text{ мл} = 144 \text{ мл}$$

$$V_{\text{обш.}} = 180 \text{ мл} \pm 2\% [176,4; 183,6]$$

1. Подготавливаем все необходимое: флакон 200 мл с крышкой, пробкой для фасовки, воронку с кусочком ваты, цилиндры вместимостью 250 и 50 мл для отмеривания, штангласы с анильгином и жидким экстрактом пустырника (1:2), расставляем вдоль на расстоянии 20–25 см от кромки рабочего стола по правилу «рабочей руки»: флакон с воронкой, пробкой, крышкой посередине, субстанции справа, цилиндры слева. Протираем стол марлевым тампоном, смоченным 70% спиртом. Накрываем поверхности цилиндров и воронки капсулами. Пробку и горло штангласов протираем сухой ватой.
2. На обработанную платформу помещаем пергаментную капсулу, тарируем вес, берем с вертушки штанглас с надписью Metamizolum natri, отвешиваем 1,0 анильгина, обрабатываем чистым сухим ватным тампоном горлышко штангласа, закрываем, ставим на место.

3. Выключаем весы, протираем платформу.
4. В плоскодонную коническую колбу (стакан) на 200 мл с помощью черного цилиндра на 250 мл отмериваем 144 мл воды очищенной.
5. В воду высыпаем анализит, растворяем, проверяем отсутствие нерастворившихся частиц, фильтруем через воронку с ватным тампоном в отпускной флакон на 200 мл.
6. С помощью мерного цилиндра отмериваем 36 мл жидкого экстракта пустырника 1:2 и переливаем в отпускной флакон.
7. Перемешиваем, покачивая флакон, визуально проверяем отсутствие посторонних механических включений.
8. Предпринимаем попытку укузурить флакон.
9. После вливания – Будем считать, что препарат изготовлен – отлучиваем паспорт письменного контроля, лицевая сторона
П П К № Рецепт № 104 Дата
Ап. рут. 144 ml
Metamizoli natrui (Analgin) 1,0
Extr. Infusae herbae Leonuri fluidi (1:2) 36 ml
180 ml № 1
Приготовил дата подпись Проверил дата подпись
10. Убираем все использованные материалы и лоток с маркировкой «Для использования в оснащении и материалов».

23.6. ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ

В фармации применяют инфундирный аппарат. Инфундирный аппарат АИ-3 (рис. 23.2) предназначен для приготовления настоев и отваров из ЛРС. Состоит из водяной или паровой бани с фарфоровыми или металлическими закрывающимися сосудами (инфундирными стаканами) и механизма для отжима сырья.

23.7. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СЛОЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ВОДНЫЕ ИЗВЛЕЧЕНИЯ

Правило 9

Лекарственные вещества должны вводиться в готовые процеженные и охлажденные извлечения. Полученные растворы должны быть еще раз процежены.

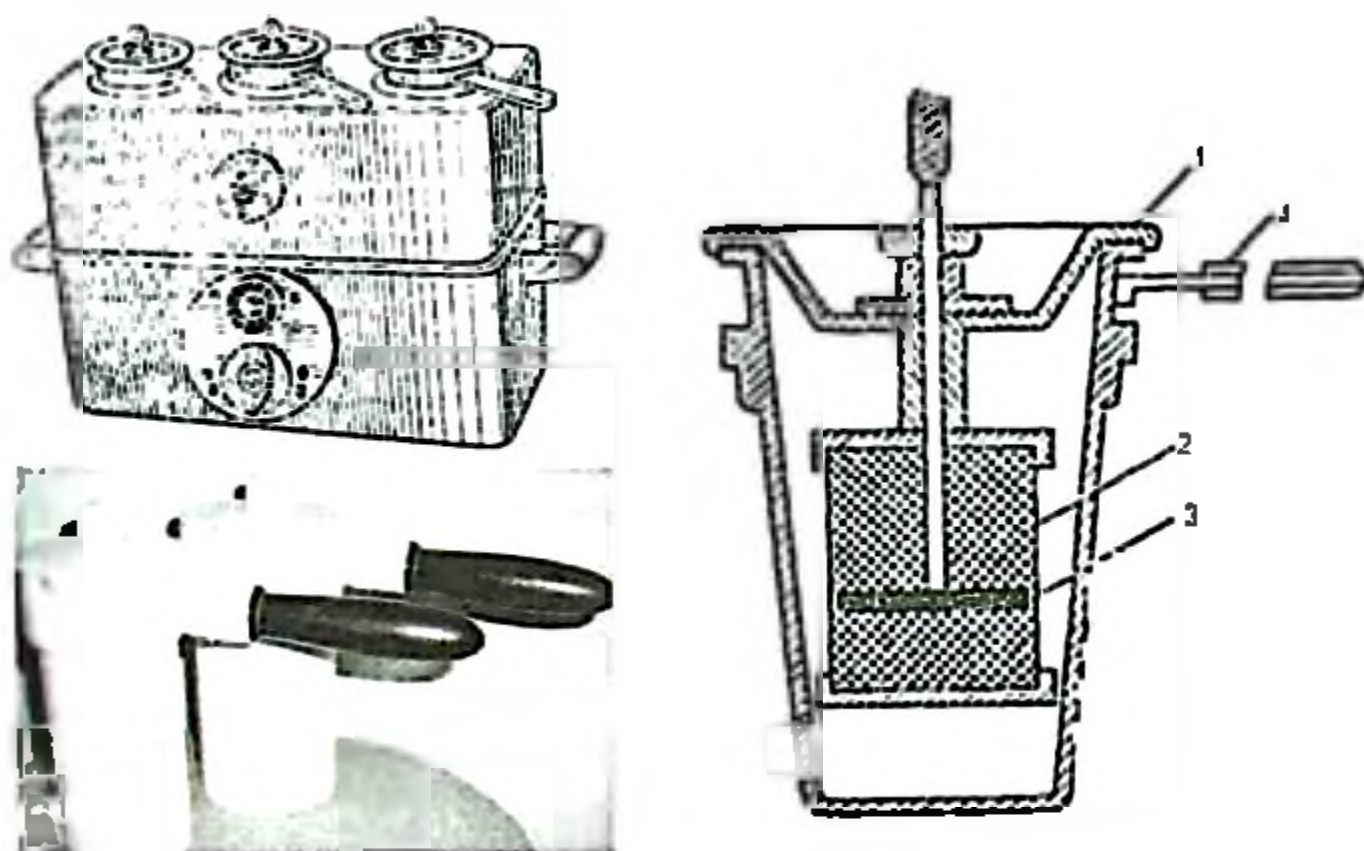


Рис. 23.2. Инфузионный аппарат АИ-3. Инфузионный стакан: 1 — крышка; 2 — стакан из нержавеющей сетки; 3 — поршень для отжима; 4 — ручка

В случае непосредственного смешивания концентрированных растворов солей с концентратами настоев возможно выпадение осадков или образование муты.

Правило 10

Изготовление многокомпонентных водных извлечений из сырья, содержащего одну и ту же группу биологических активных веществ, независимо от гистологической структуры готовят одновременно в соответствии с приказом Минздрава России № 751н.

Пример 9

Микстура Кватера

- Rр.: Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae ex 10,0
- Infusi foliorum Menthae ex 4,0 — 200 ml
- Coffein-natrii benzoatis 0,4
- Natrii bromidi 3,0
- Magnesium sulfatis 0,8
- M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Извлечения из корневищ и корней валерианы (КВП = 2,9) и листьев мяты (КВП = 2,4) готовят одновременно, так как требуется одинаковый режим экстракции. Воды в данном случае берут:

$$200 + (10,0 \times 2,9) + (4,0 \times 2,4) = 238,6 \text{ мл.}$$

После доведения смеси до заданного объема (200 мл) растворяют выписанные ингредиенты, и настой процеживают во флакон.

Пример 10

Рецепт № 113

• Rр.: *Infusi rhizomatae cum radicibus Valerianae ex 3,0 — 100 ml*

• *Kali bromidi 3,0*

• *Coffeini-natri benzoatis 0,4*

• M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Обратная сторона ППК

Уобш. = 100 мл

Расчеты количества ингредиентов:

У жидкого экстракта — концентрата валерианы (1:2) $3,0 \times 2 = 6 \text{ мл}$

У конц. раствора калия бромида 20% (1:5) $3,0 \times 5 = 15 \text{ мл}$

У конц. раствора кофеина натрия бензоата 20% (1:5) $0,4 \times 5 = 2 \text{ мл}$

$V_{H_2O} = 100 \text{ мл} - (6 \text{ мл} + 15 \text{ мл} + 2 \text{ мл}) = 77 \text{ мл}$

Расчет допустимых отклонений по пр. № 751и: $100 \text{ мл} \pm 3\%$ [97; 103]

1. Подготавливаем все необходимое: флакон оранжевого стекла 100 мл с крышкой, пробкой для флаконки, воронку с кусочком ваты, цилиндры вместимостью 100, 25 и 10 мл для отмеривания, штатгласы с жидким экстрактом валерианы (1:2), концентрированными (1:5) растворами калия бромида, кофеина натрия бензоата расставляем вдоль на расстоянии 20–25 см от кромки рабочего стола по правилу «рабочей руки»: флакон с воронкой, пробкой, крышкой посредине, субстанции справа, цилиндры слева. Протираем стол марлевым тампоном, смоченным 70% спиртом. Накрываем поверхности цилиндров и воронки капсулами. Пробку и горло штатгласов протираем сухой ватой.
2. В отпущенный флакон на 100 мл последовательно отмериваем с помощью мерного цилиндра на 100 мл 77 мл воды очищенной, с помощью мерного цилиндра на 10 мл 2 мл раствора кофеина бензоата натрия, затем 15 мл раствора калия бромида, затем 6 мл жидкого экстракта валерианы 1:2.
3. Перемешиваем, покачивая флакон.
4. Визуально проверяем отсутствие механических включений.
5. Предпринимаем попытку закупорить флакон.
6. После полной «Будем считать, что препарат изготовлен» озвучиваем паспорт письменного контроля, лицевая сторона
ППК № рецепт № 113, дата
Aq. pur. 77 ml
Sol. Coffeini-natri benzoatis (1:5) 2 ml
Sol. Kali bromidi (1:5) 15 ml
Extr. rhizomatae cum radicibus Valerianae (1:2) fluidi 6 ml
100 ml № 1
7. Убираем все использованные материалы в лоток с маркировкой «Для использования и материалов».

23.8. ОФОРМЛЕНИЕ И УПАКОВКА

Извлечения упаковывают аналогично жидким ЛФ в тару, обеспечивающую сохранность качества препарата в течение срока годности. Наиболее удобной является упаковка во флаконы из оранжевого стекла соответствующей вместимости.

Маркировка извлечений. При маркировке дополнительно указывают: «Хранить в прохладном темном месте, не допуская замораживания», «Перед употреблением взбалтывать». «Срок годности водных извлечений — не более 2 сут, настоев алтея и других водных извлечений, содержащих полисахариды. — не более 1 сут, водных извлечений из чаги — не более 4 сут».

Контроль качества

Контроль качества водных извлечений проводят в соответствии с требованиями ГФ приказа Минздрава России № 751 н.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на прекрасные органолептические характеристики, относительно эффективность и высокую безопасность, настои и отвары являются устаревшей ЛФ. Изготовленные в аптеке препараты имеют неудовлетворительно малый срок годности. Промышленность выпускает множество фитопрепаратов в виде сборов, чаев для изготовления настоев в домашних условиях. Поэтому данные ЛФ постепенно утрачивают свое место в экстенпоральной практике.

Контрольные вопросы

1. Каковы основные требования, предъявляемые к водным извлечениям?
2. Какими способами обозначается концентрация ЛРС?
3. Как характеризуется ГФ XI настои и отвары?
4. Какие приемы ускоряют экстракцию фармацевтических веществ?
5. Какое оборудование используется?
6. Как приготовить раствор из водных извлечений?
7. Что такое КВП, и как он используется в приготовлении водных извлечений?

Ситуационные задачи

1. Предложите конспект диалога фармацевта с посетителем аптеки о преимуществах и недостатках фитопрепаратов.
2. Предложите технологические способы увеличения стабильности настоев и отваров.
3. Докажите покупателю, что настой, изготовленный в аптеке, лучше, чем заваривание того же пакетика из фиточая в домашних условиях.
4. Обсудите с посетителем аптеки различные способы заваривания настоя из фитопрепаратов промышленной расфасовки.

Контрольные задачи

Предложите технологию и заполните ППК на прописи из сборника часто повторяющихся прописей РФ (СССР 223).

1. Настой валерианы корневищ с корнями
◊ Rp.: Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae 10,0 — 200 ml
◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Действие и показания: оказывает седативное действие, усиливает действие снотворных, обладает спазмолитическими свойствами.

Применяют при нервном возбуждении, бессоннице, неврозах сердечно-сосудистой системы, при спазмах желудочно-кишечного тракта и т.п.

2. Настой травы горницвета 3%; 4%; 5%
◊ Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis 6,0 (8,0; 10,0) — 200 ml
◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3—4 раза в день.

Действие и показания: как кардиотоническое средство. Оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему и понижает возбудимость двигательных центров.

Применяют при хронической недостаточности кровообращения, неврозах сердца, неврастении.

3. Настой валерианы корневищ с корнями с натрия бромидом
◊ Rp.: Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae 10,0 — 200 ml
◊ Natrii bromidi 4,0
◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Действие и показания: оказывает седативное действие, усиливает действие снотворных, обладает спазмолитическим действием.

Применяют при нервном возбуждении, бессоннице, неврозах сердечно-сосудистой системы, при спазмах желудочно-кишечного тракта и т.п.

4. Настой пустырника травы с натрия бромидом
◊ Rp.: Inf. Herbae Leonuri 10,0—200,0 (12,0—200) ml
◊ Natrii bromidi 4,0 (3,0)

- ◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день. Принимать 3–4 нед; для детей — дозировка в 2 раза меньше.

Действие и показания: в качестве успокаивающего средства при повышенной нервной возбудимости, сердечно-сосудистых неврозах.

5. Настой алтея корней

- ◊ Rp.: Inf. Rad. Althaeae 6,0 — 200 ml

- ◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3–4 раза в день после еды.

Действие и показания: применяют в качестве отхаркивающего средства при заболеваниях дыхательных путей.

6. Настой термопсиса ланцетного травы

- ◊ Rp.: Inf. Thermopsidis 0,6 — 200 ml

- ◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3–4 раза в день.

Действие и показания: применяют в качестве отхаркивающего средства при заболеваниях дыхательных путей.

7. Настой термопсиса ланцетного травы с натрия гидрокарбонатом, натрия бензоатом и Напатырно-анисовыми каплями*

- ◊ Rp.: Inf. Thermopsidis 0,6 — 200 ml

- ◊ Natrii hydrocarbonatis

- ◊ Natrii benzoatis ana 4,0

- ◊ Liq. Ammonii anisati 4 ml

- ◊ Sirupi Glycyrrhizae 10,0 ml

- ◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Действие и показания: оказывает отхаркивающее и противовоспалительное действие.

Применяют при заболеваниях дыхательных путей.

8. Отвар брусники листьев 10%; 20%

- ◊ Rp.: Dec. fol. Vaccinii vitis-idaeae 10% (20%) — 200 ml

- ◊ M.D.S. По 1 чайной ложке 3 раза в день.

Действие и показания: как мочегонное средство.

9. Отвар толокнянки обыкновенной листьев 10%; 20%

- ◊ Rp.: Dec. fol. Uvae ursi 10% (20%) — 200 ml

- ◊ M.D.S. По 1 чайной ложке 3 раза в день.

Действие и показания: как мочегонное средство.

10. Микстура Бехтерева

- ◊ Rp.: Codeini 0,12

- ◊ Inf. herb. Adonisidis 6,0 — 200 ml

- ◊ Natrii bromidi 6,0

- ◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Действие и показания: оказывает седативное и снотворное действие.

11. Микстура с экстрактом алтея корней, Эуфиллином^{*}, сахарным сиропом и спиртом

◊ Rp.: Extr. Rad. Althaeae 4,0

◊ Euphyllini 5,0

◊ Sirupi simplicis 30,0

◊ Spiritus aethylici 95% 50,0

◊ Aq. ad 400 ml

◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Действие и показания: оказывает отхаркивающее, противовоспалительное и спазмолитическое действие.

Применяют при заболеваниях дыхательных путей.

12. Микстура Петерса

◊ Rp.: Natrii salicylatis 3,0

◊ Natrii hydrocarbonatis 6,0

◊ Aq. Menthae 30 ml

◊ Aq. pur. ad 100 ml

◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Действие и показания: противовоспалительное, анальгезирующее, успокаивающее средство.

13. Микстура Дригина

◊ Rp.: Inf. rhiz. cum rad. Valerianae 6,0 — 200 ml

◊ Codeini 0,12

◊ Natrii bromidi 6,0

◊ Chlorali hydrati 4,0

◊ Tinct. Valerianae 4 ml

◊ M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Действие и показания: успокаивающее средство.

Тесты к главе 23

Выберите все правильные ответы.

1. Режим экстракции при изготовлении настоев:

а) настаивание 10 мин, охлаждение 30 мин;

б) настаивание 30 мин, охлаждение 10 мин;

в) настаивание 45 мин, охлаждение 15 мин;

г) настаивание 15 мин, охлаждение 45 мин.

2. Время нагревания настоев с пометкой «Cito» при искусственном охлаждении:

а) 10 мин;

б) 15 мин;

- с) 25 мин;
 - д) 30 мин.
3. При изготовлении полных извлечений из нестандартного растительного сырья с более высокой активностью:
- а) навеску сырья увеличивают;
 - б) навеску сырья уменьшают;
 - с) навеску сырья берут в соответствии с рецептурной прописью;
 - д) сырье не используют.
4. Для изготовления 150 мл настоя травы пустырника (КВП = 2 мл/г) следует взять воды очищенной _____ мл:
- а) 150;
 - б) 160;
 - с) 170;
 - д) 180.
5. При изготовлении полных извлечений из нестандартного растительного сырья с более низкой активностью:
- а) сырье не используют;
 - б) навеску сырья уменьшают;
 - с) навеску сырья берут в соответствии с рецептурной прописью;
 - д) навеску сырья увеличивают.
6. Особенность фильтрования отвара из коры дуба:
- а) сырье перед фильтрованием не отжимают;
 - б) фильтруют после экстракции на водяной бане;
 - с) фильтруют после полного освобождения от смолистых веществ;
 - д) фильтруют после охлаждения в течение 10 мин.
7. С целью увеличения выхода алкалоидов при экстракции:
- а) вводят солюбилизатор;
 - б) экстрагент подщелачивают;
 - с) производят насыщение углекислотой;
 - д) экстрагент подкисляют.
8. В аптеку поступил рецепт, содержащий пропись травы горницвета весеннего без указания его концентрации. Вы изготовите настой в соотношении:
- а) 1:10;
 - б) 1:20;
 - с) 1:30;
 - д) 1:400.
9. Полнота экстракции будет выше, если добавить натрия гидрокарбонат при получении водного извлечения из сырья, содержащего:

- a) полисахариды слизистой природы;
 - b) дубильные вещества;
 - c) сапонины;
 - d) алкалоиды.
10. Для изготовления 180 мл настоя травы пустырника с использованием экстракта-концентрата жидкого (1:2) следует взять воды очищенной _____ мл:
- a) 144;
 - b) 180;
 - c) 162;
 - d) 168.
11. Общим для водных извлечений из корневищ с корнями валерианы, травы горичвета, корней истода является:
- a) изготовление в соотношении 1:30;
 - b) изготовление отвара;
 - c) обязательный учет валора сырья;
 - d) изготовление настоя.
12. Определяя объем воды очищенной, удерживаемый 1.0 г ЛРС после отжатия его в перфорированном стакане инфундирки, рассчитывают:
- a) обратный заместительный коэффициент;
 - b) расходный коэффициент;
 - c) КУО;
 - d) КВП.
13. Особенностью технологии изготовления водных извлечений, содержащих дубильные вещества, является:
- a) экстракция до полного охлаждения после экстракции на водяной бане;
 - b) добавление кислоты хлористоводородной для обеспечения полноты экстракции;
 - c) фильтрование без отжатия;
 - d) отжатие и фильтрование без предварительного охлаждения.
14. Режим экстракции при изготовлении водного извлечения цветков ромашки:
- a) нагревание на водяной бане 30 мин, охлаждение 10 мин;
 - b) нагревание на водяной бане 15 мин, охлаждение искусственное;
 - c) нагревание на водяной бане 15 мин, охлаждение не менее 45 мин;
 - d) режим холодного настаивания и фильтрование без отжимания.

15. Изготавливают отвар, если в прописи рецепта выписано водное извлечение:
- а) листьев толокнянки;
 - б) листьев мяты;
 - с) корневищ с корнями валерианы;
 - д) травы горьцвета.
16. При изготовлении настоя травы термопсиса из 0,5–200 мл нестандартного сырья, содержащего 1,8% алкалоидов (при стандарте 1,5%), необходимо взять (г):
- а) 0,42;
 - б) 0,25;
 - с) 0,60;
 - д) 1,0.
17. Без охлаждения после настаивания на кипящей водяной бане изготавливают водные извлечения из ЛРС:
- а) листьев сенны;
 - б) листьев толокнянки;
 - с) корней алтея;
 - д) корневищ с корнями валерианы.
18. Срок хранения водных извлечений из корней алтея составляет:
- а) 1 сут;
 - б) 2 сут;
 - с) 3 сут.
19. Срок годности водных извлечений составляет не более:
- а) 2 сут;
 - б) 12 ч;
 - с) 5 сут;
 - д) 10 сут.
20. При отсутствии указания о количестве ЛРС извлечение из корней валерианы готовится в соотношении:
- а) 1:10;
 - б) 1:20;
 - с) 1:30;
 - д) 1:400.
21. При изготовлении многокомпонентных водных извлечений из ЛРС, требующего одинакового режима экстракции, в:
- а) одном инфундирном стакане без учета гистологической структуры ЛРС;
 - б) разных инфундирных стаканах без учета гистологической структуры ЛРС;

- с) одном инфундирном стакане с учетом гистологической структуры ЛРС;
 - д) разных инфундирных стаканах с учетом гистологической структуры.
22. Режим экстракции при изготовлении настоев из ЛРС с пометкой «Cito» следующий:
- а) настаивание на водяной бане в течение 15 мин и охлаждение при комнатной температуре в течение 30 мин;
 - б) настаивание на водяной бане в течение 25 мин с искусственным охлаждением;
 - с) настаивание на водяной бане в течение 30 мин и охлаждение при комнатной температуре в течение 15 мин;
 - д) настои и отвары «Cito» не готовят.
23. При расчете массы корней алтея лекарственного и объема воды очищенной с целью последующего изготовления настоя используют коэффициент:
- а) замещения;
 - б) водопоглощения;
 - с) увеличения объема;
 - д) расходный.
24. Согласно требованиям ГФ-13 и приказ Минздрава России № 751н от 26.10.2015 г. на флакон с настоем или отваром, помимо этикетки, должна быть наклеена предупредительная надпись:
- а) «Хранить в сухом и защищенном от света месте»;
 - б) «Хранить в сухом и прохладном месте»;
 - с) «Перед употреблением взбалтывать»;
 - д) «Беречь от детей».
25. Для подкисления экстрагента при изготовлении водных извлечений из ЛРС, содержащего алкалоиды, используют _____ кислоту:
- а) хлористоводородную;
 - б) серную;
 - с) уксусную;
 - д) хлорную.
26. ЛС, которым можно заменить ЛРС при изготовлении водных извлечений:
- а) ароматные воды;
 - б) настойки;

- c) сухой или жидкий экстракт стандартизированный;
 - d) сухие и густые экстракты.
27. Без охлаждения после настаивания на водяной бане процеживают отвар:
- a) листья сенны;
 - b) корневиш с корнями синюхи;
 - c) корневиш с корнями кровохлебки;
 - d) травы ландыша.
28. При изготовлении водных извлечений из нестандартного растительного сырья с более низким содержанием биологически-активных веществ:
- a) навеску сырья увеличивают;
 - b) навеску сырья уменьшают;
 - c) сырье не используют;
 - d) проводят стандартизацию сырья в аптеке.
29. Отвары из листьев сенны процеживают:
- a) без охлаждения;
 - b) после полного охлаждения;
 - c) после охлаждения в течение 45 мин;
 - d) после искусственного охлаждения.
30. Особенностью технологии водных извлечений, содержащих дубильные вещества, является:
- a) процеживание и отжим сырья без предварительного охлаждения до комнатной температуры;
 - b) добавление в экстрагент натрия гидрокарбоната;
 - c) добавление кислоты хлороводородной для обеспечения полноты экстракции;
 - d) процеживание без отжима сырья.
31. При изготовлении жидкой ЛФ, содержащей настой пустырника травы, натрия бромид, барбитал натрия и Ландыша настойку*, барбитал натрия добавляют:
- a) после растворения в настое натрия бромида;
 - b) после предварительного растворения в Ландыша настойке*;
 - c) к изготовленному настою в первую очередь;
 - d) в последнюю очередь.
32. Полнота извлечения биологически-активных веществ будет выше, если добавить натрия гидрокарбонат при изготовлении водного извлечения из сырья, содержащего:

- а) сапонины;
 - б) алкалоиды;
 - с) дубильные вещества;
 - д) полисахариды слизистой природы.
33. Настаивание при комнатной температуре в течение 30 мин, процеживание без отжима растительного сырья соответствуют технологии водного извлечения из:
- а) корней истода;
 - б) плодов фенхеля;
 - с) корней алтея;
 - д) корневищ лапчатки.
34. Количество воды очищенной (мл) для получения 100 мл настоя листьев мяты (КВП = 2,4 мл/г):
- а) 76;
 - б) 100;
 - с) 124;
 - д) 148.
35. При изготовлении водных извлечений из ЛРС:
- а) не допускается замена ЛРС экстрактом для приготовления водного извлечения;
 - б) использовать концентрированные растворы ЛС допускается;
 - с) допускается замена ЛРС настойками;
 - д) использовать концентрированные растворы ЛС не допускается.
36. В аптеке из Красавки экстракта густого* готовят его раствор по рецепту:
- а) 100 частей экстракта, 60 частей воды, 10 частей этанола, 30 частей Глицерина*;
 - б) 100 частей экстракта, 40 частей воды, 20 частей этанола, 20 частей Глицерина*;
 - с) 100 частей экстракта, 60 частей воды, 25 частей этанола, 15 частей Глицерина*;
 - д) 100 частей экстракта, 40 частей воды, 30 частей этанола, 30 частей Глицерина*.
37. Для изготовления 200 мл настоя корней алтея ($K_{\text{взв}} = 1,3$) необходимо взять сырья и воды очищенной соответственно:
- а) 13,0 г и 260 мл;
 - б) 12,0 г и 224 мл;
 - с) 10,0 г и 200 мл;
 - д) 5,0 г и 250 мл.

38. Из корней и корневищ валерианы изготавливают:
- a) отвар;
 - b) настой;
 - c) настойку;
 - d) «холодный» настой.
39. Настой травы пустырника при отсутствии указания в рецепте изготавливают в соотношении:
- a) 1:5;
 - b) 1:10;
 - c) 1:30;
 - d) 1:400.
40. При изготовлении настоев концентрированные растворы используют, если:
- a) рецепт выписан с надписью «Cito!»;
 - b) настой готовят из ЛРС;
 - c) настой готовят из экстракта-концентрата;
 - d) используемое ЛРС не содержит слизи.
41. Правило получения водных извлечений из ЛРС, содержащего дубильные вещества, следующее:
- a) готовят настой;
 - b) извлечение фильтруют после полного охлаждения;
 - c) используют только металлический инфундирный стакан;
 - d) извлечение фильтруют горячим.
42. Если нет указаний в рецепте, настой корней алтея готовят в соотношении:
- a) 1:10;
 - b) 1:20;
 - c) 1:30;
 - d) 1:400.
43. При изготовлении микстуры нельзя использовать концентраты лекарственных веществ, если:
- a) растворителем является ароматная вода;
 - b) микстура предназначена ребенку до 1 года;
 - c) это суспензия, получаемая конденсационным методом;
 - d) в состав входит извлечение, получаемое из экстракта-концентрата.
44. При изготовлении настоя травы термопсиса в воду для экстрагирования добавляют:

- a) натрия гидрокарбонат;
 - b) раствор натрия гидроксида;
 - c) раствор кислоты хлористоводородной;
 - d) натрия хлорид.
45. По физико-химической природе настои и отвары представляют собой:
- a) комбинированные дисперсные системы;
 - b) растворы ВМС;
 - c) коллоидные растворы;
 - d) истинные растворы.
46. Если не указано в рецепте, настой травы термопсиса готовят в соотношении:
- a) 1:400;
 - b) 1:20;
 - c) 1:100;
 - d) 1:10.
47. При изготовлении водного извлечения из ЛРС, содержащего сапонины, в воду для экстрагирования по указанию в рецепте добавляют:
- a) раствор натрия гидроксида;
 - b) лимонную кислоту;
 - c) раствор кислоты хлористоводородной;
 - d) натрия гидрокарбонат.
48. Отвар объемом 200 мл настаивают:
- a) 60 мин на кипящей водяной бане;
 - b) 45 мин на кипящей водяной бане и 15 мин при комнатной температуре;
 - c) 15 мин на кипящей водяной бане и 45 мин при комнатной температуре;
 - d) 30 мин на кипящей водяной бане и 10 мин при комнатной температуре.
49. ЛРС при изготовлении настоя объемом 150 мл экстрагируют:
- a) 45 мин на кипящей водяной бане и 15 мин при комнатной температуре;
 - b) 15 мин на кипящей водяной бане и 45 мин при комнатной температуре;
 - c) 30 мин на кипящей водяной бане и 10 мин при комнатной температуре;
 - d) 60 мин на кипящей водяной бане.

50. КВП ЛРС показывает:

- а) на сколько миллилитров следует уменьшить объем воды для экстрагирования;
- б) во сколько раз следует увеличить объем воды для экстрагирования;
- с) объем воды, удерживаемый 1 г ЛРС после отжатия;
- д) на сколько миллилитров следует увеличить объем воды для экстрагирования.

51. Особенность технологии извлечений из растительного сырья, содержащего сапонины, следующая:

- а) готовят настой;
- б) не используют металлические инфундирки;
- с) в воду для экстрагирования добавляют натрия гидрокарбонат, если он прописан;
- д) при комнатной температуре настаивают до полного охлаждения.

52. При отсутствии указания концентрации водные вытяжки в соотношении 1:10 готовят из:

- а) корня алтея;
- б) корневищ с корнями валерианы;
- с) травы термопсиса;
- д) листьев толокнянки.

53. При изготовлении водных извлечений из листьев сенны используют режимы настаивания и охлаждения:

- а) 15 мин настаивать; 45 мин охлаждать;
- б) 30 мин настаивать; охлаждать полностью;
- с) 30 мин настаивать; 10 мин охлаждать;
- д) 30 мин настаивать; не охлаждать.

54. При изготовлении водных извлечений из цветков ромашки используют режимы настаивания и охлаждения:

- а) 15 мин настаивать; 45 мин охлаждать;
- б) 30 мин настаивать; 10 мин охлаждать;
- с) 30 мин настаивать; охлаждать полностью;
- д) 30 мин настаивать; не охлаждать.

55. Настаивают при комнатной температуре в течение 30 мин ЛРС:

- а) кору калины;
- б) листья мать-и-мачехи;
- с) корни солодки;
- д) корень алтея.

56. Отвары изготавливаются при наличии в прописи водных извлечений:
- а) корней истода;
 - б) корневищ с корнями валерианы;
 - с) листьев мяты;
 - д) цветков ландыша.
57. Выбор режима экстракции при изготовлении водного извлечения обусловлен, как правило:
- а) отсутствием балластных веществ;
 - б) измельченностью сырья;
 - с) физико-химической природой действующих веществ;
 - д) стандартностью сырья.
58. Настой травы горичвета весеннего, если концентрация не указана, изготавливают в соотношении:
- а) 1:30;
 - б) 1:100;
 - с) 1:20;
 - д) 1:10.
59. Концентрированные растворы могут быть использованы, если:
- а) дисперсионной средой является ароматная вода;
 - б) изготавливается эмульсия;
 - с) в состав микстуры входят лекарственные сиропы;
 - д) микстура включает водное извлечение, получаемое из ЛРС.
60. Срок годности ЛФ экстенпорального изготовления — водного извлечения составляет не более _____ сут:
- а) 2;
 - б) 10;
 - с) 3;
 - д) 30.
61. Настой корня алтея при отсутствии указаний в рецепте о концентрации готовят в соотношении:
- а) 1:5;
 - б) 1:30;
 - с) 1:20;
 - д) 1:400.
62. Соотношение между сырьем и экстрагентом 1:10:
- а) трава термопсиса;
 - б) корневища с корнями валерианы;

- с) лист наперстянки[®];
 d) трава пустырника.
63. При изготовлении настоя из семян льна:
 а) взбалтывают с водой в течение 15 мин при температуре около 95 °С;
 б) предварительно измельчают семена;
 с) не процеживают;
 d) отжимают.
64. Режим экстракции для приготовления отвара листа брусники включает:
 а) нагревание 15 мин, охлаждение не менее 45 мин;
 б) нагревание 30 мин, охлаждение 10 мин;
 с) настаивание 30 мин при комнатной температуре;
 d) нагревание 30 мин, фильтрование без охлаждения.
65. Режим экстракции для приготовления настоя листа мяты включает:
 а) нагревание 15 мин, охлаждение не менее 45 мин;
 б) нагревание 30 мин, охлаждение 10 мин;
 с) настаивание 30 мин при комнатной температуре;
 d) нагревание 30 мин, фильтрование без охлаждения.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
d	c	b	d	a	b	d	d	c	a
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a	d	d	c	a	a	b	a	a	c
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
a	b	d	c	a	c	c	c	b	a
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
c	a	c	c	d	a	b	b	c	d
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
c	a	c	a	a	d	f	b	c	c
51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
d	b	a	d	a	c	a	c	a	c
61	62	63	64	65					
d	a	a	a	a					

Глава 24

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И СПОСОБЫ ЕЕ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ

24.1. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ ЯВЛЕНИЯМИ

К этой группе несовместимостей относятся случаи, когда количество растворителя, указанное в рецепте, недостаточно для растворения выписанных вместе с ним фармацевтических субстанций. Кроме того, ухудшение условий растворимости фармацевтических субстанций может происходить при несмешиваемости ингредиентов, адсорбции веществ выпадающими осадками и смене растворителя или под влиянием сильных электролитов или спирта.

Для преодоления несовместимости рекомендуется или сменить растворитель, или увеличить его количество (объем), согласовав соответствующее изменение с врачом.

Частные случаи физико-химической несовместимости

А. Нерастворимость ингредиентов

Чаще всего наблюдаются случаи, когда в прописи превышен предел растворимости лекарственного вещества или же неправильно подобран растворитель. Эти случаи правильнее было бы относить не к несовместимости, а просто к ошибочно выписанным рецептам.

Например, врач выписал 10% раствор натрия гидрокарбоната, а растворимость препарата в воде 1:12, т.е. 10 г препарата для своего растворения требуют 120 г воды, а не 100 как указано в прописи.

Пример 1

- Rр.: Mentholi 0,1
- Glycerini 10,0
- Капли для носа.

Ментол растворяется в Глицерине* 1:500, в рецепте же соотношение 1:100.

Пример 2

- Rр.: Phenoli 1,0
- Ol. Vaselini 21,0
- Ушные капли.

Фенол кристаллический растворяется в парафине жидком не более чем 1%, в прописи *Масла вазелинового** мало. Отпустить капли нельзя, так как фенол в виде кристаллов может вызвать сильные ожоги барабанной перепонки. Врачу следует выписать в качестве растворителя жирное масло или Глицерин*.

Пример 3

- Rр.: Phenoli 0,5
- Ol. Helianthi 10,0
- Капли.

Фенол не растворяется в жирных маслах и углеводородных продуктах. В прописи № 3 наиболее целесообразно заменить подсолнечное масло Глицерином*, в котором фенол хорошо растворим.

Пример 4

- Rр.: Tinct. Valerianae 10 ml
- Cordiamini 5 ml
- Camphorae 1,0
- Капли.

Камфора не растворяется в настойке и никетамиде (Кордиамин*).

Б. Несмешиваемость ингредиентов

Ряд веществ нельзя сочетать друг с другом, так как они не образуют однородные системы.

Например, Масло касторовое* не смешивается с углеводородами: вазелином, парафином, нефтепродуктами. Нафталанская нефть и леготь не смешиваются с водой и спиртом. Глицерол (Глицерин*) не смешивается с жирными маслами.

В. Коагуляция коллоидных растворов и растворов ВМС

Коагуляция — слипание частиц в дисперсных системах с образованием более или менее крупных агрегатов. Различают две стадии коагуляции:

- 1) скрытая — потеря системой агрегативной устойчивости и слипание частиц;
- 2) явная — агрегаты частиц выпадают в осадок или всплывают.

Коагуляция может происходить самопроизвольно (старение), но чаще всего она вызывается внешними факторами.

Коллоидные растворы представляют собой системы, чувствительные к введению электролитов, веществ, отнимающих воду, и к резкой смене рН среды.

Растворы электролитов и спирта разрушают защищенные коллоиды (растворы Протаргола*, Колларгола*, Ихтиола* и др.).

Пример 5

- Rp.: Protargoli 0,2
- Sol. Zincī sulfatis 1% — 10 ml
- Глазные капли.

Происходят коагуляция Протаргола^а и выпадение осадка за счет взаимодействия цинка сульфата с белковой частью Протаргола^а. Глазные капли с осадками не могут быть отпущены.

При введении препаратов серебра, железа, ртути, меди, свинца, цинка, кальция в растворы Ихтиола^а происходит обменная реакция, приводящая к образованию осадка нерастворимых солей сульфохтиоловой кислоты и к выделению тиофенов в виде маслянистой массы.

Пример 6

- Rp.: Ichthyoli 10,0
- Zincī oxydi aa 4,0
- Glycerini 10,0
- Для компрессов.

Пример 7

- Rp.: Sol. Ichthyoli 10% — 100 ml
- Sol. Plumbi acetatis 10 ml
- Aq. pur. 180 ml
- Для спринцеваний.

Выделяется нерастворимый осадок свинцовых солей сульфохтиоловых кислот. Прописи нерациональны, так как теряется терапевтическая ценность лекарства.

Частичная коагуляция наблюдается при добавлении к растворам слизей, камедей, белковых веществ, крахмальному клейстеру большого количества электролитов или крепкого спирта, а особенно при добавлении их одновременно.

Электролиты необходимо вводить осторожно и обязательно в виде растворов. Спиртовые жидкости вводятся в последнюю очередь, исходя из факта осаждения солей и разрушения коллоидных растворов.

Разрушение системы может произойти при сливании двух коллоидных растворов, частицы которых имеют различный заряд, например раствора ихтаммола (Ихтиол^а) и жидкости Бурова. Происходят нейтрализация коллоидных частиц и слипание их в крупные агрегаты.

Г. Адсорбционные явления в ЛФ

Адсорбция — концентрирование вещества из окружающей среды на поверхности твердого тела (адсорбента).

Адсорбция может быть:

- физической;
- химической (хемосорбция).

При физической адсорбции молекулы адсорбирующегося вещества сохраняют свою индивидуальность, при хемосорбции они образуют поверхностное химическое соединение с адсорбентом.

Осадки, выделяющиеся из микстуры, сорбируют растворенные вещества, что приводит к утрате качества. Это особенно опасно, когда в состав лекарства входят вещества списков А и Б.

Пример 8

- Rр.: Infusi rhizomatis cum radicibus Valerianae 10,0 — 200 ml
- Calcii chloridi 10,0
- Codeini 0,2
- Микстура.

Выпадает осадок вследствие взаимодействия кальция хлорида с органическими кислотами, содержащимися в валерианы корневищах с корнями, кроме того, имеет место коагуляция экстрактивных веществ сильным электролитом. Осадок сам по себе индифферентный, может адсорбировать кодеин. В результате его концентрация в растворе уменьшается.

24.2. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЫЗВАННАЯ ХИМИЧЕСКИМИ ЯВЛЕНИЯМИ

Все химические реакции могут происходить с видимыми проявлениями или без таковых.

По визуальным признакам все случаи химических несовместимостей можно разделить на 4 группы:

- А. Образование осадков.
- Б. Изменение цвета лекарства.
- В. Изменение запаха и выделение газов.
- Г. Изменения, протекающие без видимых внешних проявлений.

А. Образование осадков

А1. Образование осадков под действием оснований

Алкалоиды и слабые основания в виде солей сильных кислот при добавлении щелочи или веществ щелочной природы выпадают в осадок в виде оснований. Исключение представляют алкалоиды пуриновой группы, которые устойчивы в щелочной среде, но выпадают в осадок в кислой и слабощелочной среде, например термопсин и кодеин.

Особенно чувствительны к щелочной среде соли папаверина, наркотина, стрихнина, апоморфина^а, скополамина, атропина, гоматропина^а, лобелина, физостигмина. Апоморфин^а легко разлагается под действием щелочных агентов (даже следов щелочи) с изменением окраски лекарства.

Пример 9

- R_p: Sol. Glucosi 10% — 200 ml
- Papaverini hydrochloridi 0,3
- Natrii hydrocarbonatis 6,0
- Микстура.

В осадке образуется основание папаверина.

Пример 10

- R_p: Sol. Hexamethylentetramini 2% — 200 ml
- Codeini phosphatis 0,21
- Opioroni 0,12
- Papaverini hydrochloridi 0,5
- Tinct. Valerianae 6 ml
- Aq. pur. 200 ml
- Микстура.

Вследствие основного характера Гексаметиленetetрамина* могут выделяться в осадок основания папаверина и наркотика.

Пример 11

- R_p: Inf. herbae Adonidis vernalis 6,0 — 180 ml
- Aethylmorphini hydrochloridi 0,25
- Papaverini hydrochloridi 0,4
- Euphyllini 0,5
- Микстура.

В щелочной среде, создаваемой Эуфиллином*, выделяются основания этилморфина и папаверина.

Эуфиллин* следует отпускать отдельно.

Кодеин является сильным основанием.

Кодеин нельзя сочетать с алкалоидами — более слабыми основаниями, например дионинном*, папаверином, бендазолом (Дибазол*), тримеперидином (Промедол*), дифентизрамином (Димедрол*), прокаинном (Новокаин*), тетракаином (Дикаин*) и другими, так как могут выделяться в осадок их плохо растворимые основания, особенно при малом объеме лекарств (капли).

Пример 12

- R_p: Sol. Natrii bromidi 3,0 — 200 ml
- Codeini 0,2
- Dimedroli 0,2
- Микстура.

Кодеин как более сильное основание вытесняет основание Димедрола*. Возможно также выпадение плохо растворимой бромисто-водородной соли Димедрола*, растворимость которой ухудшается в присутствии натрия бромида.

Пример 13

- Rp.: Sol. Sulfacili-Natri 30% — 10 ml
- Dicaini 0,1
- Глазные капли.

В щелочной среде, создаваемой Сульфацил-натрием^{*}, выделяется основание тетракаина (Дикаин^{*}).

Глазные капли нельзя отпускать с осадком, кроме того, осадок ядовит.

Сочетание ягодных сиропов с веществами, имеющими щелочную реакцию, например Нашатырно-анисовые капли^{*} или натрия гидрокарбонат, приводит к образованию осадка и изменению цвета раствора. Замена ягодных сиропов на сахарные устраняет данную несовместимость.

A2. Образование осадков под действием кислот

При смешивании растворов или солей, или слабых кислот (бензойной, салициловой, пара-аминосалициловой) с более сильными кислотами (хлористоводородной, аскорбиновой и др.), более сильные выделяют слабые в осадок.

Пример 14

- Rp.: Ac. hydrochlorici 4 ml
- Natri benzoatis 5,0
- Aq. pur. 200 ml
- Микстура.

Выделяется трудно растворимая бензойная кислота (растворимость в воде 1:400). Бензойная кислота раздражает слизистые оболочки, лекарство не может быть отпущено.

A3. Выпадение осадков за счет образования малорастворимых соединений

Малорастворимые соли с алкалоидами и азотистыми основаниями образуют сульфаты, бензоаты, салицилаты, сульфоихтиоловые кислоты (из Ихтиола^{*}), танаты (из настоев дубильных веществ), глицирризиновая кислота (из настоя солодки корней).

Малорастворимые соли образуют алкалоиды и азотистые основания с йодом в растворе калия йодида, натрия, калия и аммония бромидов, калия йодида и сочетания калия йодида с ртути дийодидом. Бромистоводородные и йодистоводородные соли многих алкалоидов и азотистых оснований малорастворимы в воде.

Сердечные гликозиды образуют осадки при сочетании их в одной ЛФ с тяжелыми металлами, дубильными веществами, солями алкалоидов и галогенами.

Осадки образуются при сочетании в одной ЛФ веществ кислого и щелочного характера.

Щелочными свойствами обладают вещества с $pK_a > 7,0$: сульфацил-натрий^{*}; Кофен-бензоат натрия^{*}; метенамин (Гексаметиленetetрамин^{*}); теофиллин; барбитал натрия, Грудной эликсир^{*}, натрия гидрокарбонат, раствор аммиака, барбитураты (кабарбамил^{*}, мединал^{*}, этаминал-натрий^{*}, тиопентал натрия, гексенал^{*}), сульфаниламиды (сульфатназол, Этазол-натрий^{*}), соли бензилпенициллина (натриевая и калиевая), растворы солей кальция (глюконат, глицерофосфат).

Кислотными свойствами обладают: ацетилсалициловая кислота, Дротаверина гидрохлорид^{*}, Папаверина гидрохлорид^{*} и другие соли сильных кислот и слабых оснований ($pK_a < 7$). Нейтрализация натриевых солей производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов может осуществляться органическими кислотами. Выделяются осадки небольшие белые кристаллические, которые хорошо равномерно распределяются при взбалтывании.

Пример 15

- Rp.: Sol. Natrii bromidi 3% — 100 ml
- Ac. ascorbinici 1,0
- Medinal 2,0
- Tinct. Valerianae 10 мл
- Микстура.

Под влиянием аскорбиновой кислоты выделяется барбитал, растворимость которого в воде 1:170. Осадок ядовит. Образование плохо растворимого барбитала возможно даже в присутствии очень слабых кислот. Так, возможно образование осадка барбитала в присутствии органических кислот, содержащихся в настоях из корня валерианы или пустырника травы.

Эуфиллин^{*} представляет собою двойную соль теофиллина с этилендиамином, легко растворим в воде (1:5) с образованием раствора щелочной реакции за счет гидролиза этилендиамина. При действии кислот образуется осадок теофиллина, растворимость которого в воде 1:127.

При сочетании с кислотами или кислыми агентами солей сульфаниламидов: сульфацила (Сульфацил-натрий^{*}), сульфатидола (Этазол-натрий^{*}), растворимого сульфатназола — выделяются осадки соответствующих кислотных форм сульфаниламидов.

Пример 16

- Rp.: Sol. Sulfacili-Natrii 20% — 10 ml
- Ac. ascorbinici 0,1
- Глазные капли.

Глазные капли не могут быть отпущены с осадком.

А4. Образование осадков соединений щелочноземельных и тяжелых металлов

Осадки в жидких ЛФ образуют соединения серебра, свинца, ртути, цинка и алюминия. Соединения тяжелых металлов могут образовывать осадки с алкалоидами и азотистыми основаниями, дубильными веществами, солями щелочных и щелочноземельных металлов, ихтаммолем (Ихтиол*), красителями, ферментами, соединениями галогенов, сердечными гликозидами, натриевыми солями производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидными препаратами.

Катионы кальция, магния могут взаимодействовать с натрия гидрокарбонатом и другими соединениями щелочных металлов, а также с бензоатами и салицилатами, с солями алкалоидов с выделением осадков.

При взаимодействии кальция хлорида с Грудным эликсиром* в осадок выделяется кальциевая соль глицирризиновой кислоты.

Тетрациклины образуют нерастворимые или трудно растворимые комплексы с катионами многовалентных металлов, борной кислотой, фосфорной кислотой и ее солями, солями оксикарбоновых кислот и др.

Б. Изменение цвета ЛФ

Чаще всего происходит в результате процессов окисления-восстановления, реже — в результате образования окрашенных продуктов. Процессы окисления-восстановления происходят в ЛФ, содержащих следующие компоненты: калия перманганат, хлорамин Б, резорцинот (Резорцин*) и другие фенолы, растворы эpineфрина (особенно в щелочной среде), аскорбиновую кислоту, натрия нитрит, водорода пероксид.

В. Изменение запаха ЛФ и выделение газов

Наблюдается выделение газов в случаях сочетания с различными компонентами натрия нитрита, солей аммония, карбонатов и гидрокарбонатов, водорода пероксида. Изменение запаха наблюдается при разрушении хлоралгидрата, метенамина (Гексаметилентетрамин*) и подобных им веществ. Наиболее часто наблюдается выделение окислов азота из натрия нитрита под влиянием кислот, причем натрия нитрит настолько нестойкая соль, что разрушается даже веществами, имеющими слабокислую реакцию, например солями алкалоидов.

Под влиянием сильных щелочей из солей аммония может выделяться аммиак; из метенамина в кислой среде выделяется формальдегид; из хлоралгидрата — хлороформ.

Г. Изменения, протекающие без видимых внешних проявлений

Из препаратов антибиотиков чаще всего несовместимые сочетания образуют пенициллиновые антибиотики, которые реагируют с другими лекарственными веществами. Наибольшая устойчивость бензилпенициллина (пенициллин) достигается при pH 7,0. В жидких ЛФ и мазях пенициллин не следует сочетать с глицеролом (Глицерин*), нафталеном, Резорцином*, Цинка оксидом*, витаминами группы В, эфедрином, эпинефрином (Адреналин*), йодом и йодидами.

Водные растворы стрептомицина наиболее стойкие при pH 3–7, а в щелочной среде легко инактивируются. Тетрациклины в основном стабильны и в кислой, и в нейтральной среде; легко разрушаются в щелочной; окситетрациклин разрушается также и в кислой среде. Терапевтическое действие при этом значительно снижается. Антибиотики группы тетрациклина образуют несовместимые сочетания с кислотами: аскорбиновой и никотиновой, сульфацил-натрием*, натрия тетраборатом, танином, кальция хлоридом, эфедрином, тиамин бромидом* и цинка сульфатом. Хлорамфеникол (Левомицетин*) хорошо растворим в полярных органических растворителях, ограниченно растворим (0,44%) в воде и неполярных растворителях. Нейтральные и слабокислые водные растворы весьма устойчивы. Левомицетин* легко инактивируется при pH больше 9,5; легко окисляется. В щелочной среде расщепляется на дихлоруксусную кислоту и практически неактивное основание хлоромицетина.

Сердечные гликозиды гидролизуются под влиянием натриевых солей производных барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов.

В ЛФ, содержащих ферменты, несовместимые сочетания с другими лекарственными веществами образуют в основном пепсин и панкреатин.

Для жирорастворимых витаминов нужно учитывать их легкую окисляемость кислородом воздуха.

Продукты окисления ретинола (Ретинола ацетата*), токоферола и полиненасыщенных жирных кислот физиологически не активны; продукты окисления эргокальциферола токсичны; активность витамина К при окислении не меняется.

Витамины В₁ (Тиамина хлорид* и бромид) в щелочных и нейтральных растворах легко разрушается. Он инактивируется под влиянием окислителей и восстановителей, особенно в щелочной среде.

Рибофлавин в нейтральной среде является слабым окислителем и сильным восстановителем. На свету, особенно в щелочной среде, разлагается.

Цианокобаламин (В₁₂) необратимо адсорбируется тальком. Несовместим с токоферолом ацетатом, кислотами аскорбиновой, фолиевой и никотиновой, окислителями и восстановителями.

24.3. ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ

Провизор должен не только выявлять и регистрировать несовместимость, но по возможности предотвращать ее.

Проблема предотвращения фармацевтической несовместимости является частью общей проблемы стабилизации лекарственных препаратов. Она решается с помощью использования современных технологических методов, приемов и вспомогательных веществ и учетом биофармацевтических факторов.

Выбор способа определяется физической и химической причинами несовместимости, видом ЛФ, наличием вспомогательных веществ и другими факторами. Непременным условием реализации возможности предотвращения несовместимости является обеспечение ожидаемого терапевтического эффекта препарата.

1. Использование технологических приемов без изменения состава прописи

Этот способ сводится к оптимизации последовательности растворения (смешивания) ингредиентов сложного препарата.

Определенная последовательность растворения компонентов рекомендуется при изготовлении микстур, в состав которых входят соли алкалоидов или синтетических азотистых оснований (соли слабых оснований и сильных кислот) в сочетании с веществами со щелочной реакцией среды. В некоторых случаях удается избежать выпадения в осадок оснований алкалоидов, если другие компоненты прибавлять в виде растворов в порядке возрастания значений их рН.

Раздельное растворение фармацевтических субстанций в части растворителя, раздельное смешение их с частью основы или другими ком-

понентами препарата и последующее объединение частей применяются для предотвращения несовместимости в порошках, жидких препаратах для внутреннего и наружного применения, мазях, суппозиториях, растворах для инъекций, глазных каплях и других ЛФ.

Использование технологических приемов без изменения состава прописи не требует согласования с врачом.

2. Введение в пропись лекарственного препарата вспомогательных веществ или изменение состава прописи

Большую часть случаев несовместимости предотвращают путем применения различных вспомогательных веществ в качестве растворителей, стабилизаторов эмульсий, солюбилизаторов, антиоксидантов, веществ, регулирующих значение pH, поглотителей влаги, загущающих веществ, матовых основ и т.д.

Введение в пропись вспомогательных веществ должно быть согласовано с врачом.

3. Замена некоторых фармацевтических субстанций

В литературе имеются рекомендации по преодолению несовместимости путем замены следующих веществ: калия бромид заменяют натрия бромидом, кодеин — Кодеина фосфатом* (1,0–1,33 г); Кодеина фосфат* — кодеином (1,0–0,75 г); Кофеин-бензоат натрия* — кофеином (1,0–0,4 г); натрия тетраборат — борной кислотой (1,0–0,65 г); фенол жидкий — фенолом кристаллическим, Эуфиллин* — теофиллином (1,0–0,8 г).

Замена веществ должна быть согласована с врачом.

4. Замена ЛФ

Этот способ при условии терапевтической эквивалентности заменяемых форм весьма эффективен. Имеются примеры преодоления несовместимости путем замены микстур порошками, каплей — микстурами, порошков — микстурами и т.д.

Изменение ЛФ должно быть согласовано с врачом.

5. Выделение одного из компонентов препарата, который отпускают отдельно

Способ применяется довольно часто для преодоления несовместимости в жидких препаратах, порошках и других ЛФ. При реализации этого способа возникают некоторые трудности, так как наркотические и вещества списка А запрещается отпускать вне состава изготовленного препарата.

О выделении одного из компонентов препарата врач должен быть поставлен в известность.

Контрольные вопросы

1. Что такое несовместимость ЛС?
2. Какие имеются юридические аспекты проблемы фармацевтической несовместимости?
3. Какими явлениями обусловлена физико-химическая несовместимость?
4. Какими химическими явлениями вызвана несовместимость ЛС?
5. Опишите методы предотвращения фармацевтической несовместимости.

Тесты к главе 24

Выберите все правильные ответы.

1. Неверное действие провизора при обнаружении несовместимого сочетания ЛС:
 - а) рецепт возвращается больному;
 - б) рецепт погашается штампом «Недействителен»;
 - в) регистрируется в специальном журнале;
 - г) рецепт остается в аптеке.
2. Внешним проявлением химической несовместимости ингредиентов лекарственного препарата является:
 - а) расслоение эмульсии;
 - б) изменение цвета;
 - в) несмешиваемость ингредиентов;
 - г) образование эвтектики.
3. Внешним проявлением физико-химической несовместимости ингредиентов лекарственного препарата является:
 - а) выделение газа;
 - б) изменение цвета;
 - в) увлажнение порошковой массы;
 - г) образование осадка.
4. В жидких ЛФ вещества фенольные гидроксилы несовместимы с:
 - а) натрия хлоридом;
 - б) кислотой хлористоводородной;
 - в) калия бромидом;
 - г) натрия гидрокарбонатом.
5. Для предотвращения несовместимости фармацевт может самостоятельно:
 - а) заменить ЛФ;
 - б) самостоятельно не разрешается;

- с) выделить из смеси несовместимое с другими сильнодействующее вещество;
 - д) использовать особые технологические приемы.
6. К группе физико-химических несовместимостей следует отнести сочетание ингредиентов, при котором имеет место:
- а) антагонизм антимикробных средств;
 - б) гидролиз сердечных гликозидов;
 - с) коагуляция в коллоидных растворах;
 - д) окисление Адреналина гидрохлорида*.
7. При проведении фармацевтической экспертизы прописей рецепта перед изготовлением лекарственных препаратов технолог отметит, что к несовместимым сочетаниям в одной ЛФ относятся:
- а) эмульсия масляная и ментол;
 - б) Колларгол*, цинка сульфат и вода;
 - с) цинка сульфат, салицила ацетат и вода;
 - д) Анальгин*, натрия бромид и вода.
8. Коллоидные растворы несовместимы с:
- а) сильными электролитами;
 - б) маслами;
 - с) углеводородами;
 - д) слабыми электролитами.
9. Папаверина гидрохлорид* в различных ЛФ несовместим с:
- а) Кофеин-бензоатом натрия*;
 - б) порошком соломки корней;
 - с) аскорбиновой кислотой;
 - д) камфорой.
10. В растворах магния сульфат несовместим с:
- а) Глюкозой*;
 - б) кальция хлоридом;
 - с) натрия гидрокарбонатом;
 - д) аскорбиновой кислотой.
11. ЛС, по строению являющиеся солями сильных оснований и слабых органических оснований, несовместимы в ЛФ с веществами:
- а) окислителями;
 - б) основного характера;
 - с) кислого характера;
 - д) восстановителями.
12. Причиной физико-химической несовместимости при изотонировании натрия хлоридом 3% глазных капель Колларгола* является:

- a) образование гипертонического раствора;
 - b) снижение растворимости Колларгола^а в присутствии натрия хлорида;
 - c) плохая растворимость Колларгола^а в воде;
 - d) коагуляция коллоидного раствора Колларгола^а натрия хлоридом.
13. Причиной фармацевтической несовместимости при сочетании Эуфиллина^а с аскорбиновой кислотой является:
- a) сорбция диоксида углерода;
 - b) снижение температуры плавления смеси;
 - c) образование эвтектической смеси;
 - d) сорбция водяных паров.
14. К группе химической несовместимости следует отнести сочетание ингредиентов, при котором имеет место:
- a) коагуляция в коллоидных растворах;
 - b) антагонизм антимикробных средств;
 - c) гидролиз сердечных гликозидов;
 - d) превышение предела смешиваемости.
15. В результате сочетания Протаргола^а и Димедрола^а в растворе происходит:
- a) сорбция водяных паров;
 - b) коагуляция;
 - c) адсорбция;
 - d) комплексообразование.
16. В микстуре, содержащей пепсин, панкреатин, кислоту хлористоводородную, аскорбиновую кислоту, происходит:
- a) полная инактивация пепсина и панкреатина;
 - b) инактивация только панкреатина;
 - c) инактивация только пепсина;
 - d) инактивация аскорбиновой кислоты.
17. ЛС, по строению являющиеся солями сильных кислот и слабых органических оснований, несовместимы в ЛФ с веществами:
- a) основного характера;
 - b) кислого характера;
 - c) окислителями;
 - d) восстановителями.
18. В жидкой ЛФ, содержащей Папаверина гидрохлорид^а и натрия хлорид, выпал осадок в результате:
- a) гидролиза;

- б) уменьшения растворимости;
 - с) окисления;
 - д) адсорбции.
19. Для обеспечения безопасности при растворении фенола в гидрофильных жидкостях его дозируют в виде:
- а) 10% раствора воды в феноле;
 - б) разбавленной кислоты карболовой, дозируя каплями;
 - с) 10% раствора фенола в воде;
 - д) 50% раствора фенола в воде.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
а	б	с	д	д	с	д	а	в	б
11	12	13	14	15	16	17	18	19	
с	д	д	с	б	а	а	б	а	

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Идея введения лекарственных веществ через кожный покров принадлежит врачу Фуркруа (1785), который с помощью скарификаторов делал на коже насечки и в полученные ранки втирал лекарственные вещества. Впервые подкожное впрыскивание лекарственных растворов было осуществлено в начале 1851 г. русским врачом Владикавказского военного госпиталя. Он использовал часть барометрической трубки с поршнем, на свободном конце которой укреплялся серебряный наконечник, вытянутый в иглу. В 1852 г. чешским врачом Правацем был предложен шприц современной конструкции.

25.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Инъекционные ЛФ (от лат. *infectio* — впрыскивание) — стерильные водные и неводные растворы, а также суспензии, эмульсии и сухие твердые вещества (порошки, пористые массы и таблетки), которые растворяют стерильной водой непосредственно перед введением в организм. Инъекционные ЛФ вводят в организм с помощью шприца с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек.

Инъекционные растворы объемом 100 мл и более относятся к инфузионным (от лат. *infusio* — вливание).

Преимущества инъекционного способа введения:

- быстрота действия (иногда через несколько секунд);
- возможность введения лекарственных препаратов пациенту, находящемуся в бессознательном состоянии;
- 100% биодоступность, так как лекарственные вещества вводятся, минуя желудочно-кишечный тракт, печень — органы, способные изменять и разрушать лекарственные вещества, для которых невозможны другие способы введения (препараты инсулина, антибиотики, гормоны и др.);
- локализация действия лекарственных веществ в зоне укола (например, анестезия местная, проводниковая, инфильтрационная);
- отсутствие ощущений, связанных с неприятным запахом и вкусом лекарственных препаратов.

Недостатки инъекционного способа введения:

- нарушаются защитные барьеры организма, возникает серьезная опасность внесения инфекции;
- возникает опасность эмболии вследствие попадания твердых частиц или пузырьков воздуха, возможен летальный исход;
- введение инфузионных растворов непосредственно в ткани может вызвать сдвиги осмотического давления, рН, возникают резкая боль, жжение, иногда лихорадочные явления;
- инъекционный способ введения требует высокой квалификации медицинского персонала. Неумелое введение приводит к повреждению нервных окончаний, стенок кровеносных сосудов или к другим опасным последствиям;
- высокая стоимость, всегда выше энтеральных ЛФ одного и того же наименования.

Виды инъекционных манипуляций

В зависимости от места и глубины введения лекарственных препаратов применяют инъекции следующих видов: внутрикожные, подкожные, внутримышечные, внутрисосудистые, спинномозговые, внутричерепные, внутрибрюшинные, внутриплевральные, внутрисуставные, инъекции в сердечную мышцу и др.

• Внутривенные вливания

Внутривенные вливания осуществляют в поверхностные вены области локтевого или коленного сгиба. Внутривенные вливания обеспечивают мгновенное наступление действия лекарства и практически 100% биодоступность.

Следует знать, что внутривенные вливания могут сопровождаться серьезными осложнениями: тромбообразованием, воспалением вен с последующей тромбоэмболией легочной артерии.

Причинами таких осложнений могут быть:

- некачественное внутривенное вливание (попадание пузырька газа или кусочка резины пробки в вену);
- некачественный раствор препарата (высокое значение рН раствора, механические включения, присутствующие в растворе);
- выбор слишком маленькой вены для объема введенного раствора.

Внутривенные вливания осуществляют с помощью трансфузионных систем (рис. 25.1).

• Внутримышечные инъекции

Основные места для инъекций: дельтовидная мышца руки, большая ягодичная и латеральная мышцы (рис. 25.2). Внутримышечный путь

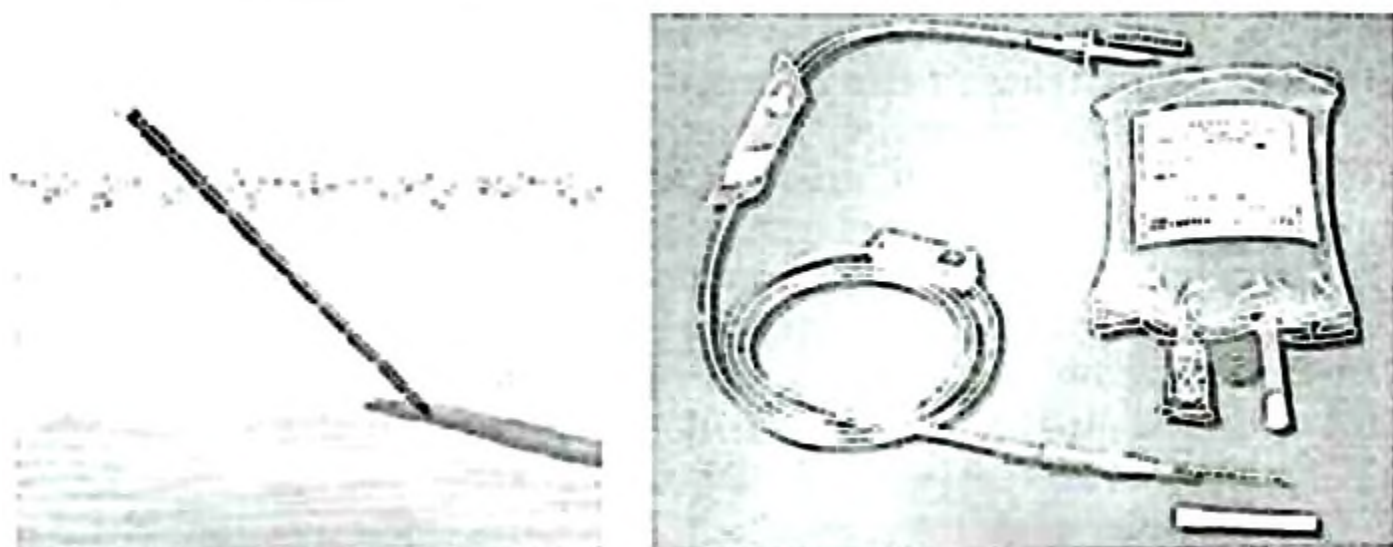


Рис. 25.1. Внутривенноевливание и трансфузионные системы

введения считается менее опасным и более легким в исполнении, чем внутривенный. Действие препарата наступает несколько позже в сравнении с внутривенным, но быстрее подкожного. Процедура наиболее болезненна в сравнении с другими.

Для внутримышечных инъекций необходим правильный выбор длины иглы. Длина иглы должна быть больше толщины жировой прослойки пациента.

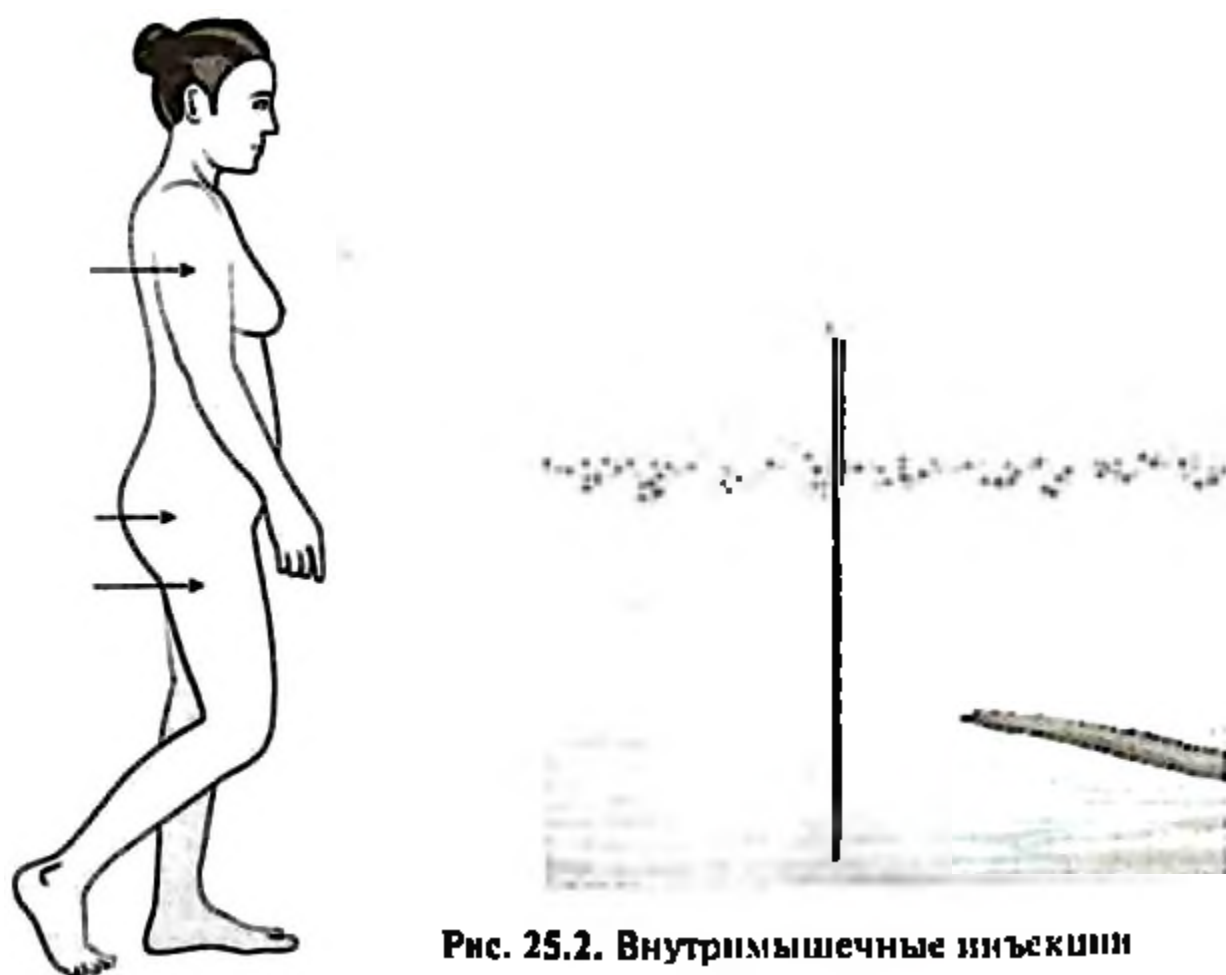


Рис. 25.2. Внутримышечные инъекции

Максимальный объем вводимого раствора — 2,0 мл в мышцы руки или бедра и не более 5,0 мл в ягодицу. Место инъекции должно быть в максимально возможной степени удалено от главных нервов и кровеносных сосудов, чтобы избежать повреждения нервных окончаний и случайного внутривенного введения.

Для замедления (пролонгирования) действия препарата применяют его масляные растворы или эмульсии.

- **Внутрикожные (интрадермальные) инъекции**

Инъекции делают в основном в область предплечья. Лекарственные вещества вводят в пространство между эпидермисом и дермой на глубину 1–5 мм (рис. 25.3). Максимальный объем вводимого раствора — 0,1 мл.

Чаще всего этим методом вводят диагностические иммунологические и косметологические препараты. Используют тонкие иглы, специальные шприцы.

- **Подкожные инъекции**

Подкожное введение — универсальный метод введения ЛС как скоропомощного, так и пролонгированного действия. Инъекции делают во внутреннюю поверхность руки, бедра, нижнюю часть живота. Максимальное количество вводимого раствора — 2 мл. Иногда при так называемых капельных инъекциях под кожу вводят, не вынимая иглы, в течение 30 мин до 500 мл жидкости (рис. 25.4).

Фармакокинетика подкожного введения примерно равна внутримышечному с некоторым замедлением.

Для ускорения действия лекарств применяют 2 способа:



Рис. 25.3. Внутрикожные инъекции



Рис. 25.4. Подкожные инъекции

- перед введением массируют кожу в месте укола;
- вводят одновременно вазодилататоры, увеличивающие всасываемость веществ.

Множество ЛС назначают подкожно. Наиболее важными являются гепарины и инсулины. Для снижения объема инъекции важно, чтобы растворимость субстанций была максимальной.



Рис. 25.5. Подкожные устройства-дозаторы (увеличено)

Пролонгирование действия лекарства, например морфина, инсулина, гепарина натрия, достигается или введением препарата в виде растворов в масле, суспензий, эмульсий, или установкой под кожей специальных устройств, содержащих микрокапсулы препарата в сетке-дозаторе (рис. 25.5).

Подкожная ткань — идеальный участок для внедрения таких устройств. Внедрение часто требует хирургической процедуры. Материал устройства биологически совместим с тканями. Примеры вживляемых устройств: Norplant[®]; Oreton[®]; Percorten[®]; осмотически управляемый мини-насос (Alzet[®]), который может выделять молекулы препарата в течение 21 дня.

В последние годы предложен безболезненный безыгольный метод введения лекарственного препарата. Он основан на способности струи вещества с большой кинетической энергией преодолевать сопротивление и проникать в ткани. При безыгольной инъекции раствор лекарственного вещества вводится в ткани очень тонкой струей (диаметром в десятые и сотые доли миллиметра) под высоким давлением (до 300 кгс/см). Способ такого введения лекарственных веществ по сравнению с обычными инъекциями с помощью иглы имеет преимущества: безболезненность инъекций, быстрое наступление эффекта, уменьшение требуемой дозы, невозможность передачи «шприцевых инфекций», более редкая стерилизация инъектора, увеличение количества инъекций, производимых в единицу времени (до 1000 инъекций в час).

Шприцы для подкожных и внутримышечных инъекций

По способу крепления иглы все шприцы подразделяют на три вида: Slip-Tip[®], эксцентриковый Slip-Tips[®] и Luer-Lok[®].

По конструкции шприцы разделяют на два класса:

- двухкомпонентные (корпус и плунжер) (рис. 25.6);
- трехкомпонентные (корпус, плунжер и резиновый уплотнитель поршня). Резиновый уплотнитель позволяет снизить силу трения частей шприца друг о друга при введении лекарственных препаратов. Ход поршня стал плавным, а укол — менее болезненным.



Рис. 25.6. Шприцы Луер двух- и трехкомпонентные



Рис. 25.7. Игла с защитной канюлей 5 типоразмеров

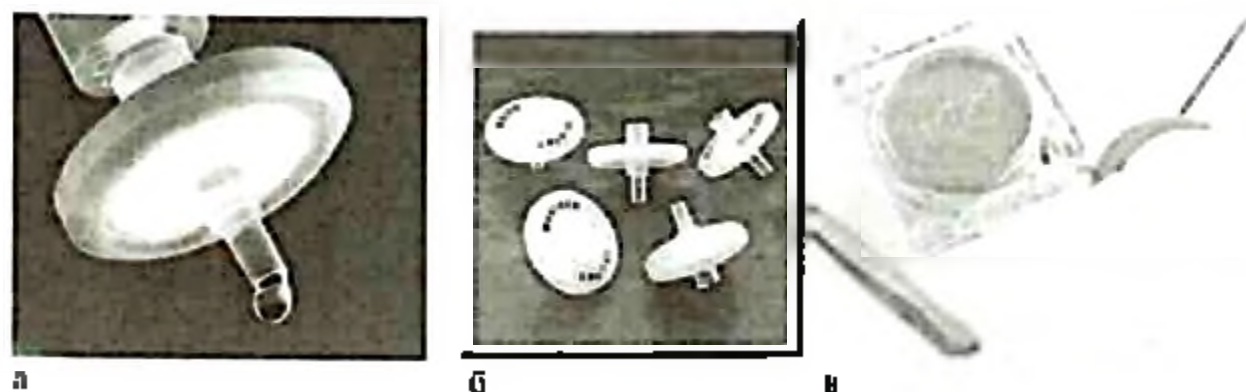


Рис. 25.8. Шприц Луер, оснащенный мембранным фильтром (а) для дополнительной фильтрации раствора; б — фильтродержатели; в — фильтрующая мембрана (увеличено)

25.2. РАСТВОРИТЕЛИ, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ

Для изготовления инъекционных растворов используют ЛС, растворители, вспомогательные вещества, тару и упаковку.

Качество и квалификация всех перечисленных компонентов должны быть указаны в нормативной документации (ГФ, ФС, ФСП), утвержденной Минздравом России.

А. Растворители

Основные требования, предъявляемые к растворителям

В качестве растворителей применяют: воду для инъекций, жирные масла и этилолеат. В качестве комплексного растворителя могут быть использованы этанол, глицерол (Глицерин*), пропиленгликоль, ПЭО-400, спирт бензиловый, бензилбензоат или их смеси.

1. Вода для инъекций

Для изготовления растворов для инъекций используют воду для инъекций, которая должна выдерживать испытания на воду очищенную, а также должна быть апирогенной (см. гл. 11). Воду для инъекций получают в асептических условиях с учетом требований приказа Минздрава России № 751п.

2. Неводные растворители

2.1. Масла растительные (*Olea pinguia*)

Наиболее широко используются масло персиковое, слипковое, Касторовое*.

Масла для инъекций должны соответствовать следующим требованиям: быть прозрачными при температуре 10 °С, без запаха или почти без запаха и не иметь запаха прогорклости. Кислотное число должно быть не более 0,56, число омыления должно быть от 185 до 200, йодное число — от 79 до 141. Могут использоваться также жидкие синтетические моно- и диглицериды жирных кислот, которые должны быть прозрачны при охлаждении до 10 °С и иметь йодное число, не превышающее 140 (табл. 25.1).

Таблица 25.1. Примеры использования масел растительных в инъекционных растворах (Handbook of Injectable Drugs, 11ed, L. Trissel)

Наименование	Масло	Категория
Димеркапрол	Кокосовое	Антидот мышьяка и ртути

Окончание табл. 25.1

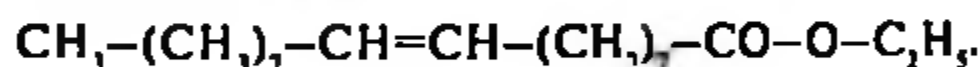
Наименование	Масло	Категория
Эстрадиола капроат ¹	Хлопковое	Эстроген
Эстрадиола валерат	Сезамовое или Касторовое ²	Эстроген
Флуфенназин (Флуфеназина декалоат ¹)	Сезамовое	Антипсихолитик
Гидрокортизона капроат ¹	Касторовое ²	Прогестин
Тестостерона капроат ¹	Хлопковое	Андроген

К недостаткам масляных растворов следует отнести их высокую вязкость, болезненность инъекций, трудное рассасывание масла и возможность образования гранул в месте введения.

Для уменьшения вязкости в некоторых случаях добавляют этиловый или этилпятиколевый эфир.

Растворимость некоторых веществ в маслах увеличивают путем добавления сорастворителей (спирт бензиловый, бензилбензоат и др.). В РФ растительные масла применяются для приготовления инъекционных растворов камфоры, дезоксикуртона (дезоксикортикостерона ацетат¹), диэтилстильбэстрола пропионата¹, Ретинола ацетата², гексэстрола (Синэстрол²).

2.2. Этилолеат (*Ethylli oleas*) — сложный эфир ненасыщенных жирных кислот с этанолом:



В сравнении с маслами обладает большей растворяющей способностью, меньшей вязкостью, имеет постоянный химический состав, легко проникает в ткани, хорошо рассасывается, сохраняет однородность при пониженной температуре. В этилолеате хорошо растворяются витамины, гормональные вещества.

2.3. Этанол ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) (*Spiritus aethylicus*) применяют для улучшения растворимости труднорастворимых в воде соединений и используют как антисептик и сорастворитель при изготовлении растворов сердечных гликозидов: конваллятоксина¹, строфантина-К. Применяют для улучшения растворимости веществ путем их растворения в этаноле, смешения с маслом с последующей отгонкой (онкопрепараты).

2.4. Глицерин² улучшает растворимость в воде сердечных гликозидов. В составе трехкомпонентной системы «вода—этанол—глицерин» используется для получения раствора ланатозида Ц (Целанид²) и лантозида¹. В качестве сорастворителя глицерол (Глицерин²) используют

при изготовлении инъекционных растворов фенилэфрина (Мезатон[®]), фетанола[®], бендазола (Дибазол[®]) и др.

2.5. Спирт бензиловый ($C_6H_5-CH_2OH$) (*Spiritus benzylicus*) используется в качестве соразтворителя в концентрации 1–10% при изготовлении масляных растворов.

2.6. Пропиленгликоль ($CH_2-CHOH-CH_2OH$) (*Propylenglycolum*) является хорошим растворителем для сульфаниламидов, барбитуратов, антибиотиков, витаминов А и D, оснований алкалоидов и других лекарственных веществ.

2.7. Бензилбензоат (*Benzylil benzoas*) — бензиловый эфир бензойной кислоты. Бензилбензоат значительно увеличивает растворимость в маслах некоторых труднорастворимых веществ, главным образом стероидных гормонов. Кроме того, бензилбензоат предотвращает кристаллизацию веществ из масел в процессе хранения.

2.8. Смешанные растворители (соразтворители) обладают большей растворяющей способностью, чем каждый растворитель в отдельности. В настоящее время соразтворители широко используют для получения инъекционных растворов веществ, труднорастворимых в индивидуальных растворителях (гормонов, витаминов, антибиотиков, барбитуратов и др.) (табл. 25.2).

Таблица 25.2. Инъекционные растворы, содержащие в составе соразтворители

Наименование ЛС	Применяемый соразтворитель
Кармусти	10% спирт
Хлордiazепоксид	Пропиленгликоль 20%
Циклоспори	33% спирт
Диазепам	Пропиленгликоль 40%, спирт 10%
Дигоксин	Пропиленгликоль 40%, спирт 10%
Этомидат	Пропиленгликоль 35%
Кеторолак	Спирт 10%
Лоразепам	ПЭГ-400 18%, пропиленгликоль 82%
Мультивитамины	Пропиленгликоль 30%
НГЦ	Пропиленгликоль 0,5%, спирт 70%
Фенобарбитал натрия	Пропиленгликоль 40%, спирт 10%
Секобарбитал натрия [®]	Пропиленгликоль 50%
Тенонсид [®]	Спирт 42,7%, ДМА 6%
Триметоприм сульфа	Пропиленгликоль 40%, спирт 10%

Б. Лекарственные средства

ЛС (субстанции), используемые для приготовления инъекционных растворов, должны отвечать требованиям ГФ, ФС, временной ФС. Некоторые вещества подвергают дополнительной очистке и выпускают повышенной чистоты, квалификации «годен для инъекций» (Глюкоза*, желатин, пенициллин и др.).

В частности, в декстрозе (Глюкоза*) и желатине (благоприятные среды для размножения микроорганизмов) могут содержаться пирогенные вещества. Поэтому для них определяют тест-дозу на пирогенность в соответствии со статьей ГФ «Проверка пирогенности». Глюкоза* не должна давать пирогенный эффект при внутривенном введении 5% раствора из расчета 10 мг на 1 кг массы кролика, желатин — 10% раствора. Бензилпенициллин (Бензилпенициллина калиевую соль***) также проверяют на пирогенность (тест-доза не должна превышать 5000 ЕД в 1 мл воды на 1 кг массы кролика) и испытывают на токсичность.

Пригодность некоторых фармацевтических субстанций для инъекционных растворов определяют на основании дополнительных исследований на чистоту. Кальция хлорид проверяют на растворимость в этаноле (органические примеси) и содержание железа; метензамин (Гексаметиленetetрамин*) — на отсутствие аминов, солей аммония и хлороформа; Кофенин-бензоата натрия* — на отсутствие органических примесей (раствор не должен мутнеть или выделять осадок при нагревании в течение 30 мин). Магния сульфат для инъекций не должен содержать марганец и другие вещества, что отмечено в нормативной документации.

Натрия гидрокарбонат квалификации «химически чистый» (х.ч.), «чистый для анализа» (ч.д.а.), «годен для инъекций», отвечающий требованиям ГОСТа 4201, должен выдерживать дополнительное требование на прозрачность и бесцветность 5% раствора. Ионов кальция и магния должно быть не более 0,05%, иначе в процессе термической стерилизации раствора будет появляться опалесценция карбонатов этих катионов.

Аминофиллин (Эуфиллин*) для инъекций должен содержать повышенное количество этилендиамина (18–22%) как стабилизатор этого вещества вместо 14–18% при использовании его для пероральных растворов и выдерживать дополнительное испытание на растворимость.

Натрия хлорид (х.ч.), выпускаемый по ГОСТу 4233, должен соответствовать требованиям ГФ, калия хлорид (х.ч.) должен отвечать требованиям ГОСТа 4234 и ГФ. Натрия ацетат квалификации ч.д.а. должен отвечать требованиям ГОСТа 199.

Натрия бензоат не должен содержать более 0,0075% железа.

Тиамина бромид¹ для инъекций должен выдерживать дополнительное испытание на прозрачность и бесцветность раствора.

Лекарственные вещества, используемые для приготовления инъекционных растворов, хранят в отдельном шкафу в стерильных небольших штангласах, закрытых притертыми пробками. Штангласы перед каждым заполнением лекарственными веществами моют и стерилизуют в соответствии с приказом Минздрава России.

В. Вспомогательные вещества

При изготовлении ЛС для парентерального применения могут быть добавлены консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, солюбилизаторы (табл. 25.3) и другие вспомогательные вещества, указанные в частных статьях.

Таблица 25.3. Вспомогательные вещества и их концентрация в растворах для инъекций

Класс вспомогательных веществ	Наименование	Концентрация, %
Консерванты-антисептики	Бензиловый спирт	0,5–10%
	Бензалкония хлорид	0,01
	Бутилпарабен	0,015
	Хлорбутанол	0,25–0,5
	Метилпарабен	0,1–0,18
	Пропилпарабен	0,005–0,035
Антиоксиданты	Аскорбиновая кислота	0,01–0,05
	Цистеин	0,1–0,5
	Монотиоглицерин	0,1–1,0
	Натрия бисульфат	0,1–1,0
	Натрия метабисульфат	0,1–1,0
	Токоферолы	0,05–0,5
Буферы	Уксусная кислота/натрия ацетат	1–2
	Лимонная кислота/натрия цитрат	1–5
	Фосфорная кислота/натрия фосфат	0,8–2,0
Антикатализаторы	Соли ЭДТА	0,01–0,05
Сорастворители	Этанол	1–50
	Глицерол (Глицерин*)	1–50
	Пропиленгликоль	1–50
	ПЭГ	1–50
ПАВ	Яичный фосфолипид лецитин	0,5–2,0

Окончание табл. 25.3

Класс вспомогательных веществ	Наименование	Концентрация, %
	Полиоксидэтилированное Масло касторовое*	0,1–25,0
	Полисорбат-20 или -80	0,05–0,25
	Сорбитана моноолеат	0,05–0,25

В качестве вспомогательных веществ-ингибиторов физико-химических процессов, препятствующих гидролизу и окислению ЛС, используют: аскорбиновую, хлористоводородную, винную, лимонную, уксусную кислоты, натрия карбонат, натрия гидрокарбонат, натрия едкий, натрия или калия сульфит, бисульфит или метабисульфит, натрия тиосульфат, натрия цитрат, натрия фосфат одно- и двузамещенный, натрия хлорид, метиловый эфир оксибензойной кислоты, пропиловый эфир оксибензойной кислоты, ронгалит, динатриевую соль ЭДТА, ПВС, хлоробутанол, крезол, фенол и др.

Количество добавляемых вспомогательных веществ, если нет других указаний в частных статьях, не должно превышать следующих концентраций: для веществ, подобных хлорбутанолу, крезолу, фенолу, — до 0,5%; сернистого ангидрида или эквивалентного количества сульфита, бисульфита или метабисульфита калия или натрия — до 0,2%.

Консерванты (см. табл. 25.3) применяют в многодозовых ЛС для парентерального применения, а также в однократных препаратах в соответствии с требованиями частных статей.

ЛС для внутримышечных, внутрисердечных, внутриглазных или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при РД, превышающей 15 мл, не должны содержать консервантов.

Правило I

Приказ Минздрава России № 751н требует указания концентрации объема (или массы) изотонирующих и стабилизирующих веществ, добавленных в растворы для инъекций и инфузий, не только в паспортах, но и на рецептах.

Г. Тара и упаковка

Растворы для инъекций упаковывают во флаконы, укупоривают пробками и закатывают колпачками.

Сосуды и укупорочные средства должны обеспечивать герметичность, быть индифферентными к содержимому, сохранять его стабильность при стерилизации, хранении и транспортировании. Марки

стекла и других укупорочных средств (резины, пластмассы) должны быть указаны в частных статьях. Сосуды изготавливают из материалов, не затрудняющих визуальный контроль содержимого.



Рис. 25.9. Бутылка для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов ГОСТ 10782

Бутылки для инфузионных растворов и кровезаменителей с гладким горлом (рис. 25.9) изготавливаются из медицинского стекла марки МТО и предназначены для расфасовки и хранения крови, кровезаменителей, инфузионных и трансфузионных растворов. Емкость 100, 250 и 450 мл. Внутренняя поверхность бутылок обработана для обеспечения химической стойкости. Бутылки с внутренним химически стойким покрытием нельзя использовать повторно после хранения

в них препаратов в течение гарантийного срока годности. Гарантийный срок хранения 1 год с даты изготовления.

В настоящее время широко применяются бутылки из полиэтилена или полипропилена (рис. 25.10). Преимуществом данной тары являются совместимость с любыми растворами и возможность стерилизации паром в стандартных условиях.

Бутылки укупоривают пробками резиновыми для бутылок с кровью, кровезаменителями и инфузионными растворами (рис. 25.11). Материал пробки должен быть достаточно прочным и эластичным, чтобы обеспечивать отбор содержимого без удаления пробки, отделения ее части и герметизацию сосуда после удаления иглы.



Рис. 25.10. Бутылки из полиэтилена высокого давления для инфузионных препаратов

Для фиксации пробки на нее и на горло бутылки устанавливают алюминиевый колпачок (рис. 25.12), который завальцовывают. Одновременно с обеспечением плотной укупорки достигается контроль вскрытия инъекционных растворов. Колпачки изготовлены из алюминиевой фольги толщиной 0,2 мм. В процессе производства обязательно осуществляются обезжиривание после штамповки, химическая обработка и 100% выходной контроль.

25.3. ВЗАИМНАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ

Несовместимость — явление утраты качественных и количественных характеристик препарата в результате взаимодействия с другим препаратом или вспомогательными веществами.

По современным данным, за время одной госпитализации пациент получает в среднем 8–14 различных препаратов, большинство из которых многокомпонентные. При этом весьма вероятны реакции взаимодействия препаратов друг с другом, происходящие при смешивании в одном шприце или в организме пациента. По статистическим данным более 20% лекарственных осложнений связаны с взаимодействием препаратов в процессе политерапии.

Работник аптечного или лечебно-профилактического медицинского учреждения обязан своевременно выявлять несовместимые сочетания ЛС. Если факт несовместимости неизвестен, фармацевт обязан



Рис. 25.11. Пробки резиновые 4Ц для укупоривания бутылок с кровью, кровезаменителями и инфузионными растворами



Рис. 25.12. Колпачки алюминиевые КЗ-34

предвидеть и предотвращать данные явления. Для того чтобы предвидеть несовместимые сочетания, фармацевт должен знать фармацевтическую химию, чтобы прогнозировать возможные реакции.

Наиболее часто происходят реакции гидролиза (эфиров, амидов, лактамов) и окисления (катехинов, фенолов, непредельных соединений) и осаждение слабых электролитов или нейтральных, гидрофобных оснований в результате изменения pH концентрации растворителей, ПАВ.

Образование осадка при изменении pH определяет стабильность растворов практически всех фармацевтических субстанций. Например, раствор пенициллина содержит буферный раствор калиевой соли лимонной кислоты в области pH 6,5. Раствор стабилен в течение 24 ч при таком pH; однако при смешивании с раствором препарата кислотного характера pH изменяется, пенициллин теряет активность в течение 1 ч.

Правило 2

Внутривенные жидкости не рекомендуются смешивать с лекарственными препаратами. Категорически запрещается смешивание любых препаратов со следующими внутривенными растворами:

- плазмозаменители;
- гидролизаты белка;
- растворы аминокислот;
- кровь, плазма и другие препараты крови;
- натрия гидрокарбонат;
- жировая эмульсия.

Эти вливания непостоянны по своей природе, и введение препаратов может вызвать неблагоприятные реакции коагуляции, гидролиза с образованием потенциально опасных продуктов.

При смешивании фармацевт должен помнить, что растворимость слабой кислоты или основания зависит от pH: амины (допамин, эпинефрин, морфин) являются основаниями и растворимы в кислой среде, тогда как карбоксильные и другие кислоты (пенициллины, цефалоспорины, 5-фторурацил) растворимы в щелочной среде. Смешивание в одном флаконе веществ, обладающих свойствами кислоты и основания, всегда приводит к реакции взаимодействия.

Правило 3

Запрещается смешивать в одном флаконе ЛС с различающимися pK_a .

Возможно образование осадка в результате снижения концентрации сорастворителей или ПАВ.

Особое внимание фармацевт должен уделять совместимости растворов неэлектролитов (дигоксин, фенитонин и бензодиазепины), которые возможны только в неводном растворителе. Если к раствору препарата добавить водный раствор другого препарата, произойдет осаждение крайне токсичных соединений.

Большое внимание необходимо уделять возможной адсорбции препарата. В частности, растворы неполярных веществ, особенно низкой концентрации, способны адсорбироваться полярными стенками поливинилхлоридных сосудов или систем для переливания крови.

Классический пример — НГЦ. НГЦ плохо растворяется в воде, менее 0,1%. Если водный раствор НГЦ поместить в ПВХ-мешок, то потери вещества будут значительными в результате сорбции препарата поливинилхлоридом. Это явление наблюдается для растворов витамина А (Ретинола ацетат*), варфарина, метогекситала, тербуталина, лоразепама и инсулина. Оптимальным материалом для изготовления флаконов, в которые будут помещены данные препараты, является стекло.

Следует учитывать и взаимодействие ЛС с АО.

Некоторые инъекционные растворы содержат в составе АО натрия сульфид. Фармацевту нужно помнить, что сульфиды реагируют с другими лекарствами, например со фторурацилом, тиаминном (Тиамина хлоридом*).

Фармацевту следует знать, что большинство одновалентных катионов совместимы. Однако двухвалентные катионы, подобно кальцию и магнию, могут осаждаться в присутствии бикарбоната, солей лимонной кислоты и фосфата. Кальций образует комплексы с тетрациклинами, приводящие к его инактивации.

25.4. СТАБИЛИЗАЦИЯ ИНЪЕКЦИОННЫХ РАСТВОРОВ

Стабильность — свойство препарата сохранять качественные и количественные характеристики при хранении в течение срока годности и при введении в организм больного человека.

Существует 3 фактора, определяющие стабильность инъекционных растворов.

1. Химическая стабильность — способность лекарственного препарата противостоять четырем реакциям разрушения:

- гидролизу;
- окислению;

- фотолизису;
 - другим, например рацемизации.
2. Физическая стабильность — способность сохранить физические характеристики, включая цвет, прозрачность, растворимость.
 3. Микробиологическая стабильность — способность поддерживать стерильность или определенный ее уровень.

Утрата стабильности происходит из-за воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды и зависит:

- от физико-химических свойств фармацевтических субстанций;
- значения pH раствора;
- присутствия ионов тяжелых металлов, попадающих в раствор из фармацевтических субстанций, воды или стекла;
- кислорода, содержащегося в воде и в воздухе над раствором;
- температуры (в том числе стерилизации).

По сравнению с другими изготавливаемыми в аптеках ЛФ (растворы для внутреннего и наружного применения, порошки, мази и т.д.), для которых лишь на отдельные препараты имеются частные статьи в ГФ, ФС, временные ФС, составы всех растворов для инъекций, а также способы обеспечения их стерильности и стабильности регламентированы. Поэтому обязательным до приготовления раствора для инъекций является ознакомление с указанной выше документацией.

Правило 4

Изготавливать растворы для инъекций без имеющихся утвержденных указаний о составе, технологии приготовления и стерилизации запрещено.

Технология стабилизации растворов для инъекций

Выбор стабилизатора в первую очередь зависит от химической природы веществ, которые ориентировочно можно разделить на 3 группы:

- 1) растворы солей слабых оснований и сильных кислот;
- 2) растворы солей сильных оснований и слабых кислот;
- 3) растворы легкоокисляющихся веществ.

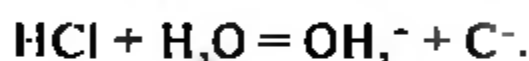
25.4.1. Стабилизация растворов солей слабых оснований и сильных кислот (растворы солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований)

Для стабилизации растворов этих веществ рекомендуется снижение pH раствора.

Увеличение pH раствора приводит к следующим взаимодействиям:

- осаждению оснований из солей стрихнина нитрата^а, Папаверина гидрохлорида^а, бендазола (Дибазол^а), прохлорана (Новокаин^а), констатируемого по замасливанию стенок сосуда;
- изменению окраски растворов вследствие их разрушения, так как соли всегда стабильнее оснований; например раствор морфина желтеет, апоморфина^а зеленеет, эпинефрина (Адреналин^а) розовеет, дротаверина — темнеет.

Прибавление к этим растворам свободной кислоты, т.е. избытка ионов OH_4^+ , понижает степень диссоциации воды и подавляет гидролиз, вызывая сдвиг равновесия влево:



Уменьшение концентрации ионов OH_4^+ в растворе, например вследствие щелочности стекла, сдвигает равновесие вправо. Нагревание раствора во время стерилизации, увеличивающее степень диссоциации воды и повышение pH раствора за счет выщелачивания стекла, вызывает в значительной степени усиление гидролиза соли, что приводит к накоплению в растворе труднорастворимого азотистого основания.

Правило 5

Растворы солей слабых оснований и сильных кислот стабилизируют добавлением 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной.

Количество кислоты хлористоводородной, необходимое для стабилизации раствора, зависит от свойств лекарственного вещества. Если нет указаний в ГФ или ФС, то добавляют 10 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной на 1 л стабилизируемого раствора. Роль последней заключается в нейтрализации щелочи, выделяемой стеклом, и смещении pH раствора в кислую сторону. Это создает условия, препятствующие гидролизу, омылению сложных эфиров, окислению фенольных, альдегидных или лактонных групп.

Пример 1

Раствор Новокаина^а 1% (Приложение 15 к приказу Минздрава России № 751н).

Состав: Новокаина^а 10,0; раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М до pH 3,8—4,5; воды для инъекций до 1 л. Введение кислоты предотвращает омыление сложного эфира, сопровождающееся изменением фармакологического действия (образование анилина из Новокаина^а).

25.4.2. Стабилизация растворов солей слабых кислот и сильных оснований

К солям слабых кислот и сильным основаниям относятся: натрия тиосульфат, Кофеин-бензоат натрия*, теофиллин и др. В водных растворах соли слабых кислот и сильных оснований легко гидролизуются, образуя слабощелочную реакцию среды. Это приводит к образованию труднорастворимых соединений, дающих в растворах муть или осадок. Катализирует процесс кислая среда, которая может создаваться за счет растворения в воде углерода диоксида (рН воды для инъекций — 5,0–6,8).

Правило 6

Для стабилизации растворов солей слабых кислот и сильных оснований необходимо добавление 0,1 М раствора натрия гидроксида или натрия гидрокарбоната.

Пример 2

Раствор Кофеина-бензоата натрия* 10%, 20% готовят с добавлением 4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида на 1 л. Получение стойкого раствора Эуфиллина* решается применением лекарственного вещества для инъекций с повышенным содержанием этилендиамина (18–22% вместо 14–18%).

Правило 7

Для стабилизации растворов солей слабых кислот и сильных оснований вода для инъекций должна освобождаться от углерода диоксида путем кипячения.

25.4.3. Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ

К легкоокисляющимся веществам относятся: аскорбиновая кислота, эпинефрин (адреналина гидротартрат'), этилморфина гидрохлорид, менадиона натрия бисульфит (Викасол*), прокаинамид (Новокаинамид*), производные фенотиазина¹³ и другие лекарственные вещества, содержащие карбонильные, фенольные, этанольные, аминные группы с подвижными атомами водорода.

Для стабилизации используют:

1. Прямые антиоксиданты, сильные восстановители, обладающие более высокой способностью к окислению. Действие их основано на быстром окислении серы низкой валентности:

— Na_2SO_3 — натрия сульфит;

- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ — натрия метабисульфит;
- NaHSO_3 — натрия сульфит кислый;
- тиомочевина;
- ронгалит (натрия формальдегидсульфоксидат);
- Унигнол* (2,3-димеркаптопропансульфонат натрия).

2. Органические вещества, содержащие альдегидные, этанольные и фенольные группы: парааминофенол; аскорбиновая кислота и др. Механизм действия антиоксидантов изложен в разделе «Вспомогательные вещества».

3. Антикатализаторы. Влияние на процесс окисления фармацевтических субстанций оказывает присутствие следов тяжелых металлов (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} и др.), которые являются катализаторами процессов окисления. Установлено, что изменение цвета растворов салицилатов обусловлено окислением фенольного гидроксила в присутствии следов ионов марганца.

Ионы тяжелых металлов, участвуя в цепной окислительно-восстановительной реакции, способны отрывать электроны от присутствующих вместе с ними в растворах различных ионов, переводя последние в радикалы.

Для стабилизации легкоокисляющихся веществ используют комплексоны:

- ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота;
- трилон Б — динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты;
- натрия кальция эдетат (Тетацин-кальция*²);
- кальций-динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты.

Общим свойством комплексонов является способность образовывать прочные внутрикомплексные водорастворимые соединения с большим числом катионов, в том числе и тяжелых металлов.

Важным средством стабилизации растворов является кипячение или дегазирование.

В воде очищенной, обычно содержащей до 9 мг кислорода на 1 л, после кипячения количество кислорода снижается до 1,4 мг/л, после насыщения углерода диоксидом — до 0,2 мг/л.

Окисление фармацевтических субстанций может быть уменьшено также за счет устранения действия света, температуры. Иногда растворы некоторых лекарственных веществ (например, фенотиазина¹) готовят при красном свете, некоторые растворы хранят в упаковке из светозащитного стекла.

Пример 3

Комплексный подход к стабилизации лекарственных препаратов на примере 1% раствора апоморфина*. Для получения устойчивого раствора апоморфина* используют комплекс стабилизаторов, состоящий из Анальгина*, обрывающего цепь окисления путем связывания пероксидных радикалов, и икстерна — вещества, разрушающего гидропероксиды. Для устранения каталитического действия ионов гидроксила раствор готовят с добавлением кислоты хлористоводородной. Заполнение флаконов или бутылок в токе инертного газа позволяет получить растворы, устойчивые при термической стерилизации и хранении в течение нескольких лет.

25.4.4. Примеры стабилизации растворов для инъекций**Пример 4****Стабилизация растворов Глюкозы***

Стабилизируют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до pH 3,0–4,0. В условиях аптеки для удобства работы стабилизатор готовят по следующей прописи

- Rр.: Natrii chloridi 5,2
- Ac. Hydrochlorici dil. 4,4 ml
- Воды для инъекций до 1000 ml.

При изготовлении растворов Глюкозы*, независимо от ее концентрации, добавляют 5% от объема этого стабилизатора (реактив Вейбеля).

Пример 5**Стабилизация растворов аскорбиновой кислоты**

Применяют антиоксидант натрия метабисульфит в количестве 2,0 г на 1 л 5% раствора.

С целью снижения болезненности инъекций к раствору добавляют натрия гидрокарбонат в эквивалентном количестве. Наполнение флакона почти под пробку для уменьшения количества кислорода. Раствор готовят на свежeproкипяченной воде для инъекций.

Пример 6**Стабилизация растворов Новокаина* высокой концентрации**

- Новокаин* 20 г, 50 г, 100 г
- Раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М 4 мл, 6 мл, 8 мл
- Натрия тиосульфата 0,5 г
- Воды для инъекций до 1 л.

Раствор стерилизуют при температуре 120 ± 2 °C в течение 8 мин. Срок хранения растворов до 90 дней.

Раствор Новокаина* 5% для спинномозговой анестезии

Новокаин* 50 г, воды для инъекций до 1 л. Раствор не стерилизуют.

Новокаин* в порошке стерилизуют горячим воздухом при 120 °C в течение 2 ч.

Готовят на стерильной воде с последующей микрофльтрацией раствора. Срок годности 1 сут.

Пример 7**Особенности приготовления растворов натрия гидрокарбоната**

Применяют сырье квалификации х.ч., ч.д.а., а также квалификации «голен для инъекций». Натрия гидрокарбонат должен выдерживать дополнительное требование на прозрачность и бесцветность 5% раствора. Ионы кальция и магния должны быть не более 0,05%, иначе в процессе термической стерилизации раствора будет появляться опалесценция карбонатов этих катионов.

Изготавливают раствор 3%, 4%, 5%, 7% и стабилизированный 3%, 4%, 5%, 7%, 8,4%. Трилона Б 0,1 г (для 3–5% раствора) и 0,2 г (для 7–8,4% раствора).

Во избежание потери углерода диоксида, образующегося при гидролизе, растворение проводят при температуре не выше 20 °С в закрытом сосуде, избегая взбалтывания. Раствор стерилизуют при температуре 120±2 °С 8 мин (объем до 100 мл) и 12–15 мин (объем более 100 мл). Во избежание разрыва флаконов из-за выделения углерода диоксида разгрузку стерилизатора следует производить не ранее чем через 20–30 мин после того, как давление внутри стерилизационной камеры упадет до нуля.

25.5. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Процесс изготовления состоит из следующих стадий.

1. Подготовительная стадия, в том числе проведение расчетов, подготовка условий асептического изготовления, мойка и стерилизация тары и упаковки, получение воды для инъекций.
2. Получение растворов для инъекций, в том числе операции: растворение, фильтрация, розлив, укупорка, проверка на отсутствие механических включений, полный химический анализ, стерилизация.
3. Маркировка готовой продукции.

Типовая технологическая схема изготовления инъекционных растворов представлена на схеме 25.1. Технологический процесс изготовления разделяется на три потока:

- подготовка тары и упаковки;
- подготовка раствора;
- стерилизация, контроль качества, упаковка и маркировка готовой продукции.

Для получения растворов для инъекций и инфузий используют флаконы из нейтрального стекла марки НС-1 (для медицинских препаратов, антибиотиков) и НС-2 (сосуды для крови). В порядке исключения (после освобождения от щелочности) используют флаконы из стекла марки АБ-1 и МТО. Срок хранения растворов в них не должен превышать 2 сут.



Схема 25.1. Технологическая схема изготовления инъекционных растворов

При обработке флаконы из щелочного стекла заполняют водой очищенной, стерилизуют при температуре 120°C 30 мин. После обработки проводят контроль ее эффективности (потенциометрическим или ацидиметрическим методом). Изменение значения pH воды до и после стерилизации во флаконе не должно быть более 1,7.

Новую посуду снаружи и внутри обмывают водопроводной водой, замачивают на 20–25 мин в моющих растворах, подогретых до температуры 50–60 °С. Используют также взвесь горчицы 1:20; 0,25% раствор «Дезмола», 0,5% растворы «Прогресса», «Лотоса», «Астры», 1% раствор СПМС (смесь сульфанола с натрия триполифосфатом 1:10). При сильном загрязнении посуду на 2–3 ч замачивают в 5% взвеси горчицы или растворе моющих средств в соответствии со специальной инструкцией.

Вымытую посуду стерилизуют горячим воздухом при температуре 180 °С 60 мин. Посуду, бывшую в употреблении, дезинфицируют: 1% раствором активированного хлорамина — 30 мин; 3% свежеприготовленным раствором водорода пероксида с добавлением 0,5% моющих средств — 80 мин или 0,5% раствором «Дезмола» — 80 мин.

Для укупорки флаконов с инъекционными растворами используют пробки специальных сортов резины: ИР-21 (силиконовая); 25 П (натуральный каучук); 52-369; 52-369/1; 52-369/П (бутиловый каучук). Новые резиновые пробки обрабатывают с целью удаления с их поверхности серы, цинка и других веществ в соответствии с инструкцией.

Пробки, бывшие в употреблении, промывают водой очищенной и кипятят в ней 2 раза по 20 мин, стерилизуют при температуре 121 ± 2 °С 45 мин.

Для изготовления растворов используют воду для инъекций (см. гл. 21) и ЛС квалификации «Для инъекций» или другие, если имеется указание в соответствующих ФС.

Фильтрация растворов для инъекций проводят через глубинные, чаще мембранные фильтры (см. гл. «Асептика, стерилизация, вода для инъекций»).

Для стерилизующей фильтрации проб небольшого объема оптимальным решением является использование одноразовых стерильных фильтрационных насадок на шприцы *Millex*. Данные насадки состоят из пластиковой рубашки, куда впаян мембранный фильтр из соответствующего заданам материала. Диаметр — 33 мм. Объем фильтрации — до 100 мл.

Профильтрованный раствор с помощью иглы разливают в стерильный флакон. Операции проводят в условиях ламинарного потока стерильного воздуха.

Фильтры большей производительности (до 500 мл) представлены на рис. 3.29 (гл. 3).

Флаконы с растворами для инъекций, укупоренные резиновыми пробками, контролируют на отсутствие механических включений. При обнаружении механических включений при первичном контроле раствора его перефильтровывают.

После изготовления растворы для инъекций подвергают химическому анализу, заключающемуся в определении подлинности (качественный анализ) и количественного содержания фармацевтических субстанций, входящих в состав ЛФ (количественный анализ). Количественному и качественному анализам провизоры-аналитики подвергают первично все серии инъекционных растворов, которые готовят в аптеке (до стерилизации). В аптеках, где нет провизора-аналитика, количественному анализу подвергают растворы Атропина сульфата*, прокаина (Новокаин*), декстрозы (Глюкоза*), кальция хлорида и изотонический раствор натрия хлорида. Контроль путем опроса провизора-технолога проводят немедленно после изготовления инъекционного раствора. При положительном результате обкатывают металлическими колпачками.

Закатанные бутылки с растворами для инъекций маркируют по алюминиевому колпачку, указывая наименование, номер серии.

Маркированные флаконы помещают в автоклав и стерилизуют в соответствии с указаниями ГФ, учитывая объем раствора в сосуде. После стерилизации растворы анализируют на содержание механических включений по приказу Минздрава России № 751н. Забракованные флаконы переработке не подлежат.

Отбракованные флаконы направляют на полный анализ в соответствии с требованиями ГФ или ФС.

Отбирают пробу на анализ стерильности и отсутствие пирогенных веществ. В случае положительного результата маркируют и упаковывают в гофрокоробки.

25.6. КОНТРОЛЬ РАСТВОРОВ НА ОТСУТСТВИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ ВКЛЮЧЕНИЙ

В процессе изготовления растворы подвергаются первичному и вторичному контролю.

Первичный контроль осуществляется после фильтрования и фасовки раствора. При этом просматривается каждая бутылка или флакон с раствором. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают, маркируют и стерилизуют.

лизуют. Растворы, изготовленные асептически, просматривают 1 раз после разлива или стерилизующего фильтрования.

Вторичному контролю подлежат также 100% бутылок и флаконов с растворами, прошедших стадию стерилизации перед их оформлением и упаковкой. Для просмотра бутылок используют устройство для контроля растворов на отсутствие механических загрязнений (УК-2) (рис. 25.13) или др. Контроль растворов осуществляется путем просмотра их невооруженным глазом на черном и белом фоне, освещенных электрической матовой лампой в 60 Вт или лампой дневного света 20 Вт. Для окрашенных растворов соответственно в 100 и 30 Вт. Расстояние от глаза до просматриваемого объекта должно быть 25–30 см, а угол оптической оси просмотра к направлению света — около 90. Линия зрения должна быть направлена книзу при вертикальном положении головы.

В зависимости от объема бутылки или флакона просматривают одновременно от одной до пяти штук. Бутылки или флаконы берут в одну или обе руки за горловины, вносят в зону контроля, плавным движением переворачивают в положение вверх доньями и просматривают на черном и белом фоне. Затем плавным движением, без встряхивания переворачивают в первоначальное положение вниз доньями и также просматривают. Время контроля соответственно составляет: 1 бутылка (флакон) вместимостью 100–500 мл — до 20 с; 2 бутылки (флакона) вместимостью 50–100 мл — 10 с; 2–5 бутылок (флаконов) вместимостью 5–50 мл — 8–10 с.

Визуальным осмотром могут быть идентифицированы частицы размером более 50 мкм.

Фармакопеей США USP 24/NF19 установлен инструментальный контроль за содержанием механических частиц в инъекционных растворах — не более 12 частиц/мл, которые размером более 10 мк и не более 2 частиц/мл, размером более 25 мк (рис. 25.14).



Рис. 25.13. Устройство УК-2 для контроля растворов на механические включения



Рис. 25.14. Примеси, отфильтрованные из инфузионного раствора (увеличено 1×700)

25.7. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ИНЪЕКЦИОННЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ФОРМАМ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕЕЙ

Растворы для инъекций должны быть прозрачными по сравнению с водой для инъекций. Объем инъекционных растворов в сосудах должен быть больше номинального (табл. 25.4).

Таблица 25.4. Объем инъекционных растворов в сосудах

Номинальный объем, мл	Объем заполнения, мл		Количество сосудов для контроля заполнения, шт
	невязкие растворы	вязкие растворы	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,0	51,50	5
Более 50	На 2 мл более номинального	На 3% более номинального	

Растворы для инъекций должны быть стерильными, не иметь видимых механических включений.

Растворы для инъекций должны быть нетоксичными, согласно требованиям и тест-дозам, указанным в частных статьях.

Растворы для инъекций должны быть апиrogenными, согласно требованиям и тест-дозам, указанным в частных статьях.

Испытанию подлежат все ЛС для парентерального применения при объеме однократной дозы 10 мл и более, а также при меньшей дозе, если есть указание в частной статье.

Растворы для инъекций должны выдерживать испытание на отсутствие механических включений.

Отклонение массы содержимого одного сосуда от средней массы не должно превышать нормативов ГФ.

Содержание действующего вещества не должно отклоняться от номинального более чем на значение, установленное действующей фармакопеей.

25.8. МАРКИРОВКА РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

На упаковке ЛФ для парентерального применения указывают название действующих веществ и их количества, перечень названий

всех вспомогательных веществ, для инфузионных растворов — дополнительно количества вспомогательных веществ. При использовании антимикробных консервантов для всех ЛФ для парентерального применения указывают концентрацию каждого антимикробного консерванта.

На всех этикетках для оформления лекарственных препаратов,готавливаемых для лечебно-профилактических медицинских учреждений, должны быть следующие обозначения:

- местонахождение аптечного учреждения (предприятия) ...;
- наименование аптечного учреждения (предприятия) ...;
- больница № ...;
- отделение ...;
- дата (приготовления) ...;
- срок годности, дней ...;
- приготовил... проверил... отпустил...;
- анализ № ...;
- подробный способ применения: «Внутривенно», «Внутривенно (капельно)», «Внутримышечно» («Для инъекций»);
- состав лекарственного препарата (предусматривается пустое место для указания состава).

25.9. ХРАНЕНИЕ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

ЛФ для инъекций следует хранить в стерильной упаковке, обеспечивающей стабильность ЛФ для парентерального применения в течение указанного срока годности, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15 °С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изготовление растворов для инъекций представляет собой чрезвычайно ответственную и сложную задачу. Основные требования к организации данного вида экстенпоральной деятельности представлены в главе «Офтальмологические растворы». Во всем мире изготавливать растворы для инъекций разрешено только супероснащенным межбольничным аптекам, имеющим соответствующую аккредитацию по правилам GMP.

Контрольные вопросы

1. Какой процент в рецептуре аптек составляют растворы для инъекций?
2. Какие дисперсионные среды используют для инъекционных ЛФ?
3. Каковы условия получения воды для инъекций в аптеках?
4. Какие аквадистилляторы используются для получения воды для инъекций?
5. Какова цель использования сепарирующего устройства? Его разновидности.
6. Какие неводные и комплексные растворители используются для инъекционных растворов? Их номенклатура.
7. Каковы требования, предъявляемые к лекарственным веществам для инъекционных растворов?
8. Чем обусловлена стабилизация растворов для инъекций?
9. Каков принцип стабилизации растворов солей слабых оснований и сильных кислот? Приведите примеры.
10. Каков принцип стабилизации растворов солей слабых кислот и сильных оснований? Приведите примеры.
11. Как используется перекисная теория окисления академика Н.Н. Семелова при стабилизации инъекционных растворов?
12. Каков основной механизм действия антиоксидантов?
13. Каков механизм стабилизирующего действия ПАВ?
14. В чем заключается отличие стабилизации растворов прокаина (Новокаин[®]) низких и высоких концентраций?
15. Какова технология стабильного раствора Глюкозы[®]?
16. Какие факторы и технологические приемы способствуют стабилизации инъекционных растворов?
17. Чем объяснить необходимость тщательного фильтрования растворов для инъекций и контроля их чистоты?
18. Какова взаимосвязь между использованием средств малой механизации и требованиями, предъявляемыми к растворам для инъекций при их фильтровании?

Ситуационные задачи

1. Мотивированно обоснуйте предложение об организации условий изготовления растворов для инъекций.
2. Докажите врачу эффективность и безопасность растворов для инъекций экстенпорального изготовления.

3. Предложите конспект диалога с посетителем аптеки, почему и в каких случаях растворы для инъекций предпочтительнее таблетированных ЛФ.
4. Обсудите с покупателем преимущества и недостатки шприцев различных конструкций.
5. Расскажите посетителю аптеки, как надо ставить уколы, и обоснуйте опасность неумелого исполнения данной процедуры.

Контрольные задачи

Предложите технологию изготовления и заполните ППК изготовления инъекционных растворов:

- раствора Новокаина* 5% — 30 мл;
- раствора Новокаина* 5% — 50 мл;
- раствора Анальгина* 25% — 20 мл;
- раствора Димедрола* 1% — 20 мл;
- раствора калия хлорида 5% — 50 мл;
- раствора калия хлорида 10% — 50 мл;
- раствора магния сульфата 20% — 50 мл;
- раствора натрия хлорида 0,9% — 500 мл;
- раствора Кофен-бензоата натрия* 10% — 30 мл;
- раствора натрия тиосульфата 30% — 50 мл;
- раствора Глюкозы* 5% — 50 мл;
- раствора Глюкозы* 10% — 50 мл.

Тесты к главе 25

Выберите правильные ответы.

1. Испытание лекарственных препаратов для инъекций на пирогенность проводят:
 - a) на кроликах;
 - b) методом диффузии в агар;
 - c) на белых мышах;
 - d) на лягушках или кошках.
2. Испытание лекарственных препаратов для инъекций на токсичность проводят:
 - a) методом диффузии в агар;
 - b) на белых мышах;
 - c) на кроликах;
 - d) на лягушках или кошках.

3. Применение Этилового спирта* в составе комплексного растворителя для изготовления инъекционных растворов:
 - а) регламентировано ГФ;
 - б) не регламентировано;
 - в) регламентировано приказом № 214;
 - г) регламентировано приказом № 308.
4. Применение бензилбензоата в составе комплексного растворителя для изготовления инъекционных растворов:
 - а) регламентировано ГФ;
 - б) не регламентировано;
 - в) регламентировано приказом № 214;
 - г) регламентировано приказом № 308.
5. Натрия сульфит используют для стабилизации инъекционного раствора:
 - а) Новокаина* 1%;
 - б) Глюкозы* 40%;
 - в) Кофеин-бензоата натрия* 10%;
 - г) Натрия пара-аминосалицилата* 3%.
6. Интервал времени от начала изготовления инъекционных и инфузионных растворов до начала стерилизации не должен превышать _____ ч:
 - а) 1;
 - б) 1,5;
 - в) 3;
 - г) 6.
7. Перед изготовлением инъекционных растворов для депирогенизации натрия хлорида его предварительно:
 - а) стерилизуют насыщенным паром при $120 \pm 2^\circ\text{C}$ 15 мин;
 - б) обрабатывают активированным углем;
 - в) стерилизуют воздушным методом при 180°C в течение 1 ч;
 - г) подвергают термической стерилизации при 180°C в течение 2 ч.
8. Методами определения механических частиц в ампулированных растворах являются:
 - а) визуальный, микроскопический, кондуктометрический, счетно-фотометрический;
 - б) лазерный, визуальный, микроскопический, ионометрический;
 - в) ручной, спектрофотометрический, хроматографический;
 - г) просмотр в инфракрасном луче.

9. Методами определения стерильности являются:
- а) на кроликах, ультрафильтрацией;
 - б) диализ через полупроницаемую мембрану с последующим посевом в чашках Петри;
 - в) прямой посев на питательную среду, метод мембранной фильтрации;
 - г) инкубационный в течение 2 нед.
10. Срок хранения раствора Новокаина* 5% для спинномозговой анестезии при условии изготовления в аптечной организации составляет:
- а) 1 сут;
 - б) 3 сут;
 - в) 10 сут;
 - г) 30 сут.
11. Для стабилизации раствора Дикаина* 1%, 2% для инъекций согласно приказу Минздрава России № 751н от 26.10.2015 г. используется:
- а) натрия метабисульфит;
 - б) натрия тиосульфат;
 - в) раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М;
 - г) раствор натрия гидроксида 0,1 М.
12. Для стабилизации раствора натрия салицилата 3%, 10% для инъекций согласно приказу Минздрава России № 751н от 26.10.2015 г. используется:
- а) натрия тиосульфат;
 - б) натрия метабисульфит;
 - в) раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М;
 - г) раствор натрия гидроксида 0,1 М.
13. Для стабилизации раствора Спазмолитина* 0,5%, 1% для инъекций согласно приказу Минздрава России № 751н от 26.10.2015 г. используется:
- а) раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М;
 - б) раствор натрия гидроксида 0,1 М;
 - в) натрия метабисульфит;
 - г) натрия тиосульфат.
14. Режим стерилизации порошка Новокаина* для изготовления раствора для спинномозговой анестезии следующий:
- а) 100 °С — 30 мин;
 - б) 120 °С — 2 ч;

- c) 180 °C — 2 ч;
 - d) 150 °C — 30 мин.
15. Объем воды для инъекций для изготовления 100 мл 15% раствора натрия бензоата для инъекций (КУО — 0,6 мл/д.) составляет _____ мл:
- a) 85;
 - b) 91;
 - c) 100;
 - d) 109.
16. К одноразовой и однократной упаковке относится:
- a) туба;
 - b) флакон;
 - c) ампула;
 - d) аэрозольный баллон.
17. Максимальный объем инфузионного раствора, который можно простерилизовать, составляет:
- a) 500 мл;
 - b) 1000 мл;
 - c) 1200 мл;
 - d) 1500 мл.
18. Инъекционные и инфузионные растворы ЛС, требующих защиты от воздействия повышенной температуры, после изготовления:
- a) стерилизуются фильтрованием в ламинарном потоке воздуха с помощью мембранных фильтров с размером пор не более 0,22 мкм;
 - b) не подлежат стерилизации, так как являются растворами термолабильных ЛС;
 - c) стерилизуются фильтрованием в ламинарном потоке воздуха с помощью мембранных фильтров с размером пор не более 0,35 мкм;
 - d) стерилизуются в автоклаве при 100 °C в течение 8 мин.
19. Все стадии изготовления препаратов для инъекций и инфузий регистрируются в:
- a) лабораторном и фасовочном журнале;
 - b) журнале регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления лекарственных препаратов для инъекций и инфузий;
 - c) журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля лекарственных препаратов, изготовленных по рецептам, требованиям и в виде внутри-

- аптечной заготовки, концентрированных растворов, трипура-
ний. Этилового спирта^а и фасовки ЛС;
- d) журнале регистрации режимов стерилизации исходных ЛС, из-
готовленных лекарственных препаратов, вспомогательных ма-
териалов, посуды и прочих материалов.
20. В состав инъекционного раствора никотиновой кислоты входит:
- a) натрия гидрокарбонат;
b) натрия хлорид;
c) натрия гидроксид;
d) натрия метабисульфит.
21. Инъекционные растворы аскорбиновой кислоты стабилизируют,
добавляя:
- a) натрия гидрокарбонат и натрия хлорид;
b) натрия гидрокарбонат и натрия метабисульфит;
c) натрия хлорид и натрия метабисульфит;
d) натрия карбонат.
22. В водном инъекционном растворе не подвергается гидролизу:
- a) натрия нитрит;
b) Новокаин^а;
c) Эуфиллин^а;
d) натрия хлорид.
23. Стабилизатором 3–8,4% растворов натрия гидрокарбоната для па-
рентерального введения при отсутствии в аптеке фармацевтической
субстанции марки х.ч. или ч.д.а. является:
- a) натрия сульфит;
b) натрия тиосульфат;
c) натрия гидроксид;
d) трилон Б.
24. 0,1 N раствор кислоты хлористоводородной используется для стаби-
лизации инъекционного:
- a) 0,25% раствора Новокаина^а;
b) 5% раствора Глюкозы^а;
c) 5% раствора аскорбиновой кислоты;
d) 2% раствора Папаверина гидрохлорида^а.
25. Для изготовления 1000 мл 5% раствора Глюкозы^а стабилизатор
Вейбеля берут в объеме:
- a) 5 мл;
b) 10 мл;
c) 50 мл;
d) 100 мл.

26. При изготовлении инъекционных растворов кислота хлороводородная добавляется для стабилизации:
- а) соли сильного основания и слабой кислоты;
 - б) соли слабого основания и сильной кислоты;
 - в) легкоокисляющегося вещества;
 - г) термолабильного вещества.
27. Растворы для инъекций объемом от 50 л до 1000 мл стерилизуют паром под давлением при 120 °С в течение:
- а) 8 мин;
 - б) 12 мин;
 - в) 15 мин;
 - г) 30 мин.
28. Для стабилизации 20% раствора Кофеин-бензоата натрия* для инъекций используют:
- а) 0,1 М раствор кислоты хлороводородной;
 - б) 0,1 н. раствор натрия гидроксида;
 - в) стабилизатор Вейбеля;
 - г) 0,3% раствор натрия метабисульфита.
29. При изготовлении раствора Дибазола* для инъекций используют стабилизатор:
- а) раствор готовят без стабилизатора;
 - б) Вейбеля;
 - в) натрия метабисульфит;
 - г) 0,1 н. раствор кислоты хлороводородной.
30. Инъекционные растворы Глюкозы* стабилизируют:
- а) жидкостью Вейбеля в количестве 5% от объема;
 - б) жидкостью Вейбеля в количестве 10% от объема;
 - в) 0,1 М раствором кислоты хлороводородной;
 - г) 0,1 М раствором натрия гидроксида.
31. В качестве консервантов при изготовлении стерильных и асептических ЛФ не применяют:
- а) Хлорбутанолгидрат*;
 - б) нипагин;
 - в) нипазол;
 - г) натрия хлорид.
32. Раствор состава: 5,2 натрия хлорида, 4,4 мл раствора хлороводородной кислоты разведенной, воды для инъекций до 1 л используют в качестве стабилизации раствора Глюкозы* для:
- а) инъекционного применения — 5% от объема раствора Глюкозы* независимо от концентрации;

- б) внутривенного применения — 5% от объема раствора Глюкозы* независимо от концентрации;
 - с) инъекционного применения — 10% от объема раствора Глюкозы* независимо от концентрации;
 - д) инъекционного применения — 1 мл рабочего раствора на 1 л 5% раствора Глюкозы*.
33. Раствор Новокаина* для спинномозговой анестезии:
- а) стерилизуют со стабилизатором — антиоксидантом;
 - б) стерилизуют без стабилизатора;
 - с) стерилизуют со стабилизатором — кислотой хлористоводородной;
 - д) готовят асептически.
34. ЛАЛ-тест инфузионных растворов проводят для контроля:
- а) стерильности;
 - б) стабильности;
 - с) апирогенности;
 - д) осмолярности.
35. Оптимальным методом очистки термолabile растворов для инъекций является фильтрование через:
- а) мембранный фильтр;
 - б) стеклянные фильтры № 1 или 2;
 - с) стеклянные фильтры № 3 или 4 под вакуумом;
 - д) двойной бумажный складчатый фильтр с подложенным тампоном ваты сорта «Глазная».
36. Раствор аскорбиновой кислоты 5% для инъекций стабилизируют:
- а) натрия сульфатом;
 - б) натрия гидрокарбонатом;
 - с) натрия сульфитом;
 - д) раствором кислоты хлористоводородной.
37. В качестве стабилизатора для изготовления инъекционного раствора Атропина сульфата* 1% используют:
- а) раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М;
 - б) раствор натрия гидроксида 0,1 М;
 - с) натрия гидрокарбонат;
 - д) натрия тиосульфат.
38. Механизм стабилизации раствора Новокаина* 2% для инъекций заключается в предотвращении:
- а) полимеризации и олигоконденсации;
 - б) выщелачивания стекла флаконов;

- с) лекаpбоксилиpования;
 - д) гидролиза и окисления.
39. Инъекционные pаствоpы, пpиготовленные асептически, имеют срок хранения:
- а) 1 сут;
 - б) 5 сут;
 - с) 10 сут;
 - д) 30 сут.
40. В нестабилизированных pаствоpах Глюкозы* пpи стерилизации возможен процесс:
- а) гидролиза;
 - б) циклизации;
 - с) карамелизации;
 - д) омыления.
41. Для стерилизации инъекционных pаствоpов применяют стерилизацию:
- а) сухим горячим воздухом;
 - б) паром под давлением;
 - с) химическую;
 - д) радиационную.
42. Предупредительной надписью «пpиготовлено асептически» оформляют:
- а) все лекарственные пpепараты, изготовленные в асептических условиях без финишной термической стерилизации;
 - б) все лекарственные пpепараты, изготовленные в асептических условиях;
 - с) стерильные лекарственные пpепараты;
 - д) инъекционные pаствоpы.
43. Предупредительной надписью «стерильно» оформляют:
- а) лекарственные пpепараты, изготовленные в асептических условиях, прошедшие финишную термическую стерилизацию;
 - б) все лекарственные пpепараты, изготовленные в асептических условиях;
 - с) инъекционные pаствоpы;
 - д) pаствоpы, изготовленные на стерильной воде из стерильных лекарственных веществ.
44. Стабилизатор в pаствоpах для инъекций солей слабых оснований и сильных кислот:
- а) препятствует дегидратации;

- б) связывает катионы тяжелых металлов, являющиеся катализаторами процесса разложения;
 - с) подавляет реакции полимеризации и поликонденсации;
 - д) подавляет гидролиз.
45. К фармацевтической субстанции Глюкозы* для изготовления инъекционных растворов предъявляется дополнительное требование:
- а) стерильность;
 - б) отсутствие органических примесей;
 - с) апиrogenность;
 - д) отсутствие механических включений.
46. Для приготовления стабилизатора Вейбеля используют:
- а) натрия хлорид, натрия гидроксид, воду для инъекций;
 - б) натрия хлорид, Хлористоводородную кислоту разведенную^а, воду для инъекций стерильную;
 - с) натрия хлорид, Хлористоводородную кислоту разведенную^а, воду для инъекций;
 - д) натрия гидрокарбонат, натрия гидроксид, воду для инъекций.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
а	б	а	а	д	с	д	а	с	а
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
б	б	а	б	б	с	б	а	б	а
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
б	д	д	а	с	б	с	б	д	а
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
д	а	д	с	а	с	а	д	а	с
41	42	43	44	45	46				
б	а	а	д	с	с				

Глава 26

ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИЕ РАСТВОРЫ (*SOLUTIONES PLASMOSUBSTITUENTES*)

За последние годы медицина достигла значительных успехов в развитии хирургии. Почти обычными стали сложнейшие операции на сердце и крупных кровеносных сосудах, широко применяются аппараты «искусственная почка», «сердце–легкие». Этот комплекс операций требует большого количества донорской крови. Велика потребность в крови и при таких состояниях, как ожоги, кровопотери, отравления, травмы и др. Переливание крови не всегда возможно и доступно (отсутствие донорской крови, ее старение, несовместимость групп крови и т.д.). Поэтому в ряде случаев, помимо донорской крови, применяют плазмозамещающие растворы, ранее называемые физиологическими растворами и кровезамещающими жидкостями.

Плазмозамещающие растворы (инфузионные) — растворы, близкие по составу к плазме крови, вводимые в большом количестве. Эти растворы способны некоторое время поддерживать жизнедеятельность организма или изолированных органов, не вызывая физиологических сдвигов.

26.1. ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИМ РАСТВОРАМ

Помимо общих требований, предъявляемых к растворам для инъекций (апирогенность, стерильность, стабильность, отсутствие механических включений, нетоксичность), к плазмозамещающим растворам предъявляют и специфические требования. Плазмозамещающие растворы должны быть изотоничны, изоионичны, изогидричны. Их вязкость должна соответствовать вязкости плазмы крови.

Изотонические растворы — это растворы, осмотическое давление которых равно осмотическому давлению жидкостей организма: плазмы крови, слезной жидкости и др. Осмотическое давление плазмы крови равно $72,82 \times 10^4$ Па или 300 mOsmol/L. Пример: изотонический раствор

натрия хлорида 0.9% создает осмотическое давление (308 mOsmol/L); 5% раствор декстрозы — 252 mOsmol/L.

Изотонирование — технологический прием выравнивания осмотического давления раствора до уровня внутриклеточной жидкости. Варианты расчета изотонических растворов представлены на схеме 26.1.

Варианты расчета изотонической концентрации:

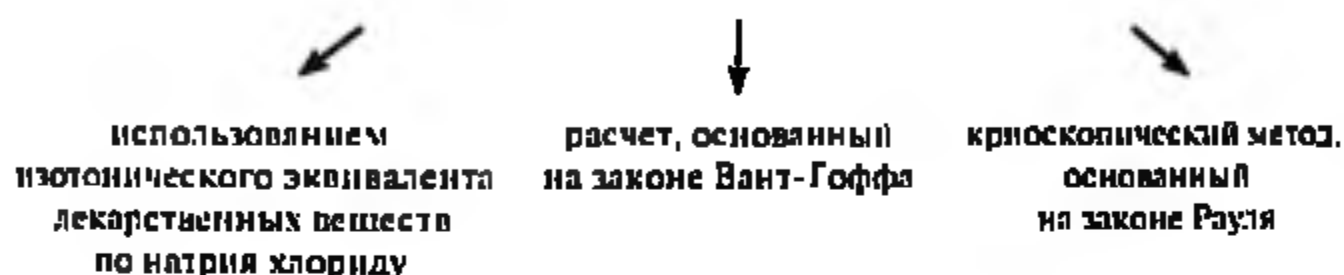


Схема 26.1. Варианты расчета изотонической концентрации

А. Расчет количества натрия хлорида для изготовления раствора по изотоническому эквиваленту

Правило 1

Изотоническим эквивалентом (Е) по натрию хлориду называют то количество натрия хлорида, которое в растворе создает (в тех же условиях) осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1,0 г лекарственного вещества.

Пример 1

- Rp.: Sol. Hexamethylentetramini 2,0 — 100 ml
- Natrii chloridi q.s. ut fiat solutio isotonica
- D.S. По 10 мл внутривенно.

Расчет проводят по следующей схеме:

1. Определяют количество натрия хлорида, необходимое для изотонирования выпisanного объема раствора, не обращая внимания на то, что часть раствора изотонируется лекарственным веществом, т.е. для изотонирования 100 мл раствора необходимо 0,9 г натрия хлорида.
2. Затем, учитывая количество лекарственного вещества в приведенном примере (оно равно 2,0 г Гексаметиленetetрамина*), находят, какая часть выпisanного объема изотонируется лекарственным веществом.
 - При расчете исходят из определения изотонического эквивалента по натрию хлориду. Зная, что (Е) Гексаметиленetetрамина* по натрию хлориду равен 0,22, определяют, что 1,0 г Гексаметиленetetрамина* соответствует 0,22 г натрия хлорида, а 2,0 г Гексаметиленetetрамина*, выпisanного в рецепте, — 0,44 г натрия хлорида.
3. Далее определяют, какое количество натрия хлорида необходимо добавить для изотонирования $0,9 - 0,44 = 0,46$ г натрия хлорида.

Б. Расчет количества натрия хлорида для изготовления раствора по коэффициенту депрессии Рауля

Расчет на основании закона Рауля:

$$D_t = k \times c,$$

где D_t — депрессия — понижение температуры замерзания раствора ($^{\circ}\text{C}$);

c — концентрация вещества (моль/л);

k — криоскопическая константа растворителя.

Изотонические растворы различных веществ замерзают при одной и той же температуре, т.е. имеют одинаковую температуру депрессии, например, температура депрессии сыворотки крови $-0,52^{\circ}\text{C}$.

Зная депрессию 1% раствора любого вещества (температура депрессии имеется в справочниках), можно определить его изотоническую концентрацию.

Пример 2

• Rp.: Solutionis Natrii chloridi q.s. ut fiat solutio isotonica 100 ml

• D.S. По 10 мл внутривенно.

Расчет изотонической концентрации:

1. Находим по справочнику температуру депрессии 1% раствора натрия хлорида — $0,576^{\circ}\text{C}$.
2. Температура депрессии сыворотки крови равна $0,52^{\circ}\text{C}$.
3. Пропорцией определяем концентрацию натрия хлорида для депрессии $0,52^{\circ}\text{C}$.

$$1,0\% - 0,576^{\circ}\text{C}; x\% - 0,52^{\circ}\text{C};$$

$$x = 0,52 \times 1:0,576 = 0,9\%.$$

Изотоничность раствора является необходимым, но не единственным требованием, которому должны отвечать плазмозамещающие растворы. Они должны быть изотоничны — содержать необходимый солевой комплекс, воссоздающий состав плазмы крови, поэтому в состав плазмозамещающих растворов входят ионы K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} и др.

Плазмозамещающие растворы должны быть изогидричны, т.е. соответствовать значению pH плазмы крови 7,36–7,47.

Изогидричность — это способность сохранять постоянство концентрации водородных ионов.

В процессе жизнедеятельности клеток и органов образуются кислые продукты обмена, нейтрализуемые в норме за счет буферных систем крови, таких, как карбонатный, фосфатный и др. Изогидричность физиологических растворов достигают введением буферных растворов, натрия гидрокарбоната, натрия гидрофосфата и натрия ацетата.

Плазмозамещающие растворы, содержащие вещества, повышающие вязкость, используют в качестве противошоковых и дезинтоксикационных растворов.

К этой группе растворов относится жидкость И.Р. Петрова, содержащая натрия, калия, кальция хлориды, воду для инъекций и 10% консервированной крови человека. Кровь к солевому раствору добавляют в асептических условиях перед введением пациенту, нагревая раствор до температуры 38 °С. Часто к противошоковым растворам добавляют этанол, бромиды, барбитураты, наркотические вещества, нормализующие возбуждение и торможение центральной нервной системы, Глюкозу^а, активизирующую окислительно-восстановительные процессы.

Из числа синтетических высокополимеров наиболее часто используют декстран — водорастворимый высокополимер декстрозы, который получают из свекловичного сахара путем ферментативного гидролиза, т.е. воздействием микроорганизмов, а именно — *Leuconostoc mesenteroides*. При этом сахароза превращается в декстран с м.м. 50 000–10 000, из которого готовят Полиглюкин^а, Реополиглюкин^а, Реоглюман^а.

Многие заболевания и патологические состояния сопровождаются интоксикацией организма (отравление различными ядами, инфекционные заболевания, ожоги, острая почечная и печеночная недостаточность и др.). Для их лечения необходимы целенаправленные дезинтоксикационные растворы, компоненты которых должны связываться с токсинами и быстро выводить их из организма. К таким соединениям относятся повидон (ПВП) и ПВС.

Плазмозамещающие растворы, содержащие белки, используют как средства для парентерального питания: Гидролизина раствор^а, гидролизат казеина, аминокислот, Аминокровин^а, фибриносол^а, амикасин (Амикин^а), Полиамин^а.

Применение плазмозамещающих растворов имеет огромное значение для медицинской практики, так как их использование позволяет уменьшить количество донорской крови, они совместимы со всеми группами крови человека, по сравнению с кровью более стабильны при хранении, введение их в кровяное русло проще.

26.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИХ РАСТВОРОВ

Плазмозамещающие растворы делят на 6 групп, согласно основным функциям крови.

1. Регуляторы водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия: солевые растворы, осмодиуретики. Растворы осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании, вызванном диареей, отеках мозга, токсикозах (происходит увеличение почечной гемодинамики): калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид (Трисоль[®]), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Ацесоль[®]), натрия ацетат + натрия хлорид (Дисоль[®]), калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид (Хлосоль[®]), квартасоль[®].
2. Гемодинамические (противошоковые) растворы предназначены для лечения шока различного происхождения и восстановления нарушений гемодинамики, в том числе микроциркуляции, при использовании аппаратов искусственного кровообращения для разведения крови во время операций: натрия хлорида изотонический, Глюкозы[®] 5%, 10%, Реополиглюкин[®] и др.
3. Дезинтоксикационные растворы, способствующие выведению токсинов при интоксикациях различной этиологии: Гемодез-Н[®] и т.п.
4. Препараты для парентерального питания. Служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям (Полнамин[®]; Аминостерил[®] КЕ 10%, Инфезол[®] и др.).
5. Переносчики кислорода восстанавливают дыхательную функцию крови, например раствор модифицированного гемоглобина (гелсепол[®]), эмульсия перфторуглеводорода (Перфторан[®]) и др.
6. Комплексные (полифункциональные) растворы, обладающие широким диапазоном действия, могут комбинировать несколько перечисленных выше групп плазмозамещающих растворов.

В экстремальных условиях изготавливают плазмозамещающие растворы.

26.3. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

Процесс изготовления инфузионных растворов не отличается от технологии инъекционных (см. гл. 22) за исключением режима стерили-

зации. В связи с существенными объемами производства в крупных межбольничных аптеках применяется производственное оборудование мойки флаконов, розлива и стерилизации.

В настоящее время приказом Минздрава России установлено распространение правил GMP на изготовление инфузионных растворов в аптеке. Поэтому должно применяться оборудование, соответствующее данным нормам.

Автоматическая моечная установка проходного типа шприцевая УМК-01-ВИПС-МЕД для крупного аптечного производства

Принцип работы:

- обрабатываемые бутылки помещаются на загрузочный накопительный стол;
- оттуда они подаются на транспортер, где с помощью пневмоцилиндра бутылки переворачиваются по спирали и подаются в мощную камеру для шприцевой автоматической мойки (рис. 26.1).

Моечная камера состоит из четырех зон. В последней мойка осуществляется апиrogenной водой. Финишная вода подается в третью зону, затем фильтруется (фильтр 5–7 мкм) и подается в первую зону (фильтр 5–7 мкм). После первой зоны вода идет в дренаж. Во второй зоне происходит обработка паром. В четвертой зоне бутылки продуваются стерильным подогретым воздухом.

Вымытые бутылки собираются на накопительном выгрузном столе и передаются для выполнения следующих операций: стерилизации, наполнения и укупорки.



Рис. 26.1. Автоматическая моечная установка проходного типа шприцевая, для бутылок для кровезаменителей, объемом 50–450 мл

Основные преимущества моечной установки:

- высокая производительность — около 2000 флаконов в 1 ч;
- пригодна для использования в чистых зонах (стерильных помещениях);
- стоимость значительно ниже, чем у зарубежных аналогов;
- установка может иметь комплектацию с парогенератором и без него;
- проста в обслуживании: работа на установке не требует специальных навыков;
- малые габаритные размеры;
- возможно совмещение с другими автоматическими линиями для проведения дальнейших операций: сушки, стерилизации, розлива, укупорки.

Сушильная установка туннельного типа для любых стеклянных флаконов

Сушильная установка (рис. 26.2) предназначена для сушки всех типов стеклянной тары (бутылок, флаконов высотой не более 120 мм). Применяется в условиях производства стерильных и нестерильных жидких ЛС.



Рис. 26.2. Сушильная установка туннельного типа

Принцип работы:

- флаконы из моечной поступают на входной конвейер с сеткой из нержавеющей стали и перемешаются в камеру с зоной нагрева, где подвергаются термической обработке. Температура нагрева задается технологией производства ЛС. Под воздействием тепла остаточная влага испаряется;
- затем флаконы поступают в зону охлаждения, где под воздействием очищенного воздушного потока охлаждаются до температуры

30 °С. В зоне охлаждения воздушным потоком, пропущенным через фильтры 8–10-го класса очистки, создается избыточное давление.

Перед выходом флаконов из сушки производится их обработка бактерицидной лампой.

Особенности и преимущества сушильной установки:

- высокая производительность;
- надежность в работе;
- конструкция соответствует требованиям GMP;
- возможность проведения сушки стеклянных флаконов любой формы;
- простота в обслуживании.

Линия для изготовления розлива и упаковки инфузионных растворов

Линия предназначена для высокопроизводительного (1200 бутылок в 1 ч) автоматического производства инфузионных растворов с соблюдением требований GMP в условиях производственных аптек и фармацевтических предприятий.

Линия построена по блочному принципу. Содержит: накопительный стол; транспортер, к которому пристыкованы дозатор и устройство укупорки (между ними можно установить устройства надевания пробки и колпачка); стол выгрузки. Дополнительно линия комплектуется устройством для наклейки этикеток и маркировки серии и даты изготовления (рис. 26.3).

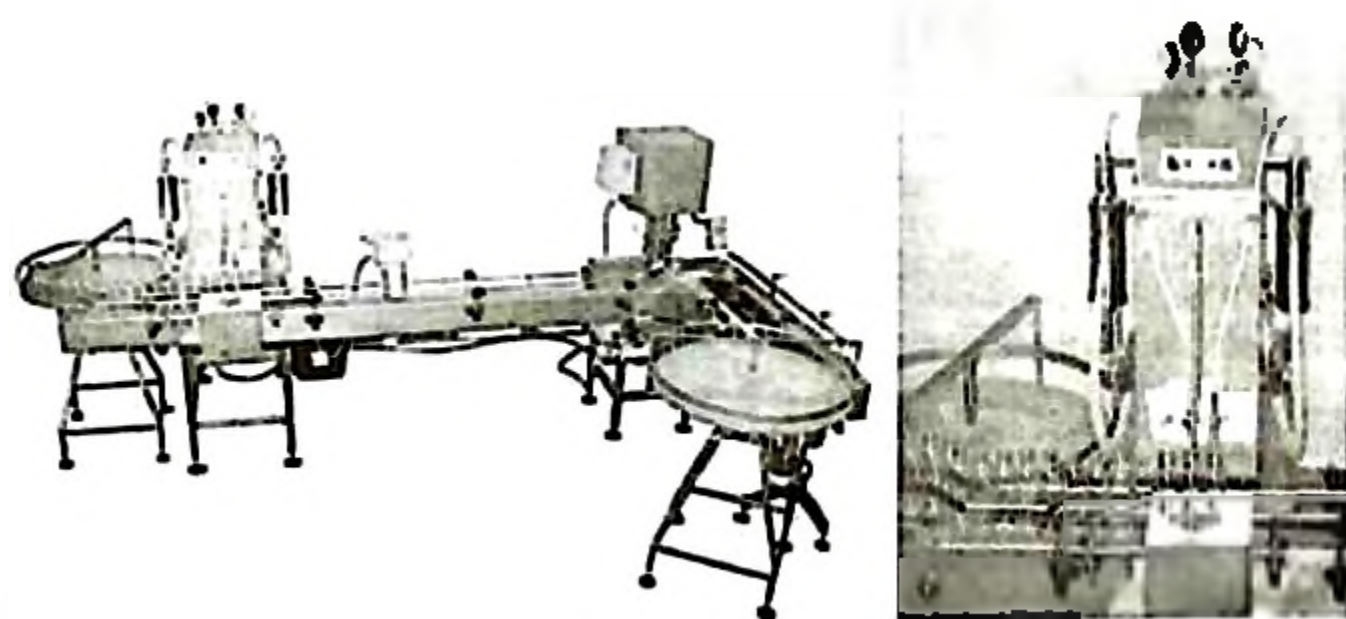


Рис. 26.3. Технологическая линия для розлива и упаковки инфузионных растворов в условиях крупного аптечного производства

Соединение последовательно линий подготовки флаконов, розлива растворов позволяет исключить контакт с загрязняющей средой, повысить качество растворов при повышении производительности труда.

26.4. ПРИМЕРЫ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

В табл. 26.1 представлены составы растворов-регуляторов водно-солевого баланса и кислотно-основного состояния, наиболее часто изготавливаемые в условиях межбольничных аптек.

Таблица 26.1. Составы плазмозамещающих растворов

Название раствора	Содержание входящих солей*, г			
	натрия хлорид	калия хлорид	натрия гидрокарбонат	натрия ацетат
Трисоль* (<i>Trisolium</i>)	5	1	4	—
Ацесоль* (<i>Acetosolum</i>)	5	1	—	2
Диесоль* (<i>Disolum</i>)	6	—	—	2
Хлосоль* (<i>Chlosolum</i>)	4,75	1,5	—	3,6
Квартасоль* (<i>Quartasolum</i>)	4,75	1,5	1	2,6

*Нормы для инъекций до 1000 мл

Примечание. Натрия хлорид должен быть депирогенизированный (разрушение пирогенных веществ перед и использованием растворов осуществляют нагреванием в сухопаровом стерилизаторе при температуре 180 °С в течение 2 ч), натрия гидрокарбонат следует использовать сорта «х.ч.» или «ч.д.а.», натрия ацетат — сорта «ч.д.а.».

Пример 3

Рингера раствор*

- Rр.: Natrii chloridi 9,0
- Kalii chloridi
- Calcii chloridi
- Natrii hydrocarbonatis ana 0,2
- Glucosi 1,0
- Aq. pro injectionibus ad 1000 ml
- Sterilisetur
- D.S. Для инъекций, внутривенно капельным методом.

В асептических условиях готовят отдельно два раствора. Точно в половинном количестве воды для инъекций растворяют натрия гидрокарбонат сорта «х.ч.» или «ч.д.а.». В остальном объеме воды для инъекций растворяют Глюкозу*, калия, кальция и натрия хлориды (последний депирогенизированный).

Растворы стерилизуют при температуре 120 ± 2 °C 15 мин и сливают в асептических условиях после полного охлаждения (не ранее чем через 2 ч). Упаковывают в стерильных условиях.

Совместная стерилизация растворов недопустима вследствие возможного образования осадка кальция карбоната и быстрого окисления Глюкозы* в присутствии натрия гидрокарбоната (реакция Майлора).

Примечание. Массу Глюкозы* пересчитывают из расчета на безводное вещество, кальция хлорид вводят из концентрированного раствора.

26.5. РАСТВОРЫ ДЛЯ ИОНОФОРЕЗА

Ионофорез — метод введения лекарственных веществ в организм человека с помощью постоянного электрического тока. Также метод является методом физиотерапии. Ионофорез позволяет увеличить скорость прохождения молекул растворенного вещества через кожу в ткани организма с помощью электрического тока. Эта технология используется в клинических условиях для доставки в организм ЛС местного и системного терапевтического эффекта. Ионофорез в настоящее время очень широко применяется в медицинской практике. Благодаря своей эффективности часто ионофорез называют «безыгольной инъекцией». Эффективность ионофореза определяется несколькими факторами, зависящими от работы врача-физиотерапевта, медицинской сестры и фармацевта, а также от программиста, осуществляющего обслуживание приборов с микропроцессорным управлением.

Трансдермальное введение ЛС занимает важное место в современной медикаментозной терапии и в основном используется для неионизированных веществ в относительно малых дозах. Трансдермальный способ применения делят на два класса: пассивный или активный. В пассивном методе лекарственные вещества проходят через кожу по законам диффузии. Скорость процесса определяется свойствами вещества и разностью концентраций на поверхности и в слое кожи.

Сущность метода

Гальванический ток малой силы и низкого напряжения менее 1 мА, подаваемый через электроды в течение от 15 до 20 мин, положительно влияет на тонус гладкой мускулатуры, что приводит к росту тонуса сосудов и несколько разглаживает кожу. данное свойство гальванического тока активно используется в косметологии. Применение данной процедуры повышает накопление жидкости кожей, что тоже способ-

ствует уменьшению выраженности морщин, и внешне кожа выглядит более гладкой.

В отличие от простого нанесения препаратов на кожу, введение их с помощью ионофореза позволяет за счет движения ионов и водорастворимых веществ доставить их в глубокие слои кожи. Из-за того что вещества, вводимые с помощью ионофореза, находятся в ионизированной форме, повышается их биодоступность и, как следствие, клинический эффект. В процесс ионофореза вовлекаются и тканевые ионы, и клеточные мембраны, что способствует стимуляции всех видов обмена.

Ряд авторов считают, что ионофорез, помимо местного эффекта, обладает также системным действием за счет стимуляции вегетативной нервной системы через кожные рецепторы, подвергшиеся действию ионофореза. Такое сочетанное действие ионофореза ускоряет выведение токсинов из клеток, оказывая лимфодренажное действие и помогая в лечении целлюлита, устраняет мелкие и разглаживает глубокие морщины лица, век, шеи, улучшает питание сухой кожи, делает ее более гладкой и эластичной. В качестве растворителя веществ, вводимых методом ионофореза, служит вода. Действующее вещество в водном растворе расщепляется на ионы, которые под воздействием электрического тока эффективно проникают через кожный барьер в глубоко лежащие ткани.

В косметологии данный метод активно используется для устранения косметических дефектов кожи, таких, как морщины, мешки под глазами и т.п. Следует отметить, что эффект от данной процедуры временный, и для его восстановления требуется повторное ее выполнение.

В настоящее время развивается целое направление — ионная косметология, суть которой — использование липосомальных косметических средств, действующие компоненты которых уже находятся в сильно ионизированной форме. Ионы проникают через выводные протоки сальных и потовых желез на глубину 2—8 мм, скапливаются в коже и образуют депо, а затем вымываются лимфой, попадая в глубоко лежащие ткани и общий кровоток.

Ионофорез выполняется следующим образом. На кожу накладывается марлевая лента, пропитанная водорастворимым препаратом. В зависимости от заряда иона действующего вещества оно вводится в кожу с помощью анода или катода. Активным электродом кожа плавно обрабатывается в течение 10 мин.

В некоторых случаях используют охлажденный лекарственный препарат с целью вызвать спазм капилляров и усилить местное действие вещества, ослабив его системные эффекты. Существует такая разновидность ионофореза, как криоинофорез, когда фармакологические субстраты в требуемой концентрации разводят в специальном сосуде в дистиллированной воде и медленно охлаждают до температуры от 0 до -5°C . Использование пониженной температуры при ионофорезе способствует сокращению капилляров, что снижает проникновение лекарств в кровь, увеличивая местный эффект и уменьшая реакцию всего организма.

Требования к качеству растворов для ионофореза

Как видно из теоретической дискуссии, представленной выше, любые ионы, присутствующие в растворе, могут конкурировать в течение процесса ионофореза между собой. Следовательно, для эффективной передачи рекомендуются монопрепараты, если нет необходимости во введении других вспомогательных веществ, кислот, щелочей для ионизации молекул. Растворы должны быть стерильными, так как существует возможность перехода бактериальных компонентов или пирогенных веществ через кожу в системный кровоток. Кроме того, растворы должны готовить на воде высшей степени очистки.

Упаковка: поскольку растворы не содержат консервантов, они должны быть упакованы в одноразовые флаконы. Упаковка должна гарантировать сохранность препарата в течение срока годности.

Маркировка: предупредительные надписи: «Только для профессионального использования»; «Не для инъекций».

Контроль качества: теоретический выход по сравнению с реальным (материальный баланс), физические показатели, pH, стерильность.

Примеры растворов для ионофореза. Для ионофореза применяют следующие растворы: уксусной кислоты (2–5%); Атропина сульфата* (0,001–0,01%); кальция хлорида (2%); натрия хлорида (2%); калия нитрата, меди сульфата (2%); дексаметазона (Дексаметазона натрия фосфата*) (0,4%); эстриола (0,3%); фентанила (Фентанила цитрата*), натрия фторида (2%); Гентамицина сульфата* (0,8%); гликопирролата* (0,05%); гиалуронидазы (150 ЕД/мл); йодксурцидина* (0,1%); Лидокаина гидрохлорида* (4%, с или без эпинефрина); лития хлорида* (2%); магния сульфата (2%); метопролола хлорида* (0,25%); морфина сульфата (0,2–0,4%); Пилокарпина гидрохлорида*, калия йодида (10%); натрия салицилата (2%); третиноина и др. Только несколько формул будет представлено ниже.

Контрольные вопросы

1. Чем объяснить особенности и цель мойки и обработки посуды из стекла марок НС-1, НС-2 и АБ-1, МТО?
2. Как обосновать необходимость обработки пробок по приведенной схеме?
3. Чем объяснить необходимость тщательности упаковки и укупорки растворов для инфузий и инъекций? Какие требования предъявляются к пробкам?
4. Какова взаимосвязь между требованиями, предъявляемыми к плазмозамещающим растворам, и их составом в зависимости от классификации и применения?
5. Каковы особенности способов расчета изотонических концентраций с использованием эквивалентов по натрия хлориду и с учетом закона Рауля?
6. Как объяснить возможность применения гипо- и гипертонических растворов для инъекций?
7. Чем объяснить различие в составах растворов, регулирующих водно-селевое равновесие и кислотно-основное состояние, противошоковых, дезинтоксикационных препаратов и препаратов для парентерального питания?
8. Опишите методы изготовления экстенпоральных растворов для ионофореза. Перечислите требования, предъявляемые к качеству растворов для ионофореза.

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (Лойл В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом физиотерапевтического отделения клиники о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.
 - Раствор дексаметазона 4 мг/мл для ионофореза
 - ◊ Dexamethasoni Natrii Phosphatis 0,527
 - ◊ (Equivalent to 400 mg Dexamethasone)
 - ◊ Aq. pur. pro injectionibus q.s. 100 ml

Технология

1. Рассчитывают необходимое количество каждого ингредиента на прописанный объем.
2. Тщательно взвешивают, отмеривают каждый ингредиент.
3. Растворяют Дексаметазона натрия фосфат* в стерильной воде для инъекций.
4. Фильтруют через стерилизующий фильтр в стерильный флакон.
5. Упаковывают, этикетировать.

Срок хранения в холодильнике 6 мес.

– Раствор для ионофореза Лидокаина гидрохлорида* 4%

- ◊ Lidocaini hydrochloridi 4,0
- ◊ Aq. pur. pro injectionibus 100 ml

Технология изготовления аналогична представленной выше.

Срок годности 6 мес.

◊ Раствор для ионофореза уксусной кислоты 2%

- ◊ Acidi Aceti 99% 2 ml
- ◊ Aq. pur. pro injectionibus q.s. 100 ml

Технология изготовления аналогична представленной выше.

Срок годности 6 мес.

– Раствор для ионофореза кеторолака 6 мг/мл

- ◊ Ketorolac tromethamine 0,6
- ◊ Aq. pur. pro injectionibus q.s. 100 mL

Технология

1. Рассчитывают необходимое количество каждого ингредиента.
2. Растирают в ступке расчетную навеску таблеток.
3. Добавляют волю, тщательно растирают, профильтровывают от наполнителей, содержащихся в таблетке.
4. Доводят объем раствора водой для инъекций до заданного.
5. Стерилизуют через фильтр в стерильный флакон. Свободное пространство флакона заполняют азотом.

Стабильность 6 мес.

Контрольные задачи

Предложите технологию и заполните ППК изготовления:

- Рингера раствора* 398 мл № 20;
- раствора Ацесоль* 398 мл № 50;
- раствора натрия хлорида 0,9% 102 мл № 50 для инфузий.

Разработайте технологию и заполните ППК на прописи, установленные в приказе МЗ СССР (СССР 223).

1. Раствор Димедрола* 0,5%; 1%
– Rp.: Sol. Dimedroli 0,5% (1%) — 200,0
– M.D.S. Для электрофореза.
2. Раствор калия йодида 0,25%; 1%; 3%; 5%
– Rp.: Sol. Kalii iodidi 0,25% (1%; 3%; 5%) — 200,0
– M.D.S. Для электрофореза.
3. Раствор кальция хлорида 1%; 2%; 3%; 10%; 50%
– Rp.: Sol. Calcii chloridi 1% (2%; 3%; 10%; 50%) — 200,0
– M.D.S. Для электрофореза.
4. Раствор аминокaproновой кислоты 5%
– Rp.: Sol. Ac. aminocaproici 5% — 200,0
– M.D.S. Для электрофореза.
5. Раствор аскорбиновой кислоты 5%
– Rp.: Sol. Ac. ascorbinici 5% — 200,0
– M.D.S. Для электрофореза.
6. Раствор магния сульфата 3%; 5%; 25%; 33%
– Rp.: Sol. Magnesiі sulfatis 3% (5%; 25%; 33%) — 200,0
– M.D.S. Для электрофореза.
7. Раствор натрия бромида 3%; 5%
– Rp.: Sol. Natrii bromidi 3% (5%) — 200,0
– M.D.S. Для электрофореза.
8. Раствор натрия гидрокарбоната 1%; 2%; 5%
– Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 1% (2%; 5%) — 200,0
– M.D.S. Для электрофореза.
9. Раствор натрия хлорида 0,9%
– Rp.: Sol. Natrii chloridi 0,9% — 200,0
– M.D.S. Для электрофореза.
10. Раствор никотиновой кислоты 0,5%; 1%
– Rp.: Sol. Ac. nicotinicі 0,5% (1%) — 200,0
– M.D.S. Для электрофореза.

Тесты к главе 26

Выберите правильные ответы.

1. Инъекционные растворы относятся к инфузионным, если их объем более:
а) 10 мл;
б) 50 мл;

- с) 100 мл;
 - д) 500 мл.
2. Изотонические растворы — это растворы, осмотическое давление которых:
- а) больше осмотического давления жидкостей организма;
 - б) меньше осмотического давления жидкостей организма;
 - с) равно осмотическому давлению жидкостей организма;
 - д) равно осмотическому давлению раствора натрия хлорида.
3. Плазмозамещающие растворы должны быть изогидричны, т.е. соответствовать значению pH:
- а) слезной жидкости;
 - б) плазмы крови;
 - с) легочного сурфактанта;
 - д) слюны.
4. Для депирогенизации натрия хлорида перед изготовлением инфузионных растворов его предварительно:
- а) стерилизуют насыщенным паром 120 ± 2 °C 15 мин;
 - б) обрабатывают активированным углем;
 - с) подвергают термической обработке при 180 °C в течение 2 ч;
 - д) стерилизуют насыщенным паром при 120 ± 2 °C 30 мин.
5. Для изготовления 500 мл 25% раствора Глюкозы* следует взять Глюкозы* с влажностью 10%:
- а) 250,0 г;
 - б) 200,0 г;
 - с) 150,0 г;
 - д) 138,0 г.
6. Для изготовления 400 мл изотонического раствора натрия хлорида его следует взять:
- а) 36,0 г;
 - б) 20,0 г;
 - с) 40,0 г;
 - д) 3,6 г.
7. В аптеках изготавливают инфузионные растворы:
- а) гемодинамические;
 - б) регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия;
 - с) переносчики кислорода;
 - д) дезинтоксикационные и полифункциональные.

8. Инъекционный раствор объемом 250 мл стерилизуют при температуре 120 °С и избыточном давлении 0,11 МПа в течение:
- а) 5 мин;
 - б) 8 мин;
 - в) 10 мин;
 - г) 12 мин.
9. Особенностью изготовления инъекционных растворов натрия гидрокарбоната является то, что:
- а) флаконы вынимают из стерилизатора сразу по окончании стерилизации;
 - б) флакон должен быть укупорен только «под обвязку»;
 - в) раствор стерилизуют текучим паром при 100 °С;
 - г) флакон должен быть заполнен раствором не более чем на 80% объема.
10. Особенностью изготовления раствора Рингера—Локка является то, что:
- а) раствор стабилизируют сложным стабилизатором;
 - б) раствор готовят асептически без стерилизации;
 - в) раствор стерилизуют при 100 °С текучим паром;
 - г) готовят и стерилизуют отдельно два раствора.
11. Не допускается стерилизация растворов объемом:
- а) более 1 л;
 - б) менее 1 л;
 - в) более 500 мл;
 - г) более 100 мл.
12. На этикетке растворов для инфузий, в отличие от остальных инъекционных растворов, указывается:
- а) осмолярность раствора;
 - б) серия и номер анализа;
 - в) наименование раствора;
 - г) способ применения.
13. При изготовлении раствора Рингера—Локка, в состав которого входят натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид, натрия гидрокарбонат и Глюкоза^а, раствор получают путем:
- а) смешивания равных объемов двух отдельно приготовленных растворов натрия гидрокарбоната и раствора Глюкозы^а с солями с последующей стерилизацией раствора;
 - б) последовательного растворения ЛС в воде для инъекций с последующей фильтрацией и стерилизацией раствора;

- с) смешивания равных объемов двух отдельно приготовленных и простерилизованных растворов натрия гидрокарбоната и раствора Глюкозы^а с солями;
- д) смешивания объемов растворов натрия гидрокарбоната и раствора солей.
14. Инфузионные растворы не анализируют на содержание механических включений:
- а) при отпуске;
- б) после стерилизации;
- с) до стерилизации;
- д) до и после стерилизации.
15. К растворам, регулирующим водно-электролитный баланс, относятся:
- а) Гемодез-Н^а;
- б) Реамберин^а;
- с) Реоглюман^а;
- д) Ацессоль^а.
16. Нагревание и тщательное перемешивание при изготовлении водных растворов будет приводить к разложению:
- а) натрия тетрабората;
- б) этакридина лактата;
- с) натрия гидрокарбоната;
- д) калия перманганата.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
с	с	б	с	д	д	б	д	д	д
11	12	13	14	15	16				
а	а	с	а	д	с				

Глава 27

МАЗИ (*UNGUENTA*)

Несмотря на то что мази относятся к древнейшим ЛФ, о которых упоминается в папирусе Эберса, трудах Гиппократов, Галена, Авиценны, они сохранили свое значение до настоящего времени.

В современной экстерминальной рецептуре аптек мази занимают 10–15%. Кроме того, многие мази выпускаются промышленными предприятиями, фармацевтическими фабриками и поступают в аптеку в готовом виде.

Мази широко применяются в различных областях медицины: при лечении дерматологических заболеваний, в отоларингологической, хирургической, проктологической, гинекологической практике и т.д. Их также используют как средства защиты кожи от неблагоприятных внешних воздействий (органических раздражителей, кислот, щелочей и др.); с косметическими целями (для удаления пигментных пятен, улучшения питания кожи, лечения и удаления волос). В последние годы наметилась тенденция использования мазей для воздействия на отдельные внутренние органы и весь организм с целью лечения, профилактики заболеваний.

Лечебное воздействие мазей определяется главным образом лекарственными веществами, входящими в их состав. В настоящее время в форме мазей выписывают лекарственные вещества, относящиеся практически ко всем фармакологическим группам: антисептики, местные анестетики, гормоны, витамины, противогрибковые средства, анальгетики, антибиотики и т.д.

Сложность химического контроля мазей в условиях аптек, отсутствие адекватных методик определения технологических показателей качества, опасность вторичного инфицирования воспаленной кожи и слизистой оболочки налагают на провизора-технолога особую ответственность за обеспечение высокого качества мазей.

27.1. ХАРАКТЕРИСТИКА МАЗЕЙ

Мази — мягкая ЛФ, предназначенная для нанесения на кожу, рану или слизистые оболочки.

Мази состоят из основы и одного или нескольких фармацевтических субстанций, равномерно в ней распределенных. В состав мазей могут входить стабилизаторы, ПАВ, консерванты и другие вспомогательные вещества.

Наружный способ применения лекарств с пластично-упруговязкой дисперсионной средой (гели, кремы, мази, линименты и др.) позволяет максимально обеспечить концентрацию лекарственных веществ непосредственно в очаге поражения например, в месте нарушения целостности кожи, опрелостей, пролежней, ожога, поврежденной слизистой оболочки и т.п.

Правило 1

Чрескожный путь введения лекарственных веществ считается самым безопасным, поскольку большая часть дозы находится на поверхности и ее легко можно изменить путем частичного удаления мази.

Различают следующие способы нанесения мазей:

- обычная аппликация в виде тонкого или более толстого слоя;
- аппликация в виде нескольких слоев (при наличии нескольких ЛФ); например, сначала наносят слой геля, а затем слой мази;
- аппликация мази после предварительной обработки проблемного участка (простой гидратации, обработки ПАВ, летучими растворителями, водорода пероксидом, растворами антисептиков, удаления некротических участков и т.п.);
- активное втирание мази в кожу, в область суставов, мышцы или другие проблемные участки;
- аппликация в виде предварительно пропитанных мазью салфеток или тампонов;
- в виде окклюзионной повязки;
- аппликация с последующим применением различных приборов (электрофорез), усиливающих проводимость лекарственных веществ;
- аппликация с помощью шприца (катетера) и др.

Мази классифицируют

- *По фармакологическим группам:* антисептики, местные анестетики, гормоны, витамины, противогрибковые средства, анальгетики, антибиотики и т.д.
- *По области применения*

1. Дерматологические. Применяют путем нанесения на пораженную поверхность кожи тонким слоем, обычно с помощью

стерильного тампона или пластмассовой лопаточки с целью достижения терапевтического эффекта.

2. Косметические. Применяют в основном путем нанесения тонкого слоя препарата на кожу с целью достижения косметического эффекта.
3. Стоматологические. Наносят на десны и слегка втирают. Мази с антисептическими средствами наносят после чистки зубов с помощью тампона или мягкой зубной щетки.
4. Ректальные и вагинальные мази. Вводят с помощью предварительно пропитанного препаратом тампона.
5. Противопаразитарные мази. Втирают в кожу волосистой части головы, потом повязывают хлопчатобумажной тканью.
6. Мази для лечения ран. Представляют собой, как правило, многокомпонентные составы, созданные на гидрофильных полимерных основах, в каждом из которых заложены свойства, максимально соответствующие определенной фазе раневого процесса.
7. Глазные мази и гели. Осторожно закладывают объемом с горошину специальной стеклянной лопаткой (предварительно прокипяченной), оттянув нижнее веко, у внутреннего угла глаза.
8. Мази для лечения ожогов.
9. Мази и гели для носа.
10. Ушные мази.

• *По механизму действия*

1. Защитные пасты. Применяют для профилактики профессиональных кожных заболеваний при работе в агрессивных средах. Препараты наносят перед началом работы на чисто вымытые руки в количестве, необходимом для образования тонкой пленки, и равномерно распределяют по поверхности кистей рук. После высыхания нанесенного слоя приступают к работе. Например, Фурацилиновая мазь^а или глицериновая.
2. Мази, оказывающие местное (локальное) действие. Наносят непосредственно на верхний слой эпидермиса кожи или поверхность слизистой оболочки. Например, мази, применяемые при лечении дерматитов, экзем и других заболеваний кожи: мазь цинка оксида (Цинковая^а), Ксероформная^{а,б}, Дерматолован^{а,б}.
3. Мази резорбтивного действия. Глубоко проникают в кожу или слизистую оболочку и оказывают общее действие на весь организм или на отдельные его органы. Применяют путем вти-

рания. При флебитах мази наносят легкими массирующими движениями, осторожно, не втирая. При ревматизме тщательно втирают в болезненный участок. Всасывание лекарственных веществ из мазей, как правило, значительно возрастает при наличии в их составе «активаторов» всасывания, например диметилсульфоксида, гиалуронидазы, мочевины, триэтаноламина и др. Мази, содержащие нестероидные противовоспалительные вещества, — диклофенак (Диклак[®] гель), ибупрофен (Долгит[®]), Долобене[®], мобиллизик[®] и другие применяют в том числе с помощью электрофореза, нанося под катод.

• *В зависимости от консистенции*

1. Жидкие (лишменты, суспензии и эмульсии).
2. Собственно мази с содержанием суспензионной фазы до 25% (масс.).
3. Мази — пасты-суспензии с содержанием нерастворимых частиц более 25%.

• *В зависимости от дисперсности фаз*

1. Гомогенные.
2. Гетерогенные мази.

Данная классификация важна с точки зрения выбора и оформления технологии изготовления.

Гомогенные мази характеризуются отсутствием межфазной поверхности раздела между лекарственными веществами и основой. В таких мазях лекарственные вещества распределены в основе по типу раствора, т.е. доведены до молекулярной или мицеллярной дисперсности. В зависимости от способа получения это могут быть мази-сплавы или мази-растворы.

Олеогели — гели, приготовленные на основах, состоящих из гидрофобного растворителя (Масло вазелиновое[®] или растительное и др.) и липофильного гелеобразователя (полиэтилен низкомолекулярный, кремния диоксид коллоидный, алюминиевое или цинковое мыло и др.).

Гидрогели — гели, приготовленные на основах, состоящих из воды, гидрофильного смешанного или неводного растворителя (Глицерин[®], пропиленгликоль, этанол, изопропанол) и гидрофильного гелеобразователя (карбомеры, производные целлюлозы, трагакант и др.).

Гетерогенные мази характеризуются наличием межфазной поверхности между лекарственными веществами и основой. В зависимости от характера распределения фармацевтических субстанций в осно-

ве, гетерогенные мази делятся на суспензионные (тритуционные), эмульсионные и комбинированные.

27.2. ОСНОВЫ МАЗЕЙ

Значение и роль основ в технологии мазей весьма важны и разнообразны, что подтверждено многочисленными исследованиями. Основы обеспечивают необходимую массу мази и, соответственно, надлежащую концентрацию фармацевтических субстанций, мягкую консистенцию, оказывают существенное влияние на стабильность мазей. Степень высвобождения лекарственных веществ из мазей, скорость и полнота их резорбции во многом зависят от природы и свойств основы.

Основы обеспечивают:

- необходимую массу мази и концентрацию фармацевтических субстанций;
- оптимальную фармакокинетику;
- мягкую консистенцию;
- стабильность мазей.

Основные требования к основам для мазей:

- соответствие цели назначения мази;
- мягкая консистенция;
- физико-химическая стабильность;
- биологическая безвредность;
- нейтральная реакция;
- антимикробная стабильность;
- легкость удаления с места нанесения;
- важно также, чтобы основы не нарушали физиологических функций кожи (тепло-, влаго-, газообмен).

В зависимости от гидрофильно-липофильных свойств основы подразделяют на следующие виды (схема 27.1):

27.3. ОТДЕЛЬНЫЕ ПРИМЕРЫ ОСНОВ ДЛЯ МАЗЕЙ

А. Липофильные основы

Липофильные основы — это разнородные в химическом отношении вещества, проявляющие ярко выраженные гидрофобные свойства.

В группу липофильных основ входят жиры и их производные, воски, углеводороды и силиконовые основы.

Преимущества липофильных основ: доступность и низкая цена.

Недостатки: высокая вязкость, клейкость, а также вызываемые им у некоторых больных аллергические реакции.

Примеры липофильных основ мазей

Жир свиной (*Adeps suillus* seu. *Axungia porcina*) — смесь триглицеридов пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и линолевой кислот. Мази на свином жире хорошо всасываются кожей, они легко смываются с кожи, волос. Недостаток — малая стабильность.

Масла растительные (*Olea pingua*): подсолнечное (*Oleum helianthi*), персиковое (*Oleum persicorum*), миндальное (*Amygdalarum*). Характеризуются высоким содержанием глицеридов непредельных кислот, которые легко проникают через эпидермис. Масла растительные используются только в технологии линиментов. Для мазей используют жиры гидрогенизированные (саломас или гидрожир — *Adeps hydrogenisatus*) или сплавы с растительным маслом [комбижир (*Adeps compositus*) — сплав гидрожира (55%), растительного масла (30%)].

Вазелин (*Vaselineum*) — смесь жидких, полужидких и твердых предельных углеводородов с числом атомов углерода от 7 до 35. По внешнему виду это однородная тянущаяся пастообразная масса белого (*Vaselineum album*) или желтого (*Vaselineum flavum*) цвета.



Схема 27.1. Основы для мазей

Вазелин не всасывается кожей и слизистыми оболочками. Медленно и не полностью высвобождает лекарственные вещества, поэтому его целесообразно применять для мазей, действующих поверхностно.

Следует иметь в виду, что вазелин обладает нежелательными свойствами: возможное нарушение физиологических функций кожи (тепло-, газо-, влагообмена), плохую смыкаемость с кожи, белья, волос, а также в ряде случаев аллергизирующее и сенсибилизирующее действие.

Вазелин искусственный представляет собой сплав парафина или церезина с Маслом вазелиновым* в соотношении 1:4.

Петролит (*Petrolatum*) — тугоплавкий аналог вазелина, температура плавления выше 60 °С. Используют в качестве уплотнителя мягких мазевых основ.

Парафин (*Paraffini solidum*) — смесь предельных высокомолекулярных углеводородов. Белая, жирная на ощупь, кристаллическая масса плавится при температуре 50–57 °С. Применяется для уплотнения мягких основ, а также для предохранения мази от расплавления в условиях жаркого климата.

Масло вазелиновое* (*Oleum Vaselini seu Paraffinum liquidum*). Применяют в качестве вспомогательного вещества для облегчения диспергирования фармацевтических субстанций, вводимых в мази по типу суспензий.

Озокерит (*Ozoceritum*) — воскоподобный природный минерал, темно-коричневого цвета с запахом нефти. Озокерит — смесь высокомолекулярных парафиновых углеводородов, содержит смолы, серу, плавится при температуре 50–65 °С. Используют как уплотнитель.

Церезин (*Ceresinum*) — рафинированный озокерит. Аморфная, бесцветная, твердая, ломкая масса с температурой плавления 68–72 °С. Применяется в качестве уплотнителя.

Полиорганосилоксановые жидкости — эсилон-4 и эсилон-5. Эсилон — аэросильная основа, состоящая из 84 частей эсилон-5 и 16 частей Аэросила*. Это высоковязкий бесцветный гель, структура которого при перемешивании разрушается, но затем снова восстанавливается (явление тиксотропии). Основа имеет нейтральную или слабощелочную реакцию, близкую к значениям pH кожи (pH 5,0–7,0), не оказывает раздражающего и аллергизирующего действия, не портится при хранении.

Правило 2

Если в рецепте прописан *Lanolinum*, отпускают *Lanolinum hydricum*, представляющий собой смесь 70 частей ланолина безводного и 30 частей воды. Безводный ланолин используют в технологии мазей, только если прописана мазь глазная или мазь с антибиотиками.

Правило 3

Согласно ГФ мази должны готовиться с учетом физико-химической свойств и совместимости с лекарственным веществом.

Правило 4

Если в рецепте написано лекарственное вещество без указания его концентрации, то готовят 10% мазь. Если в рецепте отсутствует указание о составе основы, то используют вазелин.

Правило 5

Мази готовят по массе. Однородность мази определяют в процессе смешивания. Массу мази определяют после ее фасования в предварительно тарированный флакон для отпуска.

Б. Гидрофильные основы мазей

К данным основам относятся:

- гели высокомолекулярных углеводов и белков;
- растворы синтетических ВМС;
- гели неорганических веществ.

Примеры гидрофильных основ мазей

Гели крахмала. Крахмально-глицериновый гель, или глицериновая мазь (*unguentum Glycerini*), 7% крахмальный раствор, приготовленный на глицероле (Глицерин*) по прописи ГФ IX. Бесцветная, прозрачная, однородная, вязкая масса, легко распределяющаяся по слизистым оболочкам. Ранее часто применялась для приготовления глазных мазей. Малая стабильность глицериновой мази вследствие синерезиса и невозможность длительного хранения стали основной причиной резкого сокращения использования этой основы в аптечной практике.

МЦ и На-КМЦ. Основа мази: 6 частей МЦ, 20 частей глицерола (Глицерин*), 74 части воды очищенной. Основа имеет вид бесцветного эластичного геля, нейтральной реакции, устойчива при хранении.

Правило 6

МЦ и На-КМЦ несовместимы с некоторыми лекарственными веществами: Резорцином, танином, растворами йода, известковой водой, солями тяжелых металлов и др.*

В фармации известна основа мази для лечения гнойных ран: На-КМЦ — 4,5 части; ПВП — 1,5 части; глицерола — 10 частей; пропиленгликоля — 5 частей; нипагина — 0,025 части; воды очищенной — до 100 частей.

Гели желатина применяются в виде желатин-глицериновых основ, которые содержат 1–3% желатина, 10–30% глицерола и 70–80% воды. Применяются для получения защитных мазей, так называемых кожных клеев, застывающих на коже в виде прочной упругой пленки.

Коллагеновые гели. Коллаген обеспечивает резорбцию и утилизацию основы, стимулирует процессы регенерации поврежденных тканей. По полноте высвобождения фармацевтических субстанций основа превосходит в несколько раз смесь вазелина с ланолином (90:10).

Гели на основе ПЭО: 60 частей ПЭО-400, 40 частей ПЭО-4000. Недостатком данной основы является несовместимость с фенолами, солями серебра, ртути, йодидами, танином, резорцинолом (Резорцин*). В силу своих дегидратирующих свойств основы обезвоживают слизистые оболочки, вызывая раздражение и ощущение жжения. Преимущество данных основ — растворимость в воде и других полярных растворителях, поэтому они легко смываются с кожи и белья. Основы устойчивы к действию света, температуры и влаги; мало чувствительны к введению электролитов и изменениям pH. Обладают слабым бактерицидным действием, обусловленным наличием в молекуле первичных гидроксильных групп и поэтому не подвергаются микробной контаминации.

Бентонитовый гель легко распределяется на коже, но быстро высыхает. Для уменьшения высыхаемости в состав бентонитовых гелей вводят до 10% глицерола. Наиболее известна бентонитовая основа состава: 13–20% бентонита, 10% глицерола, 70–77% воды.

В. Липофильно-гидрофильные основы

Липофильно-гидрофильные основы в отличие от углеводов обеспечивают высокую резорбцию лекарственных веществ из мазей, не препятствуют газо- и теплообмену кожных покровов, поддерживают водный баланс кожи, обладают хорошими консистентными свойствами.

Воск пчелиный (*Cera*) представляет собой твердую, ломкую массу темно-желтого (*Cera flava*), белого или желтовато-белого (*Cera alba*) цвета, зернистую на изломе, плавящуюся при температуре 63–65 °С. Применяется главным образом для уплотнения мазевых основ. Состоит из высокомолекулярных спиртов.

Спермацет (*Cetaceum*) — сложный эфир цетилового спирта и жирных кислот. Твердая, жирная на ощупь кристаллическая масса, плавится при температуре 42–54 °С. Легко сплавляется с жирами, углеводородами, придавая им своеобразную скользкость и способность впитывать водные жидкости, в связи с чем применяется в технологии кремов, косметических мазей. Используется также для уплотнения мягких мазевых основ. Состоит из высокомолекулярных спиртов и триглицеридов.

Ланолин (*Lanolinum anhydricum seu Adeps Lanac*) — жироподобное вещество; получают из промывных вод овечьей шерсти. Это густая, вязкая масса желтого или желто-бурого цвета, плавящаяся при температуре 36–42 °С. Несмотря на то что ланолин относят к липофильным веществам, он проявляет свойства липофильно-гидрофильной основы. Ланолин способен эмульгировать до 240–200% (от собственной массы) воды, до 140% глицерола и около 40% этанола (70% концентрации). Применяется в составе липофильно-гидрофильных основ. Ланолин, содержащий 30% воды, имеет менее вязкую консистенцию в сравнении с безводным.

Абсорбционные основы — безводные композиции, композиции липофильных основ (вазелин и др.) с эмульгатором (ПАВ), обладающие способностью инкорпорировать водную фазу с образованием эмульсионной системы типа вода/масло. Применяются для приготовления эмульсионных мазей, для мазей с лекарственными веществами, которые в присутствии воды подвергаются гидролизу, и т.д.

Правило 7

ГФ установлена основа для глазных мазей состава: 90 частей вазелина сорта «для глазных мазей» и 10 частей ланолина безводного. Для приготовления мазей с антибиотиками, если нет особых указаний, применяют абсорбционную основу, состоящую из 60 частей вазелина и 40 частей ланолина безводного.

Таблица 27.1. Сравнительная характеристика основ для мазей (Remington's)

Наименование основы	Липофильная	Абсорбционная	Эмульсионные		Воднорастворимая
			вода-в-масле	масло-в-воде	
Состав	Липофильная основа	Липофильная основа + w/o ПАВ	Липофильная основа + вода (<45% w/w) + w/o ПАВ (ГЛБ ≤ 8)	Липофильная основа + вода (>45% w/w) + w/o ПАВ (ГЛБ ≥ 9)	ПЭГ
Воды содержание	Безводная	Безводная	Водная	Водная	Безводная и водная
Оптимальное водс	Гидрофильная	Гидрофильная	Гидрофильная	Гидрофильная	Гидрофильная
Растраиваемость	Сложно	Сложно	Нормально	Легко	Нормально
Смываемость	Трудно	Трудно	Нормально	Легко	Легко
Стабильность	Масел — плохо; углеводородов — хорошо	Масел — плохо; углеводородов — хорошо	Расслаивается с целочными агентами, солями, коллоидными	Расслаивается с целочными агентами, солями, коллоидными	Стабильно
Способность к выделению ЛС	Твердые в виде суспензий или жидкостворимые в растительных	Твердые, жирорастворимые и водные растворы (мало коллоидных)	Твердые, жирорастворимые и водные растворы (мало коллоидных)	Твердые, жирорастворимые и водные растворы (мало коллоидных)	Твердые и водные растворы
Биодоступность ЛС и основы	Плохо	Плохо	Лучше	Лучше	Хорошо
Использование в инъекциях	Да	Да	Иногда	Нет	Нет

Наименование основы	Липофильная	Абсорбиционная	Эмульсионные		Водорастворимая
			вода-в-масле	масло-в-воде	
Примечание	Защитные мази, основа для гидрофобизируемых ЛС	Защитные мази, основа для водных растворов твердых и эстетизирующих веществ	Косметика, окрашивающие кремы, основа для водных растворов твердых и негидролизующихся веществ	Косметика, окрашивающие кремы, основа для водных растворов твердых и негидролизующихся веществ	Только ЛС
Торговые наименования основы	Парафин (White Petrolatum, White Ointment)	Hydrophilic Petrolatum, безжировый ланолин, Aquabase™, Aquaphor™, Pu'uror®	Cold Cream type, Hydrous Lanolin, Rose Water Ointment, Hydrocortem™, Eucerin®, Nivea®	Hydrophilic Ointment, Dermabase™, Vichysol®, Unibase®	PEG Ointment, Polybase™

*Имя дается в зависимости от способа основы мази и окрасителей и является основой для дальнейшего представления.

Эмульсионные основы отличаются от абсорбционных тем, что содержат воду. Могут быть двух типов: масло/вода и вода/масло. Это дает возможность вводить лекарственные вещества как в водную, так и масляную фазу.

Эмульсионные мазевые основы обладают большим преимуществом перед другими, благодаря их способности резко усиливать резорбцию кожей лекарственных веществ.

Примеры эмульсионных мазевых основ:

- консистентная эмульсия вода/вазелин: 60 частей вазелина, 10 частей эмульгатора Т-2, 30 частей воды очищенной. Вазелин с эмульгатором Т-2 сплавляют на водяной бане, добавляют горячую воду. Применяют для мазей Серной*, Скиндарной*, а также мази с калия йодидом;
- 168 частей ланолина безводного, 240 частей вазелина, 72 мл воды очищенной;
- 38% вазелина, 60% воды очищенной и 2% пентола, рекомендована для приготовления мазей с сульфациетамидом (Сульфацил-натрия*), сульфалимидом, сульфаниламидом (Стрептоцид*), бензокаином (Анестезин*);
- 47,5% вазелина, 50% воды и 25% сорбитан олеата для Дерматоловой мази**;
- 1,0% натрия лаурилсульфата, 12,0% пропиленгликоля, 25,0% стеарилового спирта 25,0% петролата, 37,0% воды очищенной;
- 12,0% белого воска, 12,5% спермцета, 56,0% Масла вазелинового*, 0,5% натрия тетрабората, 19,0% воды очищенной.

Многофазные основы — комбинированные основы, состоящие из нескольких простых.

27.4. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ МАЗЕЙ

Технологическая схема изготовления мазей включает следующие стадии:

- подготовительная (подготовка рабочего места, выбор и расчет количества основы, оформление ППК);
- плавление основы;
- растворение веществ;
- диспергирование, при необходимости эмульгирование;
- фасовка, оформление, анализ.

Правило 8

Технологическая схема изготовления мазей должна быть рассчитана таким образом, чтобы лекарственные вещества были максимально диспергированы и равномерно распределены по всей массе основы; консистенция мази обеспечила бы легкость нанесения и равномерное распределение по коже или слизистой оболочке; стабильность мази гарантировала бы неизменность ее состава при применении и хранении.

27.4.1. Выбор основы для мазей

В зависимости от записи в рецепте провизор руководствуется принципами, показанными на схеме 27.2.

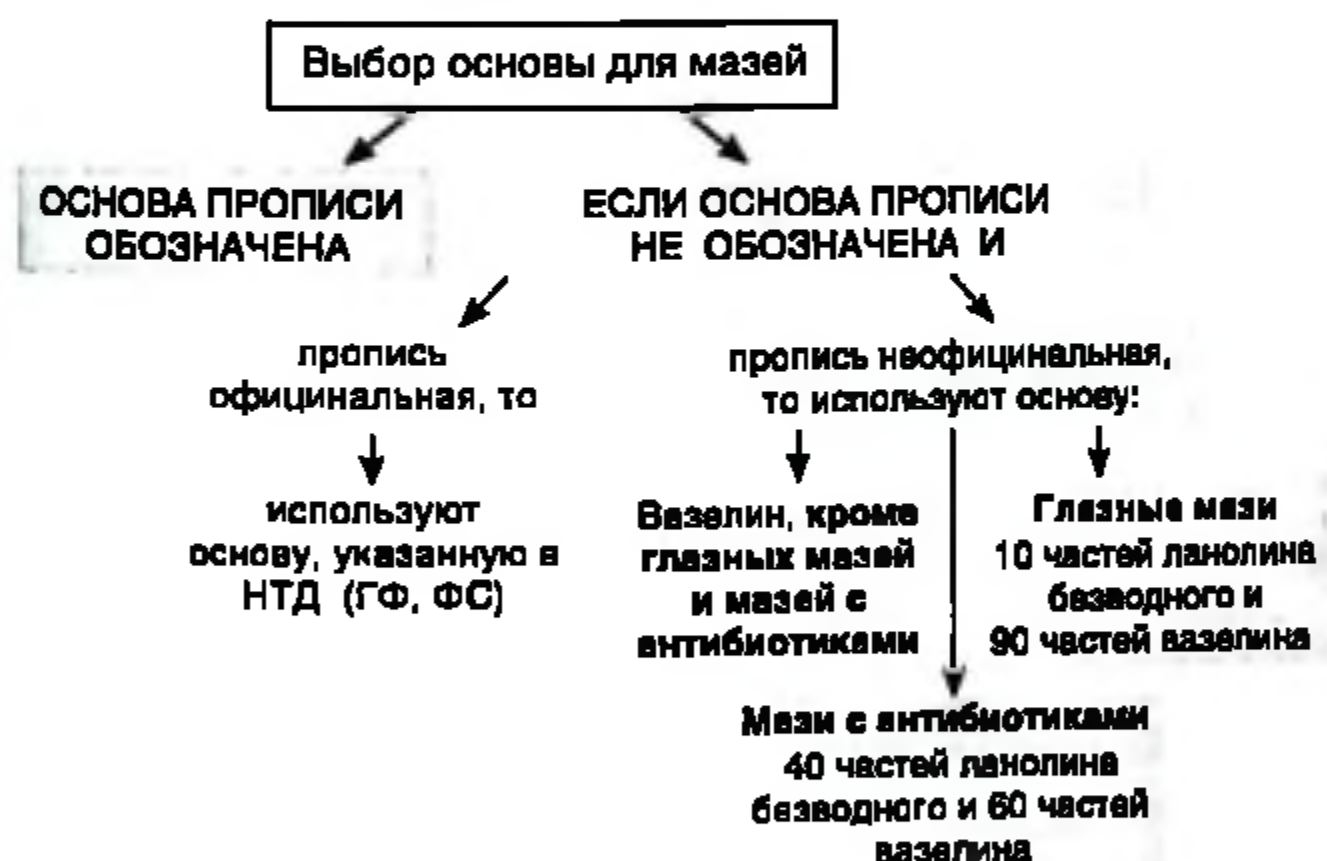


Схема 27.2. Алгоритм выбора основ для мазей

27.4.2. Приготовление мазевых основ**Правило 9**

Потери мази на перемещение из ступки во флакон (банку) для отпуска составляют 2–4 г. Рекомендуется перезакладка ингредиентов мазевых основ на 10%.

Правило 10

Сплавление основ проводят в выпарной чашке на водяной бане или используя низкотемпературную электролитку с закрытой спиралью. Легко сплавлять мази в микроволновой печи. Большинство компонентов, используемых в качестве основ для мазей, плавятся при 70 °С.

Правило 11

При сплавлении первым расплавляют компонент с наибольшей температурой плавления. Это гарантирует однородное сплавление всех ингредиентов.

Правило 12

При смешивании гидрофобной основы с водой рекомендуется нагреть последнюю на несколько градусов выше, чем гидрофобную основу до смешивания. Водная фаза охлаждается быстрее, чем масляная; в результате наблюдается застывание отдельных участков мази.

Правило 13

Рекомендуется использовать нагретую ступку для предотвращения застывания мази и перевода ее во флакон для отпуска в расплавленном состоянии. Добавление летучих компонентов (эфирные масла, ментол, тимол, камфора и др.) проводят после остывания мази до температуры тела.

Правило 14

При дозировании мазей в тубы рекомендуется нагрев на 10–15 °С выше температуры затвердевания.

27.4.3. Введение фармацевтических субстанций в мази**Правило 15**

Лекарственные вещества вводят в мази с учетом их растворимости и для обеспечения наибольшей дисперсности веществ и однородного их распределения в основе.

Алгоритм выбора технологии введения фармацевтических субстанций представлен на схеме 27.3.



Схема 27.3. Алгоритм выбора технологии введения лекарственных средств в мази

* Исключение — цинка сульфат и резориннол (Резоринн[®]), которые вводят в мази без растворения (кроме глазных). При приготовлении глазных мазей все вещества должны быть тщательно диспергированы.

** Если в рецепте указаны ланолин водный, то для изготовления мазей с легко-растворимыми ЛС рекомендуется пламен ланолина водного использовать ланолин безводный. 30% от массы водного ланолина воды использовать для предварительного растворения фармацевтических субстанций. Сухие и густые экстракты растворяют с разным количеством спирто-водно-глицериновой смеси.

*** По такому же принципу вводятся труднорастворимые вещества или прописанные в большом количестве.

27.5. ПРИМЕРЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ МАЗЕЙ

А. Примеры изготовления однородных мазей

Для приготовления однородных мазей-сплавов, представляющих собой сочетание двух или нескольких плавких взаиморастворимых компонентов, в предварительно тарированной выпарительной чашке взвешивают на тарирных весах наиболее тугоплавкий компонент.

Помешают чашку на нагреватель, расплавляют. Последовательно добавляют следующие компоненты в порядке убывания их температуры плавления. Жидкие ингредиенты прибавляют в последнюю очередь. Расплав в случае необходимости процеживают через марлю в предварительно тарированный флакон для отпуска. Определяют массу мази, указывая значение в ППК.

Пример 1

- R_p: Cerae flavae
- Ceresini ana 5,0
- Lanolini anhydri 10,0
- Olei Persicorum 25,0
- M.D.S. Мазь для рук.

В выпарительную фарфоровую чашку вначале помещают церезин (температура плавления 68–72 °С) и расплавляют на водяной бане, затем добавляют воск желтый (температура плавления 63–65 °С) и после его расплавления — ланолин безводный (температура плавления 36–42 °С). В последнюю очередь добавляют масло персиковое.

Расплавленную смесь процеживают через марлю, переносят в теплую ступку и перемешивают до охлаждения. Готовую мазь помещают в широкогорлую банку вместимостью 50,0 г, закрывают крышкой и оформляют этикетками «Наружное», «Мазь» и предупредительной надписью «Хранить в прохладном и защищенном от света месте».

Б. Гомогенные мази

Пример 2

- R_p: Unguenti Camphorati 100,0
- S.: Смазывать ноги.

Основы: 10,0 г камфоры, 60,0 г вазелина, 30,0 г ланолина безводного. В выпарительной чашке на водяной бане расплавляют вазелин (температура плавления 37–50 °С) и ланолин безводный (температура плавления 36–42 °С). В теплую смесь (примерно 45–50 °С) при помешивании растворяют камфору.

В. Примеры изготовления гетерогенных мазей (суспензионные, эмульсионные, комбинированные)

Гетерогенные мази содержат твердые лекарственные вещества, нерастворимые в воде и основе, распределяемые в ней по типу суспензии. Кроме того, в мази по типу суспензий вводят ингредиенты возгорасстворимые, но выписанные в большом количестве, а также резорцинол (Резорцин[®]) и цинка сульфат (кроме глазных и назальных мазей).

Правило 16

Едкие и раздражающие слизистую оболочку лекарственные вещества в глазные и назальные мази вводят в виде растворов.

Для получения качественных мазей необходимы тщательное диспергирование и микронизация фармацевтических субстанций. Установлено, что уменьшение размеров частиц салициловой кислоты, гидрокортизона, преднизолона с 100–125 до 2–10 мкм увеличивает их высвобождение из мазей в 3–4 раза.

В зависимости от концентрации твердых частиц используют различные технологические приемы изготовления гетерогенных мазей.

Правило 17

Если нерастворимые в воде и основе твердые лекарственные вещества выписаны в количестве менее 5% от общей массы мази, то их диспергирование проводят в присутствии вспомогательной жидкости, которую дополнительно вводят в состав мази примерно в половинном количестве от массы твердой фазы (правило Б.В. Дерягина). Используют масла персиковое, миндальное или подсолнечное (при жировой основе), Масло вазелиновое (при углеводородной основе), глицерол (Глицерин*) или воду (при гидрофильных основах).*

Пример 3

Рецепт № 066

- Rр.: Acidi salicylici 0,1
- Vaselini 10,0
- M.D.S. Наносить на кожу

ППК обратная сторона

Общая масса мази:

$$M_{\text{общ.}} = 10,1$$

$$M (\text{салициловой кислоты}) = 0,1$$

$$M (\text{вазелина}) = 10,0$$

$$\% \text{ твердой фазы} = 0,1 \times 100 / 10,1 = 0,99\%$$

0,99% < 5%, следовательно, используем вспомогательную жидкость, измельчение проводят с маслом вазелиновым (½ от массы ЛВ)

$$M \text{ вазелинового масла} = 0,1 : 2 = 0,05 \text{ (п. 1)}$$

$$0,1 — 2 \text{ капли;}$$

$$0,05 — X$$

$$X = 1 \text{ капля}$$

Расчет допустимых отклонений по пр. № 751н: $10,1 \pm 8\%$ [9,29; 10,90]

1. Подготавливаем все необходимое: тарированную мазевую банку с крышкой для фасовки, электронные весы для взвешивания, ступку, пестик, капсулатурку, шпатель для измельчения и смешивания, штангласы с салициловой кислотой, вазелином, флакон-капельницу с вазелиновым маслом, расставляем вдоль на расстоянии 20–25 см от края рабочего стола по правилу «рабочей руки»: ступ-

ка посередине, весы слева, субстанции, капсулатурка справа. Протираем ступку, пестик, весы, капсулатурку, стол марлевым тампоном, смоченным 70% спиртом. Накрываем поверхности капсулами. Пробку и горло штангласов протираем сухой ватой.

2. На обработанную платформу помещаем пергаментную капсулу, тарируем весы, берем с вертушки штанглас с надписью *Acidum salicylicum*, отвешиваем 0,1 салициловой кислоты, обрабатываем чистым сухим ватным тампоном горлышко штангласа, закрываем, ставим на место.
3. Салициловую кислоту помещаем в ступку, добавляем 1 каплю вазелинового масла, диспергируем.
4. Пергаментную капсулу помещаем на весы, тарируем, с помощью шпателя из банки с надписью *Vaselini* отвешиваем 10,0 вазелина, переносим его в ступку.
5. Тщательно диспергируем и гомогенизируем мазь, визуально проверяем однородность.
6. Предпринимаем попытку переложить мазь в тару для отпуска.
7. Озвучиваем ППК лицевая сторона
Рецепт № 066 Дата
Acidi salicylici 0,1
Olei Vaselini 1 gut.
Vaselini 10,0
10,1 № 1
Приготовил дата подпись Проверил дата подпись Тара.
8. После вводной «Будем считать, что препарат изготовлен» выключаем весы, протираем платформу, убираем все использованные материалы в лоток с маркировкой «Для использованного оснащения и материалов».

Правило 18

Если содержание твердой фазы составляет 5–25% (от массы мази), то лекарственные вещества измельчают в ступке с частью расплавленной основы (1/2 от твердой фазы). Введение вспомогательной жидкости в данном случае нецелесообразно, так как это повлечет за собой разжижение мази.

Пример 4

Рецепт № 087

- *Rp.: Resorcini* 0,2
- *Sulfuris praecipitati* 1,5
- *Vaselini* 20,0
- *Misce fiat unguentum.*

▪ *Signa.* Смазывать ухо

ППК обратная сторона

Общая масса мази: 21,7

$M(\text{резорцина}) = 0,2$

$M(\text{серы осажженной}) = 1,5$

$M(\text{вазелина}) = 20,0$

В твердой фазы: $(0,2 + 1,5) : 21,7 = 7,8\%$. $7,8\% > 5\%$ следовательно, используем часть основы для измельчения

Основы для измельчения: $1,7 : 2 = 0,85$

Масса мази: $0,2 + 1,5 + 20,0 = 21,7$

Расчет допустимых отклонений по пр. № 751н: $21,7 \pm 7\%$ [20,18; 23,21]

1. Подготавливаем все необходимое: тарированную мазовую банку с крышкой для фасовки, электронные весы для взвешивания, ступку, пестик, капсулатурку, шпатель для измельчения и смешивания, штангласы с резорцином, серой, вазелином, расставляем вдоль на расстоянии 20–25 см от кромки рабочего стола по правилу «рабочей руки»: ступка посредине, весы слева, субстанции, капсулатурка справа. Протираем ступку, пестик, весы, капсулатурку, стол марлевым тампоном, смоченным 70% спиртом. Накрываем поверхности капсулатуры. Штангласы пробку и горло протираем сухой ватой.
2. На обработанную платформу помещаем пергаментную капсулу, тарируем весы, берем с вертушки штанглас с надписью *Resorcinum*, отвешиваем 0,2 резорцина, обрабатываем чистым сухим ватным тампоном горлышко штангласа, закрываем, ставим на место, переносим резорцин в ступку.
3. На платформу помещаем пергаментную капсулу, тарируем весы, берем с вертушки штанглас с надписью *Sulfur praecipitatus*, отвешиваем 1,5 серы, обрабатываем чистым сухим ватным тампоном горлышко штангласа, закрываем, ставим на место.
Серу помещаем в ступку, смешиваем с резорцином, диспергируем.
4. Пергаментную капсулу помещаем на весы, тарируем, с помощью шпателя из банки с надписью *Vaselinum* отвешиваем 20,0 вазелина, переносим в ступку сначала около грамма ($1/20$ часть), тщательно диспергируем до отсутствия видимых отдельных частиц, затем переводим в ступку оставшуюся часть вазелина и гомогенизируем мазь, визуально проверяем однородность.
5. Предпринимаем попытку переложить мазь в тару для отпуска.
6. После вводной «Будем считать, что препарат изготовлен» выключаем весы, протираем платформу.
7. Озвучиваем паспорт письменного контроля лицевую сторону
ППК № Рецепт № 087, Дата
Resorcini 0,2
Sulfuris praecipitati 1,5
Vaselini 20,0
21,7 № 1 Приготовил Подпись дата Проверил подпись дата Тара
8. Убираем все использованные материалы в лоток с маркировкой «Для использования и материалов».

Правило 19

Пасты — суспензионные мази с высокой концентрацией твердой фазы более 25%. Лекарственные вещества помещают в теплую ступку и, руководствуясь правилом приготовления сложных порошков, растирают в мельчайший порошок. Измельчение порошков продолжают с частью расплавленной основы (примерно 1/2 от массы твердой фазы), затем добавляют остальное количество расплавленной основы, продолжают измельчение и одновременно смешивание до полного охлаждения мази.

При отсутствии других указаний в ФС или нормативной документации размер частиц не должен превышать 100 мкм.

Пример 5

- Rp.: Anaesthesini 5,0
- Zinci oxydi
- Amyli tritici ana 20,0
- Vaselini 100,0
- M.D.S. Для повязок на больную ногу.

В данной прописи концентрация суспендируемых веществ — более 25%. В подогретую ступку помещают крахмал (потери на затирание минимальные), затем по принципу от меньшего к большему — Анестезин[®], измельчают его, затем добавляют цинка оксид: перемешивают. К лекарственным веществам прибавляют около 15,0 г расплавленного вазелина (правило Дерягина), тщательно диспергируют до получения однородной массы без видимых отдельных частиц.

Затем прибавляют оставшийся расплавленный вазелин и перемешивают до охлаждения, периодически снимая скребком пасту со стенок ступки и пестика.

Г. Примеры изготовления гетерогенных эмульсионных мазей

Эмульсионные мази характеризуются наличием жидкой дисперсной фазы, не растворимой в основе и распределенной в ней по типу эмульсии. В качестве дисперсной фазы могут быть и сами лекарственные вещества: водорода пероксид, Линетол[®], глицерол (Глицерин[®]), жидкость Бурова, поливиниокс (Винилин[®]), деготь и др. Не вводят в эмульсионные мази растворы резорцинола (Резорцин[®]) и цинка сульфата, а также антибиотки группы пенициллина, разрушающиеся в присутствии воды.

Правило 20

Лекарственные вещества, легко растворимые в воде, помещают в ступку и растворяют в минимальном количестве воды. Иногда для этого используют воду, входящую в состав ланолина водного, заменив его после соответствующего расчета ланолином безводным 70% и водой очищенной 30%.

Пример 6*Эмульсионные основы для мазей*• **Основа № 1**

Вазелин с 5% ланолина безводного легко эмульгирует не только 140% воды, но и 110% Глицерина*, 25% этанола (70% концентрации).

• **Основа № 2**

Смесь вазелина и ланолина безводного поровну способна эмульгировать 230% воды, 300% Глицерина*, 13% этанола (90% концентрации).

• **Основа № 3**

Димексид* образует эмульсионную систему с ланолином безводным в соотношении 45:100, с ланолином водным — 30:100, с консистентной эмульсионной основой — 35:100, а с вазелином — только 4:100.

Пример 7• **Rp.: Analgini 0,5**• **Tannini 2,0**• **Lanolini**• **Vasellini ana 25,0**• **M.D.S.** Смазывать пораженную руку.

В подставке в 7,5 мл воды растворяют 0,5 г Анальгина* (его растворимость 1:1,5) и 2,0 г танина (он растворяется в воде 1:3), в случае необходимости процеживают. В ступку помещают 25,0 г вазелина и смешивают его с 17,5 г ланолина безводного (70% от массы ланолина водного). К полученной смеси в 2–3 приема добавляют раствор фармацевтических субстанций и тщательно эмульгируют до получения однородной массы.

Д. Примеры изготовления гетерогенных комбинированных мазей

Комбинированные мази — это наиболее сложные многокомпонентные системы, в состав которых одновременно входят несколько фармацевтических субстанций с различными физико-химическими свойствами.

Правило 21

При изготовлении комбинированных мазей руководствуются теми же принципами и используют те же стадии, что и при приготовлении мазей более простых дисперсных систем.

Пример 8• **Urea 0,1**• **Mentholi 0,2**• **Zinci oxydy 2,0**• **Lanolini 20,0**• **Vasellini 50,0**• **M.D.S.** Втирание в воспаленный участок кожи.*Расчеты*

Ланолин водный 20,0 состоит из 14 г ланолина безводного и 6 г воды. Состав:

• **мочевина 0,1;**• **ментол 0,2;**• **цинк оксид 2,0;**

- ланолин безводный 14,0;
- вода очищенная 6,0;
- вазелин 50,0;
- общая масса 72,3 г.

Содержание цинка оксида: $2 \times 100\% : 72,3 = 2,7\%$. Для лучшего измельчения цинка оксида используют вспомогательную жидкость (Масло вазелиновое*) в половинном количестве — 1 г.

Мочевина — кератолитическое вещество, растворимое в воде, образует мазь типа эмульсии (воду для растворения берем из ланолина полного).

Цинка оксид — вещество, не растворимое ни в воде, ни в масле, образует мазь типа суспензии.

Ментол хорошо растворим в масле и образует мазь-раствор.

Приготовление: отвешивают мочевины 0,1 г на весах ВСМ-1 и растворяют в ступке № 6 в 6 мл воды. Затем эмульгируют с отвешенным на капсуле из пергаментной бумаги 14,0 г ланолина безводного. Полученную мазь поднимают капсулотуркой на край ступки. 50 г вазелина расплавляют в фарфоровой чашке на водяной бане. В полученном сплаве растворяют 0,2 г ментола при температуре 40–45 °С. В ступке с мазью этилморфина растирают 2 г цинка оксида сначала с 1 г (5–10 капель) Масла вазелинового*. Затем по частям добавляют раствор ментола в вазелине. Перемешивают мазь мочевины с мазью цинка оксида и ментола. Мазь перекладывают в предварительно тарированную банку с установленной массой. Определяют массу полученной мази. Оформление к отпуску: основная этикетка — «Мазь»; дополнительная — «Хранить в прохладном защищенном от света месте».

27.6. ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ, РАСФАСОВКИ И УПАКОВКИ МАЗЕЙ

В зависимости от количества изготавливаемых мазей в аптеке используются:

- стекло со шпателем (рис. 27.1);
- ступки (рис. 27.2);
- аптечные мазетерки и миксеры (рис. 27.3).

Тара и упаковка мазей (рис. 27.4, 27.5).

Оборудование для расфасовки мазей в тубы (см. рис. 27.2, 27.3).

27.7. ОФОРМЛЕНИЕ, ОЦЕНКА КАЧЕСТВА, СРОК ГОДНОСТИ МАЗЕЙ

Манипуляции проводят в соответствии с требованиями ГФ и приказов Минздрава России № 376, 305, 214 и 308.

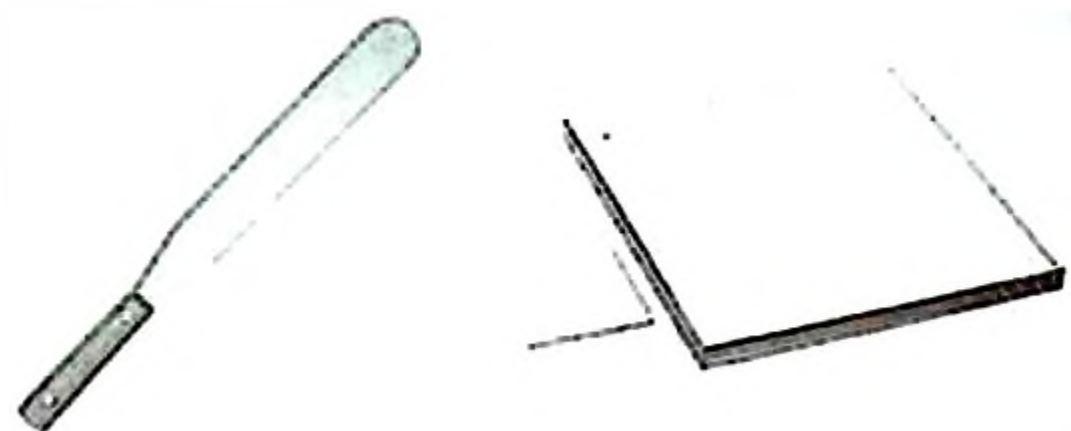


Рис. 27.1. Стекло со шпателем для перемешивания мазей

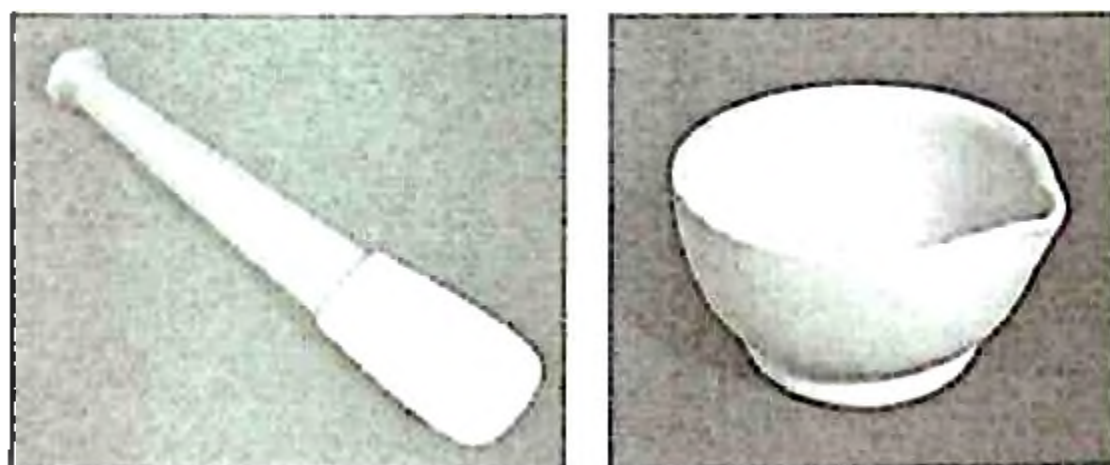


Рис. 27.2. Ступки и пестики для мазей

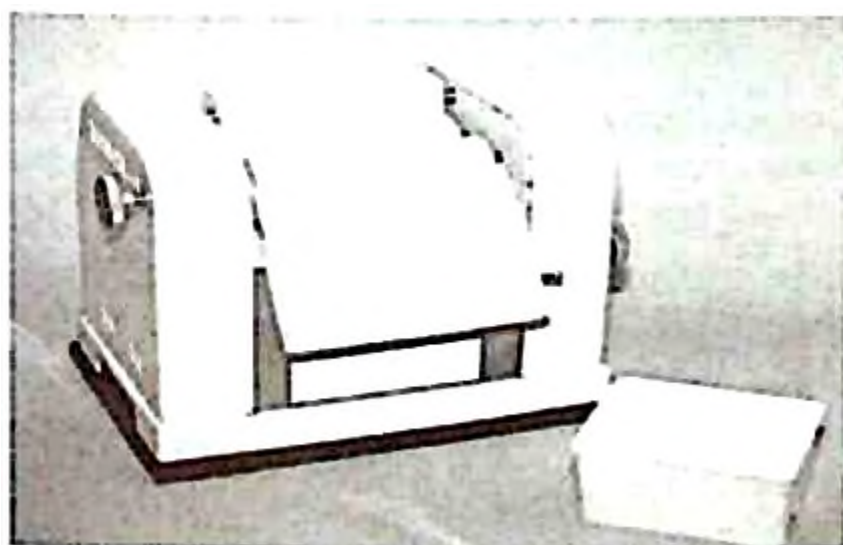


Рис. 27.3. Аптечная мазетерка и миксер для мазей

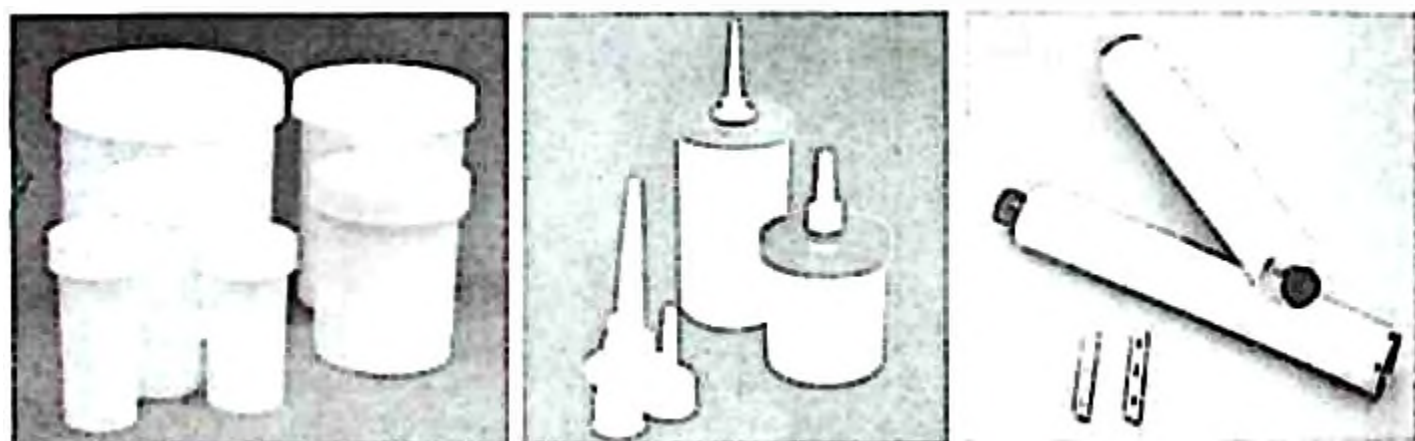


Рис. 27.4. Мазевые банки и банки-аппликаторы для глазных, назальных, интравагинальных мазей. Алюминиевые тубы и готовая продукция

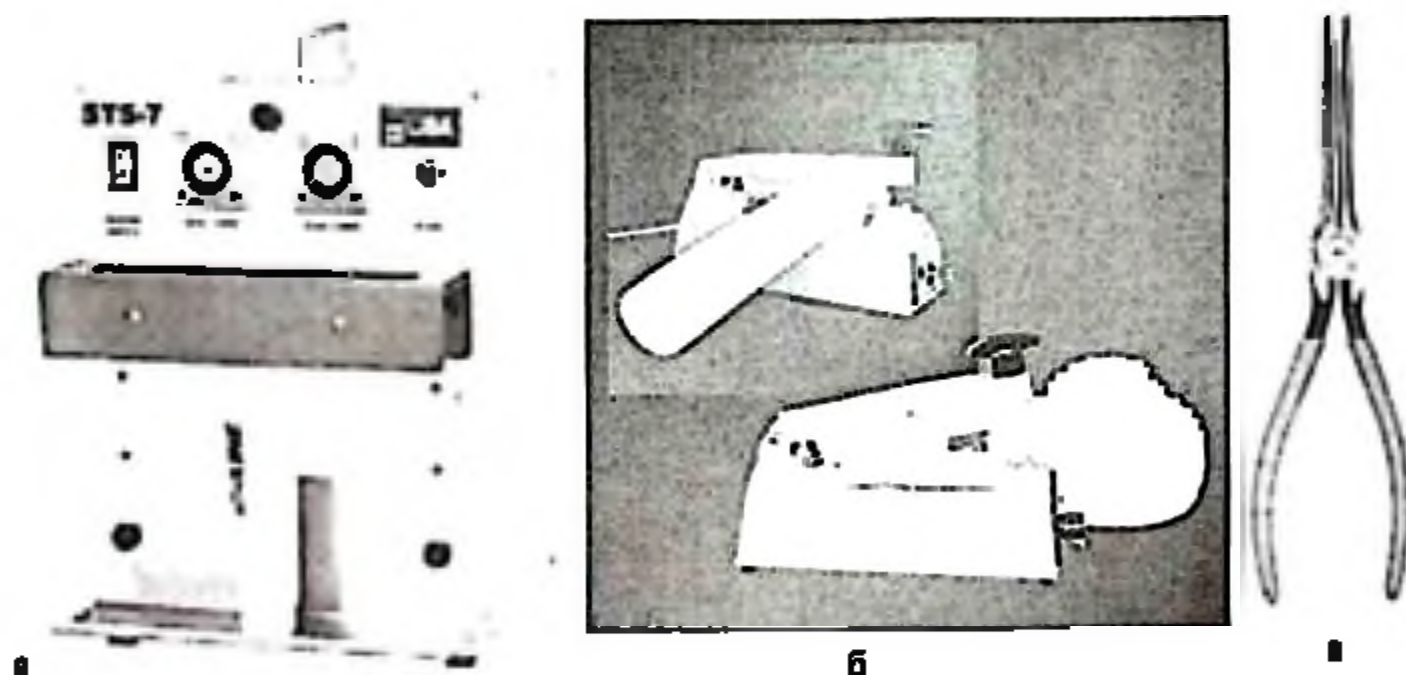


Рис. 27.5. Полуавтоматические (а) и ручные устройства для запайки (б) пластиковых и закручивания (в) алюминиевых туб

На этикетке, кроме основных, требуется дополнительная предупредительная надпись — «Хранить в прохладном темном месте».

Особенностью контроля на однородность смешивания и отсутствие механических включений является то, что оценка этих показателей проводится в ступке до расфасовки мази в банки.

Правило 22

На ППК обязательно указание тары — массы пустого флакона с крышкой. Это необходимо для контроля массы мази провизором-аналитиком.

27.8. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ИНГРЕДИЕНТОВ МАЗЕЙ

27.8.1. Физическая несовместимость

Чаще всего в мазях наблюдается несмешиваемость ингредиентов.

Ряд веществ нельзя сочетать друг с другом, так как они не образуют гомогенные системы. В практической работе необходимо помнить о том, что Масло касторовое* не смешивается с углеводородами: вазелином, парафином, нефтепродуктами. Нафталиновая нефть и деготь не смешиваются с водой и спиртом. Глицерол (Глицерин*) не смешивается с жирными маслами.

Пример 9

- Rp.: Sulfuris praecip. 4,0
- Picis liq. 2,0
- Ol. Ricini 10,0
- Vasellini 30,0
- Мазь.

Сразу после изготовления мазь однородна, но через 1–1,5 ч мазь начинает расслаиваться, на ее поверхности появляются черточки, словно жилки. Получить гомогенную систему можно, если вместо вазелина взять небольшое количество безводного ланолина.

Пример 10

- Rp.: Zinci oxydi
- Talcii aa 15,0
- Sol. Plumbi acetatis 200,0
- Naphtaleni 15,0
- Ac. Salicilici Resorcinii aa 3,0

Нафталин представляет собой 70 г нафталиновой нефти и 30 г церетина или твердого парафина. С водой нафталин не смешивается, небольшие количества водных жидкостей можно ввести с помощью безводного ланолина.

27.8.2. Химическая несовместимость

В мазях встречаются нечасто.

Реакции взаимодействия и окисления-восстановления в мазях наблюдаются при сочетании препаратов ртути с Резорцином*, пергидроля с Резорцином*, кокаина и прокаина (Новокаин*) с солями ртути, водорода пероксида со щелочными агентами и ланолином.

Пример 11

- Rp.: Ung. Hydrargyri oxidati flavi 1% — 5,0
- Resorcinii 0,5
- Глазная мазь.

Мазь быстро темнеет вследствие выделения металлической ртути. Потемнение мази вследствие образования металлической ртути будет наблюдаться и при сочетании Резорцина* с амидохлорной ртутью, но процесс идет несколько медленнее.

Вопрос об отпуске таких мазей должен решаться совместно с врачом, так как имеются случаи применения противогнойничковой мази (так называемой мази Дарье) следующего состава: окиси ртути желтой 1,0; Резорцина* и салициловой кислоты по 0,3; ланолина и свиного сала по 10,0.

Пример 12

- Rp.: Hydrogenii peroxidi
- Resorcinii
- Natrii tetraboratis aa 2,0
- Vaselini
- Lanolini aa 15,0
- Мазь.

Мазь приобретает бурую окраску вследствие разложения Резорцина* в щелочной среде. Разложение пергидроля протекает с выделением кислорода, при этом мазь вспучивается.

Пример 13

- Rp.: Hydrargyri oxydi
- Novocaini aa 0,1
- Ac. borici 0,2
- Vaselini 15,0
- Глазная мазь.

Мазь темнеет в результате выделения металлической ртути.

Пример 14

- Rp.: Analgini
- Kalii iodidi aa 1,0
- Iodi 0,5
- Vaselini
- Lanolini aa 10,0
- Мазь.

Мазь довольно быстро обесцвечивается за счет восстановления йода, бисульфитная группа в Анальгине* обладает восстанавливающей способностью. Сера из четырехвалентной превращается в шестивалентную.

В мазях пенициллин не следует сочетать с глицеролом (Глицерин*), нафталаном, Резорцином*, Цинка окисью*, тиамин (витамин В₁), эфедрином, эпинефрином (Адреналин*), йодом и йодидами.

27.9. ГЕЛИ ДЛЯ ФОНОФОРЕЗА

Существуют множество препаратов для наружного применения, но все они попадают в системный кровоток с помощью диффузии ак-

тивной и пассивной. Методы активной диффузии включают в себя в том числе физические: фонофорез и ионофорез. В 75% научных публикаций подтверждают положительное влияние ультразвука на диффузию лекарственных препаратов через кожу, сопровождающееся усилением системного эффекта.

Применение ультразвуковых колебаний для усиления проницаемости ЛС через кожу называется фонофорезом. Фонофорез (терапевтический ультразвук, сонофорез, *ultrasonophoresis*, ультрафонофорез) на самом деле — сочетание ультразвуковой терапии с местной для достижения терапевтической концентрации препарата на отдельных участках кожи и тканей. Он широко используется в физиотерапевтической практике. Показано, что фонофорез отличается большей глубиной проникновения, чем ионофорез; ультразвуковые волны проникают в ткани на глубину до 4–6 см. В медицине применяется как импульсный, так и непрерывный режим для лечения различных заболеваний, включая болезненность мышц, тендиниты и бурситы.

Лекарственные средства, применяемые для фонофореза

Два разных подхода используются для фонофоретического введения веществ. Первоначально в медицине использовался способ предварительной обработки кожи фонофорезом с последующим нанесением на данную область лекарственного препарата. Сегодня, как правило, препарат наносится на кожу, а затем проводится озвучивание. В данном случае лекарственные вещества проникают на глубину 1–2 мм.

Контактное средство

В медицине применяется два метода введения в организм звуковых колебаний: контактный и погружением.

Контактный метод включает соприкосновение излучателя с обрабатываемой поверхностью. В связи с тем что для эффективной работы ультразвуковых облучателей требуется неразрывный и плотный контакт излучателя и кожи, необходимо применение специальных высоковязких гелей для передачи колебаний от излучателя на кожу. Данные гели также могут служить основой для лекарственных веществ. В качестве таких гелей можно использовать минеральное масло, водорастворимые кремы и гели. Последние являются наиболее удобными для применения и полностью передают колебания на озвучиваемый участок.

Гели являются прекрасным транспортным средством для действующих веществ. Можно использовать также и эмульсионные гели. Однако следует учитывать, что капельки масляной фазы могут рассасываться

ультразвуковые волны, что приводит к снижению интенсивности вводимой энергии. Такие гели также могут вызвать некоторые локальные перегревы. Аналогичным действием обладают пузырьки воздуха.

Лекарственные средства, используемые для фонофореза

Многочисленные препараты были исследованы для введения в организм с помощью фонофореза. В табл. 27.2 представлены основные основы для получения препаратов. Наиболее часто в качестве субстанции применялся гидрокортизон в концентрациях от 1 до 10%, бетаметазон (Бетаметазона дипропионат*), химотрипсин, дексаметазон, флуоцинонид, гиалуронидаза, йод, кетопрофен, лидокаин, напроксен, пироксикам, натрия салицилат (табл. 27.3, 27.4), трипсин и цинк.

Таблица 27.2. Состав гелей для фонофореза экстенпорального изготовления

Рх ультразвуковые гели на основе	Карбопола	Гидроксиэтил- целлюлозы	МЦ
Карбопол 940 (0,65%)	650 мг	—	—
Гидроксиэтилцеллюлоза (3%)	—	3 г	—
МЦ 4000 срс	—	—	3,5 г
Пропиленгликоль	5 мл	5 мл	5 мл
Метилпарабен	200 мг	200 мг	200 мг
Гидроксид натрия 10% раствор	QS	—	—
Вода очищенная q.s.	100 мл	100 мл	100 мл

Технология

1. Растворяют метилпарабен в пропиленгликоле.
2. Добавляют к раствору 90 мл очищенной воды.

Карбопол-гель

3. Диспергируют Carbopol 940 в растворе при интенсивном перемешивании.
4. Медленно добавляют около 1,5 мл раствора гидроксида натрия 10%.
5. Смешивают медленно, чтобы избежать включения воздуха в продукт.
6. Медленно добавить дополнительное количество гидроксида натрия 10% до pH 6,5–7,0.
7. Добавляют достаточное количество очищенной воды до объема.

Гели оксиэтилцеллюлозы (НЕС) и МЦ

1. Полимеры вводят сначала при умеренном перемешивании.
2. Затем скорость уменьшают, чтобы предотвратить захват пузырьков воздуха в продукт.
3. Добавляют достаточное количество очищенной воды до объема и осторожно перемешивают.

Таблица 27.3. Гели кортикостероидов для фонофореза

Rx	Бетаметазона дипропионат*, 0,05% гель	Дексаметазона натрия фосфат*, 0,4% гель	Флуоцинонид, 0,1% гель	Пирокортизон, 10% гель
Активный препарат	77 мг (эквива- лент 50 мг бе- таметазона)	528 мг (эквива- лент 400 мг дек- саметазона)	100 мг	10 г
Пропилен- гликоль	QS	QS	QS	QS
Ультразву- ковой гель QS	100 г	100 г	100 г	100 г

1. Растирают кортикостероиды в порошок с достаточным количе-
ством пропиленгликоля до получения тонкой пасты.
2. Осторожно добавляют гель для ультразвукового исследования, из-
бегая попадания воздуха в продукт.
3. Смешивают до однородного состояния.

Таблица 27.4. Гели нестероидных противовоспалительных средств

Rx	Кетопрофен, 2% гель	Напроксен, 5% гель	Пироксикам, 0,5% гель	Натрия салици- лат, 10% гель
Активный препарат	2 г	5 г	500 мг	10 г
Пропилен- гликоль	QS	QS	QS	QS
Гель для уль- тразвукового исследования, QS	100 г	100 г	100 г	100 г

1. Растирают нестероидное противовоспалительное средство с доста-
точным количеством пропиленгликоля до получения тонкой су-
спензии.
2. Осторожно добавляют ультразвуковой гель, избегая включения
воздуха в продукт.
3. Смешивают до однородного состояния.

27.10. МЕДИЦИНСКИЕ КАРАНДАШИ И ПОМАДЫ

Медицинские карандаши, или стиксы, являются твердыми мазями для наружного применения.

Они могут быть изготовлены различных размеров и форм для аппликации ЛС на разные поверхности тела. Местные анестезирующие средства, солнцезащитные кремы, онкологические, противовирусные препараты и антибиотики могут назначаться в данных ЛФ.

Медицинские карандаши получают сплавлением восков, полимеров, смол и в некоторых случаях от твердых фармацевтических субстанций. Комбинация наполнителей рассчитывается таким образом, чтобы основа карандаша размягчалась при температуре тела. Температуры плавления основ медицинских карандашей представлены в табл. 27.5. В зависимости от наполнителя основы могут быть совершенно прозрачными и не оставлять на теле заметных следов или образовывать окрашенные участки за счет присутствия в составе двуокиси титана, талька и других пигментов. Мягкие прозрачные основы содержат стеарат натрия, глицерол (Глицерин*) и/или пропиленгликоль. Мягкие непрозрачные основания могут содержать петролат, масло какао и гликоль полиэтилена (ПЭГ). Составы медицинских карандашей представлены в табл. 27.6.

Таблица 27.5. Температуры плавления некоторых основ медицинских карандашей

Наименование	Температура плавления, °С
Смола Карнауба	81–86
Цетиловый спирт	45–50
Смола цетилового эфира	43–47
Холестерин	147–150
Какао масло	30–35
Глицерил моностеарат	55
Стеариновая кислота	69–70
Стеариловый спирт	55–60
Пчелиный воск	62–65
ПЭГ-1500	44–48
ПЭГ-3350	54–58
ПЭГ-6000	58–63

Таблица 27.6. Состав медицинских карандашей и помад

Наименование	Масса
<i>Мягкий карандаш</i>	
Белый воск	30 г
Цетиловый спирт	8 г
Какао масло	6 г
Воск карнауба	1 г

Окончание табл. 27.6

Наименование	Масса
Масло касторовое* дезодорированное	2 мл
Жиропла основа	20 г
Петролат	13,5 г
Отдушка	0,9 мл
Консервант	0,1 г
Бутилстеарат	5 мг
ЛС q.s.	
<i>Мягкий прозрачный карандаш</i>	
Стеарат натрия	13%
Метилсалицилат	35%
Ментол	15%
Пропиленгликоль	25%
Вода	12%
<i>Твердый медицинский карандаш</i>	
Аммония хлорид	7 г
Алюминия сульфат	27 г
Железо сульфат	40 г
Медь сульфат	26 г

Твердые медицинские карандаши изготавливают из кристаллических порошков, которые или сплавлены при высокой температуре, или скрепляются вместе связующим. Перед применением основу увлажняют, чтобы активизировать. Когда смоченный карандаш касается участка тела, то выделяющийся концентрированный раствор препарата становится чрезвычайно активным дерматологическим средством. Основа мягких карандашей состоит из смеси туго- и низкоплавких ингредиентов. Иногда дополнительно добавляют совершенно неплавкие ингредиенты для придания основе устойчивости в условиях повышенных температур.

В состав медицинских карандашей часто включают дополнительные вспомогательные вещества: керосин, Масло касторовое*, кукурузное масло, масло арахиса, масло сои, ПЭГ-300 и -400. Добавление лубрикантов облегчает применение карандашей. Витамины А и Е добавляют в качестве пластификатора и вещества, благоприятно влияющего на кожу. Цинка окись* и парааминобензойную кислоту вводят в состав, чтобы придать карандашам защитное от ультрафиолетовой радиации действие.

Технология изготовления карандашей заключается в сплавлении веществ поочередно в зависимости от понижения температуры плавления, введения фармацевтических субстанций и розлив в соответствующую форму.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мази — ЛФ, наиболее часто изготавливаемая в аптеке. Преимуществом мазей является простота изготовления.

Контрольные вопросы

1. Какое определение мазей как ЛФ дает ГФ?
2. Каким образом классифицируют мази по применению и как дисперсные системы?
3. Какие требования предъявляются к основам для мазей?
4. В какой концентрации и на какой основе готовят мази, если в рецепте нет на это указаний?
5. По какому принципу вводят в мази лекарственные вещества?
6. Из каких технологических стадий состоит приготовление мазей?
7. Что такое гомогенные мази, и какова технология их изготовления?
8. Какие мази называются суспензионными?
9. В чем отличие технологии изготовления мазей с содержанием твердой фазы менее 5% и более от массы мази?
10. Что такое пасты, и каковы правила их приготовления?
11. Что такое эмульсионные мази, и как они готовятся? Приведите примеры.
12. Какие мази называются комбинированными, и как они готовятся?
13. Какие гомогенные мази включены в ГФ IX, X?
14. Какие суспензионные мази являются официальными?
15. Какие эмульсионные мази включены в ГФ X?
16. Какие свойства характерны для липофильных (гидрофобных) основ?
17. Какие основы относятся к гидрофильным, и каковы их характерные особенности?
18. Что такое липофильно-гидрофильные основы, и каковы их свойства?
19. Каковы правила упаковки и оформления мазей к отпуску?
20. Какими показателями руководствуются при оценке качества мазей?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (Лойд В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

Мазь для фонофореза, содержащая йод

- Iodi 4,0
- Acili Oleici 5 ml
- Vazelini q.s. 100,0

Растворяют йод в олеиновой кислоте. Добавляют вазелин. Перемешивают. Помещают в банки из оранжевого стекла.

Мазь против чесотки и стригущего лишая

- Vinilini 12,0
- Sulfur unguenti 88,0

Смешивают перуанский бальзам (поливинокс — Шостаковского бальзам*) с Серной мазью* [сера — 10,0; Масло вазелиновое* — 10,0; белая мазь (*White Ointment*) — 80,0; белая мазь — 5% парафина в 95%].

Мазь для обработки ног на основе ланолина

- Lanolini 25,0
- Aquabasae 50,0
- Frumenti X gtt.
- Olei 10,0
- Vaselini 15,0

1. Точно взвешивают каждый из компонентов.
2. На теплой водяной бане расплавляют ланолин.
3. Смешивают *Aquabase*, растительное масло и вазелин.
4. Добавляют расплавленный ланолин и несколько капель эфирного масла.
5. Упаковка и маркировка. Срок годности 10 сут.

Крем для обработки ног

- Glycerini 30,0
- Purificati aquae 30,0
- Methylparabeni 0,200
- Propylparabeni 0,100
- Vaselini 9,0

- Petrolati 20,0
- Monostearati glyceroli 3,0
- Cetomacrogoli - 1000 — 4,0
- Lanolini 2,0
- Vocati Stearyl 2,0

1. Точно взвешивают каждый из компонентов.
2. Растворяют парабены в горячей смеси Глицерина* и очищенной воды (60 °C).
3. Нагревают все остальные компоненты в отдельной мензурке до 60 °C.
4. Добавляют смесь № 3 к раствору № 2 при охлаждении.
5. Упаковка и маркировка. Срок годности 10 сут.

Мазь бензойной и салициловой кислот

- Acidi Benzoici 6,0
- Acidi Salicylici 3,0
- Ung. Polyethyleni glycoli 91,0

Растирают бензойную кислоту и салициловую кислоту в предварительно расплавленной мази ПЭГ.

Мазь бензойной и салициловой кислот (двойная сила действия)

- Acidi Benzoici 12,0
- Acidi Salicylici 6,0
- Ung. Polyethylene glycoli 82,0

Гель циклопирокса 8% для наружного применения

- Ciclopiroxi olaptini 10,4
- Natrii lauril sulfatis 0,5
- Hydroxypropyli cellulosa 1% Geli q.s. ad 100,0

Приблизительно в 85 г 1% геля гидроксипропилцеллюлозы растворяют циклопирокс, лаурилсульфат натрия. Доводят до массы гелем.

Мазь йодохлоргидроксилина* 3%

- Iodochlorhydroxyquini 3,0
- Olei ricini 0,5 ml
- Vazelini qs 100 ml

Растирают йодохлоргидроксилин* (Clioquinol) в Масле касторовом*, добавляют вазелин.

Мазь триацетина* 25%

- Triacetini 25,0
- Polyethylenglycoli-3300 — 25,0
- Polyethylenglycoli-300 — 50 ml

Расплавливают ПЭГ, добавляют триацетин*.

Мазь ундециленовой кислоты

- Acidi undecylenici 5,0

- *Zinci undecylenatis* 20,0
- *Ung. Polyethylenglycoli* 75,0

Расплавляют полиэтиленгликолевую основу, добавляют ундециленовую кислоту и ее соль.

Мазь ретиноевой кислоты* 0,2%

- *Acidi Retinoici* 0,2
- *Butylhydroxytolueni* 0,8
- *Polyethylenglycoli*-1540 — 70,0
- *Polyethylenglycoli*-300 q.s. — 100,0

Растворяют ретиноевую кислоту* и бутилгидрокситолуол в ПЭГ-300. Расплавляют ПЭГ-1540 при 55 °С. Добавляют раствор ретиноевой кислоты* и бутилгидрокситолуола. Срок годности 6 мес.

Мазь клотримазола 1,0%

- *Clotrimazoli* 1%
- *Basis Emulsi Unguenti** q.s. 30,0
- Крем с ретиноевой кислотой* 0,025% — 60,0
- *Acidi Retinoici* 0,015
- *Butylhydroksytolyoli* 0,06
- *Propylenglycoli* 9,0 ml
- *Cremonis* (промышленного изготовления) 51,0

Расплавляют 40,0 г вазелина при 70 °С и добавляют 2,4 г полисорбата-80, добавляют 78 мл воды, нагретой до 70 °С и эмульгируют с помощью миксера. Охлаждают, хранят в холодильнике. Рекомендуется для предотвращения микробной порчи введение 0,02% натрия бензоата, 1/2000 метилпарабена и 1/4000 пропилпарабена.

*Эмульсионная основа для мазей.

Гель лексаметазона 1,5% и лидокаина 4%

- *Dexamethasoni natrii phosphati* 1,98
- (Equiv 1,5 g dexamethasone)
- *Lidocaini hydrochloridi* 4,0
- *Propylenglycoli* 10 ml
- *Hydroxyethylcellulosi* (Ultrasound Gel) q.s. 100,0

В ступке растирают порошки в среде пропиленгликоля до получения тонкой суспензии. Осторожно добавляют гель для ультразвукового исследования, избегая пузырьков воздуха.

Гель цинка оксида 20%

- *Zinci oxidi* 20,0
- *Pluronici* F-127 30% geli 80,0

Порошок цинка оксида измельчают с небольшим количеством геля F-127. Смешивают до получения однородной массы, избегая включения в состав пузырьков.

Гель нифедипина 160 mg/ml

- Nifedipini 16,0
- Diethyleni glycoli monoethyli aetheris 10 ml
- Solutionis Lecithini isopropyli palmitatis 20 ml
- Pluronic F-127 20% geli q.s. 100 ml

Растирают нифедипин в пропиленгликоле. Добавляют лецитин: изопропилпальмитата раствор, перемешивают. Добавляют гель Pluronic F-127 20% до объема, интенсивно перемешивают.

Ректальная смазка

- Methylcellulosi 4000 cps — 0,8
- Carboroli 934 — 0,24
- Propylenglycoli 16,7
- Methylparabeni 0,015
- Natrii hydroxidi, q.s. ad pH 7
- Aq. pur. q.s. ad 100,0

Растворяют МЦ в 40 мл горячей (80–90 °С) воды. Оставляют на ночь в холодильнике. Смешивают Carborol-934 в 20 мл воды. Доводят рН до 7,0% натрия гидроксида (около 12 мл), добавляют воду до 40 мл. Растворяют метилпарабен в пропиленгликоле. Смешивают растворы, избегая попадания пузырьков воздуха.

Гель дилтиазема гидрохлорида 2%

- Diltiazemi hydrochloridi 2,0
- Propylenglycoli 10 ml
- Hydroxyethylcellulosi 2,0
- Aq. pur. q.s. ad 100 ml

Растирают дилтиазема гидрохлорид в пропиленгликоле в тонкую пасту. Добавляют гидроксипропилцеллюлозу, нагревают воду до 70 °С, медленно добавляют к пасте.

Увлажняющий крем

- Желтый воск 7 частей
- Цетилпальмитат 8 частей
- Рафинированное арахисовое масло 60 частей
- Вода очищенная 25 частей

Свежекипяченую очищенную воду вводят в сплав желтого воска, цетилпальмитата и рафинированного арахисового масла при температуре 60 °С. Можно добавить подходящий антиоксидант. Крем размешивают до остывания.

Внешний вид: желтовато-белый крем, мягкий при комнатной температуре.

Запах: немного похож на пчелиный воск.

При нанесении на кожу крем выделяет воду и создает охлаждающий эффект.

Гидрогель

- Карбомер (Вязкость 50 000 мПа·с) 3,0 части
- Раствор гидроксида натрия 0,5 части
- Вода очищенная 96,5 части

Карбомер натирают небольшим количеством свежekiпяченой и охлажденной очищенной воды, оставшуюся воду добавляют порциями и перемешивают до образования дисперсии без комков. После добавления раствора гидроксида натрия ему дают немного набухнуть при периодическом осторожном перемешивании.

Консервацию можно проводить с помощью 0,1% сорбиновой кислоты и 0,1% сорбата калия. Консерванты растворяются во всем количестве воды. При необходимости по фармацевтическим или терапевтическим причинам 0,07% метил-4-гидроксibenзоата вместе с 0,03% пропил-4-гидроксibenзоата можно использовать в качестве консервантов вместо сорбиновой кислоты и сорбата калия [Monographie Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung (Praeparationes molles ad usum dermicum) der Ph. Eur].

Основа для экстемпоральных мазей (DAB 2017)

- Цетостеариловый спирт 0,5 части
- Ланолин 6,0 части
- Белый вазелин 93,5 части
- До 12 частей вазелина можно заменить Маслом вазелиновым*.

Вещества растапливаются на водяной бане, а затем перемешиваются до остывания.

Внешний вид: полупрозрачная, от желтовато-белого до желтоватого цвета, мягкая мазь.

Запах: слабый.

Водопоглощающая способность: 10,0 г мази втирают несколькими порциями в ступке с 20 мл воды. Вода не должна отделяться от почти белой мазевой эмульсии в течение 24 ч.

Хранение в прохладном темном месте. Соответствует монографии Semi-Solid (Praeparationes molles ad usum dermicum) Ph. Eur. DAB 2017.

Липогидрофильная основа для мазей — основа для амфифильных кремов

В 100 г препарата содержится:

- моностеарат Глицерина* 60 (DA C) 4,0 г.

- цетиловый спирт (Pli. Eur.) 6,0 г;
- триглицериды со средней длиной цепи (Ph Eur.) 7,5 г;
- белый вазелин (Европейская фармакопея) 20,0 г;
- моностеарат макрогола-20-глицерина (Pli. Eur.) 7,0;
- пропиленгликоль (Pli. Eur.) 10,0 г;
- очищенная вода (Европейская фармакопея) 40,0 г.

Препарат можно производить следующим образом: моностеарат Глицерина^{*} 60, цетиловый спирт, триглицериды со средней длиной цепи и белый вазелин нагревают на водяной бане примерно до 60 °C и по частям смешивают со смесью моностеарата Глицерина^{*} макрогола 20, пропиленгликоля и очищенной воды, которая нагревается до той же температуры. Крем постоянно помешивают, пока он не остынет. Затем крем растирают с помощью трехвалковой мельницы.

Могут быть использованы другие методы производства при условии достижения того же качества, что и описанный метод.

Препарат микробиологически стабилен за счет 10-процентного содержания пропиленгликоля.

Срок годности: рекомендуемый срок хранения препарата в неоткрытой оригинальной таре составляет 3 года, а срок годности после открытия — 6 мес (см. также Приложение I DAC и Общие примечания 1.4).

Данная основа является частью следующих спецификаций рецепта NRF:

- крем диметилсульфоксида 50% (NRF 2.6.);
- крем гидрофильный дилтим гидрохлорида^{*} 2% (NRF 5.7.);
- гидрофильный ректальный крем изосорбида динитрата 1% (NRF 5.9.);
- гидрофильный ректальный крем тринитрата Глицерина^{*} 0,2% (NRF 5.10.);
- гидрофильный крем с декспантенолом 5% (NRF 11.28.) DAC/NRF 2019 <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=51>;
- крем гидрофильный преднизолона ацетата 0,25%, 0,5% (NRF 11.35.);
- крем гидрофильный гидрокортизона 0,25%, 1% (NRF 11.36.);
- крем гидрофильный бетаметазона (Бетаметазона валерата^{*}) 0,025%, 0,05%, 0,1% (NRF 11.37.);
- крем гидрофильный Триамцинолона ацетонида^{*} 0,025%, 0,05%, 0,1% (NRF 11.38.);

- крем гидрофильный клобетазола пропионата 0,05% (NRF 11.76.);
- крем гидрофильный эритромицина 1%/2%/4% (NRF 11.77.);
- крем гидрофильный миконазола (Миконазола нитрата*) 2% (NRF 11.79.);
- крем гидрофильный метоксана* 0,0006% (NRF 11.96.);
- крем гидрофильный третиноина 0,025%, 0,05% (NRF 11.100.);
- крем гидрофильный хлоргексидина диглюконата 0,5%, 1% (NRF 11.116.);
- крем гидрофильный капсаициноида* 0,025%, 0,05%, 0,1% (NRF 11.125.);
- крем гидрофильный Триамцинолона ацетонида* 0,025%, 0,05%, 0,1% с 1% хлоргексидина диглюконатом (NRF 11.136.);
- крем гидрофильный эритромицина 2% с метронидазолом 1% (NRF 11.138.).

Масло цинка оксида

Oleum Zinci oxidi

Масло с цинка оксидом содержит минимум 47,5% и максимум 52,5% цинка оксида (ZnO ; Mr: 81,4) и состоит из сырья, указанного при производстве.

Синонимы: *Oleum Zinci*, цинковое масло: *Oleum Zinci Oxidati*.

В 100 г препарата содержится:

- цинка оксид (Ph. Eur.) 50,0 г;
- оливковое масло первого отжима (Pli. Eur.) 50,0 г.

Цинка оксид растирают с оливковым маслом первого отжима и превращают в однородную суспензию.

Области применения: для прикрытия кожи краев ран (язвы, эрозии), при раздражении и покраснении кожи в области опрелостей (кожные складки), в области подгузников и в области перехода между кожей и слизистой оболочкой (рот, анус, половые органы).

Применение: если не указано иное, масло цинка оксида наносят на пораженные участки кожи один или несколько раз в день. Хорошо встряхнуть перед использованием.

Паста карбамила (NRF 11.30.)

Паста для нанесения на ноготь. Для амбулаторного удаления ногтей при онихомикозе.

Состав:

- мочевины 40,0 г;
- белый вазелин 40,0 г;
- ланолин безводный до 100,0 г.

Белый вазелин и ланолин смешиваются в однородную мазь в тарированной ступке с пестиком. Добавляют по частям мочевины и перемешивают до состояния пасты.

Контроль: паста должна быть однородной. Не должно быть одиночных кристаллов мочевины. Запах ланолина, бледно-желтый цвет.

Маркировка: этикетка в соответствии с правилами работы аптеки, а также обозначение и номер правила NRF. Должна быть включена следующая информация:

- наносите один раз в день на ноготь и покрывайте пластырем;
- окружающие участки кожи закройте цинковой пастой;
- через 24 ч смойте остатки мази теплой водой и соскребите размягченное вещество с ногтей.

Срок годности: 6 мес.

Инструкция по применению. В непосредственной близости от пораженного ногтя перед каждым нанесением для защиты от кожи от поражения наносят цинковую пасту (см. выше). Паста мочевины 40% наносится густо на ноготь один раз в день и покрывается пластырем. Перед повторным нанесением руки или ноги следует омыть теплой водой, чтобы удалить остатки мази. Затем размягченное вещество ногтя соскабливается. Лечение проводится в течение 1–2 нед, пока больше не удастся удалить пораженное вещество ногтя. Затем следует местная противогрибковая терапия продолжительностью несколько недель.

Побочные эффекты и ограничения использования

Пасту мочевины 40% нельзя использовать, если есть известная непереносимость компонента рецепта. Если у пациента непереносимость ланолина, можно приготовить пасту из мочевины только на основе белого вазелина (DAC/NRF 2014/2).

Контрольные задачи

Предложите технологию изготовления и заполните ППК на прописи мазей из сборника часто повторяющихся прописей (СССР 223).

1. Мазь ихтиоловая* 5%; 10%; 20%

- Rp.: Ung. Ichthyoli 5%; 10%; 20%; 50,0
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как противовоспалительное и рассасывающее средство при хронических дерматозах, воспалении органов малого таза.

2. Мазь левомицетиновая 5%

- Rp.: Ung. Levomycetini 5% 50,0.
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как антибактериальное средство для лечения кожных заболеваний.

3. Мазь салициловая* 1%; 2%; 3%; 5%; 10%; 20%

— Rp.: Ung. Ac. salicylici 1%; 2%; 3%; 5%; 10%; 20%; 50,0

— M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: 1%; 2%; 3% мазь — как смягчительное и противовоспалительное средство; 5% мазь — как противовоспалительное средство для взрослых и кератолитическое средство для детей; 10% и 20% мазь — как кератолитическое средство для взрослых.

4. Мазь серная* 5%; 10%; 15%; 20%; 33%

— Rp.: Ung. Sulfurici praecip. 5%; 10%; 15%; 20%; 33% 50,0

— M.D.S. Смазывать кожу.

— Сера осажденная — 100 г

— Вспомогательное вещество: эмульсия консистентная вола/вазелин — 200 г.

Действие и показания: 5%; 10%; 15% мазь — как антисептическое и противовоспалительное средство; 10% мазь — противопаразитарное средство для детей; 20 и 33% мазь — противопаразитарное средство для взрослых.

5. Мазь стрептоцидовая* 10%

— Rp.: Ung. Streptocidi 10% — 50,0

— M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как антибактериальное средство при лечении ран, ожогов, язв, трещин и др.

6. Мазь фурацилиновая* 0,5%; 10%

— Rp.: Ung. Furacilini 0.5% (10%) 50,0

— M.D.S. Наносить на кожу.

Действие и показания: как антибактериальное средство для лечения ран и кожных заболеваний.

7. Мазь цинковая*

— Rp.: Zinci oxydi 10,0

— Vaselinei 90,0

— M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: противовоспалительное, вяжущее, антисептическое средство.

8. Паста Лассара с АСД*

— Rp.: Pastae Lassari 95,0

— ASD (III) 5,0

— M.D.S. Втирать в пораженные участки кожи.

Действие и показания: как антибактериальное, отвлекающее и рассасывающее средство при псориазе, пиодермии.

9. Паста салицилово-цинковая с Левомецетином*

- Rp.: Pastae Zinci-salicylici 95,0
- Levomycetini 5,0
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как антибактериальное, антисептическое и противовоспалительное средство.

10. Паста цинковая с АСД*

- Rp.: Pastae Zinci 27,0
- ASD (III) 3,0
- M.D.S. Втирать в кожу.

Действие и показания: как противовоспалительное и рассасывающее средство при хронической экземе.

11. Паста цинковая с Ихтиолом*

- Rp.: Ichthyol. 0,6
- Pastae Zinci 30,0
- M.D.S. Втирать в кожу.

Действие и показания: как антибактериальное и противовоспалительное средство.

12. Паста цинковая с Ксероформом*

- Rp.: Pastae Zinci 30,0
- Xeroformii 0,5
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как антисептическое, вяжущее и подсушивающее средство.

13. Паста цинковая с нафталанской нефтью

- Rp.: Pastae Zinci 15,0; 20,0
- Naphthalani liq. 15,0; 10,0
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как антисептическое, подсушивающее, рассасывающее и противовоспалительное средство.

14. Паста цинковая с мазью тетрациклиновой

- Rp.: Pastae Zinci 50,0
- Tetracyclini 15,0
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как антибактериальное и антисептическое средство.

15. Паста цинковая с этикридина лактатом

- Rp.: Pastae Zinci 30,0
- Aethacridini lactatis 0,6
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как антисептическое средство.

16. Мазь с кислотой борной

- Rp.: Sol. Ac. borici 2%
- Olei. Helianthi
- Lanolini ana 20,0
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как антисептическое средство.

17. Мазь с кислотой молочной и кислотой салициловой

- Rp.: Ac. lacticі 10,0
- Ac. salicylici 5,0
- Vaselini ad 100,0
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как кератолитическое средство, в том числе для лечения грибковых заболеваний.

18. Мазь с кислотой салициловой и кислотой бензойной

- Rp.: Ac. Salyc. 1,5; 0,9
- Ac. benzoici 1,5; 0,9
- Vaselini 30,0; 30,0
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как антисептическое, отвлекающее и фунгицидное средство.

19. Мазь с мылом зеленым, серой и Резорцином*

- Rp.: Sulfuris praecip. 10,0
- Resorcini 2,0
- Saponis viridis 100,0
- M.D.S. Втирать в пораженные участки кожи.

Действие и показания: как антисептическое и фунгицидное средство.

20. Мазь серная* с дегтем

- Rp.: Ung. Sulfurici 5% — 25,0; 5% — 50,0; 10% — 50,0
- Picis liq. 2,5; 2,5; 5,0
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: как рассасывающее и противовоспалительное средство при хронической экземе, нейродермите и псориазе.

21. Мазь серная* с кислотой салициловой

- Rp.: Sulfuris praecip. 0,6; 10,0; 3,0; 2,5; 5,0; 5,0; 10,0
- Ac. salicylici 0,9; 3,0; 3,0; 0,5; 2,5; 1,5; 0,6
- Vaselini 30,0; 87,0; 30,0; 50,0; 50,0; 50,0; 30,0
- M.D.S. Втирать в кожу.

Действие и показания: как антисептическое, противовоспалительное и кератолитическое (3-й и 5-й варианты) средство.

22. Мазь анестезиновая 1%; 5%; 10%

— Rp.: Ung. Anaesthesini 1% (5%; 10%) 50,0

— M.D.S. Смазывать пораженные участки кожи.

Действие и показания: как местноанестезирующее средство при заболеваниях кожи, сопровождающихся зудом; для обезболивания раневых и язвенных поверхностей.

23. Мазь дексаметазоновая 0,02%

— Rp.: Dexamethasoni 0,02% — 30,0

— M.D.S. Наносить тонким слоем на пораженную область.

Действие и показания: как гормональное средство, обладающее сильным противовоспалительным и антиаллергическим действием.

24. Мазь с дексаметазоном и кислотой борной

— Rp.: Tab. Dexamethasoni 0,0005 № 20

— Olei. Helianthi Lanolini anhydrici

— Sol. Ac. borici 2% ana 50,0

— M.D.S. Наносить тонким слоем на пораженную область.

Действие и показания: как антисептическое и гормональное средство, обладающее сильным противовоспалительным и антиаллергическим действием.

25. Мазь гидрокортизоновая 0,25%

— Rp.: Susp. Hydrocortisoni 5,0

— Vaselinei Lanolini ana 25,0

— M.D.S. Для введения в конъюнктивальный мешок 3–4 раза в день.

Действие и показания: при конъюнктивитах, блефаритах, дерматите век.

26. Мазь с Протарголом*, Димедролом* и ментолом

— Rp.: Mentholi 0,1

— Protargoli 0,2

— Dimedroli 0,3

— Vaselinei 10,0

— M.D.S. Для смазывания слизистой оболочки носа.

Действие и показания: антисептическое, вяжущее, антигистаминное средство.

27. Мазь «Сунорэф», или мазь Преображенского

— Rp.: Ephedrini hydrochloridi 1,0

— Streptocidi

— Sulfadimezini

— Norsulfazoli ana 5,0

— Camphorae 0,3

- Ol. Eucalypti gttss. XX
- Vasclini 100,0
- M.D.S. Для смазывания слизистой оболочки носа.

Действие и показания: антисептическое, сосудосуживающее средство.

Противопоказания: гипертония, атеросклероз, тяжелые органические поражения сердца, гипертиреоз, бессонница.

Меры предосторожности: при передозировке — нервное возбуждение, бессонница, расстройство кровообращения.

28. Крем Уна

- Cmcī oxidī
- Amili
- Solutio Borici acidi
- Lanolini

29. Линимент бальзамический (по Вишневскому)*

- Rp.: Picis liq.
- Xeroformii ana 3,0
- Ol. Ricini 89,0
- Aerosili 5,0
- M.D.S. Наружное.

Примечание. Возможна замена Ксероформа* на Дерматол*.

Действие и показания: антисептическое средство, способствующее ускорению процессов регенерации тканей при лечении ран, язв.

Тесты к главе 27

Выберите правильные ответы.

1. Если в рецепте выписана официальная мазь, но нестандартной концентрации, в качестве основы используют:
 - a) официальную основу с пересчетом компонентов;
 - b) смесь вазелина с ланолином;
 - c) консистентную эмульсию «вода—вазелин»;
 - d) вазелин.
2. ПАВ являются обязательным компонентом основ:
 - a) гидрофобных;
 - b) липофильных;
 - c) гидрофильных;
 - d) абсорбирующих.
3. Для изготовления мазей с антибиотиками рекомендована основа:
 - a) вазелин и ланолин безводный 9:1;

- b) консистентная эмульсия вода и вазелин;
 - c) вазелин и ланолин 1:1;
 - d) ланолин безводный и вазелин 4:6.
4. Лекарственные вещества в мази-пасты вводят:
- a) путем растворения в расплавленной основе;
 - b) с образованием различных дисперсных систем;
 - c) по типу эмульсии;
 - d) по типу суспензии.
5. Мазь, содержащая Эфедрина гидрохлорид^а, Сульфадимезин^а, сульфатназол (Норсульфазол^а), ментол, ланолин, вазелин, по типу дисперсной системы является:
- a) гомогенной (мазь-сплав);
 - b) комбинированной;
 - c) суспензионной;
 - d) эмульсионной.
6. Персиковое, подсолнечное, оливковое масла могут быть использованы для предварительного диспергирования веществ, вводимых по типу суспензии в основы:
- a) жировые;
 - b) углеводородные;
 - c) гидрофильные;
 - d) эсилон-аэросильные.
7. Масло вазелиновое^а рекомендуется использовать для предварительного диспергирования веществ, вводимых по типу суспензии в основы:
- a) гели производных акриловой кислоты;
 - b) жировые;
 - c) углеводородные;
 - d) желатино-глицериновые.
8. При изготовлении дерматологической мази цинка сульфата на лиффильной основе его:
- a) растворяют в воде с учетом растворимости;
 - b) вводят по типу суспензии;
 - c) растворяют в основе;
 - d) измельчают с Глицерином^а.
9. По типу дисперсной системы мазь, содержащая Стрептоцид^а, салициловую кислоту, вазелин, является:
- a) гомогенной (мазь-раствор);

- b) суспензионной;
 - c) эмульсионной;
 - d) комбинированной.
10. Смесь сульфидов, сульфатов и сульфонов, полученных при сухой перегонке битуминозных сланцев, содержит:
- a) Ихтнол*;
 - b) Протаргол*;
 - c) Колларгол*;
 - d) серу.
11. При изготовлении Серной мази* следует взять основу:
- a) вазелин и ланолин поровну;
 - b) консистентную эмульсию «вода—вазелин»;
 - c)гель ПЭО;
 - d)гель МЦ.
12. Растительные экстракты (сухие и густые) при введении в состав мазей предпочтительно растирать:
- a) со спирто-водно-глицериновой смесью;
 - b) с растительным маслом;
 - c) с минеральным маслом;
 - d) с этанолом 90%.
13. В качестве активатора высвобождения и всасывания лекарственных веществ из мазей применяют:
- a) нипазол;
 - b) кислоту сорбиновую;
 - c) эсилон-5;
 - d) Димексил*.
14. При изготовлении Линимента бальзамического (по Вишневскому)* Ксероформ* можно заменить:
- a) Дерматолом*;
 - b) цинка оксидом;
 - c) серой осажденной;
 - d) висмута субнитратом.
15. При изготовлении крема унна масло подсолнечное можно заменить:
- a) персиковым;
 - b) Вазелиновым*;
 - c) оливковым;
 - d) Касторовым*.

16. «Вазелин искусственный» представляет собой сплав парафина или церезина с Маслом вазелиновым* в соотношении:
- a) 1:4;
 - b) 1:9;
 - c) 4:6;
 - d) 1:2.
17. В качестве консерватов в желатино-глицериновые основы не добавляют:
- a) салициловую кислоту;
 - b) борную кислоту;
 - c) Натрия пара-аминосалицилат*;
 - d) натрия бензоат.
18. Растворимы в липофильных жидкостях в концентрации не более 2%:
- a) бензойная кислота;
 - b) фенилсалицилат;
 - c) Анестезин*;
 - d) Метилурацил*.
19. Вазелин способен инкорпорировать не более _____ % воды:
- a) 1;
 - b) 3;
 - c) 5;
 - d) 10.
20. Ланолин водный содержит воду в количестве:
- a) 30%;
 - b) 40%;
 - c) 50%;
 - d) 70%.
21. При отсутствии указаний для глазных мазей применяют основу, состоящую из:
- a) 10 частей безводного ланолина и 90 частей вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ;
 - b) вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ;
 - c) 40 частей безводного ланолина и 60 частей вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ;
 - d) 20 частей безводного ланолина и 80 частей вазелина, не содержащего восстанавливающих веществ.
22. При изготовлении мазей суспензионного типа с содержанием твердой фазы менее 5% ЛС измельчается:

- а) со вспомогательной жидкостью, родственной основе, в количестве, равном массе ЛС;
 - б) со вспомогательной жидкостью, выбранной независимо от основы, в количестве, равном половине массы ЛС;
 - с) со вспомогательной жидкостью, родственной основе, в количестве, равном половине массы ЛС;
 - д) с частью расплавленной мазевой основы.
23. Если нерастворимые в основе и воде твердые лекарственные вещества выписаны в количестве менее 5% от общей массы мази, то:
- а) рекомендуется заменить основу мази;
 - б) твердые лекарственные вещества вносят в основу в виде мельчайшего порошка;
 - с) твердые лекарственные вещества предварительно растворяют в нескольких каплях Этилового спирта*;
 - д) диспергирование проводят в присутствии вспомогательной жидкости.
24. По типу образования суспензионной системы в состав мази на липофильных основах вводят:
- а) Новокаин*;
 - б) Протаргол*;
 - с) цинка оксид;
 - д) танин.
25. Суспензионную мазь относят к категории «пасты» при содержании твердой фазы:
- а) 25% и более;
 - б) от 15 до 25%;
 - с) от 5 до 15%;
 - д) менее 5%.
26. При изготовлении дерматологической мази цинка сульфата на дифильной основе данное лекарственное вещество:
- а) растворяют в основе;
 - б) растворяют в воде с учетом растворимости;
 - с) вводят по типу суспензии;
 - д) предварительно измельчают с основой.
27. Вспомогательное вещество нипагин выполняет в ЛФ роль:
- а) пролонгатора;
 - б) консерванта;
 - с) антиоксиданта;
 - д) регулятора pH.

28. Мазь, содержащая Эфедрина гидрохлорид*, Сульфадимезин*, Норсульфазол*, ментол, ланолин, вазелин, по типу дисперсной системы является:
- а) комбинированной;
 - б) суспензионной;
 - в) эмульсионной;
 - г) гомогенной (мазь-сплав).
29. Мази, содержащие в своем составе жидкую гидрофильную дисперсную фазу, не растворимую в основе и не смешивающуюся с ней, — это:
- а) линименты;
 - б) эмульсионные типа в/м;
 - в) эмульсионные типа м/в;
 - г) гели.
30. Основа для мазей, состоящая из вазелина, эмульгатора Т-2 и воды, относится к:
- а) абсорбционным;
 - б) гидрофильным;
 - в) гидрофобным;
 - г) эмульсионным.
31. К липофильным мазевым основам относятся:
- а) гели белков;
 - б) полиэтиленоксидные основы;
 - в) гели МЦ;
 - г) углеводородные основы.
32. При отсутствии указаний в рецепте используют ланолин:
- а) воды безводный;
 - б) водный, содержащий 10%;
 - в) водный, содержащий 30% воды;
 - г) водный, содержащий 50% воды.
33. 10% мазь кислоты салициловой изготавливают по типу:
- а) мази-раствора в вазелине;
 - б) эмульсии;
 - в) суспензии с частью Масла вазелинового*;
 - г) суспензии с частью расплавленного вазелина.
34. Мазь, содержащая Новокаин*, Дерматол*, ланолин, вазелин, классифицируется как:
- а) комбинированная;
 - б) гомогенная;

- c) эмульсионная;
 - d) суспензионная.
35. Наиболее сложные многокомпонентные мази, содержащие несколько лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами. — это мази:
- a) гели;
 - b) эмульсионные типа м/в;
 - c) комбинированные;
 - d) суспензионные.
36. Мази-эмульсии образуют лекарственные вещества:
- a) растворимые в воде;
 - b) растворимые в основе;
 - c) растворимые в жирах;
 - d) не растворимые в воде и в основе.
37. Обязательным требованием к мазевым основам является:
- a) температура плавления не выше 37 °С;
 - b) анирогенность;
 - c) химическая индифферентность к лекарственным веществам;
 - d) pH не более 7.
38. Дерматоловая мазь^{aw} по типу дисперсной системы является:
- a) суспензионной;
 - b) эмульсионной;
 - c) сплавом;
 - d) раствором.
39. Мазь-сплав готовят, если в составе прописи имеется:
- a) масло персиковое;
 - b) фенол чистый;
 - c) камфора;
 - d) парафин.
40. Последовательность сплавления компонентов мазевых основ в:
- a) порядке уменьшения температуры плавления;
 - b) порядке увеличения температуры плавления;
 - c) первую очередь углеводородные основы, затем жировые;
 - d) первую очередь жировые основы, затем углеводородные.
41. По типу суспензии в мазь на гидрофобной основе вводят:
- a) Новокаин^а;
 - b) Фурацилин^а;
 - c) Димедрол^а;
 - d) Колларгол^а.

42. Водный ланолин по сравнению с безводным:
- а) имеет менее вязкую консистенцию;
 - б) не вызывает аллергических реакций;
 - в) не склонен к полиморфизму (образованию аллотропных модификаций);
 - г) не раздражает слизистые оболочки.
43. Суспензионный тип дерматологической мази на жировой основе не образует:
- а) Висмута нитрат основной*;
 - б) цинка сульфат;
 - в) Фурацилин*;
 - г) ментол.
44. Мазь, состоящая из парафина, масла какао, вазелина, представляет собой:
- а) мазь-раствор;
 - б) мазь-суспензию;
 - в) мазь-эмульсию;
 - г) мазь-сплав.
45. Мазь, содержащая ментол, эвкалиптовое масло и липофильную основу, образует тип:
- а) эмульсионный;
 - б) мазь-сплав;
 - в) мазь-раствор;
 - г) суспензионный.
46. Мазь, содержащая салициловую кислоту, камфору и липофильную основу, образует тип:
- а) мазь-раствор;
 - б) мазь-сплав;
 - в) эмульсионный;
 - г) комбинированный.
47. В состав Линимента бальзамического (по Вишневскому)* входят:
- а) Ксероформ*, деготь березовый, Масло касторовое*;
 - б) Ксероформ*, деготь березовый, масло подсолнечное;
 - в) Стрептоцид*, деготь березовый, масло подсолнечное;
 - г) Ксероформ*, Стрептоцид*, Масло касторовое*.
48. От области применения мази зависит способ введения в состав мази:
- а) Протаргола*;

- b) Красавки экстракта*;
 - c) цинка сульфата;
 - d) цинка оксида.
49. Резорцин* в состав дерматологических мазей вводят в виде:
- a) измельченного порошка;
 - b) раствора в воде;
 - c) раствора в основе;
 - d) раствора в спирте.
50. При изготовлении мазей следует учитывать, что в концентрации более 25% с вазелином не смешивается масло:
- a) Касторовое*;
 - b) миндальное;
 - c) Вазелиновое*;
 - d) подсолнечное.
51. Оптимальное количество вспомогательной жидкости для приготовления мази по рецепту: возьми Висмута нитрата основного* 0,5, камфоры, салициловой кислоты поровну по 1,0, вазелина 20,0 г:
- a) Масло вазелиновое* 0,75;
 - b) вазелин расплавленный 0,75;
 - c) Масло вазелиновое* 1,5;
 - d) вазелин расплавленный 2,5.
52. Вспомогательным веществом, которое используется для стабилизации Линимента бальзамического (по Вишневскому)*, является:
- a) МЦ;
 - b) бентонит;
 - c) Аэросил*;
 - d) желатин.
53. Основа, содержащая сплав вазелина и ланолина безводного в соотношении 6:4:
- a) является основой для глазных мазей;
 - b) применяется в мазях для новорожденных;
 - c) применяется для изготовления мазей с антибиотиками;
 - d) является эмульсионной.
54. В состав мазей на липофильных и дифильных основах растительные экстракты, танин, Протаргол*, Колларгол* вводят:
- a) растирая с жидкостью, родственной основе;
 - b) по типу эмульсии;
 - c) растирая с основой;
 - d) растворяя в основе.

55. В мазях-суспензиях лекарственные вещества растирают с жидкостью, родственной мазевой основе, если концентрация лекарственных веществ в мази:
- менее 5%;
 - от 5 до 25%;
 - свыше 10%;
 - свыше 20%.
56. Тип мази следующего состава: Висмута нитрата основного* 0,3, ланолина безводного 10,0, вазелина 10,0:
- мазь-эмульсия;
 - мазь-раствор;
 - паста;
 - мазь-суспензия.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a	d	d	d	b	a	c	b	b	a
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
b	a	d	a	c	a	c	c	c	a
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
a	c	d	c	a	c	b	a	b	d
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
d	c	d	a	c	a	c	a	d	a
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
b	a	d	d	c	d	a	c	a	a
51	52	53	54	55	56				
a	c	c	b	a	d				

Глава 28

ЛИНИМЕНТЫ

Линименты — жидкие мази. Их название (от лат. *linire* — втирать, натирать) указывает на способ применения — путем втирания в кожу.

В качестве основ в данном случае чаще всего используют масла растительные (подсолнечное, миндальное, персиковое, Касторовое*), масла медицинские, масло терпентинное очищенное, Масло вазелиновое*, а также диметилсульфоксид (Димексид*), метилсалицилат, хлороформ, эсилоны и др.

В зависимости от растворимости ЛС получают:

- гомогенные;
- суспензионные;
- эмульсионные;
- комбинированные линименты.

В отличие от мазей, суспензионные линименты характеризуются невысокой седиментационной устойчивостью. Для повышения ее вязкости используют загустители, например Аэросил* в количестве 3–5% от общей массы [Линимент бальзамический (по Вишневскому)*].

28.1. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛИНИМЕНТОВ

Технология изготовления линиментов включает стадии: растворение, измельчение, смешивание, упаковку, оформление к отпуску.

Растворение фармацевтических субстанций в основе (маслах или других неполярных растворителях) проводят так же, как и при изготовлении неводных растворов на нелетучих растворителях, непосредственно в сухих флаконах.

Измельчение твердых фармацевтических субстанций проводят в ступке в присутствии жидкостей, прописанных в линименте.

Смешивание фармацевтических субстанций и основы проводят либо в отпуском флаконе, либо в ступке в зависимости от свойств входящих компонентов.

Правило 1

Растворимые лекарственные вещества вводят в линименты с учетом их растворимости в отдельных компонентах основы. Нерастворимые твердые вещества измельчают и вводят по правилу приготовления суспензий. Соответственно получают гомогенные, эмульсионные и суспензионные линименты.

Для повышения устойчивости суспензионных и эмульсионных линиментов к ним иногда добавляют стабилизаторы.

Упаковывают линименты в широкогорлые флаконы бесцветного или оранжевого стекла. Закрывают пробками: пластмассовыми, резиновыми, корковыми (с пергаментной прокладкой), обеспечивающими плотную укупорку.

Оформляют линименты основной этикеткой «Наружное» и предупредительными надписями: «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», суспензионные, эмульсионные линименты «Перед употреблением взбалтывать».

28.1.1. Примеры изготовления линиментов

А. Приготовление гомогенного линимента

Правило 2

Приготовление гомогенных линиментов сводится к растворению и смешиванию фармацевтических субстанций и основы непосредственно в отпускном флаконе. Летучие и пахучие вещества добавляют в последнюю очередь.

Пример 1

- Rр.: Camphorae 2,0
- Ol. Hyosциami 20,0
- Chloroformi 10,0
- M.D.S. Втирать в коленный сустав.

Паспорт

- Камфоры 2,0 г
- Беленного масла^а 20,0 г
- Хлороформа 10,0 г
- Общая масса 32,0 г

Камфора легко растворима в Беленном масле^а и хлороформе, последние хорошо смешиваются во всех соотношениях. В сухой отпускной флакон оранжевого стекла помещают 2,0 г камфоры, тарируют на технических весах и отвешивают вначале 20,0 г Беленного масла^а, а затем 10,0 г хлороформа (летучее вещество). Уку-

поривают, взбалтывают до полного растворения. Оформляют к отпуску этикеткой «Наружное», предупредительными надписями: «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте» (камфора и хлороформ летучи, Беленное масло^{а2} и хлороформ светочувствительны).

Б. Приготовление суспензионного линимента

Правило 3

Суспензионные линименты готовят по правилу приготовления суспензий. При прописывании нескольких жидких компонентов для измельчения используют нелетучую жидкость, наименее густую и вязкую.

Пример 2

- Rp.: Zinci oxydi
- Talcis ana 5,0
- Amili 10,0
- Ol. Ricini 10,0
- Ol. Helianthi 70,0
- M.D.S. Для повязок на ногу.

Паспорт

- Цинка оксиды
- Талька порошку по 5,0 г
- Крахмала 10,0 г
- Масла касторового^а 10,0 г
- Масла подсолнечного 70,0 г
- Общая масса 100,0 г

Все лекарственные вещества не растворимы в масле подсолнечном и Касторовом^а. В ступку помещают порошкообразные вещества, растирают, добавляют примерно 10,0 г масла подсолнечного (из отпускного широкогорлого флакона, в котором заранее взвешено 70,0 г масла подсолнечного) и тщательно измельчают до получения тонкой пульпы (незаметны отдельные крупные частицы). Затем в 2–3 приема добавляют оставшееся масло и перемешивают, время от времени снимая массу со стенок ступки и пестика скребком. В освободившийся отпускной флакон взвешивают 10,0 г Масла касторового^а, добавляют его в ступку и снова тщательно перемешивают до получения линимента, однородного по внешнему виду.

Готовый линимент сливают из ступки в отпускной флакон, тщательно очищая ступку и пестик, и оформляют к отпуску. Основная этикетка «Наружное», предупредительные надписи: «Хранить в защищенном от света месте» (растительные масла светочувствительны) и «Перед употреблением взбалтывать».

В. Приготовление эмульсионного линимента

Эмульсионные линименты могут быть двух типов: масло в воде и вода в масле. Эмульгатор или указан в прописи, или образуется в результате взаимодействия компонентов, входящих в состав линимента.

Пример 3

- Rр.: Sol. ammonii caustici 25 мл
- Ac. oleinici 1,0
- Ol. Helianthi 74,0
- M.D.S. Растирать плечо.

Паспорт

- Раствора аммиака 10% — 25 мл
- Кислоты олеиновой 1,0 г
- Масла подсолнечного 74,0 г
- Общая масса 100,0 г

Раствор аммиака прописан без обозначения концентрации, согласно приказу Минздрава России 751н следует взять 10% раствор аммиака, он и масле не растворяется. Кислота олеиновая растворима в маслах и не растворима в водном растворе аммиака.

В сухой отпусковой флакон оранжевого стекла отвешивают 74,0 г масла подсолнечного и 1,0 г кислоты олеиновой, встряхивают до растворения, добавляют 25 мл 10% раствора аммиака, плотно укупоривают и сильно взбалтывают до получения однородной жидкости белого цвета. Роль эмульгатора в полученном эмульсионном линименте выполняет олеат аммония — образовавшийся продукт взаимодействия кислоты олеиновой и раствора аммиака.

Линимент оформляют к отпуску этикеткой «Наружное», предупредительными надписями: «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте» (компоненты светочувствительны, линимент содержит некоторое количество свободного аммиака, который летуч) и «Перед употреблением взбалтывать».

28.1.2. Оценка качества линиментов

Качество приготовленных линиментов оценивают так же, как и качество других ЛФ, т.е. проверяют документацию (рецепт, паспорт), упаковку, оформление, цвет, запах, отсутствие механических включений, отклонения в массе.

Общая масса линимента определяется на технических аптечных весах. Поскольку для линиментов в приказе МЗ РФ [751н] нет норм допустимых отклонений, руководствуются указанными допустимыми отклонениями для жидких ЛФ, приготовленных по массе.

Ресуспендируемость. Суспензионные и эмульсионные линименты, как все гетерогенные системы, термодинамически нестабильны. Если при взбалтывании в течение 15–20 с линименты восстанавливают свое первоначальное состояние, то проверяемые линименты хорошо ресуспендируются.

Контрольные вопросы

1. Какое определение линиментов как ЛФ дает ГФ?
2. Что представляют собой линименты как дисперсные системы?
3. Какие требования к линиментам предъявляет ГФ?
4. Из каких технологических стадий складывается приготовление гомогенных линиментов?
5. Какие технологические стадии характерны для приготовления суспензионных линиментов? Каким образом можно повысить их стабильность?
6. Какие линименты называются эмульсионными, какова их технология и применяемые эмульгаторы?
7. Каким изменениям подвергается при хранении аммиачный линимент?
8. Какие линименты включены в ГФ Х?
9. Каковы пути повышения стабильности суспензионных и эмульсионных линиментов?
10. Каковы особенности упаковки и оформления линиментов к отпуску?
11. Какими показателями руководствуются при оценке качества линиментов?

Контрольные задачи

Предложите технологию изготовления и заполните ППК на прописи линиментов из сборника часто повторяющихся прописей РФ [Приказ СССР 223].

1. Линимент цинка оксида 10%; 20%
 - Rp.: Zincī oxydi 5,0 — 20,0
 - Ol. Helianthi (seu. Ol. Persicorum) 50,0; 80,0
 - M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: вяжущее, подсушивающее, дезинфицирующее и противовоспалительное средство при кожных заболеваниях.

2. Линимент Стрептоцида*, цинка оксида и талька
 - Rp.: Streptocidi 10,0
 - Zincī oxydi
 - Talci ana 20,0
 - Ol. Helianthi 50,0
 - M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: антибактериальное, антисептическое и подсушивающее средство.

3. Линимент йодно-парафиновый

- Rp.: Iodi 0,5
- Novocaini
- Mentholi ana 0,8
- Chloroformii 25,0
- Parafini solidi 3,5
- Sp. aethylici 96% — 8,0
- M.D.S. Для аппликаций.

Действие и показания: обезболивающее и противовоспалительное средство при радикулитах, люмбоишалгиях, шейных радикулитах, полиартритах, артрозах.

Побочные действия: возможно обострение болей в течение первых 10–15 мин.

Меры предосторожности: при пользовании содержимое флакона не втирать в кожу из-за возможности ожога.

Способ применения и дозировка: открытый флакон подогревается на водяной бане до растворения парафина и в теплом виде (не горячем!) применяется в виде круглых аппликаций диаметром 2 см, на расстоянии 3–4 см в проекции седалищного нерва или по ходу иррадиации болей.

4. Линимент крахмально-цинковый

- Rp.: Zinci oxydi
- Amyli
- Ol. Helianthi ana 25,0
- M.D.S. Смазывать кожу.

Действие и показания: антисептическое и подсушивающее средство.

Глава 29

СУППОЗИТОРИИ

Суппозитории (*Suppositoria*) — твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные ЛФ. Вводят суппозитории в доступные полости организма: прямую кишку, влагалище, уретру, свиньи. Лекарственные вещества выделяются из суппозиториев, всасываясь через слизистую оболочку, попадают в геморроидальную вену и в общий ток крови большого круга кровообращения, минуя защитный барьер печени. По скорости действия лекарственных веществ ректальные суппозитории могут конкурировать с ЛФ для инъекций.

Правило I

Если в состав суппозитория входят вещества, отнесенные к спискам А и Б, на них распространяются правила о проверке высших доз в ЛФ для внутреннего применения.

29.1. КЛАССИФИКАЦИЯ СУППОЗИТОРИЕВ

По геометрической форме (рис. 29.1, 29.2)



Рис. 29.1. Внешний вид суппозиториев

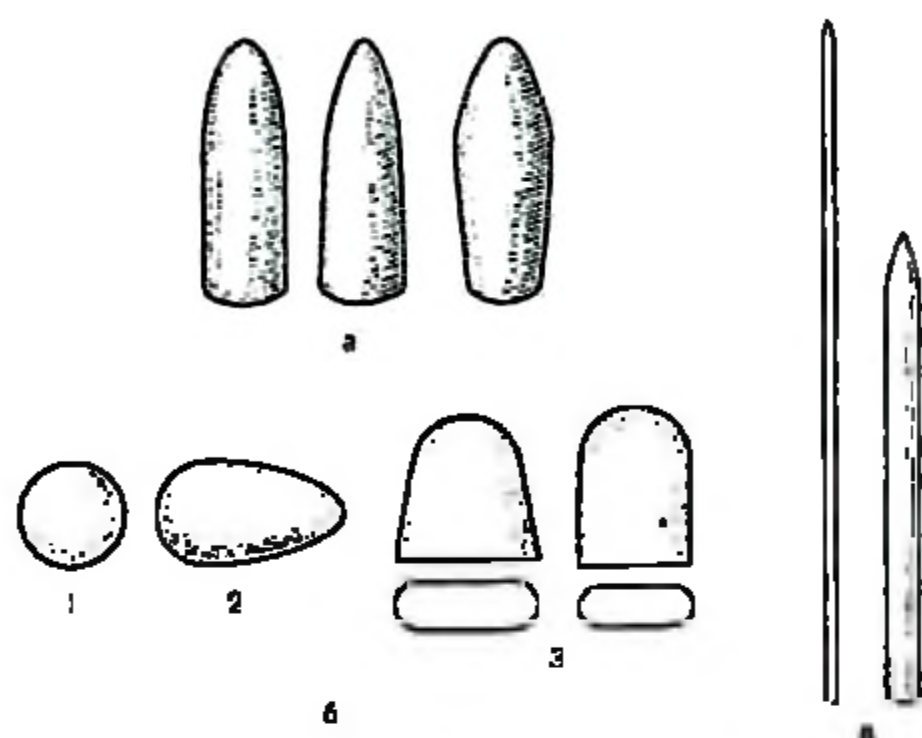


Рис. 29.2. Форма суппозиториев: а — конические или торпедообразные; б: 1 — шарики (глобулы); 2 — яйцеобразные (овулы); 3 — плоские с закругленным концом (пессарии); 4 — палочки с заостренным концом (Технология лекарственных форм / под ред. Л.А. Ивановой. М.: Медицина, 1991)

По месту введения:

- ректальные;
- вагинальные;
- в свищи.

Суппозитории ректальные (*suppositoria rectalia*) — масса от 1,0 до 4,0 г, длина — от 2,5 до 4 см, максимальный диаметр — 1,5 см. Форма суппозиториев: конус, цилиндр с заостренным концом, сигара. Предназначены не только для местного действия.

Ректальные свечи применяются для лечения запора в педиатрии, введения лекарств престарелым людям и для назначения лекарств, часто вызывающих рвотный рефлекс (метоклопрамид, галоперидол, дексаметазон, дифенгидрамин, бензатропин[®]). Свечи сальбутамол, морфин применяют для пролонгирования действия препарата. Их назначают также при нарушении сердечно-сосудистой деятельности, нервно-психических расстройствах, в том числе независимо от желания пациента.

В связи с тем что биодоступность лекарственных веществ из свечей часто является непредсказуемой, рекомендуется со стороны врача повышенное внимание пациентам, применяющим данную ЛФ.

Правило 2

Если в рецепте масса ректальных суппозиториев не указана, то она должна составлять 3,0 г. В педиатрии массу свечи обязательно указывают в рецепте. Если масса детского суппозитория не указана, то изготавливают суппозитории массой от 0,5 до 1,5 г. Максимальный диаметр суппозитория не должен превышать 1,5 см. Рецепт без указания массы и формы детского суппозитория является недействительным.

Суппозитории вагинальные (*suppositoria vaginalia*) — масса от 1,5 до 6,0 г. Форма суппозиториев: сферические (*globuli*), яйцеобразные (*ovuli*) или в виде плоского тела с закругленным концом — pessарии (*pessaria*).

Правило 3

Если в рецепте масса не указана, то изготавливают вагинальные суппозитории массой 4,0 г.

В настоящее время вагинальные суппозитории выписывают в основном с целью местного действия: дезинфицирующего, прижигающего, анестезирующего, а также противозачаточного. Вагинальные суппозитории являются самой эффективной ЛФ прогестерона, учитывая его свойства экстенсивно метаболизироваться в печени.

Суппозитории для введения в свечи — палочки (*bacilli*) имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 0,2–0,5 см. Масса палочки должна быть от 0,5 до 1 г. Размер палочек должен быть указан в рецепте. Как правило, диаметр составляет 2–5 мм, но не более 1,0 см, длина доходит до 12 см.

29.2. ОСНОВЫ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ

К основам для суппозиториев (схема 29.1) предъявляется ряд требований, определяющих биофармацевтические свойства данной ЛФ:

- основа должна быть твердой при комнатной температуре;
- плавиться или растворяться при температуре тела;
- способствовать резорбции лекарственных веществ слизистыми оболочками;
- смешиваться с возможно большим количеством лекарственных веществ;

- быть химически и фармакологически индифферентной;
- легко высвобождать лекарственные вещества;
- не обладать раздражающим действием, быть устойчивой по отношению к свету, влаге, кислороду воздуха, микроорганизмам.

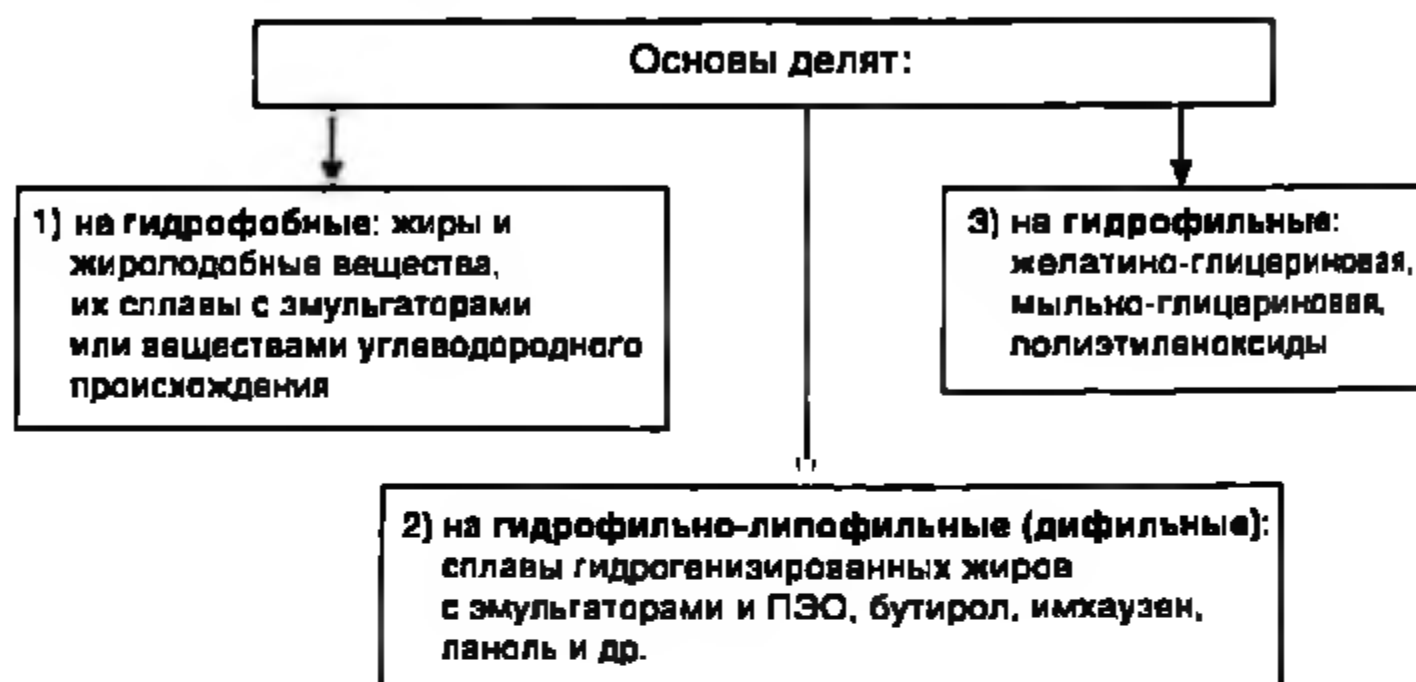


Схема 29.1. Классификация основ для суппозитория



Рис. 29.3. Масло какао

29.2.1. Гидрофобные основы

Масло какао (*Butyrum Cacao*) — растительный жир плотной консистенции, получаемый из семян шоколадного дерева. Масло какао имеет температуру плавления 35–37 °С, т.е. при обычных условиях это твердое вещество, но при температуре тела оно расплавляется, превращаясь в жидкое инертное масло (рис. 29.3).

Правило 4

Если в рецепте основа не указана, следует использовать масло какао.

Масло какао нельзя нагревать выше 35–37 °С. Перегрев приводит к образованию полиморфной структуры, снижению температуры плавления с 35–37 до 25–27 °С. В результате полученные после перегрева основы суппозитории неустойчивы при хранении, так как будут расплавляться при комнатной температуре.

Некоторые вещества (фенол, хлоралгидрат) образуют с маслом какао эвтектические смеси, снижая температуру плавления.

Твердый жир типа А содержит твердого жира кондитерского 100%. Рекомендуется для изготовления суппозиториев, содержащих липофильные лекарственные вещества (масла, масляные растворы), а также порошкообразные лекарственные вещества (до 15%).

Твердый жир типа В содержит 95–99% твердого жира кондитерского с добавлением 1–5% моноглицеридов кислоты стеариновой (твердых эмульгаторов Т-1 или № 1). Рекомендуется для изготовления суппозиториев, содержащих водо- и жиронерастворимые порошкообразные лекарственные вещества, а также экстракты жидкие.

29.2.2. Дифильные (липофильно-гидрофильные) основы

Бутирол — 50% гидрогенизированных жиров, 25% парафина, 30% масла какао. Сплав гидролизованного масла хлопкового с 4–5% эмульгатора Т-2.

Имхаузен — сплав триглицеридов лауриновой и стеариновой кислот с эмульгатором — моноглицериновый эфир кислоты лауриновой.

Лазупол — смесь эфиров кислоты фталевой с высшими спиртами, например цетиловым.

Ланоль — смесь эфиров кислоты фталевой с высокомолекулярными спиртами кашалотового жира следующего состава: ланоль 60,0 г; гидрогенизированный жир 250 г; парафин 250 г.

Синтетические триглицериды состоят из гидрогенизированных растительных масел пальмового или кокосового. Основы *Fatibase*¹, *Wecobee*², *Dehydtag*³, *Hydrokote*⁴, *Suppocire*⁵, *Witepsol*⁶ не склонны к полиморфизму и имеют температуру плавления 38–40,5 °С.

29.2.3. Гидрофильные основы

Это желатино-глицериновая, мыльно-глицериновая, ПЭО.

Желатино-глицериновая основа: 1 часть желатина, 2 части воды, 5 частей Глицерина⁴ (рис. 29.4).

Данную основу применяют главным образом для выливания вагинальных суппозиториев. Она совместима с алкалоидами, борной кислотой, солями цинка.

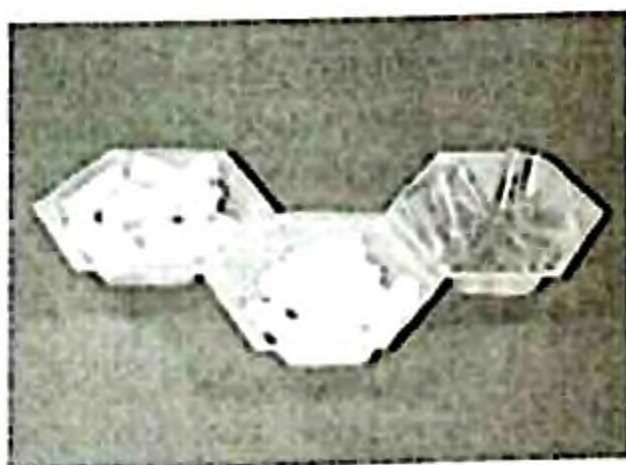


Рис. 29.4. Суппозитории желатино-глицериновые

Недостаток — слабая механическая прочность и недостаточная микробиологическая стабильность.

Мыльно-глицериновая основа: Глицерина* 60,0 г; натрия карбоната 2,6 г и кислоты стеариновой 5,0 г. 2,6 г натрия карбоната кристаллического растворяют в глицероле (Глицерин*) при нагревании на водяной бане, затем понемногу добавляют кислоту стеариновую, перемешивают до полного удаления углерода диоксида.

Применяется для ректальных суппозиториев в педиатрической практике.

Основа полиэтиленоксидная (ПЭО): чаще всего применяется: ПЭО-6000 — 60%, ПЭО-4000 — 25%, ПЭО-1500 — 25%. Композиции ПЭО различной молекулярной массы широко применяются в качестве суппозиторных основ (табл. 29.1).

Таблица 29.1. Соотношение полиэтиленоксидов различного молекулярной массы в основе суппозиториев

Молекулярная масса	Соотношение	Молекулярная масса	Соотношение
1450	30%	1000	95%
8000	70%	3350	5%
300	60%	1000	75%
8000	40%	3350	25%
300	48%	300	10%
6000	52%	1540	65%
		3350	25%

Преимущества данных основ: высокая механическая прочность, микробиологическая устойчивость, отсутствие полиморфизма, а также медленное плавление свечей, следовательно, длительное высвобождение лекарственных веществ.

Недостаток: высокое дегидратирующее действие, как следствие возможность прилипания к слизистой оболочке при введении в полости организма.

Правило 5

Суппозитории на основе ПЭО должны обязательно иметь предупредительную надпись на упаковке: «Смочить перед введением».

Правило 6

ПЭО несовместимы с солями серебра, танином, аминапирином, ацетилсалициловой кислотой, бензокаином, сульфонидами. Камфора, барбитал натрия и салициловая кислота кристаллизуются из ПЭО. ПЭО реагирует с пластмассами, поэтому готовые свечи хранят только в стеклянных или картонных контейнерах.

29.3. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ

Технологический процесс включает следующие стадии.

1. Подготовительная стадия:
 - анализ состава прописи на совместимость;
 - проверка доз веществ списка А и Б;
 - проведение необходимых расчетов.
2. Подготовка суппозиторной основы и упаковочного материала.
3. Введение фармацевтических субстанций в основу и получение суппозиторной основы.
4. Дозирование суппозиторной основы в формы.
5. Фасовка, упаковка и анализ качества.

29.4. МЕТОДЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ

1. Метод ручного формования (выкатывания) — суппозиторную основу измельчают с использованием приспособления для измельчения основ, выкатывают с помощью дощечки.
2. Метод литья — жировую основу расплавляют, желатино-глицериновую готовят аналогично гидрофильным основам для мазей, выливают в формы для изготовления.
3. Метод прессования или экструзии.

29.4.1. Метод ручного формования (выкатывания)

Это самый старый и простой метод получения суппозиторий и применяется для изготовления отдельных экстермпоральных прописей свечей.

Правило 7

В качестве основы при ручном формировании суппозиториев используют масло какао. Только оно является пластичным. Ручное формирование исключает его перегрев и, следовательно, уменьшение температуры плавления.

Правило 8

В соответствии с ГФ общую массу определяют взвешиванием выгруженной из ступки суппозиторной массы перед делением ее на дозы. Массу указывают в паспорте и на обратной стороне рецепта.

Суппозиторную массу готовят в ступке. Лекарственные вещества вводят или в виде раствора в минимальном количестве воды с последующим эмульгированием ланолином (до 10% от массы суппозитория), или в виде тонкой суспензии, полученной измельчением со вспомогательной жидкостью. Массу извлекают из ступки. Взвешивают. Указывают массу в ППК и на рецепте. После взвешивания массу раскатывают с помощью дощечки в стержень. Делят на заданное количество доз. Из каждой рукамни или с помощью дощечки формируют суппозитории.

При выкатывании следят за однородным разминанием массы, таким, чтобы свечи не оказались полыми изнутри.

29.4.2. Правила введения фармацевтических субстанций в основу суппозиториев

Правило 9

Лекарственные вещества вводят в основу с учетом их растворимости, максимального диспергирования для обеспечения однородности дозирования и максимальной биодоступности.

В частности, вещества, растворимые в воде и выписанные в небольшом количестве (соли алкалоидов, Новокаин*, резорцинол (Резорцин*), Протаргол*, Колларгол*, серебра нитрат и др.), растворяют в нескольких каплях воды и смешивают с основой.

Правило 10

Если для растворения вещества требуется значительный объем воды, то их вводят при тщательном измельчении, как и нерастворимые вещества, например: сульфаниламид (Стрептоцид), нитрофурац (Фурацилин*), Ксероформ* и др. Размер частиц не должен превышать 100 мкм.*

В качестве пластифицирующего вещества при изготовлении суппозиториев методом выкатывания применяют ланолин безводный.

Густые и жидкие вещества (нафталанская нефть, Ихтиол*) смешивают непосредственно с суппозиторной массой. Ланолин безводный в этих случаях, как правило, не применяют.

Правило 11

Если к маслу какао добавляют ментол, камфору, хлоралгидрат и другие вещества, образующие эвтектические смеси, то для уплотнения суппозиторной массы применяют воск или парафин.

Правило 12

Жирорастворимые вещества растворяют в гидрофобной основе. Густые экстракты — в воде, спирте или глицероле (Глицерин).*

Пример 1

- Rp: Extracti Belladonnae 0,1
- Furacilini 0,2
- Bul. Cacao 30,0
- Misce fiat globuli № 10
- D.S. По 1 шарик 2 раза в день.

0,2 г Фурацилина* растирают в ступке с 0,1 г экстракта белладонны (Красавки экстракт*) густого и несколькими каплями спирта; затем по частям добавляют 30,0 г измельченного масла какао.

Смесь тщательно уминают, затем взвешивают, массу указывают на рецепте и паспорте, переносят на стекло пилюльной машинки.

С помощью дощечки, обернутой простерилизованной пергаментной бумагой, из суппозиторной массы формируют стержень, по длине равный количеству делений резака пилюльной машинки, кратной 10.

Нажимая на резак пилюльной машинки, наносят отметки, по которым стержень разрезают на 10 частей. Из полученных частей выкатывают шарики.

В том случае, если в рецепте прописаны свечи, из шариков выкатывают конусообразные свечи с помощью дощечки, наклоненной под углом 45°.

29.4.3. Изготовление суппозиторий методом литья в формы

Метод литья основан на розливе расплавленной суппозиторной массы в специальные формы.

Метод литья состоит из следующих стадий:

- подготовительная (подготовка рабочего места, выбор и расчет количества основы, оформление ППК обратной стороны), плавление основы, растворение фармацевтических субстанций;
- диспергирование, при необходимости эмульгирование;
- упаковка, оформление, анализ.

Метод литья обладает рядом преимуществ перед ручным формованием:

- более гигиеничен;
- более производитель;
- более стандартен.

В результате получаются суппозитории, соответствующие всем требованиям фармакопей.

Особенности в изготовлении суппозиторий методом литья. В отличие от метода ручного формования, где нет ограничений на размер выкатываемых суппозиторий, метод литья ограничен условием неизменного объема литьевой формы. Промышленность выпускает литьевые формы дискретных объемов, рассчитанных на изготовление суппозитория из масла какао массой 1,0; 2,0; 3,0 и 4,0 г. Поэтому при расчете основы необходимо учитывать:

- объем гнезда формы, т.е. массу основы на 1 гнездо (объем гнезда определяют эмпирически);
- относительную плотность основы по отношению к жировой (масло какао);
- коэффициент замещения, который показывает количество жировой основы, занимающее тот же объем, что 1,0 г лекарственного вещества.

Правило 13

При расчете количества основы необходимо учитывать объем, занимаемый лекарственным веществом в гнезде литьевой формы во избежание ее переполнения.

Если массовая доля вещества превышает 5,0%, то массу жировой основы (масло какао) уменьшают на вытесняемое веществом количество основы, равное произведению массы вещества на его обратный коэффициент замещения.

Обратный коэффициент замещения показывает, какое количество массы масла какао вытесняет 1,0 г лекарственного вещества.

Правило 14

Если основа имеет другую плотность, чем жировая (масло какао), то ее массу увеличивают умножением массы жировой основы на фактор плотности. Фактор плотности показывает отношение плотности основы к плотности жировой основы (масла какао). Для основы желатино-глицериновой он равен 1,21; для ПЭГ — 1,11.

Расчет с использованием коэффициента замещения

Пример 2

- Ac. acetylsalicylic 0,3
- Butiun cacao q.s. ut fiat suppositorii.
- D i d. № 12

Объем гнезда суппозиторной формы равен 2,0 г. Ацетилсалициловая кислота имеет коэффициент замещения масла какао 1,3. Если свечка должна содержать 0,3 г ацетилсалициловой кислоты, это заменит $(0,3:1,3)$ г, или 0,23 г масла какао. Если чистая свечка-плацебо (свечка без препарата) весила 2 г, то $(2-0,23)$ г, или 1,77 г, масла какао будут необходимы для каждой свечки, и свечка будет весить $1,77+0,3=2,07$ г. Так, если необходимо приготовить 12 свечек с ацетилсалициловой кислотой, то нужно взять масла какао $1,77 \times 12$, или 21,24 г, и $0,3 \times 12$, или 3,6 г, ацетилсалициловой кислоты.

Примечание. Если в качестве основы использован ПЭО, то ведут пересчет с учетом отношения его плотности к плотности масла какао, равного 1,11.

Таблица 29.2. Коэффициенты замещения для некоторых фармацевтических субстанций по маслу какао

Лекарственное вещество	Коэффициент замещения	Обратный коэффициент замещения
Метаминил натрия (Аналгин®)	1,27	0,79
Барбитал натрия	1,81	0,55
Висмута субнитрат	4,80	0,21
Висмута субгаллат (Дерматол®)	2,60	0,38
Наталмол (Наттол®)	1,10	0,91
Камфора	0,98	1,02
Кислота борная	1,60	0,625
Ксериформ®	4,80	0,63
Хлорамфеникол (Левометилин®)	1,59	0,63
Натрия гидрокарбонат	2,12	0,47
Проклин (Новокаин®)	1,40	0,71

Окончание табл. 29.2

Лекарственное вещество	Коэффициент замещения	Обратный коэффициент замещения
Осарсол ^м	1,45	0,69
Папаверина гидрохлорид ^а	1,59	0,63
Серебра протеннат (Протаргол ^а)	1,40	0,71
Фенобарбитал	1,40	0,71
Хлоралгидрат	1,50	0,67
Цинка оксид	4,00	0,25
Аминофиллин (Эуфиллин ^а)	1,25	0,89

Расчет с использованием обратного коэффициента замещения

Пример 3

- Rр.: Dermatoli 0,2
- Massae gelatinosae quantum satis
- Misce, fiat pessarium
- D.i.d. № 20
- S.: По 1 пессарию 2 раза в день.

При расчете количества ингредиентов принимают объем гнезда формы, который занимают 3,0 г основы. На 12 свечей суппозиторной массы необходимо взять $3,0 \times 12 = 36,0$ г. Дерматол^а на 12 свечей следует взять 2,4. Поскольку количество лекарственного вещества более 5% (6,9), учитывают объем, занимаемый им при изготовлении суппозиторов, так как количество основы, вытесняемое Дерматолом^а, не укладывается в нормы приказа Минздрава России.

Отсюда масса бутирола $36 - (0,38 \times 2,4) = 36 - 0,91 = 35,1$ г (0,38 — обратный заместительный коэффициент).

Висмута субгаллат (Дерматол^а) тщательно измельчают и смешивают с расплавленной основой (сначала по правилу профессора Б.В. Дерягина берут 1,2 г), затем со всей основой разливают в формы, предварительно смазанные спиртом мыльным.

Пример 4

- Rр.: Levomycetini 0,25
- Massae gelatinosae quantum satis
- Misce, fiat pessarium
- D.i.d. № 25
- S.: По 1 пессарию 2 раза в день.

Объем гнезда формы вмещает 4,0 г. Левомецетина^а на 20 свечей следует взять 5,0 г. Обратный заместительный коэффициент Левомецетина^а — 0,63 г/см, отсюда количество основы:

$$[4,0 \times 20 - (0,63 \times 5)] \times 1,21 = (80 - 3,15) \times 1,21 = 93,0 \text{ г.}$$

где 11,7 г (1 часть) желатина; 23,4 г (2 части) воды; 57,9 (5 частей) Глицерина^а.

Во взвешенную фарфоровую чашку помешают 11,7 г желатина, заливают 24,0 мл воды. По истечении 30—45 мин к набухшему желатину прибавляют 57,9 г Глицерина^а и нагревают на водяной бане до растворения желатина. Убыль в массе при необходимости восполняют добавлением воды. К теплой желатино-глицериновой основе прибавляют при перемешивании тонко измельченный Левомецитин^а, перемешивают до однородного состояния, разливают в формы, предварительно смазанные парафином жидким.

После застудневания массы pessarii вынимают из форм, упаковывают и оформляют.

29.5. ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ МЕТОДОМ ЛИТЬЯ

В зависимости от количества изготавливаемых суппозиториях применяются штампованные (рис. 29.5) и фрезерованные литейные формы (рис. 29.6).

Формы изготавливают из нержавеющей стали, алюминия или пластмасс.

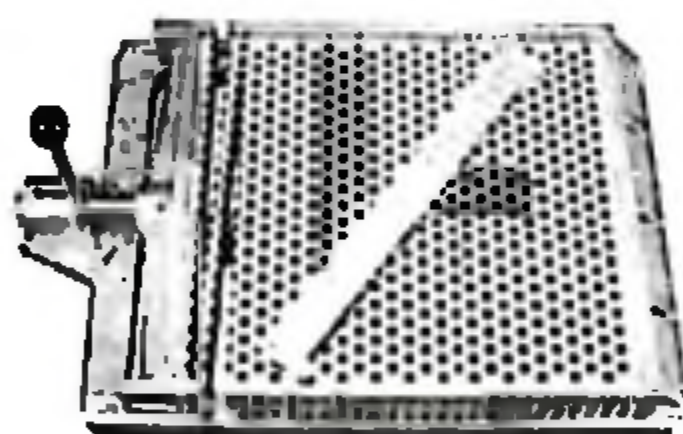


Рис. 29.5. Штампованная литейная форма для отливки суппозиториях

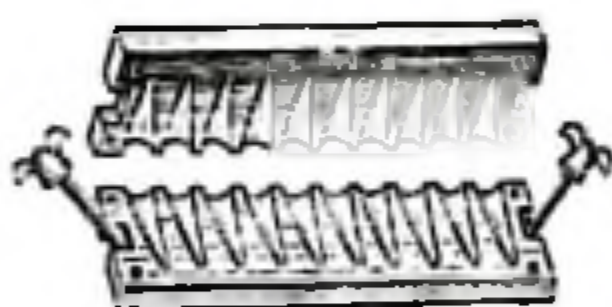


Рис. 29.6. Фрезерованная форма для отливки суппозиториях

29.6. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ МЕТОДОМ ЛИТЬЯ

На подготовительной стадии проводят расчеты, готовят основу суппозиториях и вводят в нее ЛС или их растворы.

Литье в формы, находящиеся при комнатной температуре (предварительно охлаждение форм недопустимо), осуществляют медленно, обращая внимание на вытеснение воздуха из формы. Литье проводят до полного заполнения формы, оставляя на поверхности небольшой

избыток суппозиторной массы. Охлаждение проводят при комнатной температуре. Если масса не застыла в течение 30–40 мин, используют принудительное охлаждение в холодильнике.

Формы перед розливом в них суппозиторной массы необходимо смазывать. Если основа гидрофильная — смазка гидрофобная (парафин жидкий), если основа гидрофобная — смазка гидрофильная (спирт мыльный). Количество смазки должно быть минимальным.

После застывания излишек массы на поверхности форм срезают ножом. Для облегчения извлечения суппозитория рекомендуется слегка надавить на форму и осторожно ее разъединить. Нельзя использовать нож для разделения формы, так как возможно разрушение полученных суппозитория.

При использовании метода литья лекарственные вещества, входящие в состав желатино-глицериновых суппозитория, растворяют в воде или глицероле (Глицерин⁴) либо тщательно смешивают с расплавленной основой.

Термолабильные вещества добавляют к полустывшей основе перед ее розливом в формы.

29.7. УПАКОВКА И ХРАНЕНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ

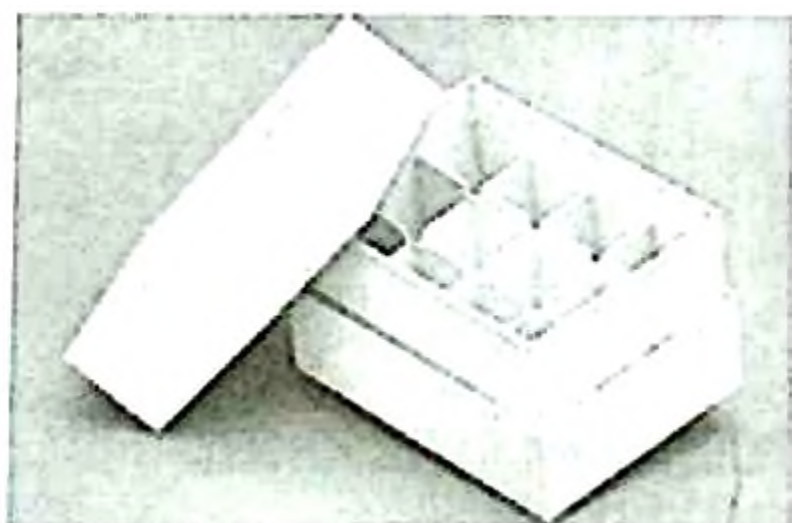


Рис. 29.7. Коробка для ректальных суппозитория

Суппозитории, изготовленные на жировых основах, упаковывают, как правило, в пергаментную бумагу; на желатино-глицериновых, мыльно-глицериновых основах — в вощеную, парафинированную. Затем суппозитории укладывают в картонные коробки (рис. 29.7). В отличие от растворов, суппозитории достаточно стабильны при хранении. Поэтому, если суп-

позитории изготавливались из сухих порошков фармацевтических субстанций, срок их годности превышает 6 мес.

Хранение. Хранят суппозитории в прохладном темном месте.

29.8. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ИЗГОТОВЛЕННЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Требования ГФ к ЛФ «Суппозитории»

1. Указание формы и массы вагинальных и ректальных суппозиторияв.
2. Колебания в их массе не должны превышать 5%.
3. Суппозитории должны обладать определенной твердостью (механической прочностью), так как при введении им приходится преодолевать сопротивление тканей или сфинктера.
4. Суппозитории должны плавиться при температуре тела. Время полной деформации суппозиторияв — до 15 мин.
5. Однородность определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.
6. Время растворения для гидрофильных основ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для обеспечения системного эффекта суппозитории должны быть сконструированы с учетом обеспечения максимальной биодоступности действующего вещества. Важно также оптимизировать дозировку при данном способе введения. Многочисленные пероральные препараты обладают относительно слабой биодоступностью, однако путем увеличения дозы можно добиться определен-

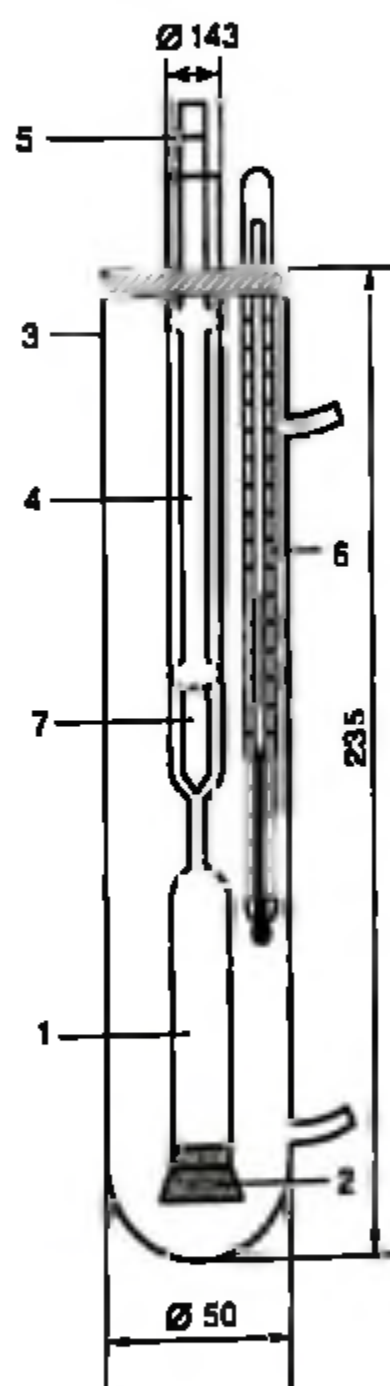


Рис. 29.8. Прибор для определения времени полной деформации суппозиторияв: 1 — стеклянная трубка; 2 — резиновая пробка; 3 — стеклянный кожух; 4 — стеклянный стержень; 5 — риска; 6 — термометр; 7 — суппозиторий

ного фармакологического эффекта: та же ситуация имеет место и при ректальном или вагинальном способе введения ЛС. Врачи и пациенты обычно рассматривают суппозитории в качестве ЛФ для специфической терапии, не учитывая, что ректальный путь позволит добиться удовлетворительной скорости и степени поглощения активных ингредиентов.

Контрольные вопросы

1. Какое определение дает ГФ ХI суппозиториям как ЛФ? Каковы преимущества ректального способа введения лекарственных веществ?
2. Как классифицируют суппозитории в зависимости от способа применения? Каковы требования ГФ Х к вагинальным и ректальным суппозиториям?
3. Чем вызвана необходимость проверки доз лекарственных веществ списка А и Б в суппозиториях?
4. Как классифицируют суппозиторные основы?
5. В чем отличие основ, используемых для приготовления суппозиториях методами литья и ручного формования?
6. Что такое обратный заместительный коэффициент, в каких случаях он учитывается при расчетах?
7. Из каких стадий состоит технология изготовления суппозиториях? Как их обосновать?
8. Каковы особенности введения лекарственных веществ в суппозиторную основу в зависимости от метода приготовления суппозиториях?
9. Каковы основные показатели оценки качества суппозиториях?
10. Как определяется время полной деформации суппозиториях?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (Лойд В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

ABHR (Alivan-Benadryl-Haldol-Reglan) суппозитории

- Alivan (lorazepamum) 0,005
- Benadryl (diphenhydraminum) 0,025
- Haldol (haloperidolum) 0,005
- Reglan (metoclopramidum) 0,010
- Fattibasis (Butyri Cacao) 2,25

Расплавляют жирную основу при 50 °С. Растирают в ступке порошки лоразепама, дифенгидрамина (Димедрол®), галоперидола и метоклопрамида. Добавляют расплавленную основу. Перемешивают, разливают в формы.

Противорвотные суппозитории

- Metoclopramidi hydrochloridi 0,04
- Haloperidoli 0,001
- Lorazepami 0,001
- Benzotropini 0,0005
- Fattibasis (Butyri Cacao) 1,87

Возможные дополнительные ингредиенты

- Dexamethasoni 0,02
- Diphenhydramini HCl 0,025

В ступке растирают порошки. За рубежом если используются таблетки, то их растирают в первую очередь. Если капсулы, их открывают, измельчают содержимое. Расплавляют жир при 50 °С. Постепенно добавляют к порошкам расплавленную основу, перемешивают и разливают в формы.

Примечание. Законодательством РФ в качестве субстанции разрешается использовать только индивидуальные действующие вещества, зарегистрированные в Минздраве России. Использование готовых ЛФ в качестве фармацевтической субстанции не допускается.

Суппозитории ацетилсалициловой кислоты

- Pluronic F68 — 6,0
- Pluronic L44 — 7,0 ml
- Aspirini 1,02

Расплавляют на водяной бане смесь плуроников. Добавляют ацетилсалициловую кислоту, перемешивают до однородной массы. Разливают в формы.

Суппозитории, содержащие белладонну и опиум

- Extracti Belladonnae 0,015
- Morphini sulfatis 0,0075
- Fattibasis 1,75

Смешивают сухой экстракт белладонны с морфином сульфатом, добавляют расплав основы. Перемешивают, разливают в формы.

Суппозитории карбамазепина 100 или 200 мг

- Carbamazerini 0,1
- Bentoniti 0,2
- Polybasis (PEG 1500/4000) — 1,7

Расплавляют ПЭГ. Добавляют порошок бентонита. Рассыпают порошок карбамазепина на поверхность неостывшей смеси. Перемешивают и разливают в формы.

Суппозитории хлоралгидрата 500 мг

- Chlorali hydratis 0,5
- Polybasis (PEG 1500/4000) — 1,75

Расплавляют *Polybase* (смесь ПЭГ с температурой плавления 37 °С) при 55–57 °С. Медленно при перемешивании добавляют хлоралгидрат. Разливают в формы.

Суппозитории хлорохина 300

- Chloroquinii phosphatis 0,5 (эквивалент 300 мг хлорохина основания)
- Polybasis 1,7

Расплавляют *Polybase* при 55–57 °С. Вносят хлорохина фосфат на поверхность расплава, перемешивают, разливают в формы.

Суппозитории диазепама 10 мг

- Diazepam 0,01
- Fattibasis 1,9

Расплавляют *Fattibase*. Добавляют диазепам.

Суппозитории дигидроэрготамина 2 мг

- Dihydroergotamini mesylatis 0,002
- Silicageli 0,02
- Fattibasis 2,28

Расплавляют *Fattibase*. Добавляют смесь дигидроэрготамина мезилата и Аэросила*. Перемешивают, разливают в формы.

Суппозитории эрготамина (Эрготамина тартрата* - РВ)

- Ergotamini tartrati 0,002
- Caffeini anhydrici 0,1
- Pulveris Belladonnae 0,02
- Pentobarbitali natrii 0,06
- Acidi Tartarici 0,004
- Lactosi 0,04
- Fattibasis 2,054

Расплавляют *Fattibase*. Смешивают Эрготамина тартрат^а, кофеин основание, порошок экстракта белладонны, фенобарбитал натрия, винную кислоту и лактозу. Насыпают на поверхность расплавленной основы. Перемешивают, разливают в формы.

Суппозитории этодолака 200 мг

- Etodolaci 0,2

- Polybasis 1,9

Расплавляют *Polybase* при 55–57 °С. Медленно добавляют этодолак (Эльдерин^{а®}), перемешивают, разливают в формы.

Мукоадгезивные суппозитории гидрокортизона 100 мг

- Hydrocortisoni 0,1

- Karaya gummi 0,5

- Polybasis 1,4

Расплавляют *Polybase* при 55–57 °С. На поверхность добавляют гидрокортизон. Перемешивают, затем добавляют каратенан. Перемешивают. Разливают в формы.

Суппозитории против мигрени

- Tabulettae Ergotamini 1 mg + Caffeini 100 mg № 2

- Hyoscyamini sulfatis 0,0025

- Penobarbitali natrii 0,05

- или

- Metoclopramidi 0,05

- или

- Promethazini 0,0125

- Fattibasis 1,9

За рубежом фармацевтам разрешается использовать в качестве субстанции таблетки. Расплавляют *Fattibase*. На поверхность расплава добавляют порошки. Перемешивают. Разливают в формы.

Примечание. Законодательством РФ в качестве субстанции разрешается использовать только индивидуальные действующие вещества, зарегистрированные в Минздраве России. Использование готовых ЛФ в качестве фармацевтической субстанции не допускается.

Суппозитории морфина сульфата 10–100 мг

- Morphini sulfatis 0,01 — 0,1

- Fattibasis 1,95–1,99

Расплавляют *Fattibase*. Помешают морфина сульфат на поверхность расплава. Перемешивают. Разливают в формы.

Суппозитории морфина сульфата пролонгированного действия 25 или 50 мг

- *Morphini sulfatis* 0,025; 0,05
- *Acidi Alginici* 0,5
- *Witepsoli H-15* — 1,75

Расплавляют *Witepsol H-15*. Добавляют на поверхность смесь морфина сульфата с альгиновой кислотой. Перемешивают. Разливают в формы.

Суппозитории нифедипина, лидокаина и НГЦ

- *Nifedipini* 0,007
- *Lidocaini HCl* 0,03
- *Nitroglycerini* 0,3 mg tablets № 1
- *Polybasis* or *Fattibasis* qs 2,5 g

Калибруют суппозиторную форму по основе *Polybase* или *Fattibase*. Смешивают нифедипин, лидокаин. Измельчают таблетку НГЦ с несколькими каплями спирта. Расплавляют основу, добавляют порошок. Перемешивают и разливают в формы.

Примечание. Лекарственный препарат готовят вне доступа прямого яркого света, учитывая способность нифедипина к разрушению.

Суппозитории фенитонна 200 мг

- *Phenyloini* 0,2
- *Fattibasis* 2,28

Расплавляют *Fattibase*. За рубежом используют капсулы фенитонна (Дифенин[®], дилантин[®]) быстрого высвобождения; раскрывают, извлекают порошок. Высыпают на поверхность расплавленной основы. Перемешивают. Разливают в формы.

Примечание. Законодательством РФ в качестве субстанции разрешается использовать только индивидуальные действующие вещества, зарегистрированные в Минздраве России. Использование готовых ЛФ в качестве фармацевтической субстанции не допускается.

Суппозитории прометазина (Прометазина гидрохлорида[®]) 25 мг

- *Promethazini hydrochloridi* 0,025
- *Fattibasis* 1,99

Расплавляют основу. Добавляют на поверхность Прометазина гидрохлорид[®]. Разливают в формы.

Суппозитории триметобензамида[®] 100 мг

- *Trimethobenzamidi* 0,1
- *Fattibasis* 1,95

Расплавляют основу. Добавляют триметобензамид[®]. Разливают в формы.

Контрольные задачи

Предложите технологию изготовления и заполните ЛПК по прописям суппозиториев из сборника часто повторяющихся прописей (СССР 223).

Суппозитории противомикробные**1. Суппозитории с Левомецетином***

- Rp.: *Laevomycetini* 0.1–0.25
- *But. Cacao q.s M. supp.*
- *D.t.d. № 10*
- S.: По 1 свече 2–3 раза в день.

Действие и показания: как местное антибактериальное средство.

Противопоказания: заболевания, вызванные резистентными к препарату возбудителями, пидносинкрэзия, заболевания крови. С осторожностью — при заболеваниях печени и почек.

Побочные действия: раздражение кожи вокруг ануса, токсическое влияние на кроветворную систему, анемия.

2. Суппозитории с эритромицином

- Rp.: *Erythromycini* 0,1
- *But. Cacao q.s. Ut. f.*
- *D.t.d. № 10*
- S.: По 1 свече 3 раза в день.

Действие и показания: как местное антибактериальное средство.

Побочные действия: раздражение слизистой оболочки.

3. Суппозитории с фуразолидоном, Стрептоцидом*, кислотой борной и Левомецетином*

- Rp.: *Furazolidoni* 0,01
- *Streptocidi*
- *Ac. borici*
- *Laevomycetini ana* 0.3
- *But. Cacao q.s Ut. f. supp.*
- *D.t.d. № 10*
- S.: По 1 свече 2–3 раза в день.

Действие и показания: как антибактериальное, антисептическое и противовоспалительное средство при заболеваниях прямой кишки.

4. Суппозитории с экстрактом белладонны, папаверином и Анальгином*

- Rp.: *Extr. Belladonnae* 0,015
- *Papaverini hydrochloridi* 0,02
- *Anaigini* 0,25
- *But. Cacao q.s*

- M. ut. f. supp.
- D.t.d. № 10
- S.: По 1 свече 1–2 раза в день.

Действие и показания: как болеутоляющее и спазмолитическое средство при спазмах кишечника и угрожающем выкидыше.

Противопоказания: нарушения атриовентрикулярной проводимости, глаукома.

5. Суппозитории с ацетилсалициловой кислотой

- Rp.: Ac. acetylsalicylici 1.0
- But. Cacao q.s
- M. ut. f. supp.
- D.t.d. № 10
- S.: По 1 свече 2–3 раза в день.

Действие и показания: как анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное, антитромботическое средство.

Противопоказания: заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови, внутренние кровотечения, идиосинкразия, бронхиальная астма.

6. Суппозитории с папаверином

- Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,02
- But. Cacao q.s
- M. ut. f. supp.
- D.t.d. № 10
- S.: По 1 свече 3 раза в день.

Действие и показания: спазмолитическое средство при заболеваниях прямой кишки (геморрой).

Противопоказания: нарушение атриовентрикулярной проводимости.

7. Суппозитории с экстрактом белладонны, Новокаином* и Ксероформом*

- Rp.: Extr. Belladonnae 0,015
- Novocaini
- Xeroformii ana 0,1
- But. Cacao q.s
- M. ut. f. supp.
- D.t.d. № 10
- S.: По 1 свече 3 раза в день.

Действие и показания: как спазмолитическое и обезболивающее средство при спастичных процессах в малом тазу.

Противопоказания: глаукома.

8. Суппозитории с Новокаином*

- Rp.: Novocaini 0,1
- Ol. cacao q.s.
- M. ut. f. supp.
- D.t.d. № 10
- S.: По 1 свече 1–3 раза в день.

Действие и показания: как местноанестезирующее и спазмолитическое средство.

9. Суппозитории с Анестезином*, ментолом, Дерматолом* и цинка оксидом

- Rp.: Anaesthesini 0,1
- Mentholi
- Dermatoli ana 0,04
- Zinci oxydi 0,02
- Ol. cacao q.s.
- M. ut. f. supp.
- D.t.d. № 10
- S.: По 1 свече при болях.

Действие и показания: как обезболивающее и противовоспалительное средство при заболеваниях прямой кишки.

10. Суппозитории с Апилаком*

- Rp.: Apilaci 0,0025
- Ol. cacao q.s.
- M. ut. f. supp.
- D.t.d. № 10
- S.: По 1 свече 3 раза в день в течение 7–15 дней детям.

Действие и показания: как биогенный препарат при гипотрофии и анорексии. *Побочные действия:* нарушение сна, возбуждение.

11. Суппозитории с Метилурацилом*

- Rp.: Methyluracili 0,5
- Ol. cacao q.s.
- M. ut. f. supp.
- D.t.d. № 10
- S.: По 1 свече 1–4 раза в день.

Действие и показания: как средство, стимулирующее метаболические процессы для лечения ректитов, сигмоидитов, язвенных колитов.

Тесты к главе 29

Выберите правильные ответы.

1. Гидрофильной основой для суппозиториев является:
 - а) масло какао;
 - б) витепсол;
 - в) ПЭГ;
 - г) твердый жир.
2. Лазупол и витепсол широко применяются при изготовлении:
 - а) мазей;
 - б) суппозиториев методом выливания в формы;
 - в) суппозиториев методом ручного формирования;
 - г) болюсов.
3. К типу дифильных основ для суппозиториев относится:
 - а) масло какао;
 - б) твердый жир, тип А;
 - в) витепсол;
 - г) полиэтиленгликолевая основа.
4. При изготовлении суппозиториев методом ручного формирования применяют основу:
 - а) лазупол;
 - б) витепсол;
 - в) твердый жир, тип А;
 - г) масло какао.
5. При введении в состав суппозиторной массы раствора Адреналина гидрохлорида* в количестве, превышающем водопоглощающую способность основы, его:
 - а) эмульгируют;
 - б) упаривают до минимального объема;
 - в) уменьшают по количеству;
 - г) исключают из состава препарата.
6. Время растворения определяют для:
 - а) пилюль;
 - б) суппозиториев на гидрофильной основе;
 - в) болюсов;
 - г) суппозиториев на липофильных дифильных основах.
7. Желатино-глицериновая основа, используемая для изготовления суппозиториев, содержит желатин, Глицерин* и воду очищенную в соотношении:
 - а) 1:3:1;

- б) 1:2:5;
 - с) 1:5:2;
 - д) 1:5:3.
8. К мягким ЛФ относят:
- а) лиофилизаты;
 - б) имплантаты;
 - с) суспензии;
 - д) суппозитории.
9. Рекомендуется использовать в педиатрической практике суппозитории, изготовленные на суппозиторной основе, обладающей мощным водоотнимающим действием:
- а) полиэтиленоксидная основа;
 - б) твердый жир тип А;
 - с) лазупол;
 - д) масло какао.
10. Необходимо рекомендовать при отпуске смачивать суппозитории в воде перед ректальным введением, если это суппозитории, изготовленные на:
- а) лазуполе;
 - б) полиэтиленоксидной основе;
 - с) витепсоле;
 - д) на сплаве, содержащем масло какао.
11. Коэффициент замещения или обратный коэффициент замещения используется в фармацевтической технологии при изготовлении суппозиториев методом:
- а) ручного формования;
 - б) выливания в формы независимо от количественного содержания ЛС;
 - с) выливания в формы при содержании ЛС 5% и более;
 - д) выливания в формы при содержании ЛС менее 5% Глюкозы* с солями.
12. Жидкостью, которой нужно смазывать гнезда формы при изготовлении суппозиториев на желатино-глицериновой основе методом выливания, является:
- а) Глицерин*;
 - б) ПВС;
 - с) мыльный спирт;
 - д) Масло вазелиновое*.

13. Явление полиморфизма масла какао заключается в:
- а) понижении температуры плавления;
 - б) повышении температуры плавления;
 - в) изменении цвета масла какао;
 - г) уменьшении эмульгирующих свойств.
14. По типу образования суспензионных систем в состав суппозиторий на гидрофобных основах вводят:
- а) Протаргол^а;
 - б) Дерматол^а;
 - в) Колларгол^а;
 - г) ментол.
15. При изготовлении суппозиторий методом выкатывания основа должна обладать:
- а) стерильностью;
 - б) вязкостью;
 - в) пластичностью;
 - г) упругостью.
16. К дифильным основам для суппозиторий относится:
- а) полиэтиленгликолевая основа;
 - б) масло какао;
 - в) твердый жир, тип А;
 - г) витепсол.
17. Для получения 10 ректальных суппозиторий, каждый из которых содержит 0,3 г Анальгина^а и 0,03 г Папаверина гидрохлорида^а, потребуется масла какао (г):
- а) 26,7;
 - б) 2,67;
 - в) 29,67;
 - г) 30,0.
18. Время полной деформации суппозиторий определяют при температуре воды _____ °С, оно должно составлять не более _____ мин:
- а) 37, 5;
 - б) 37, 15;
 - в) 43, 15;
 - г) 43, 30.
19. При изготовлении детских суппозиторий методом выливания в формы в аптеках рекомендована основа:
- а) ланолевая;

- b) сплавы ПЭГ;
 - c) твердый жир. тип А;
 - d) глицериновая.
20. Если в рецепте не указана масса ректального суппозитория для взрослого, его готовят массой:
- a) 1,0;
 - b) 2,0;
 - c) 3,0;
 - d) 4,0.
21. Гнезда формы при получении суппозитория на желатино-глицериновой основе смазывают:
- a) Маслом вазелиновым*;
 - b) Глицерином*;
 - c) мыльным спиртом;
 - d) Этиловым спиртом* 96%.
22. Массу суппозиторной желатино-глицериновой основы определяют:
- a) делением массы жировой основы на коэффициент 1,21;
 - b) умножением массы жировой основы на коэффициент 1,21;
 - c) умножением массы жировой основы на ее плотность 0,95 г/мл;
 - d) умножением массы жировой основы на плотность желатино-глицериновой основы 1,15.
23. Признак готовности суппозиторной массы в методе выкатывания:
- a) размягчение массы;
 - b) масса издает характерное потрескивание;
 - c) масса отстает от стенок ступки и собирается на головке пестика;
 - d) положительная проба на тыльной стороне руки.
24. В виде полного раствора в суппозиторную массу вводят:
- a) крахмал;
 - b) Стрептоцид*;
 - c) цинка оксид;
 - d) Новокаин*.
25. Размягчение суппозиторной массы устраняет:
- a) парафин;
 - b) масло какао;
 - c) вазелин;
 - d) ланолин безводный.
26. Хранение суппозитория проводится в:
- a) промышленной упаковке при комнатной температуре;

- б) промышленной упаковке в прохладном, сухом, защищенном от света месте при температуре от 8 до +15 °С;
 - с) защищенном от света месте, удален от отопительных приборов при температуре от +3 до +20 °С, оберегая от ударов;
 - д) плотно укупоренной таре.
27. К положительным особенностям ректального пути введения относятся:
- а) только местное действие лекарственных веществ;
 - б) возможное раздражение слизистой оболочки прямой кишки;
 - с) высокая скорость всасывания лекарственного вещества;
 - д) введение ЛФ различного агрегатного состояния.
28. Пессарии — это:
- а) ректальные суппозитории в форме торпеды;
 - б) ректальные суппозитории в форме конуса;
 - с) вагинальные суппозитории с закругленным концом;
 - д) вагинальные суппозитории яйцеобразной формы.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
а	б	с	д	а	б	с	д	а	б
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
с	д	а	б	с	д	а	б	с	с
21	22	23	24	25	26	27	28		
а	б	с	а	а	б	с	с		

ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Глазные ЛФ представляют собой стерильные жидкие, мягкие или твердые ЛФ, предназначенные для местного применения (на глазном яблоке и/или конъюнктиве), инъекционного и имплантационного введения в ткани глаза.

Особенностью слизистой оболочки глаза является наибольшая чувствительность в сравнении со всеми слизистыми оболочками организма. Она резко реагирует на внешние раздражители: механические включения, несоответствие осмотического давления и значения рН вводимых в глаз лекарственных препаратов осмотическому давлению и значению рН слезной жидкости.

Слезная жидкость служит защитным барьером для микроорганизмов. У здорового глаза она бактерицидна, что объясняется наличием лизоцима. Однако при патологических состояниях глаза содержание лизоцима в слезной жидкости значительно снижается.

Другим защитным барьером для микроорганизмов служит эпителий роговой оболочки. Если же этот барьер поврежден, то некоторые микроорганизмы быстро размножаются, вызывая тяжелые заболевания, в том числе потерю зрения.

Таким образом, для приготовления глазных ЛФ необходимо учитывать анатомические, физиологические и биохимические особенности органа зрения, а также факторы, влияющие на терапевтическую активность этой группы ЛФ.

Классификация глазных ЛФ

Глазные ЛФ разделяют на:

- жидкие глазные ЛФ для местного применения:
 - капли глазные;
 - примочки глазные;
- мягкие глазные ЛФ для местного применения:
 - мази глазные;
 - гели глазные;
- твердые глазные ЛФ для местного применения:
 - пленки глазные;

- твердые глазные ЛФ для приготовления капель глазных:
 - таблетки для приготовления капель глазных;
 - порошок для приготовления капель глазных;
 - лиофилизат для приготовления капель глазных;
- жидкие инъекционные глазные ЛФ:
 - раствор для субконъюнктивального введения;
 - раствор для внутриглазного введения;
 - раствор для парабульбарного введения;
- твердые глазные ЛФ для приготовления жидких инъекционных – глазных ЛФ:
 - лиофилизат для приготовления раствора для субконъюнктивального/внутриглазного/парабульбарного введения;
 - порошок для приготовления раствора для субконъюнктивального/внутриглазного/парабульбарного введения.

Капли глазные — жидкие ЛФ, представляющие собой истинные растворы, растворы ВМС, тончайшие суспензии или эмульсии, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенные для инстилляции в глаз. Они представляют собой водные или масляные растворы фармацевтических субстанций, чаще всего антисептиков, анестетиков и веществ, снижающих внутриглазное давление.

Основным недостатком глазных капель является низкая биодоступность ЛС, в результате сложного механизма всасывания, неэффективного способа введения (каплями) и смыла ЛС слезной жидкостью при моргании. Установлено, что только 1/10 дозы ЛС проникает в глаз. Поэтому работник аптечного учреждения обязан информировать посетителя аптеки, как правильно применять глазные капли.



Рис. 30.1. Как правильно закапывать растворы в глаз

Приложение

Как правильно закапывать в глаз
Информация для потребителя
(рис. 30.1)

1. Вымойте руки.
2. Если флакон капель прозрачный, проверьте раствор перед использованием (изменилась окраска, появился осадок).
3. Наклоните голову назад, направьте взгляд на потолок.
4. Оттяните вниз пальцем нижнее веко.

5. В полость, образующуюся за нижним веком, выпустите из пипетки или флакона 1 каплю раствора. Можете использовать зеркало или позвать кого-либо на помощь.
Важно: пипетка или наконечник флакона должны находиться по возможности ближе к глазу, но не дотрагиваться до него.
6. Если возможно, держите веко открытым, не мигая в течение 30 с.
7. Для увеличения эффективности инсталляции нажмите пальцем на внешний угол глаза, чтобы исключить моргание в течение 1 мин.
8. Плотнo закройте флакон.

30.1. ТРЕБОВАНИЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ К ГЛАЗНЫМ КАПЛЯМ

Капли глазные должны:

- приготавливаться в асептических условиях и быть стерильными; выдерживать испытания на механические включения;
- быть комфортными при приеме (изотоничны, изогидричны со слезной жидкостью);
- быть стабильными в условиях часто открываемой упаковки.

Для стабилизации физико-химических, микробиологических и реологических свойств в состав капель вводят вспомогательные вещества: консерванты, АО, загустители, стабилизаторы, пролонгаторы.

Правило 1

Приказом Минздрава России № 751н установлено: концентрация и объем (или масса) изотонирующих и стабилизирующих веществ, добавленных в глазные капли, должны быть указаны не только в инструкциях, но и на рецептах.

30.2. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

Технология изготовления глазных капель не отличается от приготовления капель для внутреннего употребления, но имеет указанные ниже особенности.

30.2.1. Обеспечение стерильности

Согласно ГФ стерильность — необходимое требование для всех глазных ЛФ. Стерильность — отсутствие жизнеспособного микробного загрязнения.

Обсемененные препараты могут вызывать инфекцию глаза, которая может привести к потере зрения.

Правило 2

Глазные ЛФ готовят в асептических условиях аналогично инъекционным растворам.

Правило 3

Для приготовления капель глазных используют стерильные растворители: воду очищенную, изотонические буферные растворы, масла и др. Стерильные растворы расфасовывают в стерильные флаконы.

Правило 4

Глазные капли должны быть стерильными.

Способ стерилизации глазных капель зависит от устойчивости фармацевтических субстанций в растворах к температурному воздействию и определяется приказом Минздрава России № 751н (аналогично инъекционным).

По режиму стерилизации, установленному приказом Минздрава России № 751н, глазные капли можно разделить на 3 группы.

1. Капли без добавления стабилизаторов, стерилизуемые паром под давлением 1,1 атм 120 °С в течение 8–12 мин или текущим паром 30 мин.

Данным способом стерилизуют растворы: Атропина сульфата*, борной кислоты, тетракаина (Дикаин*), калия йодида, кальция хлорида, натрия хлорида, никотиновой кислоты, Пилокарпина гидрохлорида*, неостигмина метилсульфат (Прозерин*), рибофлавина, сульфацил-натрия*, нитрофурала (Фурацилин*), цинка сульфата, Эфедрина гидрохлорида*, а также глазные капли, содержащие рибофлавин в комбинации с аскорбиновой кислотой и Глюкозой* и др.

2. Капли с добавлением стабилизаторов, которые могут быть простерилизованы паром под давлением или текущим паром. См. приложение к приказу Минздрава России № 751н.

3. Капли, содержащие термолабильные вещества, которые не могут стерилизоваться термическими методами. Проводят стерилизующее фильтрование через мембраны 0,22 мкм. По данной технологии изготавливают растворы: бензилпенициллина, Стрептомицина сульфата*, Колларгола*, Протаргола*, резорцинола (Резорцин*), эпинефрина (Адреналина гидрохлорид*), цитраля и др.

Проверка стерильности глазных капель, изготавливаемых в аптеках, возлагается на районные центры санитарно-эпидемиологического надзора (ЦГСЭН).

Правило 5

Глазные капли должны сохранять стерильность в условиях часто открываемой упаковки.

Глазные капли независимо от условий стерилизации могут загрязняться микроорганизмами в процессе использования (многократного применения из одного флакона). Для предотвращения микробного загрязнения глазных капель в процессе применения предложено вводить в состав следующие консерванты: хлорбутанола гидрат (0,5%), спирт бензиловый (0,9%), сложные эфиры параоксибензойной кислоты (нипагин и нипазол, 0,2%), соли четвертичных аммониевых оснований (бензалкония хлорид, 0,01%), кислоту сорбиновую (0,05–0,2%) и др. (табл. 30.1).

Таблица 30.1. Максимальная концентрация консервантов в офтальмологических растворах

Наименование	Максимальная концентрация, %
Бензалкония хлорид	0,013
Бензэтония хлорид	0,01
Хлорбутанол	0,5
Фенилмеркурий ацетат	0,004
Фенилмеркурий нитрат	0,004
Тимеросал	0,01
Метилпарабен	0,2
Пропилпарабен	0,04

По данным Review Panel on OTC Ophthalmic Drug Products. Final report, Dec. 1979.

Правило 6

Консерванты не производят стерилизующее воздействие. Введение консервантов не гарантирует стерильность, а поддерживает устойчивый уровень микробного загрязнения в условиях часто открываемой упаковки.

Независимо от присутствия консервантов пациентам следует рекомендовать герметично закрывать флакон после использования и кипятить пипетки.

30.2.2. Обеспечение отсутствия механических включений

При изготовлении внутриаптечной заготовки применяют оборудование для фильтрации инъекционных растворов.

В случае изготовления малых объемов (10–30 мл) используют предварительно смоченный и промытый бумажный фильтр. Фильтрование проводят в предварительно сполоснутый профильтрованной водой флакон.

В процессе изготовления растворы подвергаются первичному и вторичному контролю на отсутствие механических включений, согласно инструкции приказа Минздрава России № 751н.

Первичный контроль осуществляется после фильтрования и фасовки раствора. При этом просматривается каждый флакон с раствором. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают, маркируют и стерилизуют.

Вторичному контролю подлежат также 100% флаконов с растворами, прошедших стадию стерилизации перед их оформлением и упаковкой.

Проверка качества внутриаптечной заготовки осуществляется просмотром 30 флаконов на отсутствие механических включений. Время контроля соответственно составляет от 2 до 5 флаконов вместимостью 5–50 мл за 8–10 с.

30.2.3. Обеспечение точности дозирования лекарственных средств

На точность концентрации фармацевтических субстанций в глазных каплях влияет точность взвешивания вещества, особенно в том случае, когда его количество менее 0,05 г. Выход из этого положения — использование концентрированных растворов. Требования к изготовлению, фасовке, укупорке и хранению концентрированных растворов аналогичны требованиям к глазным каплям. Для изготовления глазных капель используют: 0,02% раствор рибофлавина, 4% раствор борной кислоты, 2% раствор цинка сульфата, 2%, 10% растворы аскорбиновой кислоты или комбинированные растворы, состоящие из двух ЛС. Перечень концентратов и сроки их хранения указаны в приказе Минздрава России № 751н.

30.2.4. Обеспечение комфортности

Комфортность применения глазных капель — один из биофармацевтических факторов, определяющий отсутствие неприятных ощущений

при инстилляциях лекарственного препарата. Достигается изотонированием глазных капель или регулированием pH до уровня pH слезной жидкости.

Изотонирование проводят введением в состав раствора расчетного количества натрия хлорида (см. инфузионные растворы).

Осмоляльность глазных ЛФ должна находиться в пределах осмоляльности 0,6–2,0% раствора натрия хлорида. Допускается применение гипер- и гипотонических капель глазных, но обычно состав капель глазных с концентрацией лекарственных веществ ниже эквивалентной 0,6% концентрации раствора натрия хлорида, подлежит коррекции путем добавления соответствующих вспомогательных веществ (натрия хлорида, натрия сульфата, натрия нитрата и др.). Применение растворов со значением осмотического давления, выходящим за указанные пределы, приводит к жжению и раздражению слизистой оболочки глаза (табл. 30.2).

Таблица 30.2. Составы изо-, гипер- и гипотонических глазных капель

Препарат	Эквивалентная концентрация натрия хлорида, %	Количество натрия хлорида, необходимое для изотонизации, г
<i>Изотонические растворы</i>		
1. Riboflavinum 0,002 Solutio Kalii Iodidi 3% — 10 ml	1,05(0,35×0,3×10)	—
2. Solutio Zincii sulfatis 0,25% — 10 ml Acidum boricum 0,2	1,06(0,53×0,2×10)	—
<i>Гипертонические растворы</i>		
3. Solutio Sulfacyli-natrii 30% — 10 ml Riboflavinum 0,002	6,9(0,23×3×10)	—
4. Kalium Iodidum 0,3 Solutio acidii borici 2%	2,1(0,35×0,3×10+0,53×0,2×10)	—
<i>Гипотонические растворы</i>		
5. Solutio Pilocarpini hydrochloridi 1% — 10 ml Riboflavinum 0,002	0,22(0,22×0,1×10)	0,068(0,09–0,022)
6. Acidum ascorbicum 0,02 Solutio Glucosi 2% — 10 ml	0,36(0,26×0,2×10)	0,054(0,09–0,036)

30.2.5. Регулирование pH

На комфортность глазных капель большое влияние оказывает значение pH. Оптимальное значение pH глазных ЛФ должно соответствовать pH слезной жидкости — 7,4. Значение pH может отличаться от оптимального, но должно находиться в пределах от 3,5 до 8,5 (табл. 30.3). Для регулирования значения pH глазных капель применяют натрия гидрокарбонат и борную кислоту. Предпочтительно в качестве растворителей использовать буферные растворы: борно-ацетатный и фосфатный (табл. 30.4). Применение кислоты хлороводородной или щелочи нецелесообразно, хотя часто используется.

Таблица 30.3. Рекомендуемые значения pH глазных капель

Глазные капли	pH	Состав буферного растворителя	
		2% раствор натрия ацетата	1% раствор борной кислоты
Адреналина* соли Тетракаин (Дикаин*) Кокаина гидрохлорид* Прокан (Новокаин*)	5,5	0,25 мл+	9,75 мл
Физостигмина салицилат* Этилморфина гидрохлорид Резорцинол (Резорин*)	6,0	1,0 мл+	9,0 мл
Атропина сульфат* Цинка сульфат	6,3	2,0 мл+	8,0 мл
Гоматропина гидробромид Скополамина гидробромид* Эфедрина гидрохлорид*	6,5	3,0 мл+	7,0 мл

Примечание. По данным приказа Минздрава России № 751п

Таблица 30.4. Состав фосфатного буферного раствора

ml 0,0667 M NaH_2PO_4	ml 0,0667 M Na_2HPO_4	pH	Изотонический эквивалент по NaCl, g/100 ml
90	10	5,9	0,52
80	20	6,2	0,51
70	30	6,5	0,5
60	40	6,6	0,49
50	50	6,8	0,48
40	60	7,0	0,46
30	70	7,2	0,45
20	80	7,4	0,44
10	90	7,7	0,43
5	95	8,0	0,42

Примечание. По данным USP XXI, p. 1336.

30.2.6. Обеспечение химической стабильности

Осуществляют за счет:

- регулирования pH;
- введения АО.

Уровень pH влияет на растворимость ЛС (см. *Растворы*).

Для предотвращения гидролиза и перехода солей в основания необходимо регулировать pH офтальмологических растворов. Некоторые ЛС могут подвергаться окислительному разрушению. Для предотвращения этого в состав офтальмологических растворов вводят АО и антикатализаторы (табл. 30.5). При этом необходимо учитывать, что введение производных серы низкой валентности может приводить к аллергическим реакциям, особенно у детей.

Таблица 30.5. Разрешенные концентрации антиокислителей

АО	Максимальная концентрация, %
ЭДТА или трилон Б	0,1
Натрия бисульфит	0,1
Натрия метабисульфит	0,1
Тиомочевина	0,1

Примечание. По данным USP XXI, р. 1338.

Пример 1

Стабилизация растворов сульфатамида (Сульфацил-натрия*) путем регулирования pH и введением антиокислителей

30% раствор сульфатамида по прописи, для заводского изготовления	10%; 20%; 30% растворы сульфатамида, в том числе 10 и 20% новорожденным по аптечной прописи
Сульфатамида 300 г	Сульфатамида 100 г, 200 г, 300 г
Натрия метабисульфит 5 г	Натрия тiosульфат 1,5 г, 1,5 г, 1,5 г
Раствор едкого натра 1 г до pH 7,7–8,0	Раствор кислоты хлористоводородной 1M: 3,5 мл; 3,5 мл; 3,5 мл
Воды для инъекций до 1 л	Воды очищенной до 1 л
Упаковка: флаконы «под обкатку»	Значение pH раствора 7,5–8,5
Условия стерилизации: температура 100 °C — 30 мин	Упаковка: флаконы «под обкатку»
Срок годности: 26 мес	Условия стерилизации: температура 120 °C — 8 мин
	Срок годности — 1 мес
	Особенность: снижение раздражающего действия щелочи и натрия метабисульфита на слизистую оболочку глаза

Примечание. По данным [751п].

30.2.7. Обеспечение пролонгирования действия

Недостаток глазных капель — короткий период терапевтического действия. Это обуславливает необходимость их частой инсталляции, что неудобно для больных и медицинского персонала, а также представляет опасность для глаза. Например, максимум гипотензивного эффекта водного раствора Пилокарпина гидрохлорида* у больных глаукомой наблюдается только в течение 2 ч, поэтому приходится производить до 6 раз в сутки инсталляцию глазных капель. В данном случае наблюдаются резкие колебания внутриглазного давления. Частые же инсталляции водного раствора смывают слезную жидкость, содержащую лизоцим, и тем самым создают условия для возникновения инфекционного процесса.

Пролонгирование позволяет: сократить частоту инсталляций глазных капель и одновременно увеличить время контакта с тканями глаза. Пролонгирование достигается за счет повышения вязкости раствора. Вязкость определяет скорость стекания раствора лекарственного вещества по слизистой оболочке глаза. Чем более вязкость раствора, тем дольше задерживается раствор, тем выше биодоступность.

Первым способом пролонгирования является включение в состав глазных капель вязких растворителей, которые замедляют быстрое вымывание лекарственных веществ из конъюнктивального мешка. В качестве подобных компонентов глазных капель используют масла (рафинированное подсолнечное, персиковое или абрикосовое, рыбий жир).

Вторым способом пролонгирования действия глазных капель являются повышение вязкости растворов путем введения синтетических загустителей (табл. 30.6). Природные загустители уменьшают микробиологическую стабильность препарата, поэтому не применяются.

Таблица 30.6. Пролонгирование действия глазных капель

Загуститель	Максимальная концентрация, %
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,8
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1,0
МЦ	2,0
ПВС	1,4
Полидон (ПВП)	1,7

Примечание. По данным FDA Advisory Review Panel on OTC Ophthalmic Drug Products, Final report, Dec. 1979.

30.3. ТАРА И УПАКОВКА ДЛЯ ФАСОВКИ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ

Для упаковки глазных капель применяют флаконы из стекла, полимерных материалов, часто комбинированные с пипеткой или дозатором (рис. 30.2, 30.3).



Рис. 30.2. Флаконы-капельницы из полиэтилена и стекла

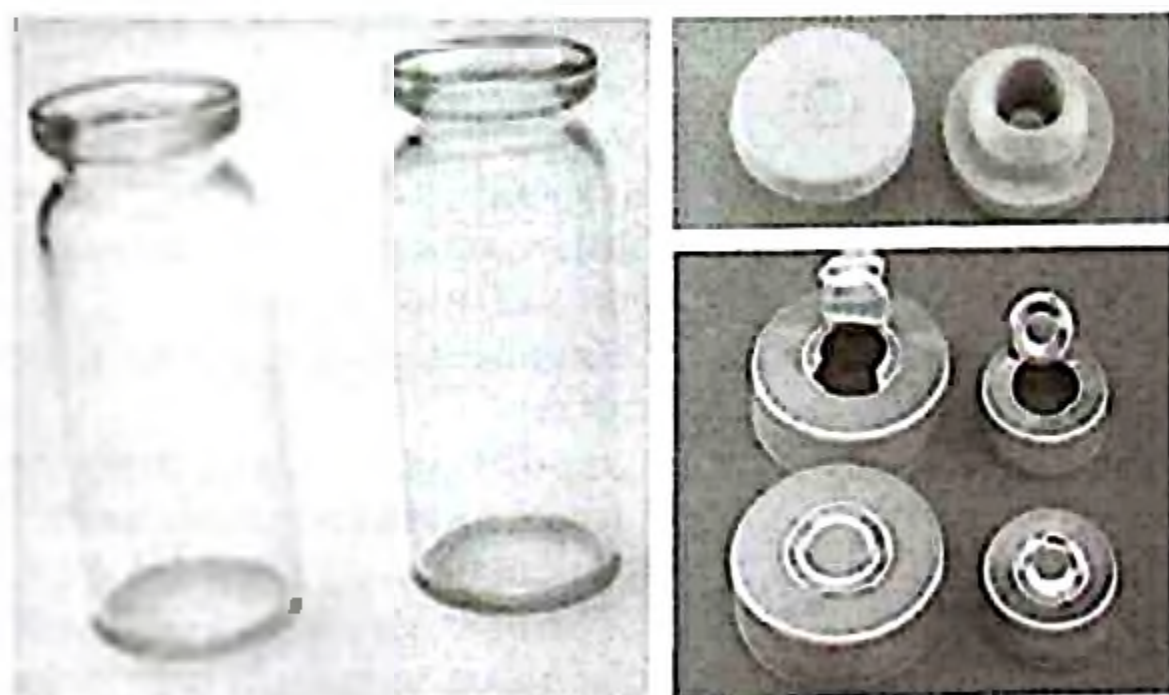


Рис. 30.3. Флаконы из стеклянной трубки (дрота) марки НС; пробки из резины марки АБ; колпачки алюминиевые К-1

Флаконы изготавливают из стеклянной трубки (дрота) марки НС и предназначены для расфасовки и хранения ЛС. Флаконы соответствуют ТУ 9461-010-00480514-99.

Пробки резиновые АБ предназначены для укупоривания флаконов из дробта с лекарственными препаратами. Пробки резиновые АБ соответствуют ТУ 38.006108-95.

Колпачки алюминиевые К-1 (ТУ 9467-004-39798422-99). Они изготовлены из алюминиевой фольги толщиной 0,2 мм (см. рис. 30.3). В процессе производства обязательно проводить обезжиривание после штамповки и химическую обработку для очистки от машинного масла.

30.4. ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

Для изготовления глазных капель необходимо оборудование для розлива и закатки колпачков. Устройства для растворения, фильтрации и стерилизации рассмотрены выше.

Приспособление для обжима алюминиевых колпачков ПОК-1 (рис. 30.4). Приспособление предназначено для укупорки бутылок с кровезаменителями и инфузионными растворами, а также флаконов из дробта диаметром 20 мм любой емкости.

Принцип работы: приспособление работает с применением ручного привода. Обжим колпачка осуществляется при перемещении

обжимной насадки в вертикальной плоскости вниз; насадка захватывает горловину флакона (бутылки) и производит обжим посредством сжатия торондальной пружины.

Основные особенности и преимущества:

- компактное переносное приспособление настольного типа;
- малая масса (не более 5 кг);
- возможность быстрой смены обжимных головок и подставок;
- простота перенастройки на различные типы бутылок и флаконов.

Предназначен для укупоривания любого типа флаконов и бутылок с гладким и винтовым горлом емкостью от 10 до 500 мл алюминиевыми

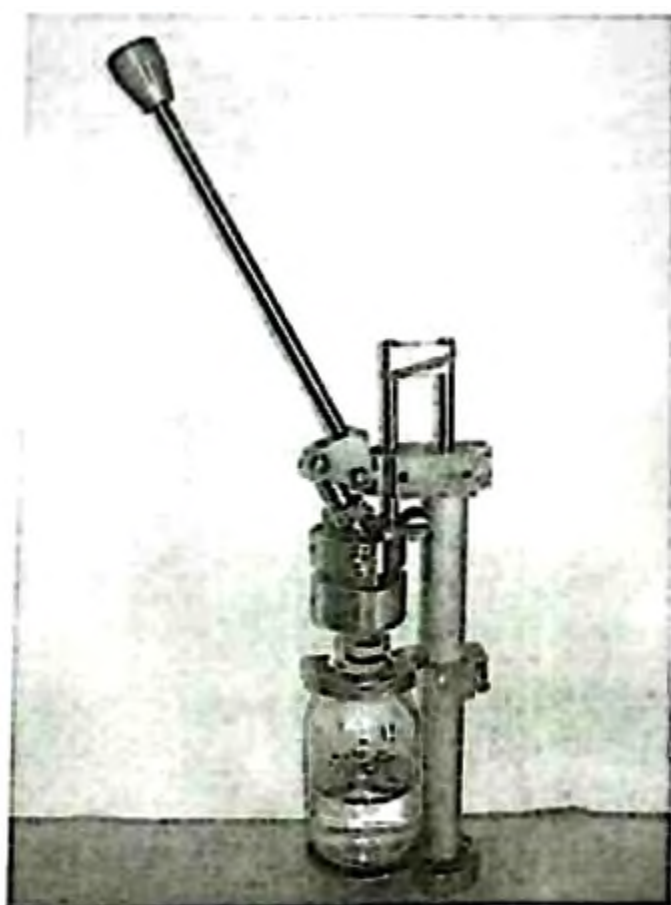


Рис. 30.4. Приспособления ПОК-1

колпачками К-1, К-2, К-3, К-4, К-5 для аптечного и фармацевтического производства. Соответствует требованиям GMP к фармацевтическому оборудованию. Производительность — до 1300 флаконов в час.

Установка перекачивания и порционного розлива лекарств

Установка Контур-П4 предназначена для фильтрования, перекачивания и порционного розлива жидких лекарств дозами, кратными 5 мл. Используется для любых жидкостей, допускающих длительный контакт с силиконовой резиной. С ее помощью разливают лекарства, биологические и другие жидкости в тару емкостью от 10 до 400 мл. Ее жидкостный тракт легко промывается и стерилизуется. Принцип работы: жидкая субстанция, подлежащая розливу, фильтруется на входе перистальтического насоса-дозатора, который через перистальтический силиконовый шланг и переносную разливочную головку подает жидкость дозой 5 мл в наполняемый флакон.

30.5. ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СХЕМА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ И РАСТВОРОВ

Новую посуду снаружи и внутри обмывают водопроводной водой, замачивают на 20—25 мин в моющих растворах, подогретых до температуры 50—60 °С. Используют также взвесь горчицы 1:20, 0,25% раствор «Дезмола», 0,5% растворы «Прогресса», «Лотоса», «Астры», 1% раствор СПМС (смесь сульфанола с натрия триполифосфатом 1:10). При сильном загрязнении посуду на 2—3 ч замачивают в 5% взвеси горчицы или растворе моющих средств в соответствии со специальной инструкцией.

Вымытую посуду стерилизуют горячим воздухом при температуре 260 °С 60 мин. Посуду, бывшую в употреблении, дезинфицируют: 1% раствором активированного хлорамина — 30 мин; 3% свежеприготовленным раствором водорода пероксида с добавлением 0,5% моющих средств — 80 мин или 0,5% раствором «Дезмола» — 80 мин.

Воду очищенную используют свежеприготовленную и простерилизованную в соответствующем режиме.

Для укупорки флаконов используют пробки специальных сортов резины: ИР-21 (силиконовая), ИР-119, ИР-119А (бутиловый каучук). Новые резиновые пробки обрабатывают с целью удаления с их поверхности серы, цинка и других веществ в соответствии с инструкцией.

Пробки, бывшие в употреблении, промывают водой очищенной и кипятят в ней 2 раза по 20 мин, стерилизуют при температуре $121 \pm 2^\circ\text{C}$ 45 мин. Флаконы с растворами, закупоренные резиновыми пробками, контролируют на отсутствие механических включений. При обнаружении механических включений при первичном контроле раствора его перефильтровывают.

После изготовления растворы подвергают химическому анализу, заключающемуся в определении подлинности (качественный анализ) и количественного содержания фармацевтических субстанций, входящих в состав ЛФ (количественный анализ). При положительном результате обкатывают металлическими колпачками.

Закатанные флаконы с растворами маркируют по алюминиевому колпачку, указывая наименование, номер серии.

Маркированные флаконы помещают в автоклав и стерилизуют в соответствии с указаниями ГФ, учитывая объем раствора в сосуде. После стерилизации растворы анализируют на содержание механических включений по приказу Минздрава России № 751н. Забракованные флаконы переработке не подлежат.

Отбракованные флаконы направляют на полный анализ в соответствии с требованиями ГФ или ФС.

Отбирают пробу на анализ стерильности. В случае положительного результата маркируют и упаковывают в гофрокоробки. Типовая схема получения офтальмологических растворов представлена на схеме 30.1.

Таким образом, технология получения офтальмологических растворов практически не отличается от технологии получения инъекционных растворов за исключением того, что вследствие малых объемов глазных капель часто возникает необходимость в взвешивании навески вещества списков А и Б массой менее 0,05 г, что запрещено требованиями фармакопей. Для преодоления этого препятствия рекомендуется пользоваться концентрированными растворами, состав и технология получения которых представлена в приказе Минздрава России № 751н.

30.6. ПРИМЕРЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

Пример 1

Изготовление глазных капель раствором лекарственного вещества

- Rp.: Sol. Atropini sulfatis 1% 10 ml
- D.S. По 2 капли 2 раза в день в левый глаз.

В приказе Минздрава России № 751н указаны:



Схема 30.1. Технология получения глазных капель и офтальмологических растворов

- состав раствора: 0,1 г Атропина сульфата*, 0,08 г натрия хлорида, воды очищенной до объема 10 мл;
- условия стерилизации: температура 100 °С – 30 мин;
- хранение: по списку А;
- срок годности при температуре 3–5 °С 30 сут.

В асептических условиях в стерильной посуде растворяют 0,1 г Атропина сульфата* и 0,08 г натрия хлорида приблизительно в 5 мл воды очищенной из цилиндра, содержащего 10 мл воды очищенной. Раствор фильтруют через предварительно промытую фильтровальную бумагу и медицинскую вату (или стерильный стеклянный фильтр с размерами пор 10–16 мкм) в стерильный флакон нейтрального стекла, через тот же фильтр фильтруют оставшееся количество воды.

Флакон укупоривают пробкой, обкатывают алюминиевым колпачком, маркируют и стерилизуют в паровом стерилизаторе текучим паром. После стерилизации глазные капли контролируют на отсутствие механических включений, оформляют этикеткой розового цвета и дополнительной этикеткой «Обращаться осторожно». Флакон печатают и оформляют копию рецепта.

Раствор контролируют на качественное и количественное содержание Атропина сульфата^а и натрия хлорида и на отсутствие механических включений.

Пример 2

Рецепт № 122

- Rр: Acidi ascorbinici 0,02
- Kalii iodidi 0,1
- Aquae purificatae 10 ml.
- Steril!
- M.D.S. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

ППК обратная сторона

Определение осмотической концентрации ЛВ по натрия хлориду:

$$M \text{ натрия хлорида} = 0,009 \times 10 - (0,02 \times 0,18 + 0,1 \times 0,35) = 0,09 - 0,0386 = 0,0514$$

Вывод: раствор гипотоничен.

$$M \text{ натрия хлорида} = 0,0514 \approx 0,05 \text{ Vобщ.} = 10 \text{ мл}$$

Расчет концентрированных растворов и воды очищенной:

Раствора кислоты аскорбиновой (1:50) = 1 мл (0,02 × 50)

Раствора калия йодида (1:5) = 0,5 мл (0,1 × 5) (10 капель)

Раствор натрия хлорида (1:10) = 0,5 мл (0,05 × 10) (10 капель)

Воды очищенной (VH₂O): 10 мл = (1 мл + 0,5 мл + 0,5 мл) = 8 мл

Расчет допустимых отклонений по пр. № 751н: 10 мл ± 10% [9; 11]

Режим стерилизации 100 °С.

1. Занимаем рабочее место для изготовления стерильных лекарственных форм. После обработки рук одеваем перчатки, колпак и маску.
2. Подготавливаем все необходимое: из бикса извлекаем стерильный флакон 10 мл, пробку резиновую, алюминиевый колпачок К-1 для фасовки, стерильный цилиндр вместимостью 10 мл для отмеривания, штангласы со стерильной водой, раствором аскорбиновой кислоты (1:50), стерильные флаконы-капельницы с концентрированным раствором калия йодида (1:5), натрия хлорида (1:10), составляем вдоль на расстоянии 20–25 см от кромки рабочего стола по правилу «рабочей руки»: флакон посередине, цилиндр слева, субстанции справа. Протираем стол марлевым тампоном, смоченным 70% спиртом.
3. В стерильный тарированный отпускной флакон последовательно отмериваем:
 - a) 8 мл воды очищенной стерильной;
 - b.) 1 мл раствора кислоты аскорбиновой 1:50;
 - c) 0,5 мл (10 капель) раствора натрия хлорида 1:10;
 - d) 0,5 мл (10 капель) раствора калия йодида 1:5.
4. Перемешиваем, покачивая флакон. Визуально с помощью прибора УК-2 проверяем отсутствие механических включений.
5. Предпринимаем попытку укупорить флакон с помощью ПОК-2. Подписываем по колпачку ручкой дату, номер рецепта. Устанавливаем в стерилизатор.

6. Озвучиваем лицевую сторону ППК

Рецепт № 122 Дата

Aquae purificatae 8 ml

Sol. Acidi ascorbinici (1:50) 1 ml

Sol. Kalii iodidi (1:5) X gtt.

Sol. Natrii chloridi (1:10) X gtt.

Steril 100 °C 30 мин.

100 мл № 1 Приготовил дата подпись Проверил дата подпись Тара

7. После вводной «Будем считать, что препарат изготовлен» убираем все использованные материалы в лоток с маркировкой «Для использованного оснащения и материалов».

Пример 3

Рецепт № 125

• Rp: Riboflavini 0,002

• Acidi ascorbinici 0,03

• Solutionis Acidi borici 2% 10 ml

• M.D.S. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза Steril!

ППК обратная сторона

Определение осмотической концентрации ЛВ по натрия хлориду:

$$M \text{ натрия хлорида} = 0,009 \times 10 - (0,02 \times 0,18 + 0,1 \times 0,35) = 0,09 - 0,0386 = 0,0514$$

Вывод: раствор гипоосмотичен.

$$M \text{ натрия хлорида} = 0,0514 = 0,05 \text{ Vобш.} = 10 \text{ мл}$$

Расчет концентрированных растворов и воды очищенной:

Раствора кислоты аскорбиновой (1:50) — 1 мл ($0,02 \times 50$)Раствора калия йодида (1:5) = 0,5 мл ($0,1 \times 5$) (10 капель)Раствор натрия хлорида (1:10) = 0,5 мл ($0,05 \times 10$) (10 капель)Воды очищенной (VH_2O): 10 мл — (1 мл + 0,5 мл + 0,5 мл) = 8 млРасчет допустимых отклонений по пр. № 751н: 10 мл $\pm 10\%$ [9; 11]

Режим стерилизации 100 °C.

1. Занимаем рабочее место для изготовления стерильных лекарственных форм. После обработки рук надеваем перчатки, колпак и маску.
2. Подготавливаем все необходимое: из бикса извлекаем стерильный флакон 10 мл, пробку резиновую, алюминиевый колпачок К-1 для фасовки, стерильный шпатель вместимостью 10 мл для отмеривания, штатгалсы со стерильной водой, раствором аскорбиновой кислоты (1:50), стерильные флаконы-капельницы с концентрированным раствором калия йодида (1:5), натрия хлорида (1:10), расставляем их по правилу «рабочей руки»: флакон в центре, цилиндр слева, субстанции справа. Протираем стол марлевым тампоном, смоченным 70% спиртом.
3. В стерильный тарированный отпусковой флакон последовательно отмериваем:
 - a) 8 мл воды очищенной стерильной;
 - b) 1 мл раствора кислоты аскорбиновой 1:50;
 - c) 0,5 мл (10 капель) раствора натрия хлорида 1:10;
 - d) 0,5 мл (10 капель) раствора калия йодида 1:5.

4. Перемешиваем, покачивая флакон. Визуально с помощью прибора УК-2 проверяем отсутствие механических включений.
5. Предпринимаем попытку укупорить флакон с помощью ПОК-2. Подписываем по колпачку ручкой дату, номер рецепта. Устанавливаем в стерилизатор.
6. Озвучиваем лицевую сторону ППК
Рецепт № 125 Дата
Aquae purificatae 8 ml
Sol. Acidi ascorbinici (1:50) 1 ml
Sol. Kalii iodidi (1:5) X gtt.
Sol. Natri chloridi (1:10) X gtt.
Steril 100 °C 30 мин.
100 мл № 1 Приготовил дата подпись Проверил дата подпись. Тара
7. После впадной «Будем считать, что препарат изготовлен» убираем все использованные материалы в лоток с маркировкой «Для использованного оснащения и материалов».

Правило 7

Цитраль не выдерживает стерилизации и сорбируется материалом резиновых пробок. Поэтому его спиртовой раствор вводят под пробку стерильного офтальмологического раствора в асептических условиях.

Срок годности 2 сут при температуре не выше 25 °C или 5 сут при температуре 3–5 °C. Причиной малых сроков годности капель является уменьшение концентрации цитраля из-за его сорбции резиновой пробкой.

Укупорка флаконов полиэтиленовыми пробками позволяет увеличить срок годности капель до 1 мес при хранении в прохладном темном месте.

30.7. ГЛАЗНЫЕ РАСТВОРЫ

Глазные растворы применяются в виде примочек, ирригационных растворов (для орошения в офтальмохирургии), растворов для очистки, дезинфекции и хранения мягких контактных линз.

Способы обеспечения качества глазных растворов в основном такие же, как и глазных капель: они должны быть стерильны, стабильны, не содержать механических включений. Примочки и ирригационные растворы должны быть изотоничны. И это имеет большее значение, чем при изготовлении капель. Чаще всего глазными примочками назначают растворы: Фурацилина^а, натрия гидрокарбоната, борной кислоты, этакридина лактата.

Пример 4

- R_p: Solutionis Furacilini 1:5000 — 100 ml
- D.S. Глазная примочка.

Приказом Минздрава России № 751н 0,02% раствор Фурацилина* изотонируют натрия хлоридом (0,85%). Раствор стерилизуют при температуре 100 °С 30 мин или при 120±2 °С 8 мин. Срок годности раствора 30 сут при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте (приказ Минздрава России № 751н). В асептических условиях в стерильной подставке растворяют 0,02 г Фурацилина* и 0,85 г натрия хлорида в 100 мл горячей воды очищенной. Раствор фильтруют в стерильный флакон нейтрального стекла, проверяют отсутствие механических включений. Флакон с раствором укупоривают резиновой пробкой, обкатывают алюминисвым колпачком, маркируют и стерилизуют. После стерилизации раствор повторно проверяют на отсутствие механических включений и оформляют этикеткой.

Заключение

Аналогично растворам для инъекций, офтальмологические препараты требуют особого чрезвычайно ответственного отношения к их изготовлению. Имеются многочисленные сообщения об утрате зрения из-за неправильного изготовления препаратов за рубежом. На практике серьезные ошибки при изготовлении препаратов в большинстве своем обусловлены несоблюдением состава прописи, режима стерилизации, ошибками при контроле стабильности, однородности и стерильности. Поэтому лучше реализовывать препараты произведенные, чем изготавливать их в аптеке.

Ниже представлены правила надлежащей практики по изготовлению офтальмологических препаратов за рубежом.

1. Перед началом изготовления фармацевт должен внимательно изучить документацию, подтверждающую безопасность и эффективность препарата. В большинстве фармакопей мира рекомендуется изготавливать препараты для глаз по федерально утвержденным прописям при наличии указаний о качестве всех ингредиентов, на состав препарата, технологии изготовления, режима стерилизации, упаковки и хранения.
2. Важными факторами, которые необходимо учитывать при подготовке лекарства, служат следующие:
 - а) стерильность;
 - б) изотоничность;
 - в) рН, буферная емкость;
 - г) токсичность препарата;
 - д) необходимость введения консерванта;
 - е) растворимость;

ж) стабильность в соответствующем растворителе;

з) вязкость;

и) герметичность упаковки и режим хранения готовой продукции.

3. Документацию необходимо вести в полном объеме для каждого офтальмологического препарата. Полнота отчета должна гарантировать проведение арбитража. Обязательно в отчете по изготовлению должны быть указаны все стадии и режимы изготовления и стерилизации (например, автоклавирование).
4. Перед началом изготовления все математические расчеты должны быть проверены старшим фармацевтом, желательно с помощью альтернативных методов расчета, чтобы минимизировать ошибку. Такой подход особенно важен для интраокулярных инъекций, для которых используются чрезвычайно малые дозы веществ и требуют несколько разведений. Десятичные ошибки при приготовлении этих лекарственных препаратов могут иметь серьезные последствия.
5. Точность рецептуры офтальмологических растворов увеличивается при использовании аналитических весов и мерных колб. Особое внимание следует уделять проверке работоспособности весов. Существенные требования предъявляются к однородности смешивания ингредиентов глазных мазей.
6. Требуется неукоснительное и строгое соблюдение правил асептики и надлежащих процедур стерилизации. Все процессы изготовления должны проводить в условиях сертифицированного ламинарного потока стерильного воздуха только персоналом, обученном практике изготовления офтальмологических препаратов. Кроме того, разрешается использование только стерильных инструментов и материалов, упаковку которых снимают непосредственно в ламинарном боксе. Рекомендуется изготавливать препараты путем смешивания стерильных растворов, дозируя каждый отдельным стерильным одноразовым шприцем в стерильный, герметично упакованный флакон для отпуска. Для повышения точности измерений рекомендуется использовать шприц наименьшего объема. Например, для дозирования 4,5 мл лучше использовать два шприца — по 5 мл и один 0,5 мл, отбирая соответственно 4,0 и 0,5 мл жидкости. Иглы к шприцам должны использоваться одноразово. Особое внимание следует уделять процессу разведения. Все флаконы должны быть помечены маркером с указанием кратности разведения, чтобы избежать путаницы.

7. При изготовлении раствора из стерильного порошка или жидкости из стеклянной ампулы препарат должен быть профильтрован через 5-микрометровый фильтр с целью удаления механических включений обломков стекла.
8. Для офтальмологических препаратов целесообразно использование стерилизующих 0,22-микрометровых фильтров в стерильной насадке Зейтца, установленной в стерильный флакон для отпуска. Однако этот метод используют только для термолabileльных субстанций. Во всех других случаях рекомендуется использование более надежного метода паровой стерилизации.
9. Использование консервантов исключается при изготовлении препаратов для внутриглазных инъекций. Это обусловлено тем, что некоторые консерванты могут быть токсичными для тканей глаза.
10. При подготовке офтальмологических препаратов из цитотоксических или других опасных веществ фармацевт должен придерживаться установленных правил техники безопасности для работы с такими веществами.
11. Материал, из которого изготовлен флакон для отпуска, не должен влиять на стабильность и качество готового продукта.
12. Многие офтальмологические растворы могут быть упакованы в стерильные пластиковые бутылки или в стеклянные флаконы с капельницами. Офтальмологические мази должны быть упакованы в стерильные трубы. Офтальмологические инъекционные препараты должны быть упакованы в стерильные флаконы с учетом номинального объема. Применение шприцев в данном случае не разрешается. Все флаконы должны быть герметично запечатаны колпачком, чтобы предотвратить микробиологическое загрязнение препарата при хранении.
13. Фармацевт должен назначать сроки годности препарата в соответствии с нормативной документацией.
14. Офтальмологическая продукция должна быть четко и точно обозначена. После закатки колпачка на нем ручкой проламливают название препарата, концентрацию и дату изготовления. Маркировка этикетки должна быть исчерпывающей в соответствии с действующими государственными правилами.
15. Изготовление и контроль качества стерильных растворов в аптеках осуществляются в соответствии с требованиями действующих: ГФ, «Методических указаний по изготовлению стерильных растворов в аптеках», НД, приказов и инструкций.

30.8. ГЛАЗНЫЕ МАЗИ

Помимо растворов и тонких суспензий, в виде глазных ЛФ используются мази, которые применяют путем закладывания за веко. Состав мазей разнообразен. Часто встречаются глазные мази с антибиотиками, сульфаниламидами, с ртути оксидом и др.

Цель применения может быть различной (дезинфекция, обезболивание, расширение или сужение зрачка, понижение внутриглазного давления и пр.).

Правило 8

Глазные мази обладают свойством задержки препарата в конъюнктиве глаза дольше, чем суспензии и растворы. Большинство мазей после введения временно ухудшают зрение, поскольку они являются вязкими и не смываются слезной жидкостью. Поэтому глазные мази рекомендуют использовать на ночь.

К глазным мазям, помимо общих требований (равномерность распределения фармацевтических субстанций, индифферентность и стойкость основы), предъявляют ряд дополнительных требований, что объясняется способом их применения.

1. Мазевая основа не должна содержать каких-либо посторонних примесей, должна быть нейтральной, стерильной, равномерно распределяться по слизистой оболочке глаза.
2. Глазные мази необходимо готовить с соблюдением условий асептики.
3. Размер частиц фармацевтических субстанций должен быть минимальным, чтобы предотвратить раздражение глаза. Рекомендуется измельчение до размера частиц менее 10 мкм.
4. Рекомендуется проанализировать сырье и/или пробу готового препарата на отсутствие металлических включений (микроскопия при увеличении в 30 раз с дополнительным освещением под углом 45°).

30.8.1. Основы для глазных мазей

Для глазных мазей в качестве основы широко используют вазелин из-за отсутствия раздражающих свойств, стойкости и химической индифферентности. Однако вазелин ввиду гидрофобности плохо смешивается со слезной жидкостью, омывающей роговицу глаза, и как основа для глазных мазей неудобен. ГФ предусматривает в качестве основы

смесь, состоящую из 10 частей ланолина безводного и 90 частей вазелина (сорт для глазных мазей). При отсутствии вазелина такого сорта обычный вазелин очищают следующим образом: вазелин расплавляют в эмалированном сосуде и добавляют 1–2% активированного угля. Температуру смеси повышают до 150 °С и продолжают нагревание в течение 1–2 ч. Горячий вазелин фильтруют через бумажный фильтр и разливают в стерильные банки. После химического анализа на отсутствие органических примесей и нейтрализации вазелин применяют в качестве основы.

Основу для глазных мазей получают путем сплавления ланолина безводного и вазелина сорта для глазных мазей в фарфоровой чашке при нагревании на водяной бане. Расплавленную основу фильтруют через несколько слоев марли, фасуют в сухие простерилизованные стеклянные банки, обвязывают пергаментной бумагой и стерилизуют в воздушном стерилизаторе при температуре 180 °С в течение 30–40 мин или при температуре 200 °С в течение 15–20 мин в зависимости от объема мази.

30.8.2. Технология изготовления глазных мазей

Глазные мази готовят, как и дерматологические мази, но с соблюдением условий асептики. Все вспомогательные материалы, мазевую основу, лекарственные вещества, выдерживающие действие высокой температуры, банки стерилизуют по способам, указанным в ГФ. Важным фактором при изготовлении глазных мазей является достижение оптимальной степени дисперсности вводимых фармацевтических субстанций. Необходимую дисперсность веществ достигают путем предварительного растворения или тщательного растирания их с небольшим количеством жидкости, родственной основе. Вещества, растворимые в воде, например соли алкалоидов, прокаин (Новокаин*), Протаргол* и др., растворяют в минимальном количестве стерильной воды, а затем смешивают с мазевой основой.

Правило 9

Нерастворимые или труднорастворимые вещества (ртути оксид желтый, Ксероформ, цинка оксид) вводят в состав глазных мазей в виде мельчайших порошков после тщательного диспергирования их с небольшим количеством стерильного парафина жидкого, глицерина (Глицерин*) или воды. Размер частиц не более 50 мкм.*

Правило 10

Особое внимание уделяют изготовлению мазей, содержащих вещества, способные вызывать ожоги (цинка сульфат, Протаргол[®]) и др. Их вводят в глазные мази, только предварительно растворив в воде, исключая попадание кристаллов на слизистую оболочку глаза.

Пример 5

- Rp.: Unguenti Zinci sulfatis 0,5% — 10,0
- D.S. Глазная мазь. За веко правого глаза 2 раза в день.

В асептических условиях в стерильной ступке растворяют 0,05 г цинка сульфата в нескольких каплях стерильной воды очищенной (в отличие от дерматологических мазей с этим же лекарственным веществом), добавляют 10 г стерильной основы для глазных мазей, тщательно перемешивают. Мазь переносят в простерилизованную стеклянную банку, которую укупоривают навинчиваемой пластмассовой крышкой с простерилизованной прокладкой, оформляют этикеткой розового цвета «Глазная мазь».

При изготовлении глазных мазей, так же как и глазных капель, целесообразно добавление консервантов, о чем имеются указания в ГФ последнего издания и в фармакопеях зарубежных стран. С этой целью предложены бензалкония хлорид 1:1000, смесь нипагина и нипазола в соотношении нипагина 0,12% и нипазола 0,02%, кислота сорбиновая (0,1–0,2%) и другие консерванты, разрешенные к медицинскому применению.

Упаковка. Глазные мази отпускают в стерильных стеклянных или фарфоровых банках с плотно закрывающимися крышками. Чтобы в процессе использования не загрязнялась мазь, целесообразно отпускать ее со стерильной лопаточкой, с помощью которой закладывают мазь за веко. Рекомендуется применение глазных труб, имеющих уткий накопечник, позволяющий вводить мазь за веко, и малую вместимость (до 3,5 г мази).

Контроль качества. Контроль качества проводят в соответствии с требованиями ГФ и приказа Минздрава России № 751н.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Как применять глазную мазь

Информация для пациента (рис. 30.5)

1. Вымойте руки.
2. Несколько минут подержите тубу с мазью в руке для расплавления основы.
3. Стоя перед зеркалом, направьте взгляд вверх, а нижнее веко оттяните слегка вниз.

4. Аккуратно заложите за край века небольшое количество мази (приблизительно 0,5–1,0 см).

Важно: будьте очень осторожны при применении мази. Не позволяйте наконечнику тубы касаться века, глазного яблока, пальца или любой поверхности.

5. Закройте глаз и, медленно вращая глазным яблоком, распределите мазь. Вы можете моргнуть несколько раз, чтобы мазь равномерно распределилась.

6. Закройте крышку тубы. После того, как вы нанесете мазь, ваше зрение временно ухудшится. Не переживайте — это пройдет.



Рис. 30.5. Как правильно наносить глазную мазь

Контрольные вопросы

1. Каковы возможные причины вторичного инфицирования глаз после инстилляций глазных капель? Какой должна быть технология глазных капель для исключения подобных случаев?
2. Сравните показатели качества глазных капель и растворов для инъекций. Какие выводы можно сделать из этого сопоставления?
3. Как можно обеспечить стерильность глазных капель в период их использования?
4. В состав глазных капель — раствора пропранолола (Анаприлин®), входят вспомогательные вещества: тиомочевина, цетилпиридиния хлорид и цитратно-фосфатный буферный растворитель. Каково функциональное назначение этих веществ?
5. Каковы возможные причины неприятных ощущений, возникающих после инсталляции глазных капель, и каковы способы устранения этих явлений?
6. Сравните показатели качества глазных растворов (продолгование действия и стабильность). Приведите примеры обеспечения этих показателей.
7. В чем заключается сходство технологии изготовления дерматологических и глазных мазей? Чем объяснить различие их технологий?

8. Каковы основные направления совершенствования качества и технологии изготовления глазных ЛФ?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (Лойд В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

Растворитель для изготовления глазных капель

- Natrii Chloridi (фарм.) 0,9
- Benzalkonii Chloridi 1:10 000
- Sterile Aq. Pur. pro Injectionibus q.s. 100 ml

Раствор борной кислоты

- Boric Acid (фарм) 1,9
- Benzalkonium Chloridi 1:10 000
- Sterile Aq. Pur. pro Injectionibus q.s. 100 ml

Искусственная слеза

- Polyvinyl alcoholi 1,5%
- Povidoni 0,5%
- Chlorobutanoli 0,5%
- 0,9% Natrii chloridi sol. q.s.

1. Рассчитывают навески ингредиентов.
2. Тщательно взвешивают.
3. Растворяют компоненты в стерильном 0,9% растворе натрия хлорида.
4. Проводят стерилизующую фильтрацию в стерильный флакон для отпуска.
5. Упаковывают и маркируют.

Контрольные задачи

Предложите технологию изготовления и заполните ППК на прописи из сборника часто повторяющихся прописей РФ (Приказ 223 СССР).

1. Раствор клонидина (Клофелина*) 0,125%; 0,25%; 0,5%
 - Rp.: Sol. Clorhelinī 0,125% (0,25%; 0,5%) — 10 ml
 - M.D.S. По 1–2 капли в конъюнктивальный мешок.

Действие и показания: для понижения внутриглазного давления.

2. Раствор хинина гидрохлорида* 1%

– Rr.: Sol. Chinini hydrochloridi 1% — 10 ml

– M.D.S. По 1–2 капли в конъюнктивальный мешок.

Действие и показания: как успокаивающее, расслабляющее мускулатуру глаза средство.

3. Мазь Пилокарпина гидрохлорида* 1%

– Rr.: Ung. Pilocarpini hydrochloridi 1% — 10,0

– M.D.S. Для введения в конъюнктивальный мешок на ночь.

Действие и показания: как средство, понижающее внутриглазное давление при глаукоме.

4. Мазь гидрокортизоновая 0,25%

– Rr.: Susp. Hydrocortisoni 5,0

– Vaselini

– Lanolini aa. 25,0

– M.D.S. Для введения в конъюнктивальный мешок 3–4 раза в день.

Действие и показания: при конъюнктивитах, блефаритах, дерматите век.

Тесты к главе 30

Выберите правильные ответы.

1. К потере агрегативной устойчивости приводит изотонирование глазных капель:
 - a) Колларгола*;
 - b) аскорбиновой кислоты;
 - c) Диканна*;
 - d) Атропина сульфата*.
2. Не подвергаются термической стерилизации глазные капли, содержащие:
 - a) рибофлавин;
 - b) Левомецетин*;
 - c) бензилпенициллин (Бензилпенициллина натриевую соль*);
 - d) Фурацилин*.
3. Глазные капли изогидричны, если:
 - a) их вязкость одинакова со слезной жидкостью;
 - b) имеют pH в пределах 7,3–7,4;
 - c) по своему электролитному составу близки к жидкой среде глаза;
 - d) имеют такое же осмотическое давление, что и слезная жидкость.

4. Глазные капли считаются изотоничными слезной жидкости при эквивалентной концентрации натрия хлорида (%):
 - a) $0,09 \pm 0,02$;
 - b) $0,7 \pm 0,3$;
 - c) 9 ± 2 ;
 - d) $0,9 \pm 0,2$.
5. Для изготовления глазных капель используют воду:
 - a) очищенную;
 - b) для инъекций;
 - c) депирогенизированную;
 - d) деминерализованную.
6. Срок годности глазных капель, изготовленных по ненормированной прописи, составит _____ сут:
 - a) 7;
 - b) 10;
 - c) 2;
 - d) 1.
7. Стабилизатор добавляют при изготовлении глазных капель:
 - a) Пилокарпина гидрохлорида^а;
 - b) Сульфацил-натрия^а;
 - c) Колларгола^а;
 - d) рибофлавина.
8. Для изготовления 30 мл изотонического раствора магния сульфата (изотонический эквивалент по натрию хлориду = 0,14) лекарственного вещества следует взять (г):
 - a) 4,2;
 - b) 1,92;
 - c) 6,4;
 - d) 0,04.
9. Вспомогательное вещество динатриевая соль ЭДТА относится к группе:
 - a) консервантов;
 - b) изотонирующих агентов;
 - c) антиоксидантов;
 - d) пролонгаторов.
10. МЦ в глазных каплях выполняет роль:
 - a) антиоксиданта;
 - b) консерванта;
 - c) стабилизатора химических процессов;

- d) пролонгатора.
- 11. Особенности технологии изготовления глазных капель по нормированной прописи состава: рибофлавина 0,002 г, натрия хлорида 0,09 г, раствора цитраля 0,01% 10 мл:
 - a) раствор цитраля добавляют к простерилизованному раствору рибофлавина и натрия хлорида в асептических условиях;
 - b) используют асептически изготовленные растворы рибофлавина, натрия хлорида, цитраля;
 - c) изготавливают из стерильных концентрированных растворов рибофлавина, натрия хлорида, цитраля в условиях асептики;
 - d) изготавливают растворением компонентов прописи в стерильной воле очищенной.
- 12. Глазные капли — 10% раствор натрия тетрабората, 10 мл (изотонический эквивалент по натрия хлориду = 0,34) — слезной жидкости:
 - a) изотоничны;
 - b) гипертоничны;
 - c) гипотоничны;
 - d) изоосмотичны.
- 13. ПВС в концентрации 1–2% в составе глазных капель используется как:
 - a) пролонгатор;
 - b) изотонирующий агент;
 - c) антиоксидант;
 - d) буферная добавка.
- 14. Натрия тиосульфат в глазных каплях применяется как:
 - a) изотонирующий агент;
 - b) буферная добавка;
 - c) консервант;
 - d) антиоксидант.
- 15. Консервантом, используемым в технологии офтальмологических препаратов, является:
 - a) трилон Б;
 - b) бензалкония хлорид;
 - c) МЦ;
 - d) Этиловый спирт*.
- 16. Глазные капли не вызывают неприятных ощущений (дискомфорта) при значении pH:
 - a) не более 4,5;
 - b) от 7,3 до 7,4;

- с) от 3,5 до 8,5;
 - д) более 9,0.
17. Целью введения изотонирующих агентов в состав глазных капель является:
- а) устранение чувства дискомфорта при инстилляциях;
 - б) повышение биологической доступности фармацевтических субстанций;
 - с) предотвращение развития микроорганизмов в процессе использования глазных капель;
 - д) уменьшение побочных эффектов фармацевтических субстанций.
18. Пролонгатором, разрешенным для использования в глазных каплях, является:
- а) натрия сульфит, трилон Б;
 - б) бензалкония хлорид, Хлорбутанолгидрат*;
 - с) МЦ, ПВС;
 - д) борная кислота, кислота сорбиновая.
19. Особенностью технологии изготовления глазных капель по нормированной прописи состава — рибофлавина 0,002 г, натрия хлорида 0,09 г, раствора цитраля 0,01% 10 мл — является следующее:
- а) раствор цитраля добавляют к простерилизованному раствору рибофлавина и натрия хлорида в асептических условиях;
 - б) используют асептически изготовленные растворы рибофлавина, натрия хлорида, цитраля;
 - с) изготавливают из стерильных концентрированных растворов рибофлавина, натрия хлорида, цитраля в условиях асептики;
 - д) изготавливают растворением компонентов прописи в стерильной воде очищенной.
20. МЦ в глазных каплях с пилокарпином используется в качестве:
- а) стабилизатора;
 - б) пролонгатора;
 - с) консерванта;
 - д) эмульгатора.
21. Стабилизатор добавляют при изготовлении глазных капель:
- а) калия йодида;
 - б) рибофлавина;
 - с) Сульфацил-натрия*;
 - д) Колларгола*.

22. Объем 0,02% концентрированного раствора рибофлавина (мл), если в составе глазных капель прописано 0,001 г рибофлавина:
- а) 1;
 - б) 10;
 - в) 0,2;
 - г) 5.
23. Какое лекарственное вещество в глазных каплях требует добавления стабилизатора?
- а) Сульфацил-натрия^а;
 - б) Пилокарпина гидрохлорид^а;
 - в) Колларгол^а;
 - г) Атропина сульфат^а.
24. При изготовлении глазных капель с термолабильными веществами используют воду:
- а) для инъекций;
 - б) стерильную очищенную;
 - в) очищенную;
 - г) апиrogenную.
25. 1 г Новокаина^а эквивалентен 0,18 г натрия хлорида. Изотоническая концентрация Новокаина^а равна (%):
- а) 5;
 - б) 15;
 - в) 20;
 - г) 25.
26. Обязательным требованием к офтальмологическим растворам является:
- а) апиrogenность;
 - б) бесцветность;
 - в) отсутствие механических включений.
27. Целью особого приема растворения и очистки глазных капель является:
- а) депиrogenизация;
 - б) сохранение объема капель и концентрации лекарственных веществ;
 - в) стабилизация;
 - г) возможность использования концентратов для глазных капель.
28. К глазным каплям не предъявляется требование:
- а) стерильность;
 - б) стабильность;

- с) апирогенность;
 - д) осмоотичность.
29. К стабилизаторам-антиоксидантам относится:
- а) натрия сульфит;
 - б) натрия сульфид;
 - с) натрия гидрокарбонат;
 - д) натрия сульфат.
30. Назначение буферных растворителей в составе глазных капель состоит в:
- а) создании оптимальной вязкости;
 - б) повышении терапевтической активности;
 - с) обеспечении стерильности;
 - д) химической стабилизации.
31. Для изотонирования глазных капель с пинка сульфатом используют:
- а) натрия хлорид;
 - б) натрия гидрокарбонат;
 - с) натрия сульфат;
 - д) раствор МЦ 10%.
32. Для изотонирования глазных капель Пилокарпина гидрохлорида^{*} используют:
- а) раствор кислоты хлористоводородной 0.01 М;
 - б) натрия хлорид;
 - с) натрия гидрокарбонат;
 - д) фосфатный буфер.
33. Изготовление концентратов для глазных капель отличается от концентратов для микстур:
- а) асептическими условиями изготовления;
 - б) способом фильтрования;
 - с) контролем качества (проводят полный химический анализ);
 - д) наличием стадии стерилизации.
34. Для изготовления порошков используют тритурацию, если:
- а) масса лекарственного вещества на все дозы меньше 0,05 г;
 - б) ВРД лекарственного вещества меньше 0,01 г;
 - с) лечебная РД лекарственного вещества меньше 0,05 г;
 - д) в составе прописи имеются лекарственные вещества, подлежащие ПКУ.

35. Этикетка и предупредительная надпись, которыми оформляют в аптеках глазные капли, изготовленные в асептических условиях без финишной термической стерилизации, следующие:
- а) «Наружное», «Приготовлено асептически»;
 - б) «Глазные капли», «Приготовлено асептически»;
 - в) «Наружное», «Приготовлено без термической стерилизации»;
 - г) «Глазные капли», «Содержимое не простерилизовано».
36. Причиной физико-химической несовместимости при изотонировании натрия хлоридом 3% глазных капель Колларгола^а является:
- а) коагуляция коллоидного раствора Колларгола^а натрия хлоридом;
 - б) снижение растворимости Колларгола^а в присутствии натрия хлорида;
 - в) плохая растворимость Колларгола^а в воде;
 - г) образование гипертонического раствора.
37. Стерилизуют глазные капли с:
- а) Резорцином^а;
 - б) цитралем;
 - в) Фурацилином^а;
 - г) Колларголом^а.
38. Глазные капли с серебра нитратом изотонируют:
- а) натрия хлоридом;
 - б) натрия сульфатом;
 - в) борной кислотой;
 - г) натрия нитратом.
39. Глазные капли с цинка сульфатом изотонируют:
- а) натрия хлоридом;
 - б) натрия сульфатом;
 - в) натрия нитратом;
 - г) борной кислотой.
40. Капли, содержащие 0,2 Пилокарпина гидрохлорида^а в 10 мл воды очищенной (изотонический эквивалент по натрию хлориду = 0,22) слезной жидкости:
- а) изотоничны;
 - б) гипертоничны;
 - в) гипотоничны;
 - г) апиrogenны.
41. Глазные капли — 10% раствор натрия тетрабората 10 мл (изотонический эквивалент по натрию хлориду = 0,34) слезной жидкости:

- а) гипертоничны;
 - б) гипотоничны;
 - с) изотоничны;
 - д) нестерильны.
42. Для изготовления 30 мл изотонического раствора магния сульфата (изотонический эквивалент по натрия хлориду 0,14) требуется взять лекарственного вещества:
- а) 0,04;
 - б) 1,92;
 - с) 6,4;
 - д) 4,2.
43. Механизм действия пролонгаторов в глазных каплях состоит в:
- а) понижении pH;
 - б) снижении фармакологического эффекта;
 - с) уменьшении контакта вещества с роговицей;
 - д) замедлении высвобождения лекарственных веществ.
44. Буферные растворители добавляют в глазные капли с целью обеспечения:
- а) пролонгирующего действия;
 - б) стерильности;
 - с) комфортности;
 - д) повышения терапевтической активности.
45. К консервантам, добавляемым к инъекционным ЛФ, относится:
- а) хлорбутанол;
 - б) метиловый эфир;
 - с) динатриевая соль ЭДТА;
 - д) аскорбиновая кислота.
46. Для изготовления 50 мл изотонического раствора Глюкозы* (изотонический эквивалент натрия хлориду 0,18) требуется взять безводной Глюкозы*:
- а) 5,0;
 - б) 0,9;
 - с) 2,5;
 - д) 0,45.
47. Консерванты в глазные капли добавляют с целью:
- а) стабилизации фармакологического эффекта;
 - б) предотвращения окисления;
 - с) бактерицидного или бактериостатического эффекта;
 - д) предотвращения гидролиза лекарственных веществ.

48. Натрия хлорид в глазные капли добавляют для:
- а) достижения изотоничности;
 - б) предотвращения гидролиза;
 - с) перевода вещества в устойчивую форму;
 - д) предотвращения окисления.
49. Растворителем при изготовлении глазных капель, выдерживающих термическую стерилизацию, служит вода:
- а) очищенная стерильная;
 - б) для инъекций;
 - с) для инъекций стерильная;
 - д) очищенная.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a	c	b	d	a	c	b	b	c	b
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
b	d	a	d	b	c	a	c	a	b
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
c	d	a	b	a	c	b	c	a	d
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
c	b	d	a	b	a	c	d	b	c
41	42	43	44	45	46	47	48	49	
a	b	d	c	a	c	c	a	d	

Глава 31

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появилось большое количество лекарственных препаратов, разобраться в которых очень сложно. Эту проблему усугубляет огромное количество рекламы медицинских препаратов по телевидению и в других средствах массовой информации, причем обычно не оговаривается возможность их применения для детей.

Серьезная проблема медицины и фармации — отсутствие специальных ЛФ для детей, особенно для малышей до года. Это объясняется тем, что для фирм-производителей клинические испытания препаратов на малышах очень дорогое и часто очень длительное. Прежде выход находили, производя порошки, капли, микстуры для маленьких пациентов в производственных отделах аптек. Однако число таких аптек в последние годы резко сократилось из-за нерентабельности.

Правило 1

Лечение ребенка должно проводиться на самом оптимальном уровне, с применением самых эффективных и безопасных в детском возрасте ЛС. Поэтому чаще всего детям следует назначать проверенные годами ЛС: настои и отвары из ЛРС, ароматные воды, активированный уголь — внутрь, нитрофурал (Фурацилин®), ликоподий наружно и тому подобные препараты.

Наиболее удобны для маленьких детей ЛФ в виде сиропов, капель или суспензий. Попадая в кишечник, жидкие лекарства распространяются по большей площади слизистой оболочки и лучше всасываются. Суспензии и лекарственные сиропы, однако, таят в себе и немалую опасность. Поскольку они довольно вкусные, малыши стремятся выпить их побольше. Случается, что ребенок незаметно для родителей проглатывает за 1 раз целый пузырек понравившегося ему лекарства. Это может привести к тяжелым последствиям.

Правило 2

Все лекарственные препараты, а особенно препараты для детей, надо хранить в недоступных для детей местах.

Капли, содержащие спирт, назначаются лишь детям, вышедшим из грудного возраста. В таком виде, помимо травяных настоек, выпускаются некоторые отхаркивающие средства, например бромгексин. Капли требуется разводить в охлажденной кипяченой воде настолько, чтобы не чувствовался горький спиртовой вкус.

Свечи тоже довольно удобно применять маленьким детям. Однако для организма более естественно, когда лекарства поступают в него через рот, а не через прямую кишку. Свечи лучше использовать лишь в тех случаях, когда ребенок не может проглотить лекарство, и когда нужно, чтобы оно подействовало немедленно. Тогда их вводят малышу в задний проход, уложив его на бок или на спину и прижав согнутые ножки к животу. В таком положении надо поддержать его с полминуты, чтобы свеча не выскользнула.

31.1. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА

Детский организм значительно отличается от взрослого.

1. Всасывание ЛС, поступающих в организм ребенка, непредсказуемо. Из-за малой мышечной массы ребенка и недостаточности периферического кровообращения трудно предсказать, какие результаты могут дать внутримышечное, подкожное введение лекарств. Это может привести к высоким и даже токсическим концентрациям ЛС в организме. Наиболее опасными в таких ситуациях являются сердечные гликозиды, антибиотики, противосудорожные средства.

Правило 3

Сильнодействующие вещества назначают малышам в крайнем случае и непременно под наблюдением врача.

Оральное введение лекарств также непредсказуемо. У новорожденных отсутствует секреция желудочного сока, понижены активность ферментов, концентрация желчных кислот и другие факторы, определяющие скорость и полноту всасывания лекарств. Пониженная активность пищеварительных ферментов и желчных кислот уменьшает всасывание жирорастворимых лекарств.

2. Превращение (биотрансформация) ЛС замедлено. В период развития плода от 28 нед до родов по 7-е сутки жизни ребенка (перинатальный период) влияние лекарств на организм ребенка особенно

велико. Это связано с недостаточностью ферментов, недоразвитием многих систем, в том числе центральной нервной системы. Поэтому ЛС находятся в организме ребенка в неизмененном виде. У детей до 4 лет активность ферментов печени, ускоряющих и облегчающих превращение лекарств, более низкая, чем у взрослых, поэтому многие препараты медленно разрушаются и долго циркулируют в организме.

Как правило, у новорожденных связывание с белками крови ослаблено, поэтому наблюдается высокая концентрация свободного препарата в плазме. Поскольку именно свободное (несвязанное) вещество оказывает действие, это может привести к усилению эффекта лекарства или даже к проявлениям токсичности.

3. Воздействие ЛС на организм практически не зависит от возраста пациента. Поэтому специальных ЛС для детей не существует. Фармацевту следует помнить, что только 5% от всех ЛС досконально испытаны на детях и имеют соответствующее одобрение федеральных органов для применения в педиатрии.
4. Выведение (эскреция) ЛС из организма ребенка замедлено, так как имеется недостаточная функция печени и почек. Выведение лекарств из организма происходит, главным образом, с участием почек. Почечная система у новорожденных детей развита недостаточно, ее функция достигает значений, характерных для взрослых только к концу первого года жизни. Поэтому выведение лекарств почками у грудников происходит медленнее, чем у детей постарше и у взрослых, что также учитывается при подборе дозы.

Правило 4

В большинстве случаев принадлежность пациента к особой возрастной группе требует изменения дозировки препарата в сторону уменьшения. Поправка на каждый год жизни ребенка составляет примерно 1/20 дозы взрослого человека.

Особое внимание необходимо уделять новорожденным и пациентам в возрасте до 1 года, лечение которых предъявляет особые требования не только к самому ЛС и его дозировке, но и к его ЛФ. Ввиду малой дозировки (1/20 от дозы взрослого) детям чаще дают сиропы, эликсиры, растворы и тому подобные формы, которые легче дозировать, легче принимать и которые можно добавлять в пищу при кормлении ребенка (табл. 31.1).

Таблица 31.1. Изменение дозы в зависимости от возраста

Возраст	Часть взрослой дозы
До 6 мес	1/10
От 6 до 12 мес	1/8
От 1 до 2 лет	1/7
От 2 до 3 лет	1/6
От 3 до 4 лет	1/5
От 4 до 6 лет	1/4
От 6 до 8 лет	1/3
От 8 до 10 лет	1/2
От 10 до 14 лет	3/4
От 14 до 18 лет	3/4–1

31.2. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Правило 5

При изготовлении детских ЛФ следует обращать особое внимание на стабильность ЛС, особенно в виде раствора.

Нестабильны водные растворы следующих ЛС: ацетазоламида, аллопуринола, амiodарона, амлодипина, азатиоприна, кофеина, калтоприла, клоназепама, клонидина, даалсона¹⁾, эналаприла, индинавира, иералипина, ламотриджина, леводопы, левофлоксацина, мексилетина, нифелипина, омепразола, пропранолола, пиразинамида, рифампицина, серотонина, спиронолактона, топирамата, урсодиола¹⁾, верапамила. Поэтому растворы данных веществ приготовлены быть не могут.

Детский организм в силу незаконченного формирования очень чувствителен к микроорганизмам, которые могут находиться и в лекарственных препаратах. Микробная контаминация ЛФ делает их чрезвычайно опасными для организма в отношении развития инфекции. Нередко возникает пирогенная реакция организма в ответ на введение лекарственных препаратов, контаминированных микроорганизмами. Кожа новорожденного ребенка ранима, обладает высокой всасывающей способностью, что увеличивает возможность резорбтивного действия лекарственных веществ. В результате возникает определенная опасность для организма новорожденного, защитная реакция которого значительно ниже, чем у взрослого.

Правило 6

Все ЛС для новорожденных детей и детей в возрасте до 1 года готовят в асептических условиях. Упаковка для ЛС должна обеспечивать их стерильность в пределах срока годности.

Для изготовления ЛС для детей рекомендуется дополнительная их герметичная упаковка в термоусадочную пленку (рис. 31.1).



Рис. 31.1. Ручной пресс PRESS HEAT SEAL 110S для упаковки лекарственных форм в термоусадочную пленку

31.2.1. Особенности технологии изготовления лекарственных форм для детей

Приказом Минздрава России № 751н установлен единый подход к технологии изготовления растворов для внутреннего применения (18 наименований с конкретизацией частных моментов). Все предлагаемые растворы для новорожденных и детей 1 года жизни изготавливаются в асептических условиях в массо-объемной концентрации на воде очищенной или апирогенной, без добавления стабилизаторов и консервантов.

Допускается фасовка растворов по 10–20 мл во флаконы для однократного применения. В порядке исключения разрешен максимальный объем раствора 200 мл. Растворы во флаконах стерилизуют в паровых стерилизаторах при температуре 120 ± 2 °С. Стерилизация текущим паром при температуре 100 °С допускается только при указании в действующей нормативно-технической документации.

После стерилизации растворы во флаконах, герметично укупоренных «под обкатку», хранят от 5 до 30 дней в соответствии с установленным сроком годности. Вскрытые флаконы с растворами используются немедленно и хранению не подлежат (табл. 31.2).

Таблица 31.2. Сроки годности и условия стерилизации растворов внутривенного использования для новорожденных во флаконах и бутылках, герметично укупоренных резиновыми пробками - под обкатку.

№ п/п	Наименование раствора и концентрации	Срок годности при температуре не выше 25 °С, сут*	Хранение	Условия стерилизации, температура, время	Примечания
1	Вода дистиллированная	30		120 °С — 8 мин	
2	Раствор Глюкозы* 5%, 10% или 25%	30		120 °С — 8 мин	Готовят без стабилизатора
3	Раствор Глюкозы* 5%, 100 мл, аскорбиновой кислоты 1 г	5	В защищенном от света месте	100 °С — 30 мин	Готовят на свежеприготовленной дистиллированной воде. При фасовке флакона выключают дозатор
4	Раствор Глюкозы* 10% или 20% — 100 мл, кислоты глутаминовой 1 г	30	В защищенном от света месте	120 °С — 8 мин	
5	Раствор бендазола (Дибакл*) 0,01%	30		120 °С — 8 мин	
6	Раствор дифенгидрамина (Димедрол*) 0,02%	30	В защищенном от света месте	120 °С — 8 мин	Раствор Димедрол* следует использовать только в концентрате 0,02% и фасовать по 10 мл. В условиях родильного дома следует воздержаться от применения раствора Димедрол*, учитывая его выраженные седативное действие, угнетающее влияние на нейтральную нервную систему и возможность развития гипоксии
7	Раствор калия ацетата 0,5%	30		120 °С — 8 мин	
8	Раствор калия йодида 0,5%	30	В защищенном от света месте	120 °С — 8 мин	Фасовка раствора не должна превышать 10, 20 мл

Окунание табл. 31.2

№ п/п	Наименование раствора и концентрация	Срок годности при температуре не выше 25 °С, сут*	Хранение	Условия стерили- зации, температу- ра, время	Примечания
9	Раствор калия глю- тата 1%, 3% или 5%	7		120 °С — 8 мин	Растворить в горячей воде
10	Раствор калия лак- тата 3 или 5%	30		120 °С — 8 мин	Готовят с учетом фактического со- держания влаги в препарате
11	Раствор калия хи- лорид 3%	30		120 °С — 8 мин	Для пригот. используют разную не- лессжирную кислоту и от 10—50% концентрации
12	Раствор аскорбино- вой кислоты 1%	5	В защищен- ном от света месте	100 °С — 30 мин	Готовят на свежескопченной лимонной или яблочной. При фа- сочке флаконы ополаскивают доверху
13	Раствор никотино- вой кислоты 0,05%	30	В защищен- ном от света месте	120 °С — 8 мин	
14	Раствор кислоты хлористоводородной 1%	30		120 °С — 8 мин	При пригот. используют различную кислоту хлористо- водородную (8,2—8,4%, применяя ее на 100%)
15	Раствор натрия бро- мида 1%	30	В защищен- ном от света месте	120 °С — 8 мин	
16	Раствор натрия хлор- ид 0,9%	30		120 °С — 8 мин	
17	Раствор Пиридоксина гидрохлорида* 0,2%	30		120 °С — 8 мин	
18	Раствор Эуфиллина* 0,05% или 0,5%	15		120 °С — 8 мин	

*Растворы, указанные под обм. ку, имеют срок годности не более 2 сут.

Стерильные 5%, 10% и 25% растворы Глюкозы* для внутреннего применения рекомендуется готовить без стабилизатора, который используется для инъекционных растворов Глюкозы*. Растворы без нарушения целостности упаковки могут храниться в течение 30 дней.

1% раствор аскорбиновой кислоты, ввиду его неустойчивости при хранении, требует заполнение флаконов доверху, что позволяет уменьшить содержание кислорода над раствором. Стерилизацию проводят в паровых стерилизаторах при температуре 100 °С в течение 30 мин. Срок хранения 1% раствора аскорбиновой кислоты в защищенном от света месте — не более 5 сут.

Раствор дифенгидрамина (Димедрол*) следует использовать только в 0,02% концентрации и фасовке по 10 мл, что связано с ВРД для новорожденных, равной 0,002 г.

Часто для обработки кожи младенцев используют стерильные масла — персиковое, оливковое, подсолнечное, Вазелиновое*. Стерилизация осуществляется термическим способом в воздушных стерилизаторах при температуре 180 °С в течение 30 мин. Масла фасуют не более чем по 30,0 г. Срок годности масел 30 сут при хранении в прохладном защищенном от света месте.

Мази готовят в асептических условиях на стерильной основе. Лекарственные вещества вводят в основу в виде водных растворов независимо от концентрации, иначе их терапевтическое действие не будет проявляться. Мази хранят в прохладном, защищенном от света месте, в течение 15 дней.

При изготовлении присыпок термостабильные лекарственные вещества стерилизуют по методам, приведенным в ГФ. Например, Ксероформ* стерилизуют во флаконах по 10,0 г в открытых биксах, затем в асептических условиях укупоривают стерильными пробками и хранят в течение 15 сут.

Приложение

Методические указания по приготовлению, контролю качества, хранению и использованию растворов внутреннего употребления для новорожденных в аптеках и лечебно-профилактических медицинских организациях

1. Растворы внутреннего употребления для новорожденных изготавливаются в асептических условиях, массо-объемным способом на очищенной воде без добавления стабилизаторов или консервантов.
2. Подготовка персонала, помещений, оборудования, флаконов, вспомогательных материалов производится в соответствии с санитарными требованиями, утвержденными приказом Минздрава России. После

изготовления растворы фильтруют, разливают во флаконы, укупоривают резиновыми пробками и металлическими колпачками «под обкатку», стерилизуют насыщенным водяным паром под давлением $1,1 \text{ кгс/см}^2$ (120°C). Стерилизация текучим паром при 100°C допускается только в тех случаях, когда в действующей нормативно-технической документации этот метод указан как единственно возможный.

3. Невскрытые флаконы с растворами хранятся в соответствии с установленными в приказе Минздрава России № 751 и сроками годности.
4. В аптеках и ЛПУ для хранения ЛФ для новорожденных должны быть выделены отдельные шкафы, которые подвергаются ежедневной влажной уборке согласно требованиям приказа Минздрава России.
5. В ЛПУ растворы отпускаются в объемах для одноразового индивидуального использования (10–20 мл). Допускается отпуск в объемах, рассчитанных на нескольких детей, но не более 200 мл, при условии их одномоментного использования.
6. Вскрытие и розлив растворов в отделениях ЛПУ должны осуществляться в стерильные флаконы в условиях асептики. Вскрытые флаконы с растворами используются немедленно и хранению не подлежат.
7. Доставка растворов для новорожденных из аптек в ЛПУ должна производиться в промаркированной таре, изготовленной из материалов, позволяющих стерилизовать или дезинфицировать ее. Использование данной тары для других целей, в том числе и возврата использованной посуды, категорически запрещается.
8. По амбулаторным рецептам растворы внутреннего употребления для новорожденных отпускаются из аптек в объеме не более 100 мл. После вскрытия растворы должны быть использованы в течение 2 сут при условии хранения их в холодильнике, о чем необходимо сделать отметку на этикетке.

31.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ЛЕДЕНЦОВ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ

Твердые ЛФ для рассасывания (леденцовые таблетки) представляют собой застывший сахарный сироп в смеси с ЛС.

Эти ЛФ изготавливают смешением фармацевтических субстанций с расплавом сахарного сиропа с последующим литьем в форму. Форма может напоминать леденцы на палочке (рис. 31.2). Распадаемость (время полного рассасывания) леденцов 10–15 мин.

Преимуществом твердых форм является газо- и влагонепроницаемый массив, предохраняющий лекарственные вещества от разрушения и обеспечивающий продолжительную сохранность в течение 1 мес или более.

Недостатком является кратковременный нагрев до температуры плавления сахарной массы 145 °С.

Наилучшие леденцы получают при сплавлении

55–65% сахара с 35–45% кукурузной патоки. рН полученной карамельной массы находится в пределах от 5 до 6. Для снижения рН рекомендуется введение кальция карбоната или натрия гидрокарбоната. Средняя масса леденцов 1,5–4,5 г (см. рис. 31.2).



Рис. 31.2. Твердые лекарственные формы для рассасывания

В широкогорлой подставке смешивают сахар, патоку и воду. Накрывают часовым стеклом и нагревают смесь и кипятят в течение 2 мин (141 °С). Снимают часовое стекло и, не перемешивая, охлаждают до 129 °С. Быстро при интенсивном перемешивании добавляют предварительно измельченное лекарственное вещество, мятное масло и пищевой краситель. Интенсивно перемешивают и разливают в формы, предварительно смазанные растительным маслом. Возможна установка палочек-зубочисток в массив карамели. После застывания оборачивают леденцы в целлофан. Упаковывают в герметичные упаковки из полиэтилена или стекла.

Мягкие ЛФ для рассасывания (пастила) чаще всего получают сплавлением ПЭГ 1000–1450, масла какао или сахарно-камедевой основы. Мягкие леденцы легко получают, хорошо окрашиваются и ароматизируются. Преимуществом технологии является отсутствие высоких температур. В состав мягких леденцов часто добавляют камедь акации для придания глянца, а также Аэросил® — для того чтобы они обладали антиприлипающими свойствами.

Для придания сладкого вкуса применяют искусственные подсластители (аспартам).

Состав леденцов

- ЛС — 1 г
- Сахар, песок — 42 г
- Патока — 16 г
- Вода — 24 мл
- Мятное масло — 1,2 мл
- Краситель q.s.

В ступке смешивают камедь акации с водой, добавляют сахар, ЛС, раскатывают в пилюльный стержень, разрезают на заданное количество пилюль. Сушат на воздухе. Упаковывают в герметичную тару.



Рис. 31.3. Жевательные леденцы

Жевательные леденцы (рис. 31.3) являются наиболее популярной в педиатрии ЛФ. Чаще всего их получают на основе желатино-глицеринной формулы для суппозитория. Преимуществом данной ЛФ служат простота технология, отсутствие длительного нагрева, возможность окрашивания пищевыми красителями и введение ароматизаторов. Аналог формы — жевательные резинки с определенными ЛС.

В выпарительной чашке смешивают 1,2 г желатина с 2,3 мл воды, оставляют до набухания, растворяют при температуре 55–65 °С. Готовят сахаропаточный сироп, для чего в выпарной чашке смешивают 38 г сахара, 38 г патоки и 10 мл воды, уваривают до 90% (с.в.). Смешивают раствор желатина с сиропом; после охлаждения добавляют 3,8 г гидрогенизированного жира, смесь сахарной пудры 3,8 г с лекарственными веществами, красителями и ароматизаторами. Взбивают до получения требуемой консистенции, разливают полуостывшую массу в предварительно смазанные растительным маслом формы.

Упаковка. Упаковывают в герметичной банке в сухом месте.

Хранение в прохладном темном месте. Предупредительная надпись: «Беречь от детей».

Контрольные вопросы

1. В чем состоят особенности организма ребенка до 1 года, обуславливающие необходимость стерилизации ЛФ?

2. Как обеспечивается стерильность присыпок, растворов для внутреннего применения?
3. Каковы преимущества и недостатки леденцов по сравнению с другими ЛФ? Приведите сравнительную характеристику.
4. Сравните рациональность выписывания леденцов.
5. Какова цель получения ЛФ? Каковы основные виды лекарственных леденцов?
6. В чем преимущества и недостатки медицинских карандашей в сравнении с другими ЛФ?
7. К какому классу ЛФ относятся медицинские карандаши?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (JUNIORMED Altersgerechte magistrale Arzneimittel. www.juniormed.at) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

1. Порошок на 1 л раствора для промывания кишечника

Калий хлористый (<i>Kalium chloratum</i>)	0,4 г
Натрий хлорид (<i>Natrium chloratum</i>)	2,6 г
Дипионат натрия цитрата (<i>Natrium citricum</i>)	3,0 г
Макрогол 4000 (<i>Polyaethylenglycolum 4000</i>)	104,0 г

Применение: при запоре или для очищения толстой кишки перед обследованием и вмешательством (N).

Технология

1. Макрогол (ПЭГ 4000) следует измельчить.
2. В ступке измельчают соли.
3. По частям при тщательном перемешивании добавляют макрогол 4000.
4. Перед применением указанное в рецепте количество необходимо растворить в 1 л воды.

Срок годности: порошковая смесь — 1 год, готовый раствор — 24 ч в холодильнике.

Хранение: порошковая смесь комнатной температуры, сухая, в плотно закрытых емкостях, готовый раствор в холодильнике (2–8 °C).

Дозировка: дети — 25–40 мл/кг массы тела перорально готового раствора в час до тех пор, пока выделения не станут прозрачными. Готовый порошковый раствор для орошения кишечника можно пить по 125 мл 1–3 раза в день при хронических запорах.

- Следует соблюдать осторожность при сочетании с кислыми напитками, например, яблочным или лимонным соком и другими фруктовыми соками. Сахароза и глюкоза могут привести к нежелательному увеличению абсорбции.
- Этот раствор также можно использовать для очищения толстой кишки, в том числе перед эндоскопической операцией или как смывное средство после энтеральной интоксикации.

Источник: NRF 6.18. (Статус: 12/2018).

2. Смесь глюкозно-электролитных ORS 40/ORS 60/NewORSWHO — JUN 02.06 (11)

1 порошок содержит	ORS 40	ORS 60	Новый ОРС Всемирной организации здравоохранения
Натрия хлорид (<i>Natrium chloratum</i>)	0,85 г	1,75 г	2,6 г
Хлористый калий (<i>Kalium chloratum</i>)	1,5 г	1,5 г	1,5 г
Натрия цитрат (<i>Natrium citricum</i>)	2,5 г	2,9 г	2,9 г
Глюкоза* безводная (<i>Glucosum anhydricum</i>)	20,15 г	19,85 г	13,5 г

Применение: для приема внутрь соли и жидкости при диарее.

Технология

1. Натрия хлорид, калия хлорид и натрия цитрат тонко измельчают в ступке до отсутствия видимых частиц.
2. Добавляют безводную Глюкозу*, избегая сильного растирания и длительного перемешивания.
3. Перед употреблением указанное в рецепте количество необходимо растворить в 1 л кипяченой воды или свежеприготовленного чая.

Срок годности: порошковая смесь — 1 год, готовый раствор — 24 ч в холодильнике.

Хранение: порошковая смесь — при комнатной температуре в плотно закрытых емкостях, готовый раствор в холодильнике (2–8 °С).

Дозировка: этот готовый к употреблению раствор пьют в зависимости от степени обезвоживания в следующих количествах, распределяемых в течение дня (при необходимости охлажденных):

- детям до 1 года: 600–1000 мл;
- детям до 4 лет: 1–2 л;
- дети старшего возраста и взрослые: до 4 л.

Показания

- При потере массы 5% (т.е. 0,5 кг для ребенка массой 10 кг) в любом случае нужно обращаться к врачу!
- Для достижения оптимального эффекта раствор не следует разбавлять или делать более концентрированным.
- При диарее, вызванной заболеванием ротавирусом, сопровождаемой меньшими потерями натрия, рекомендуется ORS 40, при котором сохраняется взаимное увеличение абсорбции натрия и глюкозы.
- Раствор, рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения, применяется при холере.
- ORS = соли для пероральной регидратации; ORL = раствор для пероральной регидратации.
- Число в рецепте указывает количество натрия в ммоль, которое содержится после растворения в 1 л раствора.

Источник: NRF 6.5.

3. Соль для ингаляций — JUN 03.10 (III)

Карбонат натрия, сушеный (<i>Natrium carbonicum siccatum</i>)	49,8 г
Натрия хлорид (<i>Natrium chloratum</i>)	49,8 г
Мяты перечной масло (<i>Aetheroleum Menthae piperitae</i>)	0,4 г

Применение: сопутствующая терапия при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и дыхательного горла.

Технология

1. Смешивают натрия хлорид с безводным натрия карбонатом.
2. На готовую смесь капают мяты перечной масло и тщательно перемешивают.

Срок годности: 12 мес в стеклянных или пластиковых банках.

Хранение: при комнатной температуре, в сухом и плотно закрытом виде.

Дозировка:

- 1 чайная ложка с горкой на 1 л горячей воды;
- 3 раза в день каждые 15 мин на ингаляции.

Примечание. Соль не следует использовать младенцам и детям младше 30 мес (EMA).

Источник: NFA 04/0.

4. Слабительный чай (виды лаксантов)

Кора облепихи (<i>Cortex frangulae</i>)	45,0 г
Сенны листья (<i>Folium sennae</i>)	45,0 г
Ромашки цветки (<i>Flos Chamomillae vulgaris</i>)	3,0 г
Фенхель горький (<i>Fructus foeniculi amari</i>)	2,0 г
Магния сульфата гептагидрат (<i>Магний серный</i>)	5,0 г
Вода очищенная (<i>aqua purificata</i>)	5,0 г

Применение: слабительное средство.

Технология

1. 15 г листьев сенны сначала обрабатывают раствором калий-натрий-гидротартрата 6 г в теплой, очищенной воде, а через 1 ч с раствором винной кислоты в 2 г теплой, очищенной воды отделяют через двойной слой марли.
2. После сушки при 30–40 °С высушенные листья сенны смешивают с остальными ингредиентами.
3. Приготовление: чайную ложку сбора заливают кипящей водой и настаивают 10 мин.

Срок годности сбора: 1 год.

Хранение: сухое, при комнатной температуре.

Дозировка: для детей и подростков от 12 лет: 1 раз ежедневно в вечернее время.

Подсказки

- Не подходит для длительной терапии!
- Отпуск по рецепту.
- Противопоказания: кишечная непроходимость, болезнь Крона, язвенный колит, аппендицит, беременность, кормление грудью, дети до 12 лет.

Источник: ОАВ 2017; ESCOP.

5. Хлоргексидин биглюконат, раствор для полоскания — JUN 03.02 (V)

Раствор диглюконата хлоргексидина 200 г/л (<i>Solutio Chlorhexidini gluconici</i>)	1,06 г
Спирт перечной мяты (<i>Spiritus Menthae piperitae</i>)	0,50 г
Сорбит* (<i>Sorbitolum</i>)	30,0 г
Вода очищенная (<i>aqua purificata</i>)	Ad 100,0 г

Применение: при воспалении десен и слизистой оболочки полости рта.

Технология

1. Растворите Сорбит* в очищенной воде.
2. Затем добавьте раствор диглюконата хлоргексидина и спирт перечной мяты и хорошо перемешайте.

Срок годности: 6 мес, в бутылках из янтарного стекла.

Хранение: при комнатной температуре в плотно закрытой упаковке.

Дозировка: 10 мл раствора разбавляют водой и используют для полоскания горла или в неразбавленном виде для чистки зубов.

Предупредительные надписи

- Подходит для полоскания горла детьми возрастом от 4 до 6 лет, как только они смогут выплюнуть. Может использоваться даже в качестве замены чистки зубов (краткосрочной) для лежащих детей.
- Активный ингредиент доступен только в виде концентрата 20% (вес/объем). Раствор можно дозировать по массе с учетом плотности.

6. Масло для ингаляций — 14 JUN (III)

Мята перечная масло (<i>Aetheroleum Menthae piperitae</i>)	1,0 г
Масло горной сосны (<i>Aetheroleum Pini pumilionis</i>)	9,5 г
Эвкалиптовое масло (<i>Aetheroleum Eucalypti</i>)	9,5 г

Применение: для сопутствующего лечения респираторных заболеваний, связанных с накоплением и скоплением секрета.

Технология: эфирные масла смешивают, чтобы получить слегка желтоватую прозрачную жидкость.

Срок годности: 12 мес, розлив в бутылки из желтого стекла с капельницей.

Хранение: при комнатной температуре в плотно закрытой упаковке.

Дозировка

- Распыляйте по 1 мл 1–3 раза в день в сухом ингаляторе и вдыхайте.
- Для паровых ингаляций вдыхайте 40 капель на 1 л горячей воды 1–3 раза в день в течение 15 мин.

Противопоказания

- Не использовать для детей младше 30 мес.
- Не применять для людей, страдающих аллергией.

Источник: NFA 04/05.

7. Смягчающие ушные капли с салициловой кислотой — 16.03.2016 (IV)

Салициловая кислота (<i>Acidum salicylicum</i>)	1,0 г
Глицерин* 85% (<i>glycerol 85%</i>)	49,5 г
Этанол 70% (об./об.) (<i>Aethanolum dilutum</i>)	49,5 г

Использование: при закупорке слухового прохода.

Приготовление: салициловую кислоту растворяют в 70% этаноле и раствор смешивают с 85% Глицерином*.

Срок годности: 4 нед, розлив в бутылки из желтого стекла с пипеткой.

Хранение: при комнатной температуре в плотно закрытой упаковке.

Дозировка: закапывать в ушной канал 2–3 раза в день.

Источник: NRF-Rezepturhinweis "Salicylsäure" (Stand: 14.01.2019); bzw. Breuninger, H., Medikamentöse Therapie der Hals-Nasen-Ohren Krankheiten, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1983, S. 4–5.

8. Эналаприл малеат 1 мг/мл, пероральная суспензия 20 мл — 05.02.2016 (IV)

Эналаприл малеат (<i>Enalaprilum Maleatum</i>)	0,02 г
SyrSpend® SF PH 4 (<i>SyrSpend® SF PH 4</i>)	Ad 20,0 мл

Применение: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность.

Технология

1. Если используются таблетки, их следует растереть.
2. Разотрите порошок небольшим количеством сиропа SyrSpend® и перемешайте до образования пасты.
3. Разбавьте SyrSpend® до получения жидкой суспензии.
4. Расфасуйте дозы в одноразовые шприцы без игл.

Срок годности: 90 сут, в бутылках из желтого стекла.

Хранение: при комнатной температуре или в холодильнике (2–8 °C).

Дозировка [В]:

- новорожденные: начальная 10 мкг/кг 1 раз в день, при необходимости до 500 мкг/кг в день (в 1–3 дозах);
- детям от 1 мес до 11 лет: начальная 100 мкг/кг 1 раз в день, может увеличиваться на 1 мг/кг в день (в 1–2 разделенных дозах);
- дети 12–17 лет (менее 50 кг массы тела): начальная 2,5 мг ежедневно, не более 10–20 мг в день (в 1–2 ввода РД);
- дети 12–17 лет (около 50 кг массы тела): первоначально 2,5 мг в день (в 1–2 РД); максимальная СД 40 мг.

Предупредительные надписи

- Перед каждым применением суспензию необходимо встряхивать!
- В клиниках иногда назначают однократную «тестовую дозу» 0,01 мг, чтобы проверить ее влияние на артериальное давление.

Источник: URS, Ausgabe März/April 2016.

9. Декстрометорфана гидробромид'', раствор 2 мг/мл — JUN 06.02 (V)

Декстрометорфана гидробромид'' (<i>Dextromethorphanum Hydrobromicum</i>)	0,2 г
Сорбат калия (<i>Kalium sorbicum</i>)	0,1 г
Малиновый сироп (<i>Syrupus Rubi Idaei</i>)	30,0 г
Вода очищенная (<i>aqua purificata</i>)	До 100 мл (!)

Применение: сухой кашель.

Технология

1. Гидробромид декстрометорфана¹ растворяют в одной части очищенной воды, сорбат калия — в другой части очищенной воды.
2. Соединяют два раствора с малиновым сиропом в качестве ароматизатора и корректора вкуса.
3. Доводят объем очищенной водой.

Срок годности: 6 мес. в бутылках из янтарного стекла.

Хранение: при комнатной температуре.

Дозировка:

- дети 4–6 лет: 2,5–5 мг каждые 4 ч или 7,5 мг каждые 6–8 ч; максимальная СД 30 мг;
- дети 6–12 лет: 5–10 мг каждые 4 ч или 15 мг каждые 6–8 ч; максимальная СД 60 мг.

Примечание. Этот препарат содержит сахар и парабены!

10. Суппозитории с преднизолоном 30 мг/100 мг — 06.04.2016 (V)

На суппозиторий	30 мг	100 мг
Преднизолон (<i>Prednisoloni</i>)	0,03 г	0,10 г
Твердый жир (<i>Adeps neutralis</i>)	qs	qs

Коэффициент вытеснения преднизолона в твердый жир = 0,70 (согласно NRF).

Применение: лекарства неотложной помощи.

Технология

1. Твердый жир в избытке растапливают на водяной бане.
2. Активный ингредиент тонко измельчают в ступке и растирают растопленной основой.
3. Однородная смесь при перемешивании разливается по формам.

Срок годности: 1 год.

Хранение: в холодильнике (2–8 °C).

Дозировка: согласно литературным данным в случае приступа криза рекомендуется доза преднизолона 100 мг, поскольку при однократном приеме не следует ожидать побочных эффектов.

Источник: информация о рецепте NRF «Преднизолон» (по состоянию на 13.12.2018).

11. Глицериновые свечи ОАВ — JUN 02.02 (II)

Карбонат натрия (<i>Natrium carbonicum</i>)	2,0 г
Стеариновая кислота (<i>acidum stearicum</i>)	3,5 г
Глицерин* 85% (Глицерин 85%)	50,0 г

Применение: слабительное.

Технология

1. В выпарительной чашке растворяют смесь стеариновой кислоты с Глицерином* 85% при перемешивании, добавляют карбонат натрия, перемешивают, пока не прекратится выделение CO_2 и пока она не станет полностью прозрачной; избегайте чрезмерного нагрева!
2. Полуостывшую смесь разливают в формы массой около 1 или 2 г. Каждый суппозиторий должен быть завернут в фольгу для защиты от влажности.

Срок годности: 1 год.

Хранение: при комнатной температуре, в защищенном от влаги месте.

Дозировка:

- детям до 6 лет: суппозитории по 1 г;
- детям от 6 лет: суппозитории по 2 г;
- при необходимости ввольте 1 суппозиторий 1–2 раза в день, примерно за 20–30 мин до предполагаемого опорожнения (N, S);
- суппозиторий должен оставаться в месте введения в течение 15 мин.

Не рекомендуется длительное использование в качестве слабительного.

Источник: ОАВ 2017.

12. Суппозитории Лидокаина гидрохлорида* с маслом ромашки, 20 мг — 02.04.2019 (V)

Состав на один суппозиторий	
Лидокаина гидрохлорид* (<i>Lidocainum hydrochloricum</i>)	0,02 г
Масло ромашки эфирное (<i>Aetheroleum Chamomillae vulgaris</i>)	0,02 г
Твердый жир (<i>Adeps neutralis</i>)	Ad 1,0 г

Применение: при болезненных трещинах заднего прохода, обладает легким противовоспалительным и спазмолитическим действием (Ху).

Технология

1. Твердый жир (масло какао) расплавляют в выпарительной чашке на водяной бане.
2. Активный ингредиент мелко измельчают в ступке и тщательно перемешивают с расплавленной основой.
3. Эфирное масло добавляется в последнюю очередь.
4. Однородная смесь при перемешивании разливается по формам.

Срок годности: 1 год с даты изготовления.

Хранение: в прохладном месте (8–15 °С), в плотно закрытой таре.

Дозировка: максимально 2 раза в день.

Предупредительные надписи

- Не рекомендуется длительное использование.
- 20 мг масла ромашки соответствует примерно 1 капле.

Тесты к главе 31

Выберите правильные ответы.

1. При _____ пути введения биодоступность лекарственных препаратов у детей выше, чем у взрослых:
 - a) трансдермальном;
 - b) ректальном;
 - c) пероральном;
 - d) ингаляционном.
2. Как правило, у новорожденных связывание с белками крови:
 - a) ослаблено;
 - b) усилено;
 - c) одинаково;
 - d) постоянно.
3. Поправка на каждый год жизни ребенка составляет примерно:
 - a) 1/20 дозы взрослого человека;
 - b) 1/10 дозы взрослого человека;
 - c) 1/5 дозы взрослого человека;
 - d) равно дозе взрослого человека.
4. При изготовлении детских ЛФ следует обращать особое внимание на:
 - a) цвет;
 - b) стабильность;
 - c) запах;
 - d) вкус.
5. ЛС для детей в возрасте до 1 года готовят:
 - a) в асептических условиях;
 - b) в обычных условиях;
 - c) в стерильных условиях;
 - d) с соблюдением правил.
6. Разрешен максимальный объем раствора ЛС для детей в возрасте до 1 года:
 - a) 50 мл;
 - b) 100 мл;
 - c) 200 мл;
 - d) 400 мл.

7. Растворы во флаконах стерилизуют в паровых стерилизаторах при температуре °С:
 - а) 100;
 - б) 120;
 - в) 160;
 - г) 180.
8. В асептических условиях не готовят:
 - а) ЛФ для детей старше 1 года;
 - б) растворы для инфузий;
 - в) ЛФ для детей до 1 года;
 - г) ЛФ с антибиотиками.
9. Все ЛФ, предназначенные для лечения новорожденных детей и детей до 1 года, подвергаются:
 - а) полному химическому контролю в обязательном порядке;
 - б) полному химическому контролю выборочно;
 - в) качественному анализу;
 - г) количественному анализу.
10. При изготовлении детских суппозиторий методом выливания в формы в аптеках рекомендована основа:
 - а) славы ПЭГ;
 - б) твердый жир типа А;
 - в) ланолевая;
 - г) глицериновая.
11. Информация о прописях порошков для новорожденных и детей до 1 года, которые могут быть изготовлены в аптеке в качестве внутриаптечной заготовки, представлена в приказе №:
 - а) 214;
 - б) 1175н;
 - в) 305;
 - г) 751н.
12. Все лекарственные препараты, а особенно препараты для детей, надо хранить:
 - а) в прохладном месте;
 - б) в защищенном от света месте;
 - в) в недоступных для детей местах;
 - г) при температуре от 8 до 15 °С.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
а	а	а	б	а	с	б	а	а	б	а	с

Глава 32

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С АНТИБИОТИКАМИ

Антибиотики — это все ЛС, подавляющие жизнедеятельность возбудителей инфекционных заболеваний, таких как грибы, бактерии и простейшие. Микроорганизмы синтезируют антибиотики для борьбы против других микробов. Способность некоторых микроорганизмов подавлять в окружающей их среде рост и размножение других микробов открыл Л. Пастер, который назвал это явление антибиозом. На возможность практического использования антибиоза впервые указал И.И. Мечников.

Систематическим изучением явлений антибиоза занимался английский фармаколог А. Флеминг. В 1928 г. он случайно обнаружил, что в культуре золотистого стафилококка, загрязненной зеленой плесенью *Penicillium notatum*, вокруг колоний грибов не происходит роста стафилококков. А. Флеминг доказал, что это явление зависит от выделения плесневыми грибами в окружающую среду какого-то вещества, которое он назвал пенициллином.

В практическом направлении работы по изучению антибиотиков широко развернулись в годы Второй мировой войны, когда возникла острая необходимость в мощных противомикробных средствах для лечения и быстрого возвращения в строй огромного количества раненых. В эти годы были изучены методы очистки пенициллина и разработаны способы его промышленного производства. В результате проведенных исследовательских работ было выяснено, что микроорганизмы, производящие антибиотики, широко распространены в природе: продуценты антибиотиков были выявлены не только среди плесневых грибов, но и среди очень многих лучистых грибов (*Streptomyces*), обитающих в почве, а также среди некоторых бактерий.

Антибиотики занимают особое место в современной медицине. Они являются объектом изучения различных биологических и химических дисциплин. За последние 35 лет открыто около ста антибиотиков с различным спектром действия, однако в клинике применяется ограни-

ченное число препаратов. Это объясняется главным образом тем, что большинство антибиотиков не удовлетворяют требованиям практической медицины.

32.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИКОВ

Медицина предъявляет следующие основные требования к антибиотикам:

- высокая избирательность антимикробного эффекта в дозах, не токсичных для организма;
- отсутствие или медленное развитие резистентности возбудителей к препарату в процессе его применения;
- сохранение антимикробного эффекта в жидкостях организма и тканях, отсутствие или низкий уровень инактивации белками сыворотки крови, тканевыми энзимами;
- хорошее всасывание, распределение и выведение препарата, обеспечивающие терапевтические концентрации в крови, тканях и жидкостях организма, которые должны быстро достигаться и поддерживаться в течение длительного периода; при этом особое значение имеет создание высоких концентраций в моче, желчи, кале, очагах поражения;
- удобная ЛФ для различных возрастных групп и локализации процесса, обеспечивающая максимальный эффект и стабильность в обычных условиях хранения.

Характер действия антибиотиков может быть бактерицидным, под которым понимается полное разрушение клетки инфекционного агента, и бактериостатическим, т.е. прекращением деления его клеток.

Каждый антибиотик может подавлять ряд метаболических реакций в зависимости от его концентрации в среде, причем с увеличением концентрации антибиотика затрагивается все большее число метаболических процессов микробной клетки. Блокирование одной из реакций может привести вторично к подавлению других процессов обмена, что обуславливает множественность точек приложения антимикробного действия препаратов. На этой основе может быть построена классификация антибиотиков как специфических ингибиторов некоторых биохимических процессов, происходящих в микроорганизмах и опухолевых клетках.

32.2. КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ

По механизму воздействия на микробную клетку антибиотики подразделяют на шесть отдельных классов.

1. Специфические ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизмов. Бета-лактамы антибиотики — пенициллины и цефалоспорины. Антибиотики группы ванкомицина.
2. Антибиотики, нарушающие молекулярную организацию и функции клеточных мембран. Полимиксины. Полиены.
3. Антибиотики, подавляющие синтез белка на уровне рибосом. Хлорамфеникол. Макролиды (эритромицин, олеандомицин). Линкомицин. Фузидовая кислота (Фузидин-натрия[®]). Тетрациклины.
4. Ингибиторы синтеза РНК на уровне РНК-полимеразы. Рифамицины.
5. Ингибиторы синтеза РНК на уровне ДНК-матрицы. Актиномицины. Антибиотики группы ауреоловой кислоты.
6. Ингибиторы синтеза ДНК на уровне ДНК-матрицы. Митоминин. Антрациклины. Блеомцины.

32.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ АНТИБИОТИКОВ

В медицине применяются два класса препаратов — энтерального и парентерального способа применения.

Достоинства парентеральных форм антибиотиков:

- возможность создания депо препарата (под кожу);
- 100% биодоступность (вводится внутривенно);
- быстрое создание максимальной концентрации в крови;
- отсутствие существенного воздействия на микрофлору желудочно-кишечного тракта.

Недостатки парентеральных форм антибиотиков:

- болезненное введение;
- техническая сложность применения.

Недостатки энтеральных форм антибиотиков:

- зависимость от моторики желудочно-кишечного тракта;
- проблема точности дозирования;
- отрицательное воздействие на микрофлору желудочно-кишечного тракта.

Существует несколько энтеральных ЛФ антибиотиков: таблетки, сиропы, растворы, свечи, капли, аэрозоли, мази и линименты. Данные ЛФ имеют достоинства и недостатки (табл. 32.1).

Таблица 32.1. Достоинства и недостатки различных лекарственных форм с антибиотиками

ЛФ	Достоинства и недостатки
Таблетки	Недостатки 1. Зависимость от моторики желудочно-кишечного тракта. 2. Проблема точности дозировки
	Достоинства 1. Безболезненно. 2. Не требуется усилий при применении (технически несложно)
Сиропы	Недостатки 1. Зависимость от моторики желудочно-кишечного тракта. 2. Проблема точности дозировки
	Достоинства 1. Удобны в применении в детской практике
Растворы	Недостатки 1. Болезненно. 2. Техническая сложность введения
	Достоинства 1. Можно создать депо аппарата (под кожу). 2. 100% биодоступность (вводится внутривенно). 3. Быстрое создание максимальной концентрации в крови
Свечи и капли	Недостатки 1. Применяются для местного лечения
	Достоинства 1. Можно избежать системного воздействия на организм
Аэрозоли	Недостатки 1. Не все антибиотики можно превратить в аэрозоль
	Достоинства 1. Быстрое всасывание
Мази, линименты	Недостатки 1. Применяются для местного лечения
	Достоинства 1. Можно избежать системного воздействия на организм

Согласно международной номенклатуре лекарственных веществ при характеристике каждого антибиотика вначале указывается его генерическое (непатентованное) название, входящее в национальные и международные фармакопеи, затем приводятся торговые (патентованные) названия, каждое из которых присвоено препарату изготовившей его фармацевтической фирмой.

32.4. ОТДЕЛЬНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ АНТИБИОТИКОВ. ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

• Пенициллины

К этой группе относятся антибиотические вещества природного происхождения, имеющие гетероциклическую структуру, а также их биологически активные аналоги, полученные синтетическим или биосинтетическим путем либо в результате химических превращений природных пенициллинов, ампициллин и цефалоспорины.

Общие свойства:

- бактерицидное действие;
- низкая токсичность;
- хорошее распределение в организме, выведение через почки;
- широкий диапазон дозировок;
- перекрестная аллергия между пенициллинами и частично цефалоспорины.

Антимикробное действие. Спектр активности пенициллинов достаточно широк. Они активны против стрептококков, стафилококков, гонококков, пневмококков, возбудителей дифтерии, спирохет.

Особенностью растворов пенициллина является недостаточная стабильность — не более 1 сут. Для увеличения срока годности отпускают отдельно бензилпенициллин во флаконах для приготовления растворов по 125, 250, 500 тыс., 1 и 1,5 млн ЕД и стерильную воду. Растворение ведут непосредственно перед применением.

Вторая особенность — возможность смертельных аллергических реакций пациентов с особой чувствительностью к пенициллинам. Поэтому ЛФ пенициллинов готовят в изолированных условиях, используя посуду, весы, ступки, предназначенные только для антибиотиков пенициллиновой природы.

Чаще всего раствор пенициллина используется для приготовления глазных капель. В фармации применяется мазь пенициллина на основе 40% ланолина безводного и 60% вазелина.

Ампициллин. Особенность приготовления препаратов данного антибиотика — необходимость пересчета навески с учетом безводного вещества. Промышленность выпускает ампициллин в виде тригидрата. Вторая особенность — неустойчивость водного раствора. Поэтому срок их годности ограничен.

- Эритромицин и азитромицин

Эритромицин и азитромицин относятся к группе макролидов.

Общие свойства:

- бактериостатическое действие;
- сравнительно низкая токсичность;
- преимущественная активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки);
- высокая активность против небактериальных возбудителей (микоплазмы, хламидии, спирохеты).

Азитромицин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, ряда грамположительных бактерий, бруцелл, риккетсий и некоторых простейших и грибов. Слабо или совсем не действует на большинство грамотрицательных бактерий, вирусов.

Недостаток эритромицина — быстрота появления резистентных форм микроорганизмов. Азитромицин более эффективный антибиотик. При сочетанном применении азитромицина с другими антибиотиками и сульфаниламидами наблюдается усиление действия.

Особенность технологии изготовления ЛФ макролидов

Эритромицин практически нерастворим в воде, поэтому в виде растворов не применяется.

Вторым недостатком эритромицина является 90% инактивация в кислой среде желудочного сока, поэтому порошки для внутреннего применения неэффективны. Наиболее часто в фармации изготавливают:

- свечи по 0,06 и 0,125 г;
- мазь 10 тыс. ЕД/г;
- флаконы по 0,05; 0,1 и 0,2 г в виде порошка.

Азитромицин наиболее эффективен в форме порошка в капсулах.

- Ламизил*

Тербинафин (Ламизил*) — противогрибковый препарат для приема внутрь и местного применения. Представляет собой алиламин с широким спектром противогрибкового действия. В низких концентрациях тербинафин оказывает фунгицидное действие в отношении дерматофитов, плесневых грибов и некоторых диморфных грибов.

Препарат специфически подавляет ранний этап биосинтеза стероидов в клетке гриба. Тербинафин действует за счет подавления скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Это приводит к дефициту эргостерина и внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки гриба.

Особенности изготовления ЛФ Ламизила*. В фармации применяют концентрированные растворы тербинафина (Ламизил*) в сочетании с трансдермальными пермиаторами: диметилсульфоксидом, мочевиной.

Мази и порошки менее эффективны.

Тетрациклины

Группа тетрациклинов объединяет несколько близких по химическому строению и биологическим свойствам антибиотиков. Они характеризуются общим спектром и механизмом антимикробного действия, полной перекрестной устойчивостью, близкими фармакологическими характеристиками.

Общие свойства:

- бактериостатическое действие;
- широкий спектр активности.

Недостатком тетрациклинов является перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем препаратам этой группы. Высокая частота нежелательных реакций существенно ограничивает применение в медицине. В настоящее время тетрациклины применяются в ветеринарии.

Тетрациклины активны в отношении стрептококков, пневмококков, возбудителей сибирской язвы, гонококков, бруцелл. Тетрациклины не активны в отношении спирохет, риккетсий, хламидий, микоплазмы, простейших.

Механизм действия

В основе антибактериального действия тетрациклинов лежит подавление белкового синтеза. Торможение тетрациклинами синтеза белка обнаружено в опытах с мечеными аминокислотами. Оказалось, что антибиотики этой группы в бактериостатических концентрациях тормозят включение меченых аминокислот в белки. Тетрациклины связываются с 30S-субъединицами бактериальной рибосомы, а местом непосредственного приложения их антибактериального эффекта является подавление энзимов, катализирующих связывание тРНК с рибосомальными акцепторами.

При парентеральном применении тетрациклинов отмечаются следующие преимущества:

- лучшее всасывание и уменьшение потерь, неизбежных в результате неполного всасывания этих антибиотиков при приеме внутрь;
- быстрое достижение высоких концентраций в крови.

Форма выпуска. В настоящее время в медицинской практике применяются два природных тетрациклина — тетрациклин и окситетрациклин; Хлортетрациклин¹ как более токсичный антибиотик из медицинской номенклатуры исключен.

Особенности изготовления препаратов тетрациклинов

Экстемпорально готовят порошки окситетрациклина по 0,1 г и мазь 1%, 3%. Большое количество препаратов изготавливают для ветеринарии.

- **Нистатин**

Относится к группе противогрибковых антибиотиков.

Нистатин оказывает фунгистатическое, а при высоких концентрациях фунгицидное действие, подавляя рост многочисленных патогенных и сапрофитных грибов. Наибольший интерес представляет высокая активность нистатина в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Нистатин замедляет их рост. Активность нистатина уменьшается в присутствии ионов магния, кальция, жирных кислот, Глюкозы*, мальтозы, лактозы и других соединений веществ. Устойчивость к нистатину *in vitro* развивается медленно. Повышение устойчивости *Candida* в процессе лечения не выявляется.

Механизм действия антибиотика выяснен недостаточно. Имеются данные о том, что действие нистатина, как и других полиеновых антибиотиков, на грибы и некоторые простейшие связано с повреждением цитоплазматической мембраны и нарушением ее проницаемости, результатом чего является быстрая потеря клеткой низкомолекулярных водорастворимых веществ цитоплазмы.

Особенность нистатина — его неустойчивость в кислой среде желудочного сока. Поэтому в виде порошков нистатин не применяется.

Экстемпорально готовят мазь — с содержанием 100 тыс. ЕД нистатина в 1 г мазевой основы и суппозитории по 250 и 500 тыс. ЕД.

- **Левомецетин***

Хлорамфеникол (Левомецетин*) обладает широким антимикробным спектром. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микробов, риккетсий, спирохет, хламидий.

Антибактериальный эффект Левомецетина* удастся повысить при сочетании с другими антибиотиками. При комбинации Левомецетина* с тетрациклином или эритромицином в большинстве случаев наблюдается суммация.

Левомецетин* характеризуется высокой избирательностью действия в отношении происходящих в клетке биохимических процессов. В концентрациях, соответствующих бактериостатическим, он подавляет белковый синтез в клетках, чувствительных к нему микроорганизмов. Синтез белка Левомецетином* подавляется как в размножающихся клетках, так и в стационарной культуре.

Антибиотик нарушает белковый синтез на стадии аминокислот от тРНК на рибосомы.

Особенности изготовления препаратов Левомецетина*. Левомецетин* стабилен при хранении. Недостатком является сильный горький вкус. Экстемпорально готовят порошки по 0,1; 0,25 и 0,5 г препарата.

Капсулы — по 0,1 и 0,25 г. Свечи — по 0,1; 0,25 и 0,5 г. Мазь — 1%. В офтальмологии применяют капли на основе Левомицетина^а.

• **Стрептомицины**

Стрептомицины — это группа антибиотиков, образуемых актиномицетами видов *Streptomyces griseus*, *Sb. bikiniensis*, *Str. olivaceus*.

Стрептомицин — антибиотик с широким антибактериальным спектром действия. Стрептомицин активен в отношении не только размножающихся микробов, но и находящихся в стадии покоя. Условия для проявления антимикробного эффекта стрептомицина — активный метаболизм в бактериальной клетке. Он активно подавляет рост микробов в аэробных условиях.

Стрептомицин — антибиотик с бактерицидным типом антимикробного действия. Он подавляет размножение лишь внеклеточно расположенных возбудителей и малоактивен в отношении находящихся внутри клетки. Недостатком стрептомицина является высокая токсичность.

Стрептомицин как органическое основание образует с кислотами ряд солей, хорошо растворимых в воде. Наиболее широкое применение в медицинской практике получил Стрептомицина сульфат^а.

Особенности изготовления препаратов стрептомицина. В аптеках готовят глазные капли, содержащие Стрептомицина сульфат^а в изотоническом растворе натрия хлорида в концентрации 10–100 тыс. ЕД/мл. Применяют суспензию Стрептомицина сульфата^а, которую готовят с применением рыбьего жира или Масла касторового^а.

Изготавливают флаконы по 0,25; 0,5 и 1,0 г Стрептомицина сульфата^а для приготовления глазных капель.

32.5. ПРАВИЛА И ПРИМЕРЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С АНТИБИОТИКАМИ

Правило 1

Сложные прописи, содержащие антибиотики, требуют обязательной экспертизы совместимости, в том числе и со вспомогательными веществами.

Активность антибиотиков определяется единицами действия (ЕД), равными количеству вещества, вызывающему определенное угнетение роста микробов.

Пересчет единиц действия в массу представлен в табл. 32.2.

Таблица 32.2. Масса антибиотика, соответствующая 10 тыс. ЕД

Наименование	Масса, г
Ампициллин	0,58
Бензилпенициллина калиевая соль ^{а,в}	0,65
Канамидин	1,23
Мономицин	1,0
Неомидина сульфат ^а	1,564
Стрептомицина сульфат ^а	1,25
Хлортетрациклин ^а	1,0
Эритромицин	1,11

Правило 2

Из-за быстрой инактивации антибиотиков, введенных в мазь в виде водного раствора, их растирают со стерильным Маслом вазелиновым^а или стерильной основой, т.е. вводят по типу суспензий.

А. Приготовление мазей с антибиотиками*Пример 1*

- Rp.: Benzylpenicillini-natrii 100 000 ЕД
- Vaselini anhydrici 4,0
- M. ut f. ung.
- D.S. Закладывать за нижнее веко 4 раза в день.

В асептических условиях в стерильную ступку помещают 0,06 г Бензилпенициллина натриевой соли^а, растирают и смешивают с несколькими каплями стерильного Масла вазелинового^а, вазелином и безводным ланолином, добавляя их частями. Мазь переносят в стерильную банку с навинчиваемой крышкой. Оформляют этикеткой «Глазная мазь».

Б. Приготовление порошков с антибиотиками**Правило 3**

Порошки с антибиотиками готовят по правилам технологии изготовления сложных порошков, соблюдая условия асептики.

Пример 2

- Rp.: Laevomycetini 0,25
- Erythromycini 0,2
- Norsulphasoli
- Streptocidini 2,5
- Dimedroli 0,05
- Ephedrini hydrochloridi 0,05
- M.D.S. Вдывать в нос 3 раза в день.

В асептических условиях в стерильной ступке тщательно измельчают 2,5 г сульфата натрия, перемешивают, отсыпают на капсулу, 2,5 г Стрептоцида[®] затирают с 13 каплями спирта, добавляют в ступку 0,05 г Эфедрина гидрохлорида[®] и 0,05 г Димедрола[®], затем 0,2 г эритромицина, 0,25 г Левомицетина[®] и 2,5 г сульфата натрия с капсулы, измельчают, тщательно перемешивая. Просеивают через сито капроновое № 41. Приготовленный порошок помещают в стерильную широкогорлую банку с навинчиваемой крышкой. Оформляют этикеткой «Наружное» и предупредительной надписью «Хранить в прохладном месте».

В. Приготовление суппозитория с антибиотиками

Правило 4

Суппозитории с антибиотиками (эритромицином, стрептомицином, Левомицетином[®], оксациллином (Оксациллина натриевой соли[®]) и др.) готовят в асептических условиях по правилам технологии изготовления суппозиториев.

Пример 3

- R_p: Oxacyllini-natrii 0,1
- But. Cacao 1,5
- M. ut f. supp.
- D.i.d. № 20
- S.: По 1 свече 3 раза в день.

В асептических условиях в стерильной ступке растирают 2,0 г Оксациллина натриевой соли[®], добавляют частями 30,0 г предварительно простерилизованного масла какао, смесь уминают до получения однородной массы. При недостаточной пластичности массы добавляют небольшое количество стерильного безводного ланолина. Готовят 20 суппозиториев и отпускают их в стерильной широкогорлой банке с навинчиваемой крышкой. Оформляют этикеткой «Наружное» и предупредительной надписью «Хранить в прохладном месте».

Изготовление растворов антибиотиков

Производственная аптека университета Миннесоты (США) часто готовит ирригационный раствор для обработки ран по прописи доктора Дэвида Найтона следующего состава: 0,1% гентамицина, 0,1% клиндамицина и 0,05% полимиксина В в стерильной воде. Раствор может быть изготовлен на основе официнальных форм индивидуальных веществ, в том числе из нестерильных порошков субстанций с последующей стерилизующей фильтрацией. Это позволяет лечебному учреждению экономить значительные средства.

Пример расчета

Особенностью антибиотиков является обозначение их концентрации в единицах активности. Для проведения расчетов необходимо из-

учить справочные данные о том, какой массе вещества соответствует единица активности. На основании этого провести расчет навески, необходимой для изготовления раствора. Например, если вы имеете порошок, содержащий 750 мкг/мг, это равно 0,75 мг/мг. Если необходимо приготовить 2,5% раствор (25 мг/мл), следует взять 33 мг/мл порошка $(25:0,75) \text{ мг/мг} = 33,3 \text{ мг/мл}$.

Чтобы приготовить указанный выше ирригационный раствор, готовят три отдельных концентрированных раствора из нестерильного апиногенного порошка: 10% гентамицина, 10% клиндамицина и 5% полимиксина В. 5 мл каждого из этих растворов отдельно добавляют через стерилизующий фильтр во флакон, содержащий 500 мл стерильной воды. Оформляют этикетку:

- Клиндамицин—Гентамицин—Полимиксин В
- Раствор для ирригации
- Состав:
 - Клиндамицин 0,1%
 - Гентамицин 0,1%
 - Полимиксин В 0,05%
 - Воды очищенной до 500 мл
- Стерильно.
- Хранить в прохладном темном месте.
- Только для наружного применения.
- Серия №...
- Срок годности 3 мес.

32.6. УПАКОВКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АНТИБИОТИКОВ

ЛФ упаковывают в предварительно простерилизованные упаковочные материалы или тару, обеспечивающую стабильность при хранении.

32.7. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С АНТИБИОТИКАМИ

Качество приготовленных глазных капель, суппозиториев, порошков, мазей оценивают так же, как и других ЛФ, т.е. проверяют документацию (рецепт, паспорт), оформление, упаковку, физические свойства [цвет, запах, отсутствие механических включений, однородность (су-

спензионных мазей), отклонения в объеме (растворы) или массе (мази, суппозитории, порошки)], проводят качественный и количественный анализ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изготовление ЛФ на основе антибиотиков является наилучшей фармацевтической практикой. Пациенты получают стабильное при хранении, удобное для применения и эффективное ЛС. При этом исключается возможность изготовления препаратов с ограниченным сроком годности (24 ч).

Расширению номенклатуры изготавливаемых препаратов способствует применение в качестве основы готовых кремов промышленного производства, что особенно важно для органолептических свойств.

ЛФ с антибиотиками должны изготавливаться в асептических условиях с использованием стерильных вспомогательных веществ, иначе падает активность антибиотиков («расходуется» на микроорганизмы, содержащиеся во вспомогательных веществах, на материале упаковки и пр.). Если смешать антибиотик с кремом косметическим, то активность его (по данным микробиологического контроля) резко снижается во времени. Поэтому мази с антибиотиками вообще делают не просто на стерильной, а даже на безводной стерильной основе.

Контрольные вопросы

1. Что представляют собой антибиотики?
2. Каковы основные фармакологические и физико-химические свойства антибиотиков?
3. Чем объясняются асептические условия изготовления ЛФ с антибиотиками?
4. Какие ЛФ с антибиотиками изготавливают в аптечных условиях?
5. В чем особенности изготовления порошков, в состав которых входят антибиотики?
6. Какие особенности изготовления мазей с антибиотиками?

Ситуационные задачи

За рубежом фармацевты часто изготавливают препараты, состав и технология (Лоид В.А., Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 598 с.) которых представлены ниже.

1. Подготовьте диалог с врачом о преимуществах, показаниях выписывания им перечисленных рецептов.
2. Оцените правильность технологического процесса с учетом правил изготовления, изложенных в настоящей главе. Заполните ППК.

Раствор Гентамицина сульфата* 0,1%

- Gentamicini sulfatis 0,1
- Glycerini q.s. 100 ml

Навеску Гентамицина сульфата* в пересчете на чистое вещество растирают с Глицерином*. Срок годности до 6 мес.

Раствор клотримазола и Гентамицина сульфата*

- Clotrimazoli 1,0
- Gentamicini sulfatis 0,3
- Polyethylene glycoli-300 q.s. 100 ml

Добавляют клотримазол и Гентамицина сульфат* к необходимому количеству ПЭГ-300. Разрешается слабый нагрев для растворения. Срок годности до 6 мес.

Раствор метронидазола 0,05% и Неомицина сульфата* 1% для промывания

- Metronidazoli 0,5
- Neomycini sulfatis 1,0
- Methylparabeni 0,025
- Sterile water for irrigation q.s. 100 ml

Растворяют метронидазол, Неомицина сульфат* и метилпарабен в 90 мл стерильной воды. Доводят pH при необходимости до 4,5–7 или серной кислотой, или щелочью. Добавляют достаточное количество стерильной воды до объема и хорошо перемешивают. Стерилизуют фильтрованием в стерильный флакон.

Раствор эритромицина для лечения акне

Наиболее часто изготавливают в концентрации, равной 2%.

1. Рассчитывают количество порошка эритромицина и растворителя.
2. Взвешивают расчетное количество порошка эритромицина непосредственно во флакон для отпуска, добавляют *Vehicle-A*, закрывают пробкой, интенсивно встряхивают до растворения.

Раствор клиндамицина (Клиндамицина фосфата*) для обработки кожи

1. Рассчитывают количество Клиндамицина фосфата*, необходимое для приготовления 1% раствора.
2. Растворяют Клиндамицина фосфат* в нескольких миллилитрах очищенной воды.
3. С помощью 60 мл *Vehicle-A* переводят раствор во флакон для отпуска. Закрывают пробкой, энергично перемешивают.

Суспензия нистатина 100 000 ЕД/мл

- Nystatini 10 000 000 ME
- Propylenglycoli 25 ml
- Glycerini q.s. 100 ml

Добавляют нистатин к пропиленгликолю и хорошо перемешивают. Добавляют достаточное количество Глинерина®. Срок годности до 6 мес.

**Суспензия Неомцина сульфата*, Полимиксина В сульфата*, триам-
инолона и нистатина**

- Neomycini sulfatis 0,35
- Polymyxini B sulfatis 1 000 000 ME
- Triamcinoloni 0.1
- Nystatini 10 000 000 ME
- Propylene glycoli q.s. 100 ml

Смесь порошков растирают с достаточным количеством пропилен-гликоля. Срок годности до 30 дней.

Суспензия ципрофлоксацина

- Ciprofloxacini 1.0
- Propylenglycoli 50 ml
- Glycerini q.s. 100 ml

Растирают необходимое количество таблеток ципрофлоксацина в пропиленгликоле. Добавляют достаточное количество Глинерина® до заданного объема. Срок годности 14 дней.

Комбинированные препараты для лечения стоматита (100 мл)

Наименование Rx	Kaiser's	Kraemer's	Powell's	Reynold's	Stanford's	T-N-D-D
Tetracy- clini 25 mg/ml Susp.	50 ml		8 ml	50 ml	48 ml	—
Nystatini Susp.	12 ml	30 ml	4,8 ml	12 ml	12 ml	—
Hydrocorti- sone Pulv.	46 mg	—	20 mg	46 mg	46 mg	—
Aq. Pur.	q.s. 100 ml	—	—	—	q.s. 100 ml	—
Dyclonini 1% Solutionis	—	22,5 ml	—	—	—	—
Lemon Olei	—	0,25 ml	—	—	—	—
Glycerini	—	q.s. 100 ml	—	—	—	—
Diphenhydr- amini 2,5 mg/ ml Elixiri	—	—	—	q.s. 100 ml	—	—

Окончание табл.

Наименование Rx	Kaiser's	Kraemer's	Powell's	Reynold's	Stanford's	T-N-D-D
Chlorpheni- ramini 0.4 mg/ ml Syrup	—	—	—	—	qs 100 ml	—
Chlorphem- ramini 4 mg Tablets	—	—	—	—	№ 5	—
Tetracyclini	—	—	—	—		1.25 g
Nystatini	—	—	—	—		1.666.667 ME
Diphenhydr- amini HCl	—	—	—	—		125 mg
Dexametha- soni	—	—	—	—		333 mg
Xanthan Gum	—	—	—	—		200 mg
Aspartami	—	—	—	—		200 mg
Saccharin Natrii	—	—	—	—		100 mg
Flavori	—	—	—	—		QS
Simplici Syrupi	—	—	—	—		q.v. 100 ml

Примечание к таблице.

Рассчитать необходимое количество каждого ингредиента на прописанный массу/объем. Тщательно взвесить/отмерить каждый ингредиент.

Кайзер: смешивают порошок гидрокортизона и тетрациклина с небольшим количеством сиропа до получения однородной массы, добавляют нистатин, остаток сиропа, доводят до объема очищенной водой.

Кремер: смешивают липофильное масло с Глицерином^а, готовят суспензии диклонида и нистатина. Добавляют остаток Глицерина^а до объема.

Пауэлл: смешивают порошок гидрокортизона с небольшим количеством тетрациклина, добавляют остаток тетрациклина, нистатин, готовят суспензию на растворе дифенгидрамина (Димедрол^а).

Рейнольдс: смешивают тетрациклин и нистатин. Медленно добавляют раствор гидрокортизона в 15 мл этанола при постоянном перемешивании. Добавляют сироп хлорфенирамина и перемешивают.

Стэнфорд: тщательно растирают хлорфенирамина таблетки и смешивают с порошком гидрокортизона. Добавляют тетрациклин сироп порциями с тщательным перемешиванием, затем нистатин. Доводят до объема водой очищенной.

T-N-D-D: смесь тетрациклина, нистатина, Дифенгидрамина гидрохлорида^а, дексаметазона, кампа-новой камеди, аспартама, сахарина тщательно растирают в ступке. Добавляют по частям 90 мл простого сиропа, тщательно перемешивают. Добавляют желаемый вкус и доводят до объема простым сиропом.

Гель эритромицина 2%

- Erythromycini 2.0
- Propylenglycoli 24 ml
- Hydroxypropyl cellulosi 1500 cps — 2.0
- Alcoholi 70% q.s. 100 ml

Растворяют эритромицин примерно в 70 мл этанола 70%, добавляют пропиленгликоль, перемешивают, медленно добавляют гидроксипропилцеллюлозу при интенсивном перемешивании, затем остаток спирта 70% до заданного объема. Срок годности 6 мес.

Пастилки амфотерицина В 100 мг № 24

- *Amphotericini В* 2,4
- *Aspartami* 0,5
- *Silica geli* 0,24
- *Acacia camedii* 0,4
- *Flavori III gits.*
- *Polyethylene glycoli-1450* — 21,5 g

Примечание. Необходимо провести калибровку литейной формы с использованием ПЭГ-1450 для определения массы одной пастилки. Расплавляют ПЭГ-1450 на водяной бане. Измельчают и смешивают амфотерицин В, аспартам, Аэросил[®] и камедь акации. Просеивают порошок и вводят в расплавленную основу, тщательно перемешивают. Охлаждают, добавляют ароматизатор, разливают в формы и охлаждают.

Тетракаина гидрохлорида 0,025% и/или нистатина 250 000 МЕ фруктовое мороженое № 4

- *Tetracaini hydrochloridi* 0,12
- *Nystatini* 1 000 000 ME (227 mg)
- *Aspartami* 0,48
- *Sirupi* 48 ml
- *Aq.pur. q.s.* 480 ml
- *Flavori q.s.*

Тщательно взвешивают ингредиенты. Растворяют гидрохлорид тетракаина и аспартам примерно в половине объема очищенной воды. Добавляют кукурузный сироп, нистатин, ароматизатор, перемешивают. Добавляют достаточное количество очищенной воды к объему и хорошо перемешивают. Разливают в лоток с формами, замораживают.

Примечания

1. Объем и массу веществ изменяют в зависимости от вместимости формы.
2. Нистатин пересчитывают на истинное содержание действующего вещества.

Контрольные задачи

Предложите технологию и заполните ППК изготовления ЛФ с антибиотиками из сборника часто повторяющихся прописей [СССР 223].

1. Раствор Фурацилина[®] с Димедролом[®], Стрептоцидом[®] и стрептомицином
 - *Rp.: Sol.Furacilini* 0,02% — 20,0
 - *Dimedroli* 0,02

- Streptocidi solubilis 0,16
- Streptomycini sulfatis 0,12
- M.D.S. По 2 капли в нос 3 раза в день.

Действие и показания: как антибактериальное, антигистаминное средство.

2. Порошки эритромицина

- Rp.: Erythromycini 0,1
- D.t.d. № 10
- S.: По 1 порошку 3 раза в день.

Действие и показания: как антибактериальное средство в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, грамположительных бруцелл, риккетсий, возбудителей трахомы и сифилиса. Эффективен по отношению к микроорганизмам, устойчивым к пенициллину и другим антибиотикам.

3. Суппозитории с эритромицином

- Rp.: Erythromycini 0,1
- But. Cacao q.s.
- M. f. supp.
- D.t.d. № 10
- S.: По 1 свече 3 раза в день.

Действие и показания: как местное антибактериальное средство.

Побочные действия: раздражение слизистой оболочки.

4. Раствор Фурацилина* с Димедролом*, Стрептоцидом* и стрептомицином

- Rp.: Sol. Furacilini 0,02% 20,0
- Dimedroli 0,02
- Streptocidi solubilis 0,16
- Streptomycini sulfatis 0,12
- M.D.S. По 2 капли в нос 3 раза в день.

Действие и показания: как антибактериальное, антигистаминное средство.

Тесты к главе 32

Выберите правильные ответы.

1. Что неправильно? Антибиотики — это все лекарственные препараты, подавляющие жизнедеятельность возбудителей инфекционных заболеваний, таких как:
 - а) грибы;
 - б) бактерии;

- с) простейшие;
 - д) вирусы.
2. Что неправильно? Медицина предъявляет следующие основные требования к антибиотикам:
- а) экономическая доступность;
 - б) высокая избирательность антимикробного эффекта в дозах, не токсичных для организма;
 - с) отсутствие или медленное развитие резистентности возбудителей к препарату в процессе его применения;
 - д) низкий уровень инактивации белками сыворотки крови, тканевыми ферментами.
3. Что неправильно? По механизму воздействия на микробную клетку антибиотики подразделяют на следующие классы:
- а) специфические ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизмов;
 - б) антибиотики, нарушающие молекулярную организацию и функции клеточных мембран;
 - с) антибиотики, подавляющие синтез белка на уровне рибосом;
 - д) антибиотики, подавляющие размножение клеток.
4. Недостатком антибиотиков пенициллинового ряда является:
- а) бактерицидное действие;
 - б) низкая токсичность;
 - с) хорошее распределение в организме, выведение через почки;
 - д) перекрестная аллергия между пенициллинами и частично цефалоспорином.
5. Срок хранения раствора пенициллина — не более:
- а) 1 сут;
 - б) 3 сут;
 - с) 5 сут;
 - д) 10 сут.
6. Для увеличения срока годности:
- а) в состав раствора добавляют консерванты (парабены, соли бензойной кислоты);
 - б) раствор хранят в прохладном темном месте;
 - с) раствор разливают в герметичные флаконы;
 - д) отпускают отдельно бензилпенициллин во флаконах для приготовления растворов по 125, 250, 500 тыс., 1 и 1,5 млн ЕД и стерильную воду. Растворяют непосредственно перед применением.

7. Особенностью препаратов пенициллина является возможность:
 - a) смертельных аллергических реакций пациентов с особой чувствительностью к пенициллинам;
 - b) токсического поражения печени у пациентов, больных гепатитом;
 - c) вредного воздействия на ткани глаза;
 - d) повреждения слуха.
8. Что неправильно? ЛФ пенициллинов готовят:
 - a) в изолированных условиях;
 - b) используя посуду, весы, ступки, предназначенные только для антибиотиков пенициллиновой природы;
 - c) на стерильной воде очищенной;
 - d) в асептических условиях.
9. В асептических условиях изготавливают порошки с:
 - a) антибиотиками;
 - b) полуфабрикатами;
 - c) ядовитыми и сильнодействующими веществами;
 - d) экстрактами.
10. При изготовлении порошков по прописи, в которой выписан эритромицин 500 000 ЕД на все дозы, его взвесят (1 млн ЕД эритромицина соответствует 1,110 g):
 - a) 0,56;
 - b) 0,45;
 - c) 0,03;
 - d) 1,11.
11. При изготовлении порошков по прописи, в которой выписан Стрептомицина сульфат* 200 000 ЕД на все дозы, его взвесят (1 млн ЕД Стрептомицина сульфата* соответствует 1,24 g):
 - a) 0,01;
 - b) 0,12;
 - c) 0,25;
 - d) 0,62.
12. При изготовлении порошков по прописи, в которой выписан Тетрациклина гидрохлорид* 400 000 ЕД, его взвесят (1 млн ЕД Тетрациклина гидрохлорида* соответствует 1,0 g):
 - a) 0,04;
 - b) 0,4;
 - c) 2,5;
 - d) 4,0.

13. При изготовлении порошков по прописи, в которой выписан ампициллин 500 000 ЕД, его взвешают (1 млн ЕД ампициллина соответствует 0,58 г):
- 0,29;
 - 0,86;
 - 0,58;
 - 1,16.
14. Для изготовления мазей с антибиотиками рекомендована основа:
- вазелин и ланолин 1:1;
 - консистентная эмульсия вода и вазелин;
 - ланолин безводный и вазелин 4:6;
 - вазелин и ланолин безводный 9:1.
15. Правило технологии порошков с антибиотиками:
- соблюдение асептических условий;
 - термолабильные ингредиенты предварительно стерилизуют;
 - порошки упаковывают в вошенные капсулы;
 - изготовленные порошки стерилизуют горячим воздухом.
16. При изготовлении глазных мазей и мазей с антибиотиками отдают предпочтение:
- абсорбционным основам;
 - гидрофильным основам;
 - липофильным основам;
 - эмульсионным основам.
17. К препаратам, требующим защиты от повышенной температуры, относятся средства, кроме:
- препаратов инсулина;
 - формальдегида;
 - ледяной уксусной кислоты;
 - антибиотиков.

Ответы к тестам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
d	a	d	d	a	d	a	c	a	a
11	12	13	14	15	16	17			
c	b	a	c	a	a	d			

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Автоклав 134
Агар-агар 189
Адсорбция 324, 615
Азитромицин 833
Аквадистиляторы 382
Аккредитация 66
Альгинаты 189
Ампициллин 833
Антибиотики 829
Антикатализаторы 647
Антиокислители 207
Антисептики 209
Аппарат инфундирный 595
Асептика 103
Аэрозоли 279, 285
Аэросил 197
Баланс
 водно-солевой 670
 гидрофильно-липофильный 555
Барьер гематоэнцефалический 162
Безопасность средства
 лекарственного 23
Бензалкония хлорид 212
Бензилбензоат 636
Бентониты 196
Биованалог 155
Биодоступность 164
Биофармация 156
Биоэквивалентность 155, 167
Бланк рецептурный 55
Блок асептический 104, 107
Бокс ламинарный 111
Болезнь желудка язвенная 28
Бумага фильтровальная 446
Бутирол 749
Вазелин 689
Вата 446
Вентиляция приточно-вытяжная 114
Верность весов 233, 237
Весы 232
 аптечные ручные 234
 тарирные 237
 электронные 238
Вещества
 вспомогательные 21, 171, 183
 полусинтетические 199
 природные 187
 синтетические 201
 корректирующие 50, 218
 красящие 299
 легкоподвижные 298
 пирогенные 389
 психотропные 253
 сильнодействующие 252
 стабилизирующие 207
 трудноизмельчаемые 297
Взвеси 278
Вливания внутривенные 629
Вода 382
 ароматная 441, 484
 деминерализованная 387
 для инъекций 386
 очищенная 382
Воск пчелиный 693
Всасывание 157
Гель
 бентонитовый 692
 для фонофореза 711
 коллагеновый 692
 на основе
 желатина 692

- крахмала 691
- полиэтиленоксида 692
- термообратимый 190
- Гепатоциты 161
- Гидрогели 687
- Гирн 239
- Глицерин 401, 413, 635
- Гранулы 277
- Грануляция 296
- Дезинфектанты 118
- Дезинфекция 119
- Действие пролонгированное 217
- Деятельность фармацевтическая 24
- Диапазон измерений 229
- Димексид 403
- Динамика биодоступности 167
- Доза 256
- Дозатор автоматический 309
- Дозирование
 - каплями 243
 - по массе 231
 - по объему 240
- Дозировка 21
- Документация нормативная 23, 42
- Документ нормативный 23
- Драже 277
- Желатин 194
- Желатирование 514
- Желчь 161
- Жир свиной 689
- Загустители 531
- Закон
 - Гиббса 297
 - Рауля 668
 - Стокса 529
- Застудивание 514
- Затирание пор ступки 303
- Значение измеренное 227
- Золи 377
- Изготовление средства лекарственного 24, 28
- Измельчение 173
- Изопидричность 668
- Изотонирование 667
- Имхаузен 749
- Инверсия фазы 560
- Индикатор секторный 136
- Инъекции
 - внутрикожные 631
 - внутримышечные 629
 - подкожные 631
- Изофорез 675
- Каплемер 243
- Капли 488
 - глазные 774
 - для носа 493
 - отоларингологические 497
- Капсулирование 361
- Капсулы 277, 358
- Карандаш медицинский 278, 713
- Карбоксиметилцеллюлоза 200
- Качество средства лекарственного 23
- Кишечник 158
- Класс
 - точности прибора 227
 - чистоты помещения 106
- Классификаторы
 - общероссийские 41
- Коагуляция 528, 614
- Коалесценция 555
- Коацервация 513
- Коврики для обеспыливания обуви 111
- Коллаген 194
- Коллоиды защищенные 511, 517

- Консерванты 209
 пищевые 212
Контракция 405
Контроль 226
 бактериологический 137
 выборочный 83
 государственный 88
 обязательный 81
 опросный 84
 органолептический 82, 453
 письменный 81
 приемочный 81
 при отпуске 83
 физический 83, 453
 химический 84
Концентрация
 массовая 399
 массо-объемная 433
 объемная 399
Корриген 50
Корригенты 218
Крахмал 187
 модифицированный 200
Кремы 551
Крепость по объему 404
Криоинофорез 677
Лазупол 749
Ламизил 834
Лампы бактерицидные 113
Ланолин 693
Ланоль 749
Левомецетин 836
Леденцы 816
Лимулус-тест 390
Линименты 278, 739
 гомогенные 740
 суспензионные 741
 эмульсионные 741
Липосомы 553
Ложка-дозатор 309
Лосьоны 551
Мази 278, 684
 гетерогенные 687, 700
 глазные 794
 гомогенные 687, 699
 комбинированные 705
 эмульсионные 704
Мановакуумметр 135
Марля 446
Масло
 вазелиновое 402, 690
 какао 748
 растительное 689
 эфирное 212
Материалы фильтрующие 446
Машина
 капсулонаполняющая 363
 мочная 127
Метилцеллюлоза 199, 691
Метод
 депирогенизации 390
 измерения 228
 стерилизации 129
Метрология 226
Микрофльтрация 138
Микстуры 378
Надпись предупредительная 265
Наименование
 непатентованное
 международное 22
 торговое 22
Наполнители 207
Настои 278, 579
Настойки 279
Несмешиваемость ингредиентов
 614, 709
Несовместимость 65, 641
 ингредиентов 613

- химическая 616
- Неэквивалентность
 - терапевтическая 170
- Нипагин 211
- Нипазол 211
- Нистатин 836
- Норма 40
- Нормирование 44
- Облучатели бактерицидные 113
- Обучение персонала 70
- Озокерит 690
- Окисление 324
- Олеогели 687
- Организация аптечная 24, 73
- Основы
 - абсорбционные 693
 - гидрофильные 691, 749
 - гидрофобные 748
 - лифильные 749
 - желатино-глицериновые 749
 - липофильно-гидрофильные 692
 - липофильные 688
 - многофазные 696
 - мыльно-глицериновые 750
 - полиэтиленоксидные 750
 - эмульсионные 696
- Отвары 278, 579
- Ответственность фармацевта 69
- Отсыревание 322
- Оценка комплексная препарата 23
- Очистка предстерилизационная 127
- Парабены 211
- Парафин 690
- Пастила 817
- Пасты 704
- Пектин 191
- Пенициллины 833
- Пены 285
- Пептизация 528
- Пессарии 747
- Петролат 690
- Печень 159
- Пилюли 278
- Пирофорность 295
- Пластыри 278
- Пленки лекарственные 278
- Плотность насыпная 296
- Погрешность 227
 - допустимая 234
 - относительная 235
 - систематическая 228
 - случайная 228
- Полиакриламид 202
- Поливинилпирролидон 202, 516
- Поливинол 201
- Полимеры 511
- Полиэтиленгликоль-400 403
- Полиэтиленоксиды 203
- Полярность растворителя 395
- Помещение чистое 106
- Поправка 228
- Порошки 277, 285, 292
- Постоянство показаний весов 233, 237
- Правило Дзягина 534
- Предел взвешивания 232
- Прекурсоры 253
- Препарат лекарственный 21
 - биоаналоговый 155
 - взаимозаменяемый 22
 - воспроизведенный 22
 - растительный 22
 - референтный 21
- Пробки 450
- Проверка

- дозы 258
- приборов 230
- Провизор 67
- Производство средства
 лекарственного 24, 70
- Пролонгаторы 216
- Пропиленгликоль 416, 636
- Прописи
 - нестандартные 48
 - стандартные 46
 - мануальные 47
 - официальные 47
- Просеивание 308
- Процеживание 445
- Радияция ультрафиолетовая 141
- Растворимость 392
- Растворители 381
- Растворы 278, 380
 - водные 433
 - изотонические 666
 - инфузионные 666
 - истинные 376
 - коллоидные 377, 511
 - концентрированные 474
 - неводные 400
 - плазмозамещающие 666
 - соединений
 - высокомолекулярных 511
 - стандартные 467
 - фармакопейные 467
 - этанольные 407
- Регламент технический 41
- Рекомендации 40
- Ресуспендируемость 536, 742
- Рецепт 49
- Ртутный дихлорид 445
- Сборы 277, 572
- Свечи 278
- Шамберлена 138
- Седиментация 529
- Силиконы 204
- Синергисты антиоксидантов 208
- Сиропы 278
- Системы
 - дисперсные 281
 - микроретерогенные 284
 - свободнодисперсные 282
 - связнодисперсные 284
- Слизь 278
- Смесь эвтектическая 324
- Смешивание порошков 306
- Соединения поверхностно-активные 118
- Солюбилизаторы 215
- Сорастворители 636
- Состав порошка
 - гранулометрический 296
- Сосуды градуированные 241
- Спансулы 277
- Спены 203
- Спермацет 693
- Спирт
 - бензиловый 210, 636
 - поливиниловый 201, 516
 - этиловый 210, 401, 403
- Средства
 - измерения 227
 - лекарственные 20
 - контрафактные 24
 - наркотические 21, 253
 - недоброкачественные 24
 - несильнодействующие 252
 - психотропные 21
 - радиофармацевтические 21
 - списка А 252
 - списка Б 252
 - фальсифицированные 24

- моющие 556
- Стабилизаторы 207, 531
- Стабильность 643
- Стандарт 39
 - Good manufacturing practices 106
 - качества 45
- Стандартизация 40, 43
- Статья фармакопейная 23, 47
- Стерилизатор
 - воздушный 130
 - паровой 134
 - химический 143
- Стерилизация 128
 - радиационная 141
 - термическая 130
 - воздушная 130
 - паровая 132
 - фильтрованием 137
 - химическая 142
- Стиксы 713
- Стрептомицин 837
- Структура рецепта 49
- Субстанции фармацевтические 20
- Сулема 445
- Суппозитории 278, 745
- Суспензии 278, 284, 377, 528
- Сыпучесть порошка 296
- Сырье
 - растительное 22
 - стандартное 582
- Таблетки 277
- Тальк 198
- Твины 204
- Тетрациклины 835
- Триглицериды синтетические 749
- Туберкулез 27
- Уборка блока асептического 118
- Укупорка флаконов 450
- Уравнение
 - ФикаШукарева 581
 - ХендерсонаХассельбаха 394
- Уровень
 - обеспечения стерильности 128
 - фильтрации 139
- Условия асептические 103
- Установка
 - моечная 672
 - сушильная 672
- Устойчивость весов 232, 236
- Факторы
 - субмодальные 174
 - фармацевтические 170
- Фармакодинамика 165
- Фармакокинетика 157
- Фармакопея государственная 47
- Фармация 19
- Фенол 210
- Фильтрование 445
- Фильтроэлементы 140
- Фильтры
 - Беркефельда 138
 - глубинные 138
 - мембранные 138
 - Сальникова 138
 - Шотта 138
- Флакон-капельница 496
- Фонофорез 711
- Форма лекарственная 21, 276
 - глазная 773
 - жидкая 376
 - инъекционная 628
 - твердая 277
- Хлорбутанолгидрат 210
- Хлоркрезол 211
- Хлороформ 401
- Хранение рецептов 63

- Целлюлоза 192
Церезин 690
Цифра значащая 245
Чувствительность
 весов 233, 236
 средства измерения 229
Шизофрения 27
Шкала весов 232
Шлюз воздушный 111
Шприцы 632
Штангласы 263
Эквивалент изотонический 667
Эквивалентность 167
 терапевтическая 155
Экстрагирование 580
Экстракты 279
 концентраты 591
Экстракция 580
Эмульгаторы 212, 552, 555
Эмульгирование 550
Эмульсии 214, 278, 284, 378, 550
Энергия растворения 392
Эритромицин 833
Эсилон 403, 690
Этанол 210, 403, 635
Этикетка 264, 312
 для оформления раствора 451
Эфир медицинский 401
Эффективность препарата 23
Эффект Ребиндера 533



ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12

Отдел оптовых продаж (вузы + опт)

Тел.: (495) 921-39-07
(доб. 109, 112, 192, 143, 152);
моб.: (916) 876-90-59;
e-mail: opt@geotar.ru,
iragor@geotar.ru, sa@geotar.ru

Отдел продаж медицинским училищам и колледжам

Тел./факс: (495) 228-09-74, 921-39-07
(доб. 138, 207, 252);
моб.: (926) 817-51-50, (985) 339-53-01;
e-mail: sales2@geotar.ru,
zhernova@geotar.ru

Отдел розничных продаж и выставок

Тел./факс: (495) 921-39-07
(доб. 255, 280); моб.: (926) 168-42-16;
e-mail: bobyleva@medknigaservis.ru,
gnezdilov@medknigaservis.ru

Интернет-магазин «Медкнигасервис»

Тел.: 8 (800) 555-99-92;
www.medknigaservis.ru;
e-mail: bookpost@medknigaservis.ru;
доставка по всей России

Фирменные магазины (Москва)



М. «ФРУНЗЕНСКАЯ»,
Комсомольский пр-т, д. 28, подъезд 3
(здание Московского дворца
молодежи, вход в магазин со стороны
Комсомольского проспекта).
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: (499) 685-12-47;
моб.: (916) 877-06-84



**М. «НОВОКУЗНЕЦКАЯ»,
«ТРЕТЬЯКОВСКАЯ»**
ул. Садовническая, д. 13, стр. 11.
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: (495) 921-39-07
(доб. 602, 603)



М. «САВЕЛОВСКАЯ»,
ул. Сушёвский Вал, д. 9, стр. 1
(вход справа от Мебельного центра).
Ежедневно с 9 до 20 ч.
Тел.: (495) 921-39-07 (доб. 729);
моб.: (985) 387-14-57

Москва

Дом книги «Молодая гвардия»;
ул. Б. Полянка, 28, стр. 1;
тел.: (495) 780-33-70,
238-50-01

Торговый дом «Библия-Глобус»:

ул. Мясницкая, 6/3, стр. 1;
тел.: (495) 781-19-00;
факс: (495) 628-87-58

Смоленск

СГМУ, магазин «Пульс»;
ул. Крупской, 28;
тел.: (4812) 31-09-25

Рязань

Супермаркет «Книги»;
Московское ш., 5А, ТД
«БАРС-1»;
тел.: (4912) 93-29-54

Воронеж

ИП Собацкий Б.Н.,
«Медицинская книга»;
ул. Кольцовская, 6;
тел.: (4732) 40-59-56

Краснодар

ИП Горбанев К.А.
(«Медицинская книга»);
ул. Седина, 6/1;
тел.: (908) 671-63-91

ИП Белик Е.Н.: ул. Седина, 4;
тел.: (918) 330-08-73

Ставрополь

«Мир Знаний»;
ул. Лермонтова, 191, корп. 43;
тел.: (8652) 24-28-77;
e-mail: mz@kavkazinterpress.ru

Ессентуки

«РОССЫ»;
ул. Октябрьская, 424;
тел.: (8793) 46-93-09

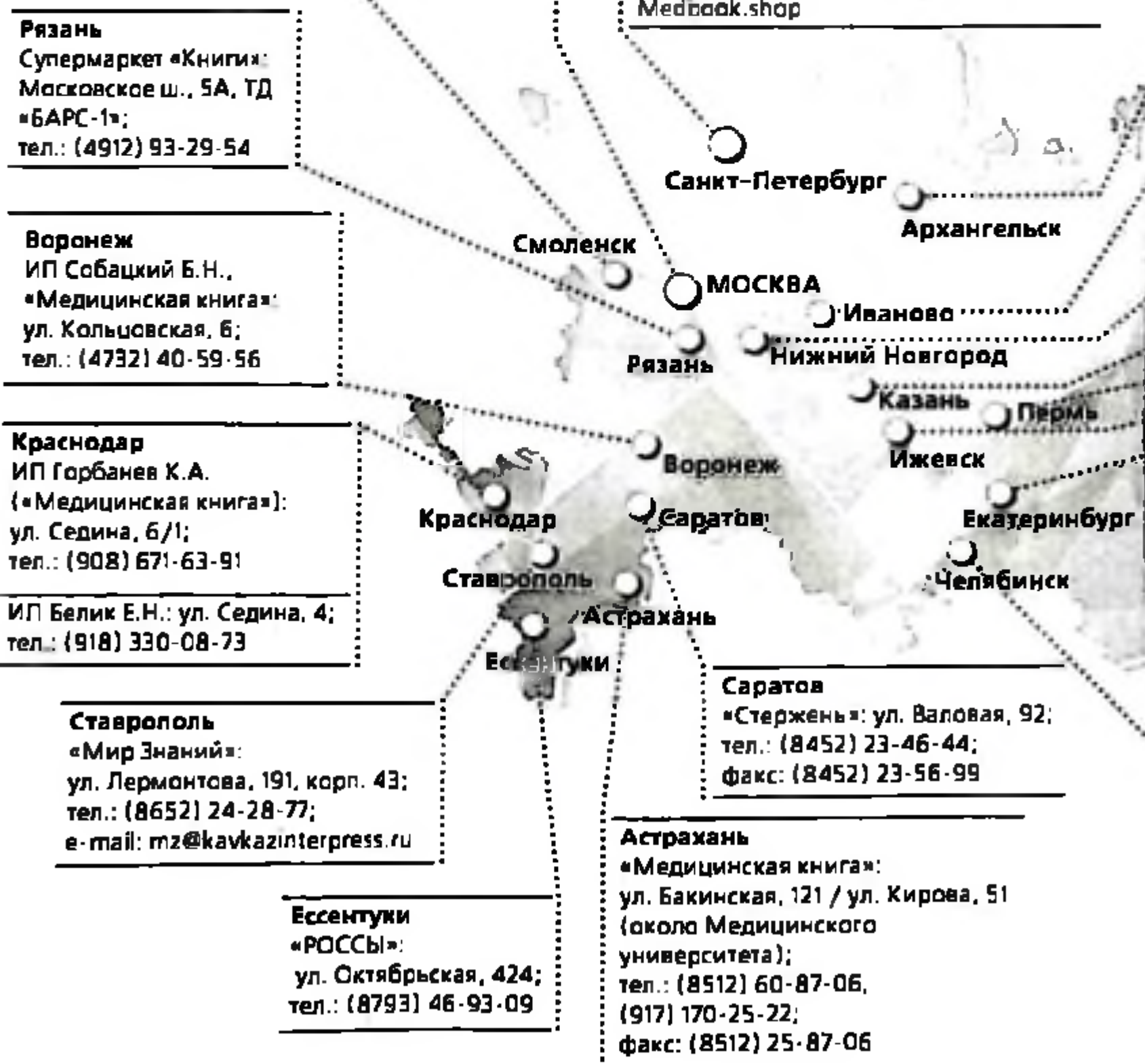
Санкт-Петербург

«Санкт-Петербургский дом книги»;
Невский пр-т, 28;
тел.: (812) 318-49-15, 312-01-84

ИП Кузьменок И.В. (медицинская и ве-
теринарная литература):

ДК им. Крупской, 2-й этаж,
место № 54, 80, тел.: (962) 708-77-64
(место № 54), (911) 24-22-54
(место № 80);
<http://krupaspb.ru/uchastniki/>;
e-mail: personal/medkniga.htm

Магазин «Медицинская
литература»: ул. Боткинская, 3,
ТК «Тукан», 2-й этаж;
тел.: (812) 642-24-67,
e-mail: Medbook-spb@bk.ru,
Medbook.shop

**Саратов**

«Стержень»: ул. Валовая, 92;
тел.: (8452) 23-46-44;
факс: (8452) 23-56-99

Астрахань

«Медицинская книга»;
ул. Бакинская, 121 / ул. Кирова, 51
(около Медицинского
университета);
тел.: (8512) 60-87-06,
(917) 170-25-22;
факс: (8512) 25-87-06

Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» вы можете приобрести у следующих региональных представителей:

Архангельск

«АВФ-книга»:

ул. Ленина, 3;

тел.: (8182) 65-38-79

Иваново

«Новая мысль»:

пр-т Ленина, 5;

тел.: (4932) 41-64-16

Нижний Новгород

«Дом книги»:

ул. Советская, 14;

тел.: (831) 246-22-92,

246-22-73, 277-52-07;

e-mail: kniga@kis.ru

Казань

Магазин «Медкнига»:

ул. Булгерова, 35;

тел.: (843) 238-82-39,

(950) 312-80-27

Пермь

Книжный магазин «Пермкнига»:

ул. Лодыгина, 6;

тел.: (342) 278-33-23,

242-84-90, 242-72-74

Ижевск

Магазин «Медицинская

литература» (ИП Тюлькин А.В.)

ул. Лихвинцева, 46

(ТЦ «Виктория»);

тел.: (912) 850-71-72,

(950) 165-32-15;

e-mail: alextyulkin@yandex.ru;

www.doctorbooks.ru

Екатеринбург

Магазин «Медицинская книга»:

ул. Волгоградская, 184;

тел./факс: (343) 338-77-25;

<http://www.mmbbook.ru/>;

торговый представитель: г. Тюмень,

ул. Одесская, 59. Магазин «Милан»,

отдел «Медкнига»

Новосибирск

Челябинск

ЧП Луговых А.Ю.,

Южно-Уральский ГМУ

(главный корпус, 1-й этаж):

ул. Воровского, 64;

тел.: (351) 775-77-47,

(912) 895-26-36

Новосибирск

«Книги Сибири»:

ул. Часовая, 6/2;

тел.: (383) 335-61-63

Иркутск

Магазин «Медкнига»:

ул. К. Либкнехта, 157;

тел.: (3952) 20-06-68,

(914) 910-53-48

Хабаровск

«Деловая книга»:

ул. Промышленная, 20Д/1;

тел.: (4212) 45-06-65,

46-95-31, 45-06-64

Иркутск

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

В 2 томах

Том 1. Промышленное производство лекарственных средств

- Важнейшее направление фармацевтического образования — фармацевтическая технология, которая обязана обеспечить надлежащее качество лекарственных препаратов. Традиционно именно в рамках этой дисциплины студенты фармацевтических вузов и факультетов впервые получают знания о лекарственных формах и их свойствах, о вспомогательных ингредиентах (стабилизаторах, консервантах, модификаторах биофармацевтических характеристик и других вспомогательных веществах), изучают материалы, роль и свойства различных видов упаковки, а самое главное — получают представление об основных технологических процессах при промышленном производстве готовых лекарственных средств и их влиянии на качество препаратов.
- Учебник предназначен студентам высших учебных заведений по направлению «Фармация», квалификация «провизор».



Учебное издание



Авторы

**И.И. Краснюк, Н.Б. Демина,
Е.О. Бахрушина,
М.Н. Анурова**



2020 г., 352 с.



**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЕОТАР-Медиа»
geotar.ru**

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,
руководств для врачей, переводных изданий.

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. 8 (495) 921-39-07.

Учебное издание

Гаврилов Андрей Станиславович

Фармацевтическая технология Изготовление лекарственных препаратов

3-е издание, переработанное

Зав. редакцией *А. В. Андреева*
Менеджер проекта *А. М. Страхов*
Выпускающий редактор *И. В. Курдюкова*
Корректоры *Е. А. Бакаева, Р. Р. Савенко*
Компьютерная верстка *Е. С. Данильченко*
Дизайн обложки *О. Н. Васильева*
Главный технолог *О. А. Ильина*

**Подписано в печать 13.07.2021.
Формат 60×90 1/16. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Объем 54 усл. печ. л.
Тираж 500 экз. Заказ № 5566**

**Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.**

**Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».
Филиал «Чеховский Печатный Двор».
142300, Московская обл., г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.**

ISBN 978-5-9704-6465-6



9 785970 464656 >

**Консультант
за 5 минут**

www.SMCC.ru



★
«Золотая серия»
мировых
медицинских
бестселлеров
★

УЧЕБНИК

В учебнике рассмотрены основные правила, примеры и схемы изготовления лекарственных препаратов в условиях рецептурно-производственных отделов аптек. Значительное внимание уделено вопросам организации производственной деятельности, а также материалам по государственному нормированию качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов.

Информация систематизирована по основным разделам и темам фармацевтической технологии. Текстовый материал дополнен современными прописями рецептов, изображением аптечного оборудования, контрольными вопросами, задачами, тестовым контролем по аккредитации.

Издание предназначено студентам высшего профессионального образования, обучающимся по специальности «Фармация» по дисциплине «Фармацевтическая технология», учащимся медицинских и фармацевтических колледжей, а также фармацевтам и провизорам для подготовки к государственной аккредитации.



ISBN 978-5-9704-6465-6



Фармацевтика

www.geotar.ru

www.medknigaservis.ru