



Е. А. РЕПИНА
О. А. КУЛИКОВ

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОГО
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Н. П. ОГАРЁВА»

Е. А. РЕПИНА, О. А. КУЛИКОВ

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОГО
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

САРАНСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО МОРДОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
2020

УДК 615.1:006.83
ББК Р28
С 764

Рецензенты:

кафедра управления и экономики фармации и фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ (заведующий – *С. В. Кононова*, доктор фармацевтических наук, доцент);
кафедра биологической и фармацевтической химии с курсом организации
и управления фармацией ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва»
(заведующий – *Л. Я. Лабзина*, кандидат биологических наук, профессор);
кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсами валеологии, безопасности
жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва»
(заведующий – *Н. А. Пятаев*, доктор медицинских наук, доцент)

Репина Е. А.

С 764 Стандартизация технологии лекарственных форм для обеспече-
ния оптимального фармакотерапевтического действия лекарственных
препаратов : учеб. пособие / Е. А. Репина, О. А. Куликов. – Саранск :
Изд-во Мордов. ун-та, 2020. – 300 с.
ISBN 978-5-7103-4004-2

Изложены следующие разделы: государственное нормирование производства ле-
карственных форм, дозирование, технология твердых лекарственных форм, технология
мягких лекарственных форм, технология жидких и асептических лекарственных форм,
технология детских и глазных лекарственных форм, технология лекарственных форм с
антибиотиками. Помимо теоретического материала, в пособии содержатся задания по ре-
цептуре, ситуационные задачи, необходимые справочные материалы в виде приложений,
гlossарий, тестовые задания, список литературы и ссылки на актуальные интернет-ре-
сурсы для самоподготовки.

Предназначено для студентов медицинских вузов, обучающихся по специаль-
ности 33.05.01 «Фармация», и ординаторов, обучающихся по специальности 14.03.06 «Кли-
ническая фармакология».

Учебное издание

РЕПИНА Елена Анатольевна, КУЛИКОВ Олег Александрович

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ
ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОГО ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Учебное пособие

Печатается в авторской редакции в соответствии с представленным оригинал-макетом

Дизайн обложки Д. В. Елисеевой

Подписано в печать 08.09.20. Формат 60×84 ¹/₁₆.

Усл. печ. л. 17,44. Тираж 50 экз. Заказ № 1099.

Издательство Мордовского университета

Типография Издательства Мордовского университета
430005, г. Саранск, ул. Советская, 24

ISBN 978-5-7103-4004-2

© Репина Е. А., Куликов О. А., 2020

© ФГБОУ ВО «МГУ

им. Н. П. Огарёва», 2020

© Оформление. Издательство

Мордовского университета, 2020

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы рационального использования лекарственных средств и обеспечения целесообразности их изготовления являются весьма актуальными для практического здравоохранения России.

Полипрагматизм, назначение взаимодействующих лекарств, недостаточная информация врачей о более эффективных средствах, отсутствие связующего звена между лечащим врачом и провизором значительно снижают эффективность фармакотерапии.

Стандартизация теоретических основ фармацевтической технологии лекарственных препаратов способствует увеличению фармакодинамических эффектов лекарственных средств; уменьшению возможных взаимодействий лекарственных препаратов; более точному прогнозированию и оценке побочных эффектов; изучению особенностей фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств в зависимости от функционального состояния биологических систем организма (возраст, беременность и т.д.); а также экономических вопросов, способствующих улучшению снабжения лекарственными средствами медицинского учреждения.

Учебное пособие для самоподготовки студентов специальности «Фармация» и ординаторов специальности «Клиническая фармакология» по вопросам дисциплины «Фармацевтическая технология» способствует выработке у студентов умений анализировать теоретические вопросы, связанные с производством лекарственных форм, выбора оптимальной технологии для обеспечения максимальной биодоступности. Необходимость изучения провизорами и врачами технологических приёмов изготовления лекарственных форм определяется тем, что без этих знаний невозможно обеспечение корректного и предсказуемого терапевтического действия препаратов. При изучении фармацевтической технологии обучающимся предстоит усвоить большой объём информации о классификации лекарственных форм, их составе, физических и химических свойствах ингредиентов, влиянии состава и композиционных пропорций на фармакокинетику, фармакодинамику, и соответственно на показания, противопоказания к применению, возникновение побочных эффектов, особенности использования.

Методическое пособие содержит 16 глав и 5 приложений, включающих глоссарий и образцы тестовых заданий для итогового контроля знаний.

В пособии по каждому занятию предлагаются тема (цель), основные учебно-целевые задачи, акцентированный теоретический материал, задания по рецептуре, ситуационные задачи, необходимые справочные материалы в виде приложений, актуальные интернет ресурсы для самоподготовки и тестовые задания. Все это позволяет в значительной степени оптимизировать учебный процесс, развить логическое мышление студентов и углубить знания студентов по курсу фармацевтической технологии, являющейся фундаментальной наукой фармации и медицины.

В связи с большим объёмом информации учебное пособие не претендует на полное изложение всех вопросов.

ГЛАВА 1. ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ КАК НАУЧНАЯ ДИСЦИПЛИНА.

Наука, изучающая теоретические основы и практические способы приготовления лекарств, называется технологией лекарств, или фармацевтической технологией.

Область здравоохранения, занимающаяся всесторонним изучением лекарственных средств, называется лекарствоведением, то есть наукой о лекарствах, которое подразделяется на два самостоятельных раздела: фармакологию, изучающую действие лекарственных веществ на организм, и фармацию («фармация» происходит от ст.-егип. слова «фармаки», что означает «дарящий выздоровление и безопасность», или от гр. «фармакон» – лекарство).

Фармация – это комплекс наук (технология лекарств, фармацевтическая химия, фармакогнозия, организация и экономика фармации, менеджмент и маркетинг), которые изучают вопросы, касающиеся лекарствоведения.

- синтез и анализ лекарственных средств;
- разработка новых теорий и методов приготовления лекарственных форм;
- изучение природных ресурсов растительного, животного, минерального происхождения и переработка их в лекарственные препараты;
- разработка новых машин и аппаратов, средств малой механизации и модернизация уже существующих для промышленного и аптечного производства лекарств;
- контроль качества, хранение и отпуск лекарственных препаратов;
- изучение вопросов планирования, организации и руководства фармацевтическим делом, менеджмента, маркетинга;
- совершенствование учебно-методической работы фармацевтических учебных заведений и подготовки высококвалифицированных кадров.

Технология лекарств – это наука о теоретических основах и производственных процессах переработки лекарственных средств в лекарственные препараты (лекарства) путем придания им определенной лекарственной формы на основании установленных физических, химических, механических и других закономерностей.

Главной целью технологии лекарств как научной дисциплины является изыскание научно обоснованных, технически совершенных методов превращения лекарственных средств в лекарственные формы и препараты.

Технология лекарств широко использует данные общеобразовательных (химии, физики, математики), медико-биологических (физиологии, фармакологии, микробиологии) и фармацевтических (фармакогнозии, фармацевтической химии, организации и экономики фармации, менеджмента и маркетинга) дисциплин.

Современная наука поставила перед технологией лекарственных форм ряд задач, основные из них:

- проведение фундаментальных комплексных исследований в области технологии, биофармации и фармакокинетики лекарственных средств;
- разработка новых видов лекарственных форм и совершенствование существующих;
- создание пролонгированных лекарственных препаратов, а также лекарственных форм, применяемых в педиатрической и гериатрической практике;
- изыскание новых вспомогательных веществ, расширение ассортимента консервантов и стабилизаторов для инъекционных лекарственных форм;
- использование современного упаковочного материала;
- расширение исследований по механизации и автоматизации технологических процессов производства в аптеках.

Задачей технологии лекарственных форм как учебной дисциплины является:

- обучение студентов деятельности провизора-технолога;
- изучение теоретических основ, приобретение профессиональных умений и навыков приготовления лекарственных форм, а также определения влияния условий хранения и вида упаковки на стабильность лекарственных препаратов.

Основные термины и понятия технологии лекарств.

Термин (лат. terminus – предел, граница) – это слово или словосочетание, которое является точным, однозначным названием определенного понятия какой-либо специальной области науки, техники. Термины и их понятия имеют не только информационное и юридическое, но и методологическое значение, поскольку четкое определение позволяет правильно планировать и проводить научные исследования.

Фармакологическое средство – это вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью. После получения положительных результатов клинических испытаний и разрешения уполномоченного на то органа к медицинскому применению получает название лекарственного средства.

Лекарственное средство – это фармакологическое средство, разрешенное уполномоченным на то органом соответствующей страны для применения с целью лечения, предупреждения и диагностики заболевания человека или животного. Лекарственные средства представляют значительную группу самых разнообразных веществ, отличающихся своим внешним видом, происхождением и составом. Они могут быть растительного и животного происхождения, органической и неорганической природы, веществами индивидуальными и сложными, иметь разное агрегатное состояние.

Исходя из состава лекарственных средства, можно разделить на две группы:

- Лекарственные вещества.

- Лекарственное растительное и животное сырье (и средства микробного происхождения).

Лекарственное вещество – это лекарственное средство, представляющее собой индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество. Оно может быть использовано для приготовления лекарственных форм без предварительной обработки.

В зависимости от специфики получения и метода очистки в условиях производства лекарственные вещества делят на несколько групп:

- Химические вещества – представляют собой индивидуальные химические соединения, а по своему происхождению – продукты синтеза или очищенных природных веществ. Их производит химическая промышленность (например, натрия хлорид, натрия сульфат, серебра нитрат, кислота хлористоводородная, натрия гидрокарбонат, калия перманганат);
- Химико-фармацевтические вещества – по своей природе также являются индивидуальными химическими продуктами. Они вырабатываются предприятиями химико-фармацевтической промышленности и являются одной из основных и важных групп среди лекарственных средств. Химико-фармацевтические вещества – биологически активные вещества, выделенные в чистом виде из сырьевых материалов растительного и животного происхождения (например, алкалоиды, гликозиды).
- Витамины – могут быть в виде индивидуальных химических соединений (аскорбиновая кислота – витамин С, никотиновая кислота – витамин РР, рибофлавин – витамин В2), а также в виде экстрактов и концентратов. Вырабатываются в основном предприятиями специализированной промышленности.
- Антибиотики – являются продуктами жизнедеятельности разных микроорганизмов. Добывают их путем биологического синтеза при выращивании микробов в разных средах (пенициллин, неомицин, стрептомицин, грамицидин и другие), некоторые из них получают синтетическим (левомицетин) или полусинтетическим (метициллин, оксациллин и другие) способами.
- Органотерапевтические вещества – представляют собой сложные комплексы биологически активных гормональных веществ (адреналин). Получают их из органов и тканей животных организмов. Ряд гормонов получают синтетически (половые гормоны). Эфирные и жирные масла, жиры, получают из частей растений и животных. Сюда же относятся многочисленные продукты, представляющие собой измельченные части растений и животных (например, порошок клубней сапела, листья наперстянки, корни алтея), а также порошки камедей, смол.
- Галеновые препараты – названы в честь древнего римского ученого Клавдия Галена. Характеризуются сложностью химического состава.

В них наряду с действующими веществами содержатся и сопутствующие. Готовят их из лекарственного растительного сырья (настойки, экстракты, масла, сиропы, ароматные воды). Особую подгруппу в галеновых препаратах составляют так называемые новогаленовые препараты, представляющие собой также извлечения (подобно экстрактам и настойкам), но более полно освобожденные от балластных веществ.

- Иммунологические вещества – это вакцины и сыворотки или погибшие микроорганизмы, разные антигены и антитела. Это специфическая группа лекарственных веществ, в отношении которых роль аптечного работника сводится только к правильному их хранению и своевременному отпуску.
- Вещества радиоактивных изотопов – представляют группу химико-фармацевтических веществ, изотопы радиоактивных элементов которых, можно использовать внутриядерную энергию в виде лучевой энергии для наружного и внутриместного облучения.

Лекарственные вещества по физическим свойствам подразделяются на:

- твердые,
- жидкие,
- мягкие,
- газообразные.

Лекарственное сырье – представляет собой природные вещества в необработанном виде или подверженные простой, исходной обработке и требующие при применении той или иной переработки или очистки.

Лекарственное растительное сырье – это растительное сырье, разрешенное уполномоченным на то органом в установленном порядке для медицинского применения. К этой группе относятся высушенные травы, листья, цветы, корни, кора и другие части лекарственных растений. Лекарственное растительное сырье используют в аптеках (для приготовления сборов, настоев и отваров), а также для получения галеновых и новогаленовых препаратов в условиях серийного производства. К лекарственному сырью природного происхождения относятся продукты пчеловодства: прополис, цветочная пыльца, пчелиный яд, мед. Они применяются для получения лекарственных препаратов как в условиях аптеки, так и химико-фармацевтических предприятий.

Прополис (Propolis – пчелиный клей, уза, пчелиный бальзам, «фундамент», пчелиная или восковая смола) – темно-серая с зеленоватым оттенком масса, неоднородная в изломе, со специфическим запахом. Практически нерастворим в воде, эфире, хлороформе, ацетоне. Прополис содержит не менее 25 % суммы фенольных соединений (флавоноиды, флавонолы, оксикоричные кислоты, кумарины и др.), не более 20 % воска и не более 15 % механических примесей.

Цветочная пыльца (Flower Pollen – обножка пчелиная) – это мужские половые клетки цветочных растений, которые образуются в основании расширенной части тычинок (в пыльниках), собранные пчелами и сформированные

ими в корзиночках третьей парой ног. По внешнему виду – комочки неправильной формы массой от 5 до 20 мг, от светло-желтого до темно-коричневого цвета, со специфическим приятным характерным для пчелиных обножек запахом.

Пчелиный яд (Venenum Apisum – секрет, вырабатываемый в ядовитых железах медоносных пчел) – серый с желтоватым или буроватым оттенком порошок, практически нерастворим в воде. В своем составе содержит ферменты фосфолипазу, гиалуронидазу.

Мед (Mel – сахаристое выделение, откладываемое в сотах пчелами Apis Mellifica) – густая сиропообразная, почти прозрачная жидкость, со временем превращающаяся в зернистую, непрозрачную массу желтовато-белого, желтого или светло-бурого цвета, сладкого вкуса, приятного медового запаха. Главной составной частью меда являются углеводы (95 %), белки, аминокислоты, минеральные вещества, витамины.

Лекарственные средства больным не выдаются, они являются лишь исходным материалом для приготовления лекарственных препаратов путем придания им соответствующей лекарственной формы.

Вспомогательные вещества - это дополнительные вещества, необходимые для приготовления лекарственного препарата. В технологии лекарств разрешается использовать только вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению соответствующей нормативной документацией.

К вспомогательным веществам предъявляются следующие требования:

- они не должны оказывать влияния на изменение биологической доступности лекарственного вещества;
- должны соответствовать медицинскому назначению лекарственного препарата, то есть обеспечивать проявление надлежащего фармакологического действия лекарственного средства с учетом его фармакокинетики;
- не должны взаимодействовать с лекарственными веществами, упаковочными и укупорочными средствами, а также с материалом технологического оборудования как в процессе приготовления лекарственных препаратов, так и при их хранении;
- не должны оказывать влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов: вкус, запах, цвет;
- должны придавать лекарственной форме требуемые технологические (формообразующие) свойства: структурно-механические, а следовательно, и физико-химические;
- должны быть безвредны в используемых количествах, биосовместимы с тканями организма;
- не должны оказывать аллергизирующее и другие виды токсического действия;
- должны отвечать требованиям предельно допустимой микробной контаминации (обсемененности), по возможности подвергаться стерилизации;

- должны быть экономически доступны.

Вспомогательные вещества классифицируют по влиянию на технологические характеристики лекарственных форм (как формообразующие вещества), а также по природе и химической структуре соединений.

Как формообразующие вещества, с учетом влияния на фармакокинетику лекарств, их разделяют на:

- растворители;
- основы для мазей;
- вещества для покрытий;
- вещества, увеличивающие вязкость;
- стабилизаторы;
- консерванты;
- корригенты;
- пролонгаторы;
- солюбилизаторы;
- красители.

По природе и химической структуре их разделяют на:

- природные,
- синтетические,
- полусинтетические.

Природные вспомогательные вещества имеют большое преимущество по сравнению с синтетическими благодаря высокой биологической безвредности. Из используемых вспомогательных веществ, примерно треть приходится на природные и поиск их продолжается. Растительные биополимеры используют в качестве эмульгаторов, стабилизаторов, пролонгаторов. Недостатком природных вспомогательных веществ (особенно полисахаридов и белков) является неустойчивость по отношению к микроорганизмам. Вследствие этого вспомогательные вещества могут являться основным источником микробного загрязнения лекарственных препаратов.

Синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества также находят широкое применение в технологии лекарственных форм. Этому способствует их доступность, возможность синтеза веществ с заданными свойствами. Необходимо также учитывать, что синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества могут заменить ряд пищевых продуктов.

Лекарственная форма - это придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект. В аптеках из лекарственных средств готовят самые разнообразные лекарственные формы в виде порошков, микстур, мазей эмульсий, суспензий и так далее. В зависимости от назначения и путей введения в организм, а также учитывая физико-химические свойства, лекарственным средствам придают определенное агрегатное состояние (твердое, жидкое, мазеобразное) и определенную внешнюю форму, причем форма подбирается таким образом, чтобы обеспечить максимальное терапевтическое действие лекарственного средства и удобство применения.

К лекарственным формам предъявляются определенные общие требования:

- они должны обеспечивать максимальный терапевтический эффект и иметь минимальное побочное (отрицательное) действие;
- должны обеспечивать заданную продолжительность действия;
- должны быть удобны в применении;
- должны быть устойчивы при хранении и транспортировке.

В технологии лекарств выделяют четыре этапа развития, характеризующиеся созданием лекарственных форм разных поколений. Первое поколение – традиционные лекарственные формы; второе – традиционные лекарственные формы с контролируемым высвобождением; третье – системы доставки лекарственного средства; четвертое – системы направленного транспорта лекарственных веществ в мишени (ткани, органы, клетки).

Лекарственный препарат (лекарство) - это лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы, готовый продукт, расфасованный, упакованный, маркированный, имеющий определенное медицинское назначение и установленный срок годности.

Лекарственные препараты готовят из лекарственных средств, придавая им удобное для медицинского применения состояние (лекарственную форму), в котором достигается необходимый лечебный эффект. Лекарственная форма и лекарственное средство представляют собой две формы одного и того же содержания – лекарственного вещества. Лекарственные формы – это те же лекарственные вещества, но уже получившие соответствующее агрегатное состояние, внешнюю форму, имеющие определенное назначение больному.

Например, анальгин («содержание») может быть в таких лекарственных формах как порошки, таблетки, раствор и другое. Правильно подобранная и приготовленная лекарственная форма обеспечивает более быстрое и сильное действие лекарственного вещества.

К лекарствам принципиально нового типа относятся *терапевтические лекарственные системы* (лекарства нового поколения), которые обладают контролируемым высвобождением действующих веществ и их целевым транспортом к мишени. Терапевтическая лекарственная система – это устройство, содержащее лекарственное вещество, элемент, контролирующий высвобождение лекарственного вещества, платформу, на которой размещена система, и терапевтическую программу. В таких системах не только регулируется высвобождение лекарственного вещества, но и может осуществляться программированное его распределение в соответствии с уровнем содержания лекарственного вещества в плазме.

Лекарственные препараты, как и лекарственные средства, не могут оцениваться потребителем в равной степени с другими продуктами, в этом и заключается существенное отличие лекарственных препаратов от других продуктов потребления и соответственно, эта особенность возлагает ответственность на аптечных работников, приготавливающих и отпускающих лекарственные препараты.

Аптека, ее задачи и функции.

Лекарственную помощь населению в нашей стране оказывают аптеки и мелкорозничная сеть (аптечные пункты, киоски).

Аптека является учреждением здравоохранения, обеспечивающим население своевременной общедоступной доброкачественной лекарственной помощью и различными санитарно-гигиеническими предметами. Аптека – учреждение здравоохранения, функционирующее с разрешения и под контролем государственных органов, задачей которого является обеспечение населения, лечебно-профилактических, физкультурно-оздоровительных, санитарно-курортных, научно-медицинских и других учреждений здравоохранения, предприятий и организаций лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения.

Аптека, на которую возложено административное и организационно-методическое руководство аптеками района (города), называется центральной районной (городской) аптекой.

Аптека, которая предназначена в основном для обеспечения одной или нескольких больниц, других учреждений здравоохранения, а также населения медикаментами и предметами медицинского назначения, называется соответственно больничной, или межбольничной, аптекой.

Основные задачи аптеки:

- Оказание населению высококачественной и безотказной помощи путем приготовления и отпуска лекарственных препаратов по рецептам врачей и требованиям лечебно-профилактических учреждений.
- Продажа готовых лекарств, разрешенных к отпуску без рецептов, а также предметов санитарии, гигиены и ухода за больными, минеральных вод, дезинфекционных средств, перевязочных материалов, очковой оптики, хирургического инструмента и других аптечных предметов.
- Поставка лекарственных средств и медицинских изделий лечебно-профилактическим учреждениям.
- Оказание в необходимых случаях неотложной врачебной медицинской помощи, выдача справок о расположении ближайших лечебно-профилактических учреждений.
- Заготовка лекарственного растительного сырья в районе деятельности аптеки.
- Распространение санитарно-гигиенических знаний среди населения, пропаганда здорового образа жизни.
- Финансово-хозяйственная деятельность.

Аптека выполняет производственную и торговую функции. *Производственная функция* заключается в приготовлении, контроле и отпуске лекарственных препаратов, а *торговая функция* – в продаже лекарственных средств, разрешенных к отпуску без рецепта врача, а также предметов санитарии, гигиены и ухода за больными и других товаров аптечного ассортимента.

Аптечные пункты – учреждения, осуществляющие отпуск готовых лекарственных средств по рецептам и без рецепта, реализацию других медицинских товаров, а также принимают от населения рецепты на приготовление лекарств аптекой и отпускают их.

Аптечные киоски – учреждения осуществляют отпуск населению готовых лекарственных препаратов, разрешенных к отпуску без рецепта врача, а также другие товары аптечного ассортимента. Организуют киоски в местах скопления населения.

Государственное нормирование производства лекарственных препаратов.

Государственное нормирование производства лекарственных препаратов представляет собой комплекс требований, узаконенных соответствующими документами, к качеству лекарственных средств, вспомогательных веществ и материалов, технологическому процессу и лекарственным препаратам как к готовому продукту. Ненадлежащий состав лекарственного препарата, неправильное его приготовление или дозирование могут привести к снижению или потере лечебного эффекта или даже к появлению токсического действия лекарственного препарата. Вместе с тем, в отличие от других предметов потребления качество лекарственных препаратов не может быть определено больным. Это особенно подчеркивает важность государственного нормирования производства и качества лекарственных препаратов.

Нормирование производства лекарственных препаратов проводится в основном по четырем направлениям.

- Ограничение круга лиц, которым разрешается готовить лекарственные препараты (право на фармацевтическую работу).
- Нормирование состава прописей лекарственных препаратов.
- Нормирование качества лекарственных средств и вспомогательных веществ, используемых для приготовления лекарственных препаратов.
- Нормирование условий и технологического процесса приготовления лекарственных препаратов.

Право на приготовление лекарственных препаратов (на фармацевтическую работу). Медицинской и фармацевтической деятельностью могут заниматься только лица, получившие соответствующее специальное образование и соответствующие единым квалификационным требованиям. Исходя из этого, на провизора-технолога возлагаются обязанности по проверке рецептов на правильность их выписывания и оформления, совместимости ингредиентов, разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств. Провизор-технолог руководит работой фармацевтов по приготовлению лекарственных препаратов, внутриаптечных заготовок, контролирует выполнение всех технологических требований при их приготовлении.

Нормирование состава прописей лекарственных препаратов. Лекарственные препараты, которые готовятся по стандартным прописям фармацев-

тической промышленностью в большом количестве, называются *официальными* – *medicamenta officinalia* (от лат. officina – мастерская, аптека). Лекарственные препараты, предназначенные для индивидуального применения и приготовленные в аптеке по рецепту врача, называются *магистральными* – *medicamenta magistralia* (от лат. Magister – учитель, руководитель, в данном случае – врач, составивший пропись) или *экстемпоральными* (от лат. ex tempore – сразу приготовленные).

Соответственно, все прописи на лекарственные препараты делятся на официальные, мануальные и магистральные (экстемпоральные).

Официальные прописи (Formulae officinales) утверждаются государственным законодательным, эти прописи могут быть включены в Государственную фармакопею – в фармакопейные статьи или во временные фармакопейные статьи.

Мануальные прописи (Formulae manuales, лат. manus – рука) – стандартные прописи, многократно проверенные практической медициной.

Магистральные прописи (Formulae magistrales) – прописи, назначенные врачом определенному больному.

В аптечном производстве состав прописей лекарственных препаратов нормируется рецептом (от лат. recipere – брать).

Рецептом называется письменное обращение (поручение) врача к фармацевту (в аптеку) о приготовлении лекарственного препарата и отпуска его больному с указанием способа применения.

Рецепт имеет *медицинское значение*, он является документом, который служит единственным основанием для отпуска из аптек большинства лекарственных препаратов и применения их больными, исходя из указаний врача о дозах и порядке приема, с учетом индивидуального подхода к больному.

Юридическое значение рецепта состоит в том, что он дает право на приобретение лекарственных средств и определяется рациональным назначением рецептурной прописи больному, датой выписывания рецепта, наличием Ф.И.О. и возраста больного, Ф.И.О. врача, использованием соответствующих рецептурных бланков с учетом фармакологического действия лекарственных средств. Лица, выписывающие рецепты и готовящие по ним лекарственные препараты, несут юридическую ответственность.

Технологическое (техническое) значение рецепта заключается в том, что он служит основанием и руководством фармацевту при приготовлении лекарственного препарата (в нем указывается, какие лекарственные средства нужно взять и в какую лекарственную форму их превратить).

Хозяйственное (финансово-экономическое) значение состоит в том, что он является документом на расход лекарственных средств и подсобных материалов; служит основанием для расчетов между лечебно-профилактическим учреждением и аптекой в случаях бесплатного или льготного отпуска лекарственных препаратов амбулаторным больным. Рецепт служит основанием для прогнозирования финансовой деятельности аптечного учреждения, а также определения потребности в лекарственных средствах.

Право прописывания рецептов предоставляется только лицам с высшим

медицинским образованием – врачам. Врачи лечебно-профилактических учреждений, в том числе клиник научно-исследовательских институтов, медицинских учебных заведений, юридические и физические лица, занимающиеся медицинской практикой на предпринимательских началах, другие врачи или уполномоченные медицинские работники при наличии соответствующих показаний обязаны выдавать больным рецепты, заверенные своей подписью и личной печатью.

Рецепты должны выписываться с учетом возраста больного, порядка оплаты лекарств и характера действия лекарственных средств на бланках, отпечатанных типографским способом по установленным Формам. Выписывание рецептов производится на латинском языке, наименования лекарств написаны в именительном падеже.

Составные части рецепта. Рецепт должен выписываться чернилами или шариковой ручкой, четко и ясно, в указанной ниже последовательности с обязательным заполнением всех предусмотренных в бланке граф. При этом необходимо помнить, что исправления в рецепте не допускаются, если допущены ошибки, рецепт должен быть переписан.

Inscriptio – надпись (от лат. *inscribere* – надписывать). В надписи указывают наименование, адрес и телефон лечебного учреждения, в котором был выписан рецепт. Код лечебно-профилактического учреждения печатается полностью или ставится штамп. На рецепте частнопрактикующего врача должны быть указаны фамилия, домашний адрес и номер телефона. Эти сведения необходимы фармацевту в случае надобности выяснить у врача различные вопросы: уточнение дозировки, способа применения лекарственного препарата, возможность замены отсутствующих ингредиентов другими и другое.

Datum – дата выдачи рецепта (указывается полностью число, месяц, год).

Nomen aegroti – фамилия, инициалы больного. В рецепте указываются фамилия и инициалы больного, его возраст. Сведения о возрасте пациента необходимы в связи с тем, что на фармацевта возлагается обязанность контролировать правильность назначения врачом ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ.

Nomen medici – фамилия и инициалы врача (разборчиво).

Invocatio – обращение (от лат. *invocare* – звать, умолять). В рецепте эта часть представлена одним словом *Recipe* – возьми (которое обычно пишется сокращенно: *Rp.*: или *R.*:) и юридически характеризует предписание врача фармацевту.

Designatio materialium, или Originatio – перечисление лекарственных веществ, из которых готовят лекарственный препарат. Это самая ответственная часть рецепта. Лекарственные вещества прописывают на латинском языке в родительном падеже по их химическим названиям (согласно номенклатуре Государственной фармакопеи). При перечислении ингредиентов каждое вещество пишут на отдельной строке с прописной буквы. Названия ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств всегда должны быть написаны полностью. Запрещаются сокращения близких по наименованиям ингредиентов, не позволяющие установить, какое лекарственное средство прописано.

После наименования лекарственного средства с правой стороны указывается его количество. При прописывании лекарственных веществ, дозируемых в биологических единицах действия (антибиотики, некоторые другие вещества), в рецепте указывают количество единиц действия (ЕД). В тех случаях, когда лекарственные средства выписаны в одинаковых количествах, после названия последнего из них перед обозначением количества пишут «апа» – поровну.

Жидкие лекарственные средства выписывают в миллилитрах и каплях, все остальные – в граммах. Если количество жидкости меньше одного миллилитра, то обычно ее прописывают в каплях, обозначая их количество римской цифрой. Например, gtt IV (gtt – guttas – капель). Что касается вспомогательных веществ, то их количество врач может не указывать, а прописать «q.s.» (quantum satis – сколько нужно).

Обычно лекарственные средства прописываются в порядке их убывающей важности. Сначала пишут основное лекарственное средство (basis), затем прописывают вещества, содействующие основному лекарственному средству (adjuvans – дословный перевод – помогающее, содействующее). Далее может быть выписано вещество, исправляющее вкус или запах лекарственного препарата (corrigens), затем – формообразующие, или консистентные вещества, придающие форму лекарственным препаратам (constituens – наполнитель

Praescriptio, или *subscriptio* – предписание, подпись. После перечисления лекарственных веществ указывается, какая лекарственная форма должна быть приготовлена и какие основные технологические операции необходимо произвести (смешать, развесить и т. д.), в какой упаковке должен быть отпущен лекарственный препарат (в капсулах, ампулах, в посуде из темного стекла и т. п.). При выписывании дозированных лекарственных препаратов указывается количество доз. Для обозначения лекарственной формы широко используются принятые сокращения, например: *M.f.ung.* (*Misce fiat unguentum*) – смешай, чтобы получилась мазь; *M.f.pulv. D.t.d. № 6* (*Misce fiat pulvis. Da tales doses № 6*) – смешай, чтобы получился порошок. Дай такие дозы числом 6.

Signatura – сигнатура, обозначение. Начинается словами Signa, или Signetur (обозначь, пусть будет обозначено), чаще пишется сокращенно – S. Содержание сигнатуры предназначено для больного, в ней указывается, как следует применять лекарственный препарат. Поэтому сигнатура пишется на русском или национальном языке. Способ применения следует писать подробно, указывая дозу, частоту, а в необходимых случаях – и время приема, то есть до или после еды, натощак и т. д.

Subscriptio medici – личная подпись врача и его личная печать. Подписывая рецепт, врач принимает на себя ответственность за правильность назначения больному данного лекарственного препарата. Эта последняя часть рецепта имеет юридическую силу.

Помимо указанного выше, в рецептах могут встречаться особые отметки врачей. Например, в случае необходимости экстренного отпуска больному лекарственного препарата врач пишет в правом верхнем углу рецепта такие надписи: Cito! (быстро); Cितissime! (как можно быстрее); Statim! (немедленно);

Periculum in mora! (промедление опасно); Antidotum (противоядие). При необходимости повторить больному выписанный лекарственный препарат врач делает на рецепте надпись *repetatur*, или наоборот, если повторять нежелательно – *non repetatur*, и скрепляет подписью. В тех случаях, когда врач заведомо знает, что назначаемый лекарственный препарат больному придется получить повторно, то он на видном месте первоначального рецепта должен написать «*Repetatur bis, ter*», что означает «повторить дважды, трижды и т. д.».

Рецепт, не отвечающий хотя бы одному из требований указанных правил или содержащий несовместимые лекарственные вещества, считается недействительным, и лекарства по нему отпуску не подлежат. Рецепт погашается штампом «Рецепт недействителен» и возвращается больному. Врачи и другие медицинские работники, выписывающие рецепты, несут ответственность в установленном порядке за назначение больному лекарства и соблюдение правил выписывания рецептов.

Нормирование качества лекарственных средств.

Стандарт – это нормативный документ, разработанный и утвержденный признанным органом, в котором установлены правила, требования, общие характеристики, касающиеся разных видов деятельности или их результатов, для достижения упорядочения в определенной области. Стандарты основываются на обобщенных достижениях науки, техники, практического опыта и направлены на достижение оптимальной пользы для общества. В зависимости от того, какая организация по стандартизации (международная, региональная или национальная) принимает стандарты, они соответственно делятся на международные, региональные и национальные. По сфере действия стандарты подразделяют на государственные (ГОСТ), отраслевые (ОСТ) и стандарты предприятий (СТП). Например, стандарты, распространяющиеся на лекарственные средства, являются отраслевой нормативно-технической документацией (НТД) и утверждаются Министерством здравоохранения. Стандарты периодически должны пересматриваться с учетом современных достижений науки и техники. НТД, определяющая требования к качеству лекарственных средств, подразделяется на следующие категории: Государственная фармакопея, фармакопейная статья, временная фармакопейная статья.

В фармацевтической практике большое значение имеет фармакопея. *Pharmacopoea* (от гр. *pharmakon* – лекарство и *poieo* – делаю, готовлю) может быть переведено как «руководство по приготовлению лекарств».

Государственная фармакопея – это сборник обязательных медико-фармацевтических общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств. Фармакопея имеет законодательный характер, обязательный для всех медицинских, в том числе и ветеринарных учреждений и предприятий,готавливающих, хранящих, контролирующих и применяющих лекарственные средства.

Фармакопейная статья – нормативно-технический документ, который устанавливает требования к лекарственному средству, его упаковке, условиям и сроку хранения и методам контроля качества лекарственного средства.

На каждое новое лекарственное средство утверждается временная фармакопейная статья (ВФС) на определенный срок (чаще на 3 года). Если по истечении этого времени лекарственное средство, нормируемое данной ВФС, оправдывало себя в медицинской практике и его производство становилось стабильным, то на него разрабатывается постоянно действующая ФС. При ее подготовке в ВФС вносятся необходимые уточнения, исправления и дополнения. Действующие ФС периодически пересматриваются.

Нормирование условий и технологического процесса приготовления лекарственных препаратов.

Для обеспечения качества лекарств на предприятии-производителе должна функционировать система обеспечения качества, включающая надлежащую производственную практику и контроль качества.

Надлежащая производственная практика (good manufacturing practice – GMP) – это свод требований, правил и норм, регламентирующих процесс производства и контроля качества лекарственных средств.

Надлежащая аптечная практика (good pharmacy practice) – гарант качества лекарственного обеспечения. Одним из составляющих элементов НАП является соблюдение условий и технологического процесса производства экстремальных препаратов.

Нормирование условий приготовления лекарственных препаратов включает:

- соблюдение комплекса санитарно-гигиенических мероприятий (микрклимат, освещенность, контаминация воздушной среды, оборудование и другое);
- соблюдение санитарного режима, а при приготовлении ряда лекарственных форм – условий асептики;
- соблюдение правил работы с ядовитыми, наркотическими и приравненными к ним веществами;
- соблюдение техники безопасности.

Для сохранения высокого качества лекарственных препаратов, их физико-химической стабильности и апиrogenности аптечные работники должны соблюдать требования инструкции по санитарно-противоэпидемическому режиму в которой предусмотрены:

- требования к помещениям и оснащению аптек;
- санитарные требования к уборке помещений, присмотру за оснащением аптек;
- требования к личной гигиене персонала аптек;
- санитарные требования к получению, транспортированию и хранению воды очищенной и воды для инъекций;
- санитарные требования при приготовлении лекарств в асептических условиях;
- санитарные требования при приготовлении нестерильных лекарственных форм;

- порядок обработки резиновых пробок и мытья аптечной посуды.

В нормировании условий приготовления не менее важным фактором является правильное хранение лекарственных средств и вспомогательных материалов. В инструкции по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения предусмотрены:

- требования к устройству и эксплуатации помещений хранения;
- общие требования к организации хранения лекарственных средств;
- требования к хранению лекарственных средств в зависимости от их физических, физико-химических свойств и воздействия на них факторов внешней среды.

Нормирование технологического процесса является одним из факторов обеспечения высокого качестваготавливаемых лекарственных препаратов. Нарушение технологии может быть причиной недоброкачества лекарственных препаратов.

В промышленных условиях стадии технологического процесса производства нормируются регламентом. *Технологический регламент* – это нормативный документ, в котором определены технологические методы, технические средства, нормы и нормативы производства лекарственного препарата. В аптечных условиях стадии технологического процесса нормируются соответствующими приказами, технологическими инструкциями.

Первой общей стадией приготовления для всех лекарственных форм являются подготовительные работы - это подготовка помещения, вспомогательных средств, оборудования, упаковочных материалов, лекарственных и вспомогательных веществ; затем стадии технологического процесса в соответствии с особенностью лекарственной формы и завершающие стадии технологического процесса: упаковка и оформление к отпуску.

Все лекарственные препараты упаковывают в зависимости от их агрегатного состояния и назначения упаковочным материалом, разрешенным для медицинских целей. Существуют единые правила оформления лекарств,готавливаемых в аптеках. Все лекарственные препараты оформляют *этикетками* определенного размера и образца. В зависимости от способа применения этикетки подразделяются на:

- внутренние,
- наружные,
- для инъекций,
- для глазных лекарственных форм.

Этикетки имеют разные сигнальные цвета: зеленый – для лекарственных препаратов, назначаемых внутрь; оранжевый – для препаратов наружного применения; розовый – для глазных лекарственных форм; синий – для инъекционных. На всех этикетках должны быть следующие обозначения: эмблема медицины, номер аптеки, номер рецепта, фамилия и инициалы больного; способ применения, дата приготовления лекарственного препарата, подпись лица,

приготовившего лекарственный препарат, и стоимость, а также предупредительная надпись «Беречь от детей».

Для обращения особого внимания на назначение лекарственного препарата применяются *предупредительные надписи*: «Детское», «Сердечное».

Для лекарственных препаратов,готавливаемых индивидуально и в зависимости от лекарственной формы и назначения, имеются этикетки «Порошки», «Микстура», «Капли», «Мазь», «Глазные капли», «Глазная мазь».

Упаковка должна быть носителем научной, рекламной и эстетической информации, должна вписываться в технологическую схему как составной элемент процесса, интенсифицируя или, по крайней мере, не уменьшая производительности труда.

Контроль качества лекарств в условиях аптек. В государственном нормировании производства лекарственных препаратов большое внимание уделяется контролю качества готового продукта.

Контроль качества лекарственного средства - это совокупность свойств, которые придают лекарственному средству способность удовлетворять потребителей в соответствии со своим назначением и отвечают требованиям, установленным законодательством.

Контроль качества лекарств в условиях аптек предусматривает комплекс мероприятий, обеспечивающих приготовление лекарственных препаратов надлежащего качества. К ним относятся:

- соблюдение санитарных норм и правил, санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов, правил асептики приготовления лекарств, фармацевтического порядка в соответствии с действующими нормативно-методическими документами и приказами;
- обеспечение сроков и условий хранения в аптеке лекарственных средств в соответствии с физико-химическими свойствами и требованиями Государственной фармакопеи, действующих приказов и инструкций;
- тщательный просмотр поступающих в аптеку рецептов и требований лечебно-профилактических учреждений в целях проверки правильности их выписывания, совместимости лекарств, входящих в состав лекарственных средств;
- соответствия прописанных доз возрасту больного;
- соблюдение технологии приготовления лекарственных средств в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи, действующих приказов и инструкций.

Качество и эффективность санитарно-противоэпидемического режима в аптеках определяется результатами бактериологического контроля. Объектами бактериологического контроля в аптеках являются: вода очищенная и вода для инъекций, лекарственные средства, аптечная посуда, пробки и другие вспомогательные материалы, инвентарь, оснащение; руки и одежда персонала; воздушная среда. Кратность обследований аптек с одновременным отбором проб на бактериологический контроль должна быть не менее двух раз в квартал.

Качество лекарственных средств,готавливаемых в аптеках по рецепту или требованиям лечебно-профилактических учреждений (а также внутриаптечная заготовка, фасовка, концентраты и полуфабрикаты), определяется результатами **внутриаптечного контроля** (проведение внутриаптечного контроля возлагается на заведующего аптекой, его заместителей, провизора-аналитика и провизора-технолога).

- **Письменный контроль:** осуществляется фармацевтом и провизором-технологом при приготовлении лекарственных препаратов по индивидуальным прописям и требованиям лечебно-профилактических учреждений путем заполнения по памяти паспорта письменного контроля (ППК). Паспорт заполняется немедленно после приготовления лекарственного препарата в соответствии с технологией. В паспорте указывается: дата, номер рецепта (требования), взятые лекарственные средства (на латинском языке) и их количество, число доз, ставятся подписи приготовившего, расфасовавшего и проверившего лекарственный препарат. На лекарственные препараты, содержащие ядовитые, наркотические вещества, в верхней части паспорта ставится буква «А», а на лекарственные формы для детей – буква «Д». Все расчеты производятся до приготовления лекарственного препарата и записываются на обратной стороне паспорта. При использовании полуфабрикатов и концентратов указывается их концентрация и взятые количества. При приготовлении порошков, суппозиторий и пилюль указывается масса отдельных доз и их количество. Величина пилюльной или суппозиторной массы, количество изотонирующего и стабилизирующего веществ, добавляемых в глазные капли и растворы для инъекций, указываются как в паспортах, так и на обратной стороне рецептов. Приготовленные лекарственные препараты, рецепты и заполненные ППК передаются на проверку провизору-технологу или лицу, выполняющему его функции. Контроль заключается в проверке соответствия записей в ППК прописи в рецепте, правильности произведенных расчетов. Если лекарственный препарат проверен провизором-аналитиком полным химическим контролем, на паспорте ставится номер анализа и подпись провизора-аналитика. Когда лекарственный препаратготавливается и отпускается одним и тем же лицом, ведение ППК также обязательно. ППК сохраняются в аптеке в течение одного месяца.
- **Опросный контроль:** осуществляется провизором-технологом и применяется выборочно. После приготовления фармацевтом не более пяти лекарственных препаратов провизор-технолог называет первый входящий в лекарственный препарат ингредиент, а в сложных лекарственных препаратах указывает его количество, после чего фармацевт обязан назвать все взятые им ингредиенты и их количество.
- **Органолептический контроль:** осуществляется провизором-аналитиком или провизором-технологом и заключается в проверке внешнего вида лекарственной формы, ее цвета, вкуса, запаха, однородности смешения, отсутствия механических включений в жидких лекарственных

формах. Однородность смешения порошков, мазей, пилюль, суппозитория проверяется до разделения массы на дозы. Проверка осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня (но не менее трех лекарственных форм в день). На вкус проверяются лекарственные формы для внутреннего употребления выборочно и в случаях сомнения в качестве приготовленной лекарственной формы. Особое внимание обращается на лекарственные препараты для детей. Результаты органолептического контроля лекарственных форм регистрируются в журнале.

- Физический контроль осуществляется провизором-аналитиком или провизором-технологом и заключается в проверке общей массы или объема лекарственной формы, количества и массы отдельных доз, входящих в данную лекарственную форму (но не менее трех доз), контролируется также качество укупорки.

Физическому контролю подвергаются:

- каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки (от 3 до 5 единиц образцов из каждой серии или заготовки);
- выборочно лекарственные формы, приготовленные по индивидуальным рецептам за день (но не менее 3% от общего количества);
- лекарственные формы, требующие стерилизации, после расфасовки до их стерилизации.

- Химический контроль осуществляется провизором-аналитиком (качественный и количественный) и провизором-технологом (выборочно - качественный) и заключается в определении подлинности и количественного содержания лекарственных веществ, входящих в состав лекарственной формы. Качественному анализу подвергаются: вода очищенная, вода для инъекций, все лекарственные средства, поступающие со склада, растворы-концентраты, полуфабрикаты, фасовка; выборочно – все виды лекарственных форм, приготовленных по рецептам (требованиям). Полному химическому анализу подвергаются: все растворы для инъекций до и после стерилизации; глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества; все лекарственные формы для новорожденных детей, растворы кислоты хлористоводородной (для внутреннего употребления), атропина сульфата, ртути дихлорида и серебра нитрата; все концентраты, полуфабрикаты и внутриаптечная заготовка; стабилизаторы, применяемые при приготовлении растворов для инъекций и глазных капель; концентрация этилового спирта; выборочно – все виды лекарственных форм (но не менее восьми, приготовленных за смену). Особое внимание обращается на контроль детских лекарственных форм, глазных и содержащих наркотические и ядовитые вещества.
- Контроль при отпуске осуществляется провизором-технологом. Контролю подвергаются все приготовленные в аптеке лекарственные формы. Проверяется: упаковка (должна соответствовать массе (объ-

ему) и виду лекарственной формы, а также свойствам входящих ингредиентов), оформление (должно соответствовать требованиям действующих нормативных актов); соответствие указанных в рецепте доз сильнодействующих и ядовитых лекарственных средств возрасту больного; соответствие номера на рецепте и номера на этикетке, соответствие копий рецептов прописям рецептов.

Таким образом, система контроля качества лекарственных препаратов предусматривает как наблюдение за приготовлением лекарственных препаратов на всех стадиях технологии, так и контроль готовой продукции.

Ядовитые и сильнодействующие лекарственные средства.

Все лекарственные средства в зависимости от фармакологической активности выделены в три группы: ядовитые, сильнодействующие и не сильнодействующие. Такое разделение имеет значение для предупреждения опасности передозировки в процессе приготовления лекарственных препаратов и их применения.

Ядовитые лекарственные средства (Venena) – это средства, назначение, применение, дозирование и хранение которых в связи с высокой токсичностью должно производиться с особой осторожностью. К ним относятся и лекарственные средства, вызывающие наркоманию – наркотические лекарственные средства, которые утверждаются специальными органами.

Сильнодействующие лекарственные средства (Heroica) – это средства, назначение, применение, дозирование и хранение которых должно производиться с предосторожностью.

Различие между ядовитыми и сильнодействующими средствами большей частью только количественное: ядовитые вещества применяются обычно в дозах порядка тысячных и десятитысячных долей грамма, а сильнодействующие – в сотых и десятых долях грамма.

Принадлежность лекарственного средства к списку сильнодействующих или ядовитых веществ определяется приказом МЗ. Содержание этих списков меняется в зависимости от изменения номенклатуры лекарственных средств. Во «Вводной части» Государственной фармакопеи помещены списки ядовитых (список А) и сильнодействующих (список Б) веществ.

Хранение, учет и отпуск ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарственных средств в аптеках производится с соблюдением правил, установленных приказами МЗ.

Правила хранения ядовитых и сильнодействующих веществ.

Ядовитые лекарственные средства должны храниться изолированно, в специально выделенных для этой цели металлических шкафах под замком. На внутренней стороне дверок сейфа и шкафа должна быть надпись Venena с указанием списка хранящихся веществ, их разовых и суточных доз.

Особо ядовитые лекарственные средства – мышьяковистый ангидрид, натрия арсенат кристаллический, стрихнина нитрат, ртути дихлорид (сулема), ртути цианид и оксидицианид – должны храниться только во внутреннем, запирающемся на замок, отделении сейфа. В шкафу для ядовитых веществ должны быть ручные весы, разновес, гири, ступки, цилиндры, воронки, которые нужны

для приготовления лекарственных препаратов. На такой посуде делают маркировку: «для атропина», «для сулемы» и т. д. Моют и обрабатывают указанные предметы отдельно от остальной посуды под наблюдением фармацевта.

Сильнодействующие лекарственные средства, а также лаписные карандаши должны храниться в отдельных шкафах. На внутренней стороне дверок должна быть надпись «Нероіса» и перечень сильнодействующих веществ с указанием высших разовых и суточных доз.

Надписи на штангласах, в которых хранятся ядовитые лекарственные вещества, должны быть белого цвета на черном фоне, а на штангласах, содержащих сильнодействующие лекарственные средства – красного цвета на белом фоне, в обоих случаях на штангласах должны быть указаны высшие разовые и суточные дозы. На штангласах с обычными лекарственными средствами надписи делают черного цвета на белом фоне.

В рабочее время ключ от шкафа «для ядовитых веществ», находящегося в ассистентской комнате, должен быть у провизора-технолога. Сейфы и шкафы после окончания рабочего дня опечатывают или пломбируют, а ключи от них, печать или пломбир должны находиться у заведующего аптекой или у лиц, на то уполномоченных приказом по аптеке. Шкафы «для сильнодействующих веществ» после окончания рабочего дня должны запираются. Материальные комнаты, в которых хранятся наркотические и особо ядовитые лекарственные средства, должны иметь световую и звуковую сигнализации. На окнах должны быть решетки. После окончания работы эти комнаты запираются и опечатываются.

Правила выписывания ядовитых и сильнодействующих веществ.

Для выписывания наркотических лекарственных средств в чистом виде или в смеси с индифферентными веществами предусмотрен специальный бланк по форме 107/у-НП на наркотическое средство. Ядовитые и сильнодействующие вещества, в том числе спирт этиловый, выписываются на рецептурном бланке формы № 148-1/у-88.

Названия ядовитых и наркотических лекарственных средств пишутся в начале рецепта, далее – все остальные лекарства. Рецепт дополнительно подписывается руководителем учреждения здравоохранения или его заместителем по медицинской части и заверяется печатью учреждения здравоохранения (гербовой).

Рецепты на лекарственные формы, содержащие ядовитые вещества, и спирт этиловый должны быть скреплены печатью медицинского учреждения «Для рецептов» и личной печатью врача.

Выписывая ядовитые или сильнодействующие лекарственные средства в дозах, превышающих высшую разовую дозу, врач обязан написать дозу этого средства прописью и поставить восклицательный знак.

Правила отпуска лекарственных препаратов, содержащих ядовитые лекарственные вещества. Принимая рецепт на лекарственный препарат, содержащий ядовитое вещество, фармацевт должен проявить особую внимательность и точность: необходимо уточнить возраст больного, проверить правильность дозирования, совместимость прописанных ингредиентов и подчеркнуть

красным карандашом название ядовитого средства. При приготовлении лекарственных препаратов ядовитое вещество отвешивает провизор-технолог в присутствии фармацевта. Полученное фармацевтом ядовитое лекарственное средство немедленно используется для приготовления лекарственного препарата. Запрещается отпускать прописанные в рецепте ядовитые, наркотические и сильнодействующие лекарственные средства не в составе приготовленной лекарственной формы.

В случае выписывания врачом ядовитого, наркотического или сильнодействующего лекарственного средства в дозе, превышающей высшую разовую дозу без соответствующего оформления рецепта, фармацевтический работник должен отпустить выписанное лекарственное средство в количестве 50 % от дозы, установленной как высшая разовая.

Рецепты на отпущенные лекарственные средства хранятся в аптеках, не учитывая текущего года, на протяжении:

- пяти лет – на наркотические лекарственные средства, выписанные на специальных рецептурных бланках;
- трех лет – на лекарственные средства, отпущенные бесплатно или на льготных условиях;
- одного года – на препараты, подлежащие предметно-количественному учету (за исключением наркотических), анаболические стероиды;
- одного месяца – на остальные препараты.

По окончании срока хранения все рецепты подлежат уничтожению в установленном порядке.

Приготовленные лекарства, содержащие ядовитые средства, опечатываются лицом, проверившим лекарство (или укупориваются «под обкатку»). Флаконы, в которых отпускаются растворы ртути дихлорида (сулемы), цианида и оксидицианида, оформляются этикетками «Яд» с изображением скрещенных костей и черепа, «Обращаться с осторожностью», а также должно быть указано название ядовитого лекарственного средства на русском (или местном) языке и концентрация раствора. Раствор ртути дихлорида (сулемы), предназначенный для дезинфекции, окрашивают эозином или фуксином; на сигнатуре или этикетке должно быть указано, чем подкрашен раствор. На упаковке других приготовленных в аптеке лекарственных препаратов, содержащих ядовитые средства, а также фенол в чистом виде, или на растворах с концентрацией выше 5 %, крепких кислот, пергидроля и других подобных средств, должна наклеиваться этикетка «Обращаться с осторожностью».

Дозирование лекарственных средств.

Слово «доза» происходит от гр. *dosis* – порция, прием. Под *дозой* обычно понимают количество лекарственного препарата, вводимого в организм. Высшую дозу, допустимую на один прием, называют *разовой или одноразовой* (*dosis pro dosi*), а на прием на протяжении суток – *высшей суточной дозой* (*dosis pro die*).

От величины дозы зависит концентрация лекарственного вещества в организме, а значит, и интенсивность фармакологической реакции.

Самую маленькую дозу, способную вызвать фармакологическую реакцию, называют *минимально действующей (пороговой)* дозой. Высшую дозу, при применении которой наблюдаются патологические явления, называют *токсической дозой (dosis toxica)*. Минимальную дозу лекарственного средства, вызывающую смертельный исход, называют *смертельной (летальной)* дозой (*dosis letalis*).

Таким образом, одно и то же вещество, в зависимости от того, в какой дозе оно введено, может быть и лекарственным средством, и ядом.

В лечебной практике могут быть использованы лишь те дозы лекарственного средства, которые находятся в диапазоне между минимально действующей и токсической дозами – *широта терапевтического действия*.

Дозы лекарственных средств, превышающие минимально действующую дозу и не вызывающие патологических отклонений в организме, называют *лечебными, или терапевтическими* дозами. Лечебные дозы, в свою очередь, делят на *средние и высшие* (максимальные). Дозы, находящиеся в этом диапазоне, называются *средними терапевтическими дозами*, которые обычно составляют $1/2 - 1/3$ максимальной (высшей) дозы. Она обычно содержится в единице дозированной лекарственной формы (таблетка, ампула, капсула) и широко применяется в лечебной практике.

Для ядовитых и сильнодействующих средств устанавливаются высшие (максимальные) терапевтические дозы для разового и суточного приема для взрослых и отдельно для детей, а также однократные дозы для животных. Эти дозы приводятся в государственной и международной фармакопеех в специальных таблицах.

На практике пользуются так называемыми *ударными* дозами, когда начальная доза значительно выше других, последующих. Эти дозы широко практикуются при лечении острых инфекционных заболеваний, чаще всего антибиотиками, сульфаниламидными препаратами и др. С помощью ударных доз удается создать в крови и тканях высокую концентрацию лекарственного вещества, необходимую для получения быстрого и надежного лечебного эффекта.

Для веществ, способных при длительном лечении вызывать токсические явления, устанавливаются *курсовые* дозы, под которыми понимается общее количество данного лекарственного вещества, которое разрешается вводить в течение курса лечения. Пользуются также *дробными* дозами, когда одноразовую дозу принимают в несколько приемов.

Реакция детского организма на лекарственные вещества отличается от реакции взрослых. Вследствие этого высшие дозы для детей должны быть меньшими, чем для взрослых, и дифференцированными в зависимости от возраста ребенка. С учетом этого составляют таблицу доз для детей по возрастам или на 1 кг массы тела.

Больным старше 60 лет дозы лекарственных средств уменьшаются на $1/2 - 1/3$ дозы взрослого. Это связано с тем, что в стареющем организме процессы разрушения лекарственных веществ замедлены, поэтому в крови создается лечебная концентрация веществ и при введении их сниженной дозы.

Тара и укупорочные материалы, применяемые в аптечной практике.

Лекарственные средства и приготовленные лекарственные препараты, в зависимости от их агрегатного состояния и свойств, хранят и отпускают из аптек в соответствующей таре. Тара применяется для защиты лекарственных средств от действия внешних факторов: света, температуры, воздуха и влаги. От свойств, применяемой тары зависит длительность хранения и качество лекарственных препаратов, потому что материал, из которого она изготовлена, может взаимодействовать с лекарственными средствами.

Тара и укупорочный материал должны отвечать следующим требованиям:

- *К показателям чистоты материала* относится отсутствие канцерогенных, токсических свойств и постороннего запаха, сорбируемого лекарственными веществами. Все материалы должны пройти санитарно-гигиенические и токсикологические испытания.
- *К показателям защитных свойств материала* относятся проницаемость для паров воды, летучих веществ, газов (атмосферных и выделяемых лекарственными средствами), воды, спирта, масел, жиров, органических веществ и других, а также сорбция материалом тех ингредиентов лекарственных препаратов, которые обладают свойством проникать через материал.
- *К показателям устойчивости материалов к окружающей среде* относятся устойчивость к атмосферным факторам (свет, температура, относительная влажность воздуха), механическим воздействиям (проколы, сжатие, удары, вибрация), воздействию лекарственных средств, плесени, микроорганизмов; отсутствие химического адсорбционного и диффузного взаимодействия с упакованным лекарственным средством.
- *К показателям внешнего вида* относятся цвет и однородность окраски, гладкость поверхности и ее чистота (отсутствие жировых и механических загрязнений, коррозии и т. п.).
- *Адгезионные показатели* характеризуют способность материалов соединяться при помощи клеев или путем термосваривания. В зависимости от типа материалов к ним предъявляются требования проверки по той или иной группе показателей. В зависимости от назначения различают тару рецептурную, стационарную и материальную.

Тара рецептурная предназначена для отпуска лекарственных препаратов больным. Обычно бывает небольшого объема и удобная при пользовании. Жидкости отпускают во флаконах без притертых пробок вместимостью от 5,0 до 500,0 г, инъекционные растворы – во флаконах из нейтрального стекла, укупоренных резиновыми пробками и металлическими колпачками под обкатку.

Различают номинальную и фактическую емкость стеклянной посуды: фактическая вместимость обычно на 15–20 % больше номинальной. Номинальная вместимость – это объем, равный объему отпускаемой во флаконе жидкости. Уровень помещаемой во флакон жидкости не должен быть выше плечиков

флакона. Отпускаемая жидкость ни в коем случае не должна наполнять горлышко флакона.

Лекарственные препараты густой и мазеобразной консистенции отпускают в банках, изготовленных из стекла, фарфора, пластмассы и других материалов, вместимостью от 5,0 до 500,0 г.

Сыпучие лекарственные препараты отпускают в бумажных (из писчей бумаги, пергаментных, парафинированных или воощеных), желатиновых или крахмальных капсулах, которые помещают в бумажные пакеты или коробки.

Гигроскопические сухие вещества (не разделенные на дозы) отпускают в склянках или пробирках с пробками.

Тара стационарная – так называемые «штангласы», предназначена для хранения сыпучих, жидких, густых и мазеобразных лекарственных средств в ассистентской. Изготавливают ее из стекла и фарфора с притертыми пробками объемом от 0,5 до 2 кг.

Для хранения вязких жидкостей (масла касторового, сиропов, ихтиола и др.) применяют специальные штангласы «с воротничком», в которых около внешней поверхности шейки есть бортик, на внутренней поверхности которого сделана выемка для стекания вязкой жидкости. Кроме того, для сохранения веществ, выделяющих едкий пар (масло горчичное, аммиак концентрированный и другие), применяют штангласы с притертой пробкой и притертым колпачком.

Штангласы не являются основным хранилищем для лекарственных средств. Они систематически пополняются из крупных материальных банок или бутылей.

Тара материальная предназначена для перевозки и хранения запасов лекарственных средств в подвалах и материальных комнатах аптек. Это достаточно прочная тара значительных размеров, в которой хранят основную массу лекарственных средств. Жидкости сохраняют в бутылках вместимостью от 3 до 30 кг; сыпучие вещества – в банках вместимостью до 20 кг, в бумажных и тканевых мешках – вместимостью до 50 кг, в жестянках, деревянных ящиках и бочках – до 300 кг; вещества густой консистенции хранят в фарфоровых и стеклянных банках – до 20 кг, а также в металлической и деревянной таре.

Укупорочные материалы. Готовые лекарственные препараты, помещенные в соответствующую аптечную посуду, в зависимости от их агрегатного состояния и свойств, укупоривают при помощи пробок (корковых, резиновых, пластмассовых, полиэтиленовых, стеклянных) и крышек (пластмассовых, металлических). Для укупоривания лекарственных средств должны применяться изделия, разрешенные Министерством здравоохранения к применению в фармации.

Корковые пробки изготавливают из коры коркового дуба, культивируемого на Черноморском побережье Кавказа и Крыма. Кору снимают с коркового дуба несколько раз за период его жизни, начиная с 15–20 лет (начальный шаг), а потом через 10–12 лет до отмирания дерева. Размеры и форма пробок отмечают соответственными номерами (от 0 до 10). С точки зрения качества различают такие сорта корковых пробок: «бархатные», содержащие минимальное

количество ноздреватых углублений – «сочевичек», заполненных пушистой хрупкой массой. Эти пробки эластичные и легко обминаются при помощи специального пресса; «полубархатные», имеющие больше «сочевичек», и простые корковые пробки, имеющие небольшую механическую прочность, менее эластичные и содержат значительное количество «сочевичек». В аптечной практике применяют «бархатные» и «полубархатные» пробки только конической формы, которыми укупоривают шейку флакона не полностью, а приблизительно наполовину. Корковые пробки почти непроницаемы для воздуха, легкие; вставленные в шейку флакона, они прочно держатся, образуя герметичность благодаря трению и эластичности. Перед укупориванием обычно пробку обжимают на прессе по всей ее длине, иначе она может сломаться, потом подкладывают под нее кружочки пергаментной бумаги для защиты лекарственных препаратов от загрязнения пылью из «сочевичек». Перед употреблением корковые пробки ополаскивают очищенной или обессоленной водой, после чего сушат при температуре не выше 60 °С. Сохраняют их в теплом, но не очень сухом помещении, так как они пересыхают, теряют эластичность. В настоящее время корковые пробки практически не используют.

В качестве укупорочного материала широко применяются изделия из пластмассы: крышки навинчиваемые и натягиваемые, колпачки, пробки, прокладки. Они предназначены для герметизации флаконов, банок, пробирок, стаканчиков и т. д. Для изготовления укупорочных средств применяют полиэтилен высокой и низкой плотности, смесь полиэтиленов, смесь полиэтиленов низкой плотности с полиизобутиленом, полипропилен, полистирол, аминопласт, картон с двусторонним пленочным покрытием из полиэтилена низкой плотности и др. Тип использованного материала указывают в сопроводительных документах.

Крышки пластмассовые (кроме аминопластовых) навинчиваемые должны применяться в комплекте с пластмассовыми прокладками или пробками, или прокладками из картона с двусторонним полиэтиленовым покрытием (для экстемпоральной рецептуры и внутриаптечной заготовки).

Крышки (аминопластовые) навинчиваемые должны применяться в комплекте с полиэтиленовыми пробками или прокладками. Они предназначены для укупоривания нестерильных лекарственных средств различного состава.

Не допускается:

- применение навинчивающихся крышек без прокладок или пробок с прокладками из целлофана, полиэтиленовой пленки, пергаментной бумаги, других пленочных материалов;
- применение прокладок из картона без полиэтиленового покрытия или с односторонним полиэтиленовым покрытием;
- применение пробок без крышек для укупоривания жидких лекарственных средств, подлежащих транспортированию;
- применение пластмассовых изделий для укупоривания тары с лекарственными средствами, содержащими валидол, диэтиловый эфир, эфирные масла, метилсалицилат, хлороформ, фенол, скипидар, четыреххлористый углерод;

- применение полиэтиленовых изделий с лекарственными средствами, содержащими этанол в концентрации более 70%.

Пластмассовые укупорочные средства не должны придавать лекарственным веществам посторонний запах, должны фиксироваться на горловине пластмассовой и стеклянной тары и обеспечивать герметичность укупоривания. Пластмассовые укупорочные средства на фиксируемость испытывают следующими способами: прокладка не должна выпадать из навинчиваемых крышек после последовательно выполненных операций навинчивания, отвинчивания и многократного встряхивания прокладкой вниз. Навинчиваться крышка с прокладкой на горловину тары должна свободно, без трения; при приложении дополнительного усилия не должна проворачиваться.

Резиновые пробки. Для укупорки растворов лекарственных веществ используют резиновые пробки следующих марок: ИР-21 (светло-бежевого цвета) на основе силиконового каучука; 52-369, 52-369/1; ИР-119А (черного цвета); ИР-119 (серого цвета) на основе бутилового каучука; 25 П (красного цвета); И-51-1, И-51-2 (серого цвета); 1000 (серого цвета или голубого) на основе натурального каучука.

Пробки из резиновых смесей всех марок (кроме марки 1000) допускается использовать для укупорки тары с различными нестерилизуемыми лекарственными средствами внутреннего и наружного применения. Пробки из резиновой смеси 25 П используются для укупорки тары с инъекционными растворами экстемпорального приготовления.

Пробки марок ИР-21, ИР-119, ИР-119А, 52-369/1, 52-369/2 пригодны для укупорки тары с водными, водно-спиртовыми и масляными растворами для инъекций и глазными каплями, предназначенными для длительного хранения. Изготавливают их из резины, не содержащей растворимых примесей и не имеющей запаха. Этими пробками обеспечивается высокая герметичность. Они более стойкие к щелочам, кислотам и водноспиртовым растворам, чем пробки корковые и пластмассовые.

Стеклянные (притертые) пробки. Для укупоривания лекарственных средств, разъедающих резиновые и корковые пробки, применяют посуду с притертыми стеклянными пробками. Герметичность этих пробок зависит от тщательности притирки пробки, то есть от соответствия ее геометрической формы внутренней поверхности шейки флакона. Обычно на пробке и на шейке флакона ставят номер, чтобы после мойки их не перепутали. Герметичность проверяют так. Флакон, укупоренный стеклянной притертой пробкой, наполняют на 1/2 полного объема водопроводной водой, обтирают внутреннюю поверхность горловины досуха, закрывают пробкой и выдерживают по 5 минут в положении укупоркой вниз, а затем в боковом положении. Не должно быть следов просачивания воды. Вода может быть подкрашена метиленовым синим или другим контрастным красителем.

К недостаткам стеклянных пробок, кроме их значительной массы, следует отнести так называемое «засасывание» пробки при хранении щелочей, которое бывает в результате разъедания стекла, а также прилипания пробки, про-

исходящее при хранении смолоподобных жидкостей. Кроме того, причиной засасывания может быть повышение температуры, шейка флакона расширяется, и пробка вследствие своей массы опускается и прочно оседает в шейке, при этом обычным способом вытянуть ее не удастся. В этих случаях разогревают шейку флакона или штангласа горячей водой, а потом осторожно постукивают по головке пробки деревянным предметом.

Вопросы по теме.

1. Каковы цели и задачи технологии лекарств как научной дисциплины?
2. Дайте определения основных терминов и понятий в технологии лекарств.
3. Аптечные организации, задачи и функции.
4. Государственное нормирование производства лекарственных препаратов, направления нормирования?
5. Как осуществляется нормирование состава прописей лекарственных препаратов?
6. Как осуществляется нормирование качества лекарственных средств и вспомогательных веществ, используемых для приготовления лекарственных препаратов?
7. Как осуществляется нормирование условий и технологического процесса приготовления лекарственных препаратов?
8. Как осуществляется контроль качества в условиях аптечных организаций?
Дать определение Государственной фармакопеи. Что такое фармакопейная и временная фармакопейная статья?
9. Правила работы с ядовитыми и сильнодействующими лекарственными средствами в условиях аптечных организаций?
10. Что такое рецепт, из каких частей состоит рецепт? Каковы правила выписывания рецепта?
11. Правила хранения рецептов на отпущенные лекарственные препараты в аптечных организациях.
12. Какие способы дозирования используются в аптечных организациях?
13. Какая тара применяется для упаковывания лекарственных препаратов в аптеке?
14. Какой укупорочный материал применяется для укупоривания тары в условиях аптечных организаций?

ГЛАВА 2. ИЗМЕРЕНИЯ ПО МАССЕ И ОБЪЕМУ В АПТЕЧНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВ.

Основными операциями, которые применяются в процессе приготовления лекарственных препаратов, являются дозирование, связанное с измерением массы вещества, и отмеривание ее в определенных порциях (дозах). В аптечной практике наиболее применяемыми методами дозирования являются отвешивание и отмеривание по объему и каплями.

От точности исполнения указанных операций зависит фармакологическое действие приготавливаемых лекарственных препаратов, а значит, их лечебное действие на организм. Дозирование проводится при помощи специальных приспособлений, к которым предъявляются соответствующие требования, и при этом пользуются метрологической системой мер, которая является общепринятой.

Дозирование по массе.

Одним из самых распространенных способов дозирования является отвешивание, которое осуществляется при помощи весов. Весы представляют собой прибор, предназначенный для определения весовой массы лекарственных средств по способу сравнения ее с эталонами масс (с условно принятыми единицами – гирями).

По конструкционным признакам различают гидростатические, пружинные и взвешивальные весы.

По метрологическим показателям (устойчивость, постоянство показаний, точность и чувствительность) различают весы:

- метрологические – предназначенные для сверки массы рабочих эталонов с государственным эталоном. Это весы высшей точности, специальной конструкции, за их колебаниями наблюдают из соседней комнаты при помощи специальных оптических устройств;
- образцовые – для сверки и проверки гирь;
- аналитические – для взвешивания при точных химических анализах;
- технические – 1, 2 и 3-го классов.

Для приготовления лекарственных препаратов в условиях аптечной практики применяют равноплечие весы 2-го класса: технические аптечные (тарирные) и ручные аптечные. В материальной применяют обычные настольные чашечные весы, а для больших грузов – десятичные и сотенные весы.

Тарирные технические весы 2-го класса бывают марки ВКТ – весы тарирные технические на колонке (весы Мора), марки Т-2 – весы технические, марки ВА-4 – весы технические аптечные.

Тарирные весы служат для отвешивания твердых, густых и жидких веществ. Изготавливаются они с пределами допустимых нагрузок от 50 г до 1 кг. Тарирными их называют потому, что дозированию по массе всегда предшествует операция тарирования – уравнивания массы тары с помощью дробы или другого тарировочного материала.

Весы технические аптечные представляют собой равноплечий рычаг

первого рода. Равноплечее коромысло (изготавливается из сплавов меди, алюминия или стали) с симметричными плечами, может быть сплошным или с вырезами для уменьшения его веса; в коромысле вмонтированы три призмы: одна опорная и две грузоприемные. Острые призмы находятся в одной плоскости на одинаковых расстояниях одно от другого, причем острое опорной призмы, повернутое на подушку, укрепленной на верхнем конце стержня арретира. Стержень арретира располагается внутри колонки и вертикально перемещается от эксцентрированного механизма. На острия грузоподъемных призм (повернутых острием вниз) подвешены серьги с дужками и находящимися на них съемными чашками. Весы снабжены регуляторами равновесия, стрелкой и шкалой для определения равновесия и чувствительности весов. Отвес и указатель отвеса служат для определения горизонтального положения весов. Кронштейн обеспечивает поддержание коромысла в нерабочем состоянии при опущенном арретире, а ручка арретира - плавную нагрузку весов и разгрузку призм в нерабочем состоянии. Весы монтируются на подставке с помощью фасонного болта. Внизу к подставке прикреплены вращающиеся подвижные ножки со звездчатыми контргайками, которые служат для установки весов в горизонтальном положении.

Весы технические ВА-4 2-го класса имеют следующие технические характеристики: диапазон измерений 0,1–1 кг, допускаемая погрешность при 10 % нагрузке ± 60 мг и при 100 % нагрузке ± 100 мг.

Весы ручные аптечные марки ВР предназначены для дозирования по массе сухих лекарственных веществ в количествах от 0,02 до 100,0 г, а также для проведения технических анализов. В зависимости от допустимой предельной нагрузки ВР бывают нескольких типоразмеров: ВР-1, ВР-5, ВР-20 и ВР-100.

ВР состоят из коромысла, несущего стрелку и опирающегося своей опорной призмой на кольцообразную подушку, запрессованную в обоймиче с кольцом. Щечки предохраняют призму от соскальзывания с обоймицы. На концах коромысла укреплены грузоприемные призмы, на которые надеты серьги. К последним на шелковых шнурах подвешены пластмассовые чашечки.

Учитывая санитарно-гигиенические требования, для подвешивания чашек весов целесообразно использовать тонкие нити из синтетических материалов или цепочки из нержавеющей стали. Ручные весы не имеют отсчетной шкалы. Момент равновесия определяют по совпадению указательной стрелки с обоймицей. Для взвешивания ручные весы берут за кольцо обоймицы большим и указательным пальцами левой руки, так, чтобы средний и безымянный пальцы, не касаясь обоймицы, могли ограничивать колебания стрелки как в одну, так и в другую стороны, а после взвешивания – придерживать стрелку внутри обоймицы. В нерабочем состоянии весы сохраняют в подвешенном виде на крючке специального штатива или же укладывают в коробку. Это необходимо для предохранения призм весов от излишнего истирания.

Электронные весы, выпускаемые различными фирмами.

Весы настольные обыкновенные (весы Беранже) применяют для взвешивания веществ, не требующих значительной точности, потому что они менее

чувствительные, чем рецептурные. Изготавливают их грузоподъемностью от 500 г до 20 кг.

Десятичные и сотенные весы применяют в складских помещениях для взвешивания грузов в виде бочек, ящиков, баллонов и другое. В результате неравноплечия эти весы дают возможность уравнивать на их платформе груз гирями в 10 и соответственно в 100 раз меньшей массы. Для десятичных весов применяют обычные гири, а для сотенных – в виде специальных пластинок для нанизывания их на вертикальный стержень.

Метрологические свойства весов. Весы, независимо от их конструкции, должны иметь такие метрологические свойства:

- *Устойчивость* – способность весов, выведенных из состояния равновесия, быстро возвращаться к первоначальному положению. Устойчивость весов достигается при условии, если их коромысло находится в состоянии устойчивого равновесия. Устойчивость весов зависит также от отдаленности центра от точки опоры, чем ниже размещен центр весов, тем больше устойчивость и тем труднее их вывести из состояния равновесия, а соответственно ниже их чувствительность.

Проверка устойчивости проводится следующим образом: весы, находящиеся в равновесии, необходимо вывести из положения равновесия, слегка коснувшись чашки. Подсчитать количество колебаний стрелки весов до возвращения ее в положение равновесия. Если стрелка совершила не более 4–6 колебаний, можно считать, что весы устойчивы.

- *Постоянство показаний* – способность весов показывать одни и те же результаты при многократных определениях массы тела, проводимых на этих весах в одних и тех же условиях.

Проверка постоянства показаний проводится: весы должны находиться в положении равновесия. На технических аптечных весах уравнивают, например, флакон с массой гирь. Если все 3 раза масса взвешиваемого тела одна и та же, то весы обладают постоянством показаний. Если результаты не совпадают, то это значит, что острия призм не вполне параллельны, смещены.

На постоянство показаний большое влияние оказывает величина трения в подвижных контактах весов. Затупленность призм и их загрязненность приводит к нарушению постоянства показаний весов. Поэтому весы в нерабочем состоянии должны храниться так, чтобы избежать затупленности призм. Причиной непостоянства показаний весов является несовершенство устройства весов (например, незаметное смещение отдельных частей при пользовании ими), а также условия, в которых производится взвешивание (например, одностороннее нагревание коромысла (электрическая лампа, солнечные лучи), вследствие чего может произойти удлинение одного плеча).

- *Чувствительность* – способность весов показывать минимальное изменение нагрузки в момент равновесия. Чем меньше разница в весе гирь, которую можно определить этими весами, тем выше их чувствительность и тем точнее результаты взвешивания.

Чувствительность весов прямо пропорциональна длине плеча коромысла и обратно пропорциональна массе коромысла, нагрузке весов (массе чашек, груза, перегруза), величине прогиба коромысла, расстоянию от точки опоры до центра тяжести коромысла. Чувствительность весов определяется формулой:

$$S = \frac{L}{(2P + p) \cdot h + R \cdot m} \cdot \frac{Z}{X},$$

где S – чувствительность, мм/мг; L – длина плеча коромысла, мм; P – масса чашки с грузом, мг; p – масса перегруза, выводящего весы из состояния равновесия, мг; h – расстояние от точки опоры до линии, соединяющей острия грузоподъемных и опорной призм (величина прогиба коромысла), мм; R – масса коромысла, мг; m – расстояние от точки опоры до центра тяжести коромысла, мм; Z – длина стрелки, мм; X – цена деления шкалы, мм.

Из формулы следует, что величины L , R , m , Z , X зависят от конструкции весов. В наибольшей степени на величину чувствительности весов влияет величина прогиба коромысла h . Весы с прямолинейным коромыслом характеризуются тем, что острия опорной и грузоприемных призм находятся на одной прямой линии (прямолинейность весов). При этом величина $h = 0$, а уравнение принимает вид:

$$S = \frac{L}{R \cdot m},$$

то есть чувствительность весов становится независимой от величины нагрузки весов. Это возможно лишь при взвешивании минимальных количеств. На практике даже незначительное определение массы вызывает прогиб коромысла и влияет на чувствительность весов. С увеличением нагрузки весов, как следует из формулы, их чувствительность уменьшается. Прогиб коромысла при этом может быть недопустимо большим, а коромысло необратимо деформироваться, то есть весы выйдут из рабочего состояния. Во избежание этого необходимо во время взвешивания не превышать величины предельно допустимой нагрузки, обозначенной на коромысле весов.

Чувствительность весов зависит от ряда факторов.

- От расположения центра тяжести коромысла по отношению к точке его опоры. Весы будут иметь наибольшую чувствительность при достаточной устойчивости в том случае, когда центр тяжести коромысла лежит как можно ближе к точке опоры, но во всяком случае ниже этой точки.
- От массы коромысла. Чем меньше масса коромысла, тем большую чувствительность при всех прочих условиях будут иметь весы. Для облегчения коромысла в нем делаются вырезы круглой или иной формы.
- От длины плеч коромысла. Теоретически, чем больше длина плеч коромысла, тем больше его чувствительность. Однако практически нецелесообразно изготавливать коромысла с длинными плечами, так

как удлинение коромысла ведет к увеличению его массы, что вызывает уменьшение чувствительности. Наряду с увеличением длины коромысла значительно возрастает прогиб его от действия груза, вследствие чего понижается центр тяжести коромысла и чувствительность весов уменьшается. Поэтому практически коромысла делают с как можно более короткими плечами.

- На чувствительность весов оказывает влияние величина трения между призмами и подушками: чем больше трение, тем меньше чувствительность, чем острее призмы, тем чувствительность больше. Поэтому призмы делают острыми из закаленной стали. Износ-затупление призм приводит к увеличению трения, и, следовательно, к уменьшению чувствительности весов.

Проверка чувствительности весов проводится путем определения минимальной нагрузки (мг), вызывающей стандартное отклонение стрелки от положения равновесия. За стандартное отклонение принимают отклонение стрелки, равное 5 мм (или трем делениям шкалы) для тарирных весов и выход стрелки из обоймицы до половины своей длины с образованием угла, равного приблизительно 5° , для ручных весов.

Чувствительность, выраженную абсолютным значением груза, вызывающего стандартное отклонение стрелки, называют абсолютной чувствительностью ($S_{абс}$), или абсолютной ошибкой взвешивания.

Чувствительность ручных и тарирных весов определяют в трех положениях: нагруженных на $1/10$ предельной нагрузки, предельно нагруженных и ненагруженных. Если груз, соответствующий величине допустимой погрешности (установленной ГОСТом) для данного типа весов, помещенный на одну из чашек таких весов, вызывает стандартное отклонение стрелки, то весы считаются чувствительными.

На практике большое значение имеет относительная чувствительность, которая может указать относительную ошибку взвешивания (точность дозирования). Относительная чувствительность весов $S_{отн}$ может быть выражена отношением минимального груза P , вызывающего заметное отклонение стрелки от нулевого положения шкалы, к нагрузке n , лежащей на одной чашке весов, потому что чувствительность весов может немного варьировать в зависимости от величины нагрузки:

$$S_{отн} = \frac{P}{N} \cdot 100 \% \text{ или } S_{отн} = \frac{S_{абс}}{n} \cdot 100 \%.$$

Определение ошибки взвешивания. На одних и тех же весах груз можно взвесить с различной точностью. Наибольшая точность может быть получена тогда, когда навеска близка по значению к наибольшей допустимой нагрузке весов. Ошибка взвешивания возрастает, если переходят границу предельной или минимальной нагрузки, которая обозначена на коромысле данных весов. Чтобы сделать вывод, насколько правильно выбраны весы для определения массы вещества, надо установить точность взвешивания или относительную ошибку (в %).

Точность или правильность – способность весов показывать правильное соотношение между массой взвешиваемого вещества и соответствующими гирями. Точность или правильность весов зависит от таких факторов:

- от равноплечности коромысла весов;
- от параллельности острия опорной и грузопринимающих призм;
- от положения центра тяжести весов коромысла, который должен лежать точно на вертикали, проходящей через точки опоры, которые находятся ниже нее;
- от равенства массы чашек.

Если весы отвечают указанным требованиям, то их коромысло должно находиться в горизонтальном положении, а показчик равновесия (стрелка) – строго вертикальным как при пустых, так и при нагруженных одинаковым грузом чашечках. Вследствие невозможности обеспечить у весов абсолютно точное равенство плеч и в связи с трением, создающимся в опорных деталях коромысла при его колебаниях, весы всегда имеют ограниченную точность. В связи с этим для всех весов установлены максимально допустимые погрешности и весы считаются правильными (верными), если их погрешности не превышают установленных значений.

Проверка точности весов проводится при 1/10 максимальной нагрузки, при полной нагрузке и ненагруженных весах. Например, необходимо определить точность технических весов с максимальной нагрузкой 1 кг. Для этого на левую чашку помещают гирю, равную 1/10 максимальной нагрузки, 100,0 г, а на правую – тарирный стакан с дробью и добиваются равновесия. Затем при нерабочем положении арретира гирю и груз меняют местами и переводят арретир в рабочее положение. Стрелка весов при перемене местами гири и груза должна прийти в положение равновесия. Если равновесие восстанавливается, то весы верны (равноплечи). При отсутствии равновесия на поднявшуюся чашку весов добавляют груз-допуск (миллиграммовый разновес), равный величине погрешности. Это должно привести весы в состояние равновесия или отклонить стрелку в противоположную сторону не более чем на 5 мм. Вес добавленных гирь в этом случае будет являться величиной неравноплечности весов. Если этого не произойдет, весы не обладают достаточной точностью, они неравноплечи. Неравноплечие весы применять нельзя, так как они не будут давать точные показатели массы взвешиваемого вещества.

Гири и разновес. Разновес представляет собой набор гирь. Гири – это меры определенно установленной массы (веса), служащие для измерения массы тела по весу. Взвешивая тело, мы сравниваем его массу с величиной, принятой за единицу по Международной метрологической системе мер. За единицу массы принимается килограмм. В повседневной аптечной практике основной единицей измерения массы лекарственного средства является грамм – тысячная доля килограмма. Названия низших единиц долей грамма образуются с помощью латинских приставок «деци» (0,1), «санти» (0,01), «милли» (0,001).

В рецепте слово «грамм» или его обозначение «г» опускается.

В зависимости от назначения различают такие гири:

- образцовые, изготавливаемые из золота, платины и медных сплавов;
- аналитические, изготавливаемые из медных сплавов и стали с тщательно отполированной поверхностью, покрытой золотом, платиной, никелем или хромом;
- технические 1, 2 и 3-го классов.

В аптечной практике применяются технические гири 2-го класса в виде специальных наборов (разновесов): крупного (граммового), содержащего гири от 1,0 до 500,0 г, и мелкого (миллиграммового), содержащего гири от 0,01 до 0,500 г. Граммовый разновес изготавливают из латуни или углеродистой стали с никелевым или хромовым покрытием для предохранения от окисления.

Гири имеют форму прямых цилиндров с головками. Миллиграммовые гири изготавливают из мельхиора или алюминия в виде разной формы пластинок: треугольников, квадратов, шестиугольников. Для защиты от внешних влияний и повреждений гири хранят в специальных коробках с гнездами. Гири должны содержаться в чистоте, для чего периодически их очищают от пыли и жира, промывая в мыльной теплой воде или в органических растворителях (спирте, бензине), после чего тщательно вытирают насухо мягкой тканью. Брать их необходимо только пинцетом, чистить гири разными полирующими средствами категорически запрещается.

Гири и весы подвергают проверке и клеймению один раз в год.

Правила взвешивания на технических и ручных равноплечих весах.

Перед взвешиванием, нужно проверить соответствие весов выше указанным метрологическим свойствам, то есть убедиться в их точности, чувствительности, неизменности показаний и устойчивости. Необходимо придерживаться предельной и минимальной нагрузок, установленных для данных весов. Перед работой весы следует осмотреть, протереть марлевой салфеткой, смоченной спирто-эфирной смесью, убедиться в их равновесии в ненагруженном состоянии. Если весы не уравновешены, то их уравновешивают при помощи регуляторов, помещенных на концах коромысла.

Гири помещают на левую чашечку весов, а взвешиваемое лекарственное средство – на правую.

При взвешивании лекарственных и вспомогательных веществ их названия ассистент читает трижды: снимая с вертушки, при отвешивании и возвращении штангласа на место. Подсчет массы гирь производится дважды – в начале взвешивания и по окончании.

Порошкообразные вещества при взвешивании на ручных весах помещают непосредственно на чашку весов, а густые – на кружок пергаментной или фильтровальной бумаги (предварительно старированный).

Взвешивать какие-либо вещества непосредственно на чашечке тарирных весов недопустимо, нужно применять соответствующую тару (флаконы, банки, капсулы). Во избежание ошибок не рекомендуется для тарирования применять разновес.

Сыпучие вещества отвешивают непосредственно из штангласа путем легкого постукивания по нему указательным пальцем правой руки. Прибавляют вещество небольшими порциями так, чтобы нити весов не загрязнялись.

По мере приближения момента равновесия порции добавляемого вещества уменьшают, чтобы исключить возможную передозировку порошка. В случае необходимости вещество отбирают при помощи пластмассовой или целлулоидной пластинки.

После взвешивания с весов сначала снимают разновес (и второй раз проводят подсчет массы гирь), а затем лекарственное вещество. После каждого отвешивания лекарственного вещества из штангласа шейку и пробку штангласа, а также чашечки весов тщательно протирают марлевой салфеткой.

Дозирование по объему и каплями.

В аптечной практике применяется объемный метод дозирования жидких веществ при приготовлении лекарственных препаратов. Этот метод является экономичным, упрощает и облегчает работу фармацевта, а также все жидкие лекарственные препараты для внутреннего употребления больные принимают не по массе, а по объему (ложками, каплями и т. п.) или миллилитрами – для лекарственных препаратов, вводимых при помощи шприца.

Измерительные приборы. При приготовлении жидких лекарственных форм дозирование производят при помощи специальной мерной посуды, градуированной определенным количеством миллилитров.

Международной системой единиц (СИ) за единицу вместимости принят кубический метр (1 м³). В аптечной практике такой единицей служит миллилитр (1 мл). Для дозирования воды (масса 1 мл воды при комнатной температуре практически равна 1,0 г) и других жидкостей, имеющих одинаковую с ней плотность, применяют цилиндры, мензурки, мерные колбы, аптечные бюретки и пипетки. Густые, вязкие, малоподвижные жидкости (жирные масла, сиропы, глицерин) дозируют по массе. Измерительные приборы градуируются при 20°C, поэтому, дозирование должно производиться при этой же температуре, иначе это приводит к некоторым отклонениям.

Мерную посуду калибруют на выливание (мерные цилиндры, бюретки или пипетки) – при выливании из посуды должен вытекать номинальный объем жидкости, или на вливание (мерные колбы) – посуда должна содержать номинальный объем жидкости, то есть столько миллилитров, сколько указано на мерной посуде.

Мерные колбы (имеющие метку на горлышке) бывают различной вместимости. Чаще всего они применяются при приготовлении концентрированных растворов для бюреточных установок и инъекционных растворов. *Мерные цилиндры* (цилиндрические сосуды), *мензурки* (конические сосуды) – для дозирования сравнительно больших количеств жидкостей, когда не нужна особая точность.

Аптечная бюретка служат для точных отмериваний воды, растворов и в виде бюреточной системы (комплект специальных бюреток и пипеток) применяются в аптеках при приготовлении лекарственных препаратов из концентрированных растворов. Бюретка представляет собой стеклянную градуированную трубку, соединенную с помощью питающей трубки с питающим сосудом. Аптечная бюретка работает как дозатор жидкости и предназначена для точных

отмериваний воды и различных водных и водно-спиртовых растворов лекарственных веществ.

Аптечные бюретки изготавливают емкостью в 10, 25, 60, 100 и 200 мл. Градуируют их с делениями в 0,1 мл. Длина бюреток всех объемов – 450 мм при соответственно разном их диаметре (12–32 мм).

Бюреточные установки представляют собой комплект, основными деталями которого являются собственно бюретка, питающий сосуд и питающая трубка, а также двухходовый кран, который исключает необходимость иметь кран (или зажим) на питающей трубке, к нижнему отростку бюретки прикреплен стеклянный наконечник, который не включается в измерительную часть. В аптечной практике чаще используют два типа бюреточных установок: УБ-10 и УБ-16, которые имеют унифицированную конструкцию настольного типа и состоят из треноги со стойкой, на которой подвижно (на подшипниках) смонтирована вертушка, на которой расположены полиэтиленовые питающие сосуды с крышками, стеклянные питающие трубки, бюретки, полиэтиленовые диафрагменные краны, фонарь (для подсвета бюреток), фиксатор рабочих положений вертушки и ручной тросиковый привод управления диафрагменными кранами. Каждый кран снабжен наполнительным и сливным диафрагменными клапанами (клавиши «Наполнение» и «Слив»). На питающих сосудах и вертушке имеются гнезда для размещения этикеток с наименованием растворов.

Аптечная пипетка – являются частью бюреточной системы, представляет собой измерительный прибор, градуированный в миллилитрах для отмеривания небольших (до 15 мл) объемов жидкостей легкоподвижных и не очень вязких. Они бывают емкостью на 3, 6, 10 и 15 мл с ценой на делениях шкалы 0,1, 0,2 и 0,5 мл соответственно. Пипетка аптечная состоит из стеклянной градуированной трубки-пипетки с верхним и боковым патрубками, резинового баллона, шарикового клапана и резинового кольца. Клапан смонтирован на боковом патрубке пипетки и представляет собой резиновую трубку с помещенным внутри стеклянным шариком. Питающие сосуды к пипеткам имеют емкость 100 и 250 мл. На сосуде должна быть этикетка с названием лекарственного средства. Конец пипетки не должен соприкасаться с дном сосуда. Жидкость в пипетку набирают резиновым баллоном. Для этого пипетку слегка приподнимают над жидкостью и сжимают резиновый баллон, чтобы выдавить из него определенный объем воздуха. Затем пипетку погружают в жидкость и, постепенно отпуская баллон, набирают ее. Для установления равновесия надавливают на бусинку бокового тубуса. Жидкость выливают из пипетки сплошной струей, не отнимая кончика ее от стенки сосуда в течение 3 секунд. Нельзя допускать попадания жидкости в резиновый баллончик, чтобы избежать его загрязнения, а при повторных случаях и загрязнения жидкости.

Дозирование по объему.

Правила применяемые для дозирования растворов по объему

- Отмеривание производят при температуре, при которой проведена градуировка дозирующих приборов.
- Уровень дозируемой жидкости, если она прозрачная и смачивает по-

верхность стекла, определяют на уровне глаз работающего по нижнему мениску, а окрашенную – по верхнему. Отмеривание жидкостей по разнице делений запрещается. Дозирующий прибор должен находиться в строго вертикальном положении.

- Отмеренную жидкость не следует выливать очень быстро, чтобы избежать неточности, нужно дать возможность стечь оставшейся на стенках дозирующего прибора жидкости в течение 2–3 секунд.
- Важным фактором, влияющим на точность отмеривания, является диаметр бюретки. Точность дозирования обратно пропорциональна квадрату радиуса бюретки, поскольку объем отмериваемой жидкости V равен:

$$V_{\text{жидкости}} = \pi r^2 \cdot x,$$

где r – радиус бюретки, мм; x – высота столба жидкости в бюретке, мм. *Следовательно, небольшие количества жидкостей необходимо отмеривать бюретками и пипетками, имеющими небольшой диаметр.*

- Запрещается пользоваться бюретками со сломанными наконечниками и пипетками с разбитыми выпускными отверстиями.
- Измерительные приборы применяют только тщательно вымытыми и обезжиренными. В противном случае часть дозируемого раствора остается на загрязненных стенках в виде капель. Бюреточные установки и пипетки моют по мере необходимости, но не реже одного раза в 10 дней. Для этого их освобождают от концентратов и моют горячей водой (50 - 60 °С) с суспензией горчичного порошка или 3% раствором перекиси водорода с 0,5% моющего средства, промывая потом очищенной водой с обязательным контролем смывных вод на остаточное количество моющих средств.
- В зависимости от плотности жидкости один и тот же их объем может иметь разную массу. Пользуясь простой зависимостью между массой P , объемом V и плотностью жидкости d , можно рассчитать, сколько миллилитров жидкости нужно отмерить, чтобы получить требуемую массу:

$$P = V \times d;$$

Таким образом, на точность дозирования по объему оказывает влияние большее количество субъективных факторов, чем на дозирование по массе, вследствие чего последний является наиболее точным.

Дозирование каплями. Если в состав лекарственных препаратов входят жидкости в маленьких количествах, в том числе и сильнодействующие, то эти жидкости в количестве до 1,0 г отмеривают каплями. Этот метод дозирования принят в аптеке и больными. Отмеривая жидкости каплями, не следует забывать, что масса капель различных жидкостей неодинакова и зависит от ряда условий.

Основными факторами, которые определяют массу капель, отрывающихся под действием собственной массы, являются величина площади капли

(каплеобразующей поверхности) и поверхностное натяжение жидкости. Эта зависимость может быть выражена формулой:

$$P = \frac{2\pi R \cdot \sigma}{g},$$

где P – масса капли, г; R – радиус наружной окружности выпускающей трубки, см; σ – поверхностное натяжение жидкостей, дин/см; g – ускорение силы тяжести.

Масса капли зависит от формы отверстия каплемера, скорости притока жидкости к отверстию (от давления, под которым вытекает жидкость), степени покоя каплемера (отсутствие сотрясения), чистоты поверхности отрыва, степени наполнения жидкостью.

Использование стандартного каплемера, рекомендуемое фармакопеей, позволяет унифицировать массы капель. Стандартный каплемер представляет собой стеклянную трубку с наружным диаметром в нижней части 3 и внутренним – 0,6 мм.

При пользовании стандартным каплемером необходимо придерживаться таких требований:

- каплемер держат в точно вертикальном положении, для чего лучше закреплять его в штативе, это защищает от возможных сотрясений;
- откапывание с каплемера должно происходить под влиянием силы веса без дополнительного нажатия;
- откапывание нужно производить не очень быстро и следить за чистотой поверхности отрыва капли.

При откапывании различных жидкостей стандартным каплемером при температуре 20 °С получают стандартные капли (температура в пределах 15–20 °С практически не влияет на величину капли).

Стандартный каплемер можно заменить пипеткой, откалиброванной по соответствующей жидкости.

Калибровка нестандартного каплемера. Нестандартный каплемер (пипетку) можно прокалибровать двумя способами:

- **Путем пятикратного отвешивания 20 капель соответствующей жидкости.** Для этого ручные весы ВР-100 подвешивают на штативе и в старированный бюкс откапывают 20 капель жидкости. Например, среднее арифметическое пятикратного отвешивания 20 капель настойки пустырника из калибруемой пипетки равно 0,33 г. Определяют количество капель настойки пустырника в 1,0 г:
0, 33–20 кап.
1, 0–х, х = 67 кап.

Количество стандартных капель в 1,0 г настойки пустырника определяют по табличному значению. В 1,0 г настойки пустырника содержится 56 стандартных капель. Затем определяют соотношение между массой стандартных и нестандартных капель настойки пустырника, то есть находят коэффициент поправки КП.

56 станд. кап.–67 станд. кап.

1 станд. кап.–х станд. кап., $x = 1, 2$ кап.

Для определения количества нестандартных капель в 1 мл настойки пустырника пользуются полученным соотношением (1 станд. кап. = 1,2 нестандарт. кап. или КП = 1,2).

1 мл настойки пустырника по стандартному каплемеру содержит 51 каплю, а по калиброванной пипетке:

1 станд. кап.–1,2 станд. кап.

51 станд. кап. – Х станд. кап., $X = 1,2 \times 51 = 61$ кап.

Подписывают этикетку: «Настойка пустырника

1 станд. кап. = 1,2 нестандарт. кап.

1 мл = 61 кап.

0,1 мл = 6 кап.»

Если в рецепте прописано 10 капель этой настойки, то откалиброванной пипеткой отмеряют $10 \cdot 1,2 = 12$ кап.

Если в рецепте прописано 0,5 мл настойки пустырника, то откалиброванной пипеткой отмеряют 30 капель: 0,1 мл – 6 кап.

0,5 мл – х кап., $x = 30$ кап.

- **Путем пятикратного отмеривания 3 мл жидкости каплями.** В мерный цилиндр откапывают из пипетки 3 мл жидкости (настойки пустырника) и определяют количество капель в 1 мл. Полученный результат сравнивают с данными, приведенными в таблице капель. Например, в 1 мл настойки пустырника по нестандартному каплемеру содержится 62 нестандартные капли, а в 1 мл этой же настойки по стандартному каплемеру – 51 стандартная капля, отсюда

51 станд. кап.–62 станд. кап.

1 станд. кап.–х станд. кап., $x = 1, 2$ кап.

Найденным соотношением между стандартной и нестандартной каплями (1 станд. кап. равна 1,2 нестандарт. кап.) пользуются, как указано выше. Прокалиброванную пипетку используют для откапывания капель только определенной жидкости.

Дозирование каплями при приеме лекарственных препаратов достигается двумя путями: отпуском жидких лекарственных препаратов во флаконах-капельницах, имеющих канавку для стекания жидкости, или приложением к склянке с лекарственным препаратом стеклянных пипеток.

Для дозирования жидких лекарственных препаратов в домашних условиях допускается применение условных мер. Целесообразно применять стаканчики для приема лекарственных препаратов, имеющие градуировку на чайную, десертную и столовую ложки.

Вопросы по теме.

1. Дайте определение понятий «масса», «вес», «взвешивание».
2. Опишите устройство технических тарирных и аптечных ручных весов.
3. Что называется чувствительностью весов, от каких факторов она зависит и как определяется при поверке?

4. Как влияет конструкция весов на чувствительность? Какая формула отражает конструктивные особенности весов?
5. Как влияет устойчивость на чувствительность весов?
6. Какова зависимость чувствительности весов от нагрузки?
7. Что является показателем чувствительности у тарирных и ручных весов?
8. Что называется наибольшим пределом взвешивания? Как влияет масса тары на точность взвешивания препарата?
9. Что называется верностью весов, от каких факторов она зависит и как практически определяется?
10. Как определяется постоянство показаний?
11. Как определяется абсолютная и относительная ошибка взвешивания?
12. Как правильно отвешивать лекарственные вещества на тарирных весах?
13. Как правильно отвешивать лекарственные вещества на ручных весах?
14. Как следует держать ручные весы при работе и как их хранят в нерабочем состоянии?
15. Как часто необходимо проводить поверку весового оборудования?
16. Кто может проводить поверку и как она отражается?
17. Как называют гири мелкого разновеса в аптечной практике?
18. Как необходимо правильно держать штанглас при отвешивании лекарственного средства?
19. Перечислите особенности дозирования (отвешивания или отмеривания) жидких лекарственных средств.
20. Опишите устройство стандартного каплемера.
21. Какие факторы влияют на массу (объем) капли? Напишите формулу расчета массы капли.
22. Какой каплемер можно использовать в аптеке при отсутствии стандартного?
23. Как правильно произвести калибровку эмпирического каплемера?
24. Что указывают на этикетке жидкого лекарственного средства после калибровки эмпирического каплемера?
25. Какие условия обеспечивают постоянную величину капель при пользовании эмпирическим каплемером?
26. Как правильно отмеривать невязкие и вязкие жидкости?
27. Какое время выдержки дается на слив капель невязких и вязких жидкостей?

Задания теме.

При решении задач рекомендуется научиться пользоваться справочными таблицами настоящих методических указаний. Ответы по заданиям следует предоставить в виде решения, обоснования и выводов.

1.1. Рассчитать относительную ошибку при взвешивании 60,0 стрептоцида, 200,0 ланолина и 800,0 вазелина на технических тарирных весах.

1.2. Рассчитать относительную ошибку при взвешивании 0,6 натрия гидрокарбоната на одно- и стограммовых ручных весах. Обосновать выбор весов.

1.3. При определении чувствительности тарирных весов грузоподъемностью 1000 г при 10% наибольшего предела взвешивания стрелка отклонилась на 5 мм от образцовой гири массой 40 мг. Какова абсолютная чувствительность весов и относительная ошибка взвешивания при данной нагрузке?

1.4. В рецепте прописано 20 капель настойки красавки. Сколько капель лекарственного средства следует взять, если на штангласе имеется следующая этикетка:

TINCTURA BELLADONNAE

в 1 мл – 60,2 нестанд. капель

1 станд. капля – 1,36 нестанд. капли

1.5. Составить этикетку на настойку экстракта красавки, если при пятикратном взвешивании средняя масса 20 капель составила 0,54.

2.1. Рассчитать относительные ошибки при взвешивании 0,8 новокаина при 10% и 100% наибольшего предела взвешивания пятиграммовых ручных весов.

2.2. Рассчитать относительные ошибки при взвешивании 0,02 атропина сульфата на одно- и стограммовых ручных весах. Обосновать выбор весов.

2.3. При взвешивании 0,05 порошка листа наперстянки пользовались гириями и однограммовыми ручными весами. Рассчитать относительную ошибку взвешивания (абсолютная ошибка использования гирь составляет 2 мг).

2.4. В рецепте прописано 12 капель раствора йода спиртового 5 %. Сколько капель лекарственного средства следует взять, если на штангласе имеется следующая этикетка:

SOLUTIO IODI SPIRITUOSA 5 %

в 1 мл – 38,1 нестанд. капли

1 станд. капля – 0,79 нестанд. капли

2.5. Составить этикетку на нашатырно-анисовые капли, если при пятикратном взвешивании средняя масса 20 капель составила 0,33.

3.1. Рассчитать относительную ошибку при взвешивании 0,5 фенобарбитала на одно- и пятиграммовых весах.

3.2. Рассчитать относительную ошибку и сделать выводы о взвешивании 0,35 анестезина, 0,015 экстракта красавки густого и 0,6 кофеина на однограммовых ручных весах.

3.3. Рассчитать относительную и абсолютную ошибку взвешивания 90,0 натрия хлорида в кювете массой 458,0 на тарирных весах.

3.4. В рецепте прописано 40 капель кордиамина. Сколько капель лекарственного средства следует взять, если на штангласе имеется следующая этикетка

CORDIAMJNUM

в 1 мл – 24,2 нестанд. капли

1 станд. капля – 0,83 нестанд. капли

3.5. Составить этикетку на фенол жидкий, если при пятикратном взвешивании средняя масса 20 капель составила 0,54.

4.1. Рассчитайте относительные ошибки и обоснуйте выбор весов для

взвешивания 50 мг прозерина и 3,0 сахара на одно- и пятиграммовых ручных весах.

4.2. Рассчитать относительную ошибку взвешивания, если при определении чувствительности тарирных весов при 10 % наибольшего предела взвешивания стрелка отклонилась на 5мм от образцового груза массой 60 мг. Пределы взвешивания весов – от 50г до 1000г.

4.3. Рассчитать относительную и абсолютную ошибку взвешивания 40,0 натрия хлорида в кювете массой 458,0 на тарирных весах.

4.4. В рецепте прописано 96 капель валидола. Сколько капель лекарственного средства следует взять, если на штангласе имеется следующая этикетка:

VALIDOLUM

в 1,0 г – 54,1 нестанд. капли

1 станд. капля – 1,13 нестанд. капли

4.5. Составить этикетку на кислоту хлористоводородную разведенную, если при пятикратном взвешивании средняя масса 20 капель составила 0,92.

5.1. Рассчитать относительные ошибки при взвешивании 1,0 и 90,0 глюкозы на ручных стограммовых весах.

5.2. Рассчитать относительные ошибки при взвешивании 0,2; 0,5; и 3,0; различных сыпучих лекарственных веществ на пятиграммовых ручных весах.

5.3. Рассчитать относительную ошибку при взвешивании 0,03 физостигмина салицилата на ручных однограммовых и на двадцатиграммовых весах.

5.4. В рецепте прописано 15 капель масла мяты перечной. Сколько капель лекарственного средства следует взять, если на штангласе имеется следующая этикетка:

OLEUM MENTHAЕ PIPERITAE

в 1,0 г – 60 нестанд. капель

1 станд. капля – 1,28 нестанд. капли

5.5. Составить этикетку на раствор йода спиртовой 5%, если при пятикратном взвешивании средняя масса 20 капель составила 0,42.

ГЛАВА 3. ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПОРОШКОВ.

Порошки – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая свойством сыпучести. Преимущества порошков, как лекарственной формы:

- простота приготовления, точность дозирования;
- универсальность состава (в форме порошков можно сочетать различные по составу и свойствам лекарственные вещества);
- удобство хранения и транспортировки.

Наряду с преимуществами порошки имеют ряд недостатков:

- более медленное терапевтическое действие по сравнению с жидкими лекарственными формами;

- плохая сохраняемость в связи с большой удельной поверхностью (легко теряют или поглощают воду, окисляются и т. д.);
- неудобство приема пахучих, красящих и имеющих неприятный вкус веществ;
- раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Классификация порошков. В зависимости от состава порошки разделяют на:

- простые (*Pulveres simplices*), состоящие из одного ингредиента,
- сложные (*Pulveres compositi*), состоящие из нескольких ингредиентов.

В зависимости от характера дозирования порошки классифицируют на:

- дозированные, то есть разделенные на отдельные дозы (*Pulveres divisi*);
- недозированные, то есть неразделенные (*Pulveres indivisi*).

В зависимости от способа применения различают порошки для:

- внутреннего (*Pulveres ad usum internum*), или орального (*Pulveres peroralia*),
- наружного (*Pulveres ad usum externum*) применения.

Порошки для внутреннего (орального) применения представляют собой лекарственную форму, состоящую из твердых свободных сухих частиц различной степени измельченности. К порошкам для внутреннего применения относится большинство экстемпоральных порошков в дозировке от 0,1 до 1,0 на прием. Они должны иметь:

- высокую степень дисперсности, обеспечивающую быстрое растворение вещества в соках желудочно-кишечного тракта,
- высокую адсорбционную способность.

К порошкам для наружного применения относятся: присыпки, применяемые для лечения ран и различных поражений кожи или слизистых оболочек; порошки для вдуваний, применяемые для вдувания в полости тела (нос, ухо, носоглотку и т. д.); зубные порошки; нюхательные порошки; порошки для приготовления растворов, применяемых для полосканий, примочек, обмываний и т. д.; дусты – порошки для борьбы с насекомыми.

Основные требования, предъявляемые к порошкам:

- сыпучесть;
- равномерное распределение веществ во всей массе сложного порошка;
- однородность смешивания;
- точность дозировки;
- стабильность.

В зависимости от медицинского назначения и способа применения порошки должны иметь определенный размер частиц. *Если нет указаний в частных статьях, порошки для внутреннего применения должны быть измельчены до 0,16 мм.*

Порошки, предназначенные для применения в виде присыпок и вдуваний, а также в качестве дустов, должны быть измельчены до частиц размером 0,1 мм с целью достижения возможно большего увеличения суммарной поверхности этих порошков.

Зубные порошки также требуют мелкого измельчения, так как содержание в них крупных твердых частиц может привести к повреждению эмали зубов.

Нюхательные порошки, наоборот, во избежание их попадания в гортань и бронхи следует измельчать до среднего размера частиц 0,2 мм. При вдыхании такой порошок должен попасть лишь в верхние дыхательные пути, но не в бронхи и альвеолы.

Порошки для приготовления различных растворов в домашних условиях, как правило, отпускаются из аптек без дополнительного измельчения (калия перманганат, кислота борная, натрия гидрокарбонат).

Присыпки – тонкоизмельченные порошки, предназначенные для нанесения на кожу с терапевтической или профилактической целью. Присыпки, применяемые для нанесения на раны, поврежденную кожу или слизистые оболочки, а также порошки для новорожденных должны готовиться в асептических условиях, а если они выдерживают воздействие высокой температуры – должны подвергаться стерилизации.

Способы прописывания порошков. Дозированные порошки выписывают двумя способами:

- *распределительным* – когда в рецепте прописано количество вещества на одну дозу и указано, сколько таких порошков надо приготовить (применяется наиболее часто).

Rp.: Dibazoli 0,01

Papaverini hydrochloridi 0,02

Sacchari 0,25

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 10

Signa. По 1 порошку 2 раза в день;

- *разделительным* – когда в рецепте прописано количество лекарственного вещества сразу на все порошки и указано, на сколько доз необходимо разделить общую массу (применяется редко).

Rp.: Dibazoli 0,1

Papaverini hydrochloridi 0,2

Sacchari 2,5

Misce, fiat pulvis

Divide in partes aequales № 10

Signa. По 1 порошку 2 раза в день

Технологические стадии приготовления порошков.

Технологические стадии, применяемые при приготовлении порошков, можно разделить на два этапа:

- Преобразование грубодисперсных веществ в порошкообразное состояние и получение однородной смеси, состоящей из частиц более или менее одинакового размера. Для этого применяют следующие

технологические стадии: измельчение, просеивание (в условиях аптеки применяют редко) и смешивание.

- Получение из порошковой смеси отдельных соответственно оформленных доз. Стадии: дозирование, упаковка и оформление. Необходимость выполнения тех или иных технологических стадий при приготовлении порошков зависит от состава рецептурной прописи, их медицинского назначения и физико-химических свойств лекарственных веществ (агрегатное состояние, плотность, цвет, запах).

Измельчение (Pulveratio) лекарственных веществ имеет большое значение при приготовлении порошков. Тонко измельченные вещества обладают большим терапевтическим эффектом. *Чем больше измельчено лекарственное вещество, тем быстрее и полнее оно может всасываться, а нерастворимые вещества лучше адсорбируются слизистыми оболочками и оказывают лучшее терапевтическое действие.* Измельчение имеет большое значение также для оптимального смешивания и точного дозирования. При измельчении размер частиц лекарственных веществ выравнивается, после чего они легко и хорошо смешиваются и не расслаиваются при дозировании.

Измельчение – это процесс уменьшения размеров частиц твердых лекарственных средств при помощи различных приспособлений. Выбор метода измельчения зависит как от природы измельчаемого вещества, так и от необходимой тонкости получаемого порошка.

Измельчение достигается при помощи разных механических усилий: раздавливания; раскалывания; удара; истирания; резания. В применяемых методах измельчения эти усилия обычно соединяются. Для измельчения твердых веществ лучше объединять удар с раздавливанием (кристаллические соли); для вязких материалов – растирание с разрыванием; для ломких материалов – раскалывание и растирание.

Основные принципы измельчения твердых веществ.

Процессы измельчения связаны со значительным расходом энергии на образование новых поверхностей, преодоление сил сцепления между частицами (преодоление внутреннего трения частиц при их деформировании во время разрушения), преодоление внешнего трения между измельчаемыми и рабочими частями аппаратуры.

Теория Риттингера – теория дробления, основывается на гипотезе, что работа дробления прямо пропорциональна поверхности деления или обратно пропорциональна квадратам линейных размеров (это так называемая поверхностная теория измельчения).

Теория Кика – основывается на том, что работа, затраченная при дроблении, прямо пропорциональна объему или массе тела (объемная теория измельчения). Обе эти теории дополняют одна другую и могут быть применены: теория Риттингера – для мелкого дробления, преимущественно растиранием; теория Кика – для грубого дробления, преимущественно раздавливанием и ударом. Обе теории не отражают в полной мере всех явлений, происходящих при дроблении.

Теория Ребиндера – единая теория измельчения, энергия, затрачиваемая

на измельчение материала, представляет собой сумму работ, идущих на деформацию дробимого тела и на образование новых поверхностей. При увеличении количества частиц растет их удельная поверхность (отношение общей поверхности частиц к их объему) и при этом увеличивается свободная поверхностная энергия. Данная зависимость может быть выражена следующим уравнением:

$$\Delta F = \Delta S \cdot \sigma,$$

где ΔF – прирост свободной поверхностной энергии частиц;

ΔS – прирост свободной поверхности частиц;

σ – поверхностное натяжение вещества.

При механическом измельчении одновременно происходит два процесса: разьединение частиц под действием приложенной силы и укрупнение мелких частиц под действием сил взаимного притяжения. Когда процессы разьединения и укрупнения частиц приобретают одинаковую скорость, то есть находятся в равновесии, дальнейшее измельчение веществ не имеет смысла, поэтому устанавливается оптимальное время измельчения. Оно не одинаково для разных веществ при измельчении в ступке составляет примерно 2–3 минуты. При дальнейшем измельчении порошок становится более рыхлым, иногда отсыревает за счет поглощения из воздуха влаги, газов, может происходить слипание частиц в более крупные агрегаты или адсорбция (прилипание) порошка к стенкам ступки, то есть происходит уменьшение свободной поверхности энергии.

В результате измельчения получают порошки, которые состоят из частиц определенных размеров, различающихся по степени измельчения.

Степень измельчения – это отношение среднего начального размера куска материала к его среднему размеру в поперечнике после измельчения. Если же необходима большая степень измельчения, чем та, что была достигнута в момент стабилизации, нужно насытить свободную поверхностную энергию мелких частиц, для чего применяют специальные приемы:

- измельчение порошков в присутствии вспомогательных веществ (например, молочного сахара);
- измельчение с добавлением летучих жидкостей (95 % этиловый спирт, эфир).

При измельчении в ступке сразу нескольких ингредиентов они измельчаются независимо друг от друга, поэтому в ступке рациональнее порошоковать смесь веществ, чем каждое из них в отдельности, за исключением:

- труднопорошкуемых лекарственных веществ, где необходимо добавление вспомогательных жидкостей;
- при растирании ядовитых лекарственных веществ применяют летучие растворители (ртути дихлорида, мышьяковистого ангидрида) для уменьшения пылеобразования. Необходимо учитывать, что ртутный оксид при сильном растирании взрывается, поэтому растирание должно быть осторожным;
- порошокование вязких веществ производят при наличии молочного сахара, который берут в соотношении 1:1 к взятому основному веществу;

- лекарственные вещества (фитин, цинка оксид, магния оксид, ртути амидохлорид, соли хинина, кислота ацетилсалициловая, магния карбонат и другие) при растирании плотно прилипают к стенкам ступки и спрессовываются, поэтому их рекомендуют растирать осторожно, без особых усилий;
- при необходимости сахар перед измельчением можно высушить при температуре 40–60 °С и растирать в подогретой ступке, так как даже при небольшой влажности он комкуется и прилипает к стенкам ступки;
- нерастворимые в воде вещества (сера, бутадион, терпингидрат) сильно электризуются при растирании, что вызывает распыление, поэтому эти вещества, во избежание потерь, следует растирать одновременно с прописанными водорастворимыми веществами или жидкостями.

В аптечных условиях для измельчения твердых веществ (часто в сочетании со смешиванием) используют ступки или различные аппараты: бегуны, дезинтеграторы, дробилки, молотковые ступки, барабанные мельницы позволяющие механизировать процесс приготовления порошков.

Ступки (Mortaria) выпускаются разных форм и размеров. Они изготавливаются из различных материалов: фарфора, стекла, стали, меди, латуни, агата. Ступки выпускаются разных форм и размеров.

Ступки фарфоровые. Фарфор относится к хрупким материалам высокой твердости, устойчивым при умеренных нагрузках к истиранию, поэтому он наиболее пригоден для изготовления аптечных ступок. Промышленностью выпускаются ступки разной величины. В зависимости от рабочего объема существует 7 номеров ступок. При измельчении необходимо учитывать максимум загрузки ступки, который по В. Д. Козьмину не должен превышать 1/20 объема, чтобы обеспечить оптимальное измельчение лекарственных веществ. Измельчая вещества в ступке, пестик вращают кистью руки без участия плечевого и локтевого суставов. Ступку держат левой рукой, плотно прижимая к столу. При измельчении небольшое количество лекарственных веществ теряется в порах ступки. Заполняет поры ступки вещество, растираемое первым. Количество потерь определяется структурой вещества, и для того, чтобы установить последовательность их добавления, необходимо знать величину потерь лекарственных веществ в ступках (определяется экспериментально для ступки № 1). Для ступок других размеров величину потери, рассчитанную для ступки № 1, умножают на коэффициент рабочей поверхности, который показывает, во сколько раз возрастают потери вещества при увеличении размера ступки по сравнению с потерями при использовании ступки № 1.

Пестик (pistilla), с помощью которого измельчают находящиеся в ступке лекарственные вещества, должен соответствовать размеру ступки. Внутренняя поверхность ступки и головка пестика не должны быть глазурированными, иначе будет происходить скольжение пестика. Поверхность головки пестика должна иметь возможно большее соприкосновение с поверхностью ступки, в противном случае неизмельченные частицы будут задерживаться в недоступных пестика изгибах. По мере использования шероховатости поверхностей ступки и

пестика сглаживаются, уменьшаются размеры пор, в результате чего ухудшаются свойства ступки как измельчающего аппарата.

При измельчении ядовитых и раздражающих слизистые оболочки веществ необходимо применять специальные ступки с крышками (чехлами) или накрывать ступку бумагой, закрывать лицо марлевой маской с ватной прослойкой и надевать защитные очки

Просеивание. (curbatio). Измельченные лекарственные средства необходимо просеивать сквозь определенные сита. Цель этой операции – получение продукта с одинаковым размером частиц, что решают ситовым анализом.

Сита бывают металлические, изготовленные штампованием металлического листа, и тканевые, изготовленные из шелковых, капроновых и металлических ниток. Различают сита открытые, представляющие собой полые цилиндры, изготовленные из металла или дерева, дно которых затянато соответствующей тканью с определенной величиной отверстий, и закрытые, состоящие из собственно сита, приемника, в который поступает просеиваемый материал, и крышки, защищающей его от распыления.

Номер шелкового сита указывает, какое количество отверстий приходится на 1 см. Номер металлического проволочного сита соответствует размеру отверстий сита в миллиметрах. Номер пробивных сит с круглыми отверстиями соответствует диаметру отверстия в миллиметрах, умноженному на 10. Номер сита с продолговатыми отверстиями соответствует ширине отверстия в миллиметрах, умноженному на 10.

Необходимо иметь в виду, чтобы измельчаемые вещества не взаимодействовали с материалом сита и не изменяли своего состава.

Результат просеивания прямо зависит от давления, под которым проходит порошок, от величины отверстий сита, а также от длительности и силы, с которой проводится просеивание. Поэтому при просеивании необходимо учитывать влияние указанных факторов и проводить этот процесс не очень быстро, тщательно перемешивая порошок. Для получения порошков, свободных от более мелких частиц, прибегают к методу «двойного просеивания», заключающегося в том, что от более мелкого порошка освобождаются просеиванием через следующее более частое сито. При просеивании удобно пользоваться виброситом. В условиях аптеки при приготовлении порошков лекарственные вещества прямо в ступке доводят до нужного размера частиц, что определяется визуально, без помощи сит.

Смешивание (mixtio) – это процесс, в результате которого достигается однородность, то есть одинаковое соотношение составляющих частиц в любой части получаемой смеси. Процесс смешивания – основная операция при приготовлении сложных порошков. При недостаточно тщательном смешивании ингредиентов отдельные дозы порошка, получаемые при последующем его дозировании, могут содержать разное количество лекарственных веществ. Это отразится на фармакологическом эффекте лекарственного препарата, а при использовании сильнодействующих и ядовитых лекарственных веществ даже привести к отравлению.

Способ и порядок смешивания порошков зависит от весового соотношения прописанных ингредиентов и их физико-химических свойств (агрегатное состояние, влагопоглощение). В зависимости от указанных факторов выработаны практические положения, которых следует придерживаться при смешивании порошков:

Лекарственные вещества сложного порошка выписаны в равных или примерно равных количествах (соотношение в массе не превышает 1:5). В этом случае возможны два варианта смешивания.

- если физико-химические свойства лекарственных веществ приблизительно одинаковы, то их смешивают с учетом величины потерь при растирании в ступке;
- если физико-химические свойства лекарственных веществ различны, то смешивание и измельчение начинают с крупнокристаллического вещества, а затем к нему добавляют мелкокристаллические.

Аморфные вещества (тальк, магнезия оксид, крахмал и др.) смешивают с порошковой массой без дополнительного измельчения.

Легкораспыляющиеся вещества добавляют в последнюю очередь и смешивают осторожно.

Rp.: Analgini

Butadioni ana 0,15

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 6

Signa. По 1 порошку 2 раза в день.

В данном случае при смешивании лекарственных веществ следует учитывать, что бутадиион сильно электризуется и распыляется, а также имеет большую величину потерь при растирании, поэтому рационально первым помещать в ступку анальгин. В ступке растирают вначале 0,9 анальгина, а затем добавляют 0,9 бутадииона и смешивают. Развешивают по 0,30 в вожденные капсулы.

О распыляемости лекарственных веществ судят не по величине их плотности, а по их объемной массе. *Объемная масса* – это масса (вес) 1 см³ вещества в воздушно-сухом порошкообразном состоянии в условиях свободной насыпки в какую-либо емкость.

Объемная масса характеризует степень распыленности лекарственных веществ. Чем меньше объемная масса вещества, тем больше вещество склонно к распылению.

Распыляемость веществ обусловлена также величиной сил сцепления между частицами и в значительной степени зависит от влажности ингредиентов порошка.

Rp.: Magnesii oxydi

Bismuthi subnitratiss ana 0,25

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 12

Signa. По 1 порошку 2 раза в день.

В данном случае объемная масса магнезия оксида равняется 0,387 (веще-

ство легко распыляется), а висмута нитрата основного – 1,735. Потери при растирании в ступке для висмута нитрата основного 42, а для магния оксида – 16 мг. Поэтому частью магния оксида затирают поры ступки, затем добавляют висмута нитрат основной, а потом частями добавляют магния оксид и смешивают.

Лекарственные вещества сложного порошка выписаны в различных количествах (соотношение в массе более 1:5, то в этом случае порядок приготовления порошка следующий: первым измельчают лекарственное средство, входящее в большем количестве и имеющее меньшие потери в порах ступки. Затем измельченный порошок высыпают на капсулу, оставляя в ступке небольшое количество (примерно столько, сколько будет следующего ингредиента). Смешивание начинают с ингредиента, прописанного в наименьшем количестве, постепенно добавляя остальные вещества в порядке возрастания прописанных количеств, учитывая кристаллическую структуру и распыляемость лекарственных веществ.

Лекарственные вещества сложного порошка (в многокомпонентных прописях) могут быть выписаны одновременно и в равных, и в различных количествах. В этом случае необходимо руководствоваться всеми указанными выше положениями, не нарушая **основного правила смешивания: от меньшего к большему.**

Процесс смешивания при приготовлении сложных порошков происходит значительно легче и быстрее, чем порошкование.

О качестве смешивания лекарственных средств судят по степени их дисперсности и однородности полученной смеси, которую определяют путем надавливания пестика на готовую порошковую массу. При просматривании невооруженным глазом массы приготовленного порошка не должно обнаруживаться отдельных частиц ингредиентов. Смесь, содержащая окрашенные лекарственные средства, не должна иметь разноцветных частиц. Ступки с приготовленной массой до развешивания, чтобы в нее не попадала пыль, рекомендуется накрывать пластинкой из пластмассы или другого материала.

Дозирование (Divisio) – это разделение порошковой массы на отдельные равные дозы. Точность дозирования зависит от правильности и чувствительности весов, правильного взвешивания, однородности порошковой смеси. В аптечной практике дозирование порошков проводится обычно при помощи ручных аптечных весочков, что является трудоемким процессом и требует определенных навыков. Дозирование по массе более точное, чем дозирование по объему. Поэтому по объему нельзя дозировать ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества.

В соответствии с требованиями ГФ отклонения в массе порошков не должны превышать следующих значений:

Масса порошка, г	Допустимые отклонения, %
до 0,1	± 15
0,11–0,30	± 10
0,31–1,00	± 5
свыше 1,0	± 3

Упаковка порошков. Для упаковки порошков, в зависимости от их физико-химических свойств, используют различные упаковочные материалы: писчую, парафинированную и вошеную бумагу, пергамент и подпергамент, целлофан, полиэтиленовую пленку, картон.

Каждую отдельную дозу порошка высыпают на заранее разложенные рядами бумажные капсулы, которые берут по числу прописанных порошков, а потом заворачивают. Заполненные капсулы складывают по три (пять) для удобства счета и помещают в бумажный пакет или коробочку.

Капсулы из проклеенной бумаги (простые капсулы) употребляют для упаковки негигроскопических и нелетучих веществ; из вошеной и парафинированной бумаги – для упаковки гигроскопических веществ, а также веществ, изменяющихся под действием кислорода, углекислоты, легко выветривающихся. Вошенные и парафинированные капсулы непригодны для упаковки порошков, растворимых в воске или парафине (эфирные масла, камфора, ментол, фенилсалицилат). Поверхность капсул может быть маркирована.

Медицинские желатиновые капсулы. В капсулах могут отпускаться твердые, жидкие или вязкие лекарственные вещества. В аптечной практике чаще всего в капсулах назначаются такие лекарственные средства, как этакридина лактат, резорцин. Содержимое капсул может состоять из одного или более действующих веществ и таких вспомогательных веществ, как растворители, разбавители, увлажнители и разрыхлители или без вспомогательных веществ. Содержимое капсулы не должно разрушать оболочку. Однако оболочка под воздействием пищеварительных соков должна разрушаться и высвобождать содержимое капсулы. Различают четыре типа капсул: твердые с крышечками (*Capsulae durae operculatae*), мягкие с цельной оболочкой (*Capsulae molles*), кишечнорастворимые (*Capsulae enterosolubiles*) и капсулы с модифицированным высвобождением (*Capsulae retard seu Capsulae cum liberatione modificata*).

Для отпуска порошкообразных веществ применяют твердые желатиновые капсулы, которые представляют собой пустые цилиндры с закругленными днищами, входящие плотно одно в другое. Изготавливают капсулы заводским способом, 8 номеров – от 000 (наибольшего размера) до 5 (наименьшего размера). В них помещается соответственно от 0,1 до 1,5 г порошкообразных веществ. Наиболее часто применяют капсулы № 2–5, так как капсулы больших размеров тяжело глотать.

Наполняют капсулы порошками так: сначала отвешенные дозы раскладывают на открытые бумажные капсулы, потом каждую дозу при помощи частого надавливания на порошок меньшим по диаметру цилиндриком (днищем) набивают до тех пор, пока не войдет весь порошок. Для лекарственных веществ, плохо набивающихся, допускается предварительное увлажнение небольшим количеством спирта.

После этого закрывают его другим цилиндриком (крышечкой). Если крышечка соскакивает, то при помощи ватки внутренние ее края легко смачивают водой.

Желатиновые капсулы должны быть прозрачные и при взбалтывании на протяжении 10 минут с 20-кратным количеством воды, нагретой до

35–40 °С, давать прозрачную жидкость, не имеющую постороннего запаха и вкуса.

Мягкие капсулы в виде шаровидных, овальных или продолговатых вместилищ предназначены преимущественно для отпуска жидких лекарств (например, масло касторовое). Оболочка мягких капсул может быть жесткой или эластичной в зависимости от содержания пластификаторов.

Кишечнорастворимые капсулы – это капсулы с измененным высвобождением, то есть их назначение заключается в устойчивости к желудочному соку и высвобождении действующего вещества или веществ в кишечном соке. Они могут быть изготовлены путем нанесения на твердые или мягкие капсулы кислотоустойчивой оболочки (кишечнорастворимые капсулы) или путем заполнения капсул гранулами или частицами, покрытыми кислотоустойчивой оболочкой.

Оформление порошков. Порошки, приготавливаемые в аптеках, оформляют основной этикеткой «Порошки». При необходимости наклеивают предупредительную этикетку: «Сохранять в сухом, прохладном, защищенном от света месте». Порошки, содержащие ядовитые лекарственные вещества, должны быть оформлены в соответствии с особыми правилами, установленными для ядовитых лекарственных веществ.

Вопросы по теме.

1. Порошки, как лекарственная форма, положительные и отрицательные стороны. Требования к порошкам.
3. Классификация порошков. Способы прописывания порошков.
4. Измельченность лекарственных веществ в зависимости от применения порошков. Особенности технологии приготовления присыпок.
5. Стадии технологии порошков.
6. Ступки и правила работы с ними. Потери твердых веществ при растирании в ступке.
8. Общие принципы измельчения твердых тел. Теории измельчения. Степень измельчения.
9. Правила измельчения порошков.
10. Особенности порошкования смеси лекарственных веществ.
11. Стадия просеивания в технологии порошков. Использование сит.
12. Стадия смешивания в технологии порошков. Правила смешивания.
13. Дозирование порошков. Нормы допустимых отклонений в массе дозированных порошков.
14. Упаковка порошков. Упаковочные материалы, используемые для отпуска порошков.
15. Медицинские желатиновые, мягкие и кишечнорастворимые капсулы. Проверка капсул на распадаемость.
16. Оформление порошков к отпуску.

Рецептура по теме.

Выписать:

1. 30,0 магнезия сульфата (Magnesii sulfas). Принимать по 1 столовой ложке на прием, растворив в 2/3 стакана воды.
2. 20,0 порошка анестезина (Anaesthesinum). Назначить для нанесения на рану.
3. 25,0 порошка стрептоцида (Streptocidum). Назначить для нанесения на пораженные участки.
4. 5,0 борной кислоты (Acidum boricum). Принимать для промывания, предварительно растворив в 250 мл воды.
5. 10 порошков бромизовала (Bromisovalum) по 0,5. Назначить по 1 порошку за полчаса до сна.
6. 6 порошков панкреатина (Pancreatinum) по 0,6. Назначить по 1 порошку 3 раза в день после еды.
7. 12 порошков хинина гидрохлорида (Chinini hydrochloridum) по 0,1. Назначить по 1 порошку 3 раза в день.
8. 12 порошков сульгина (Sulginum) по 0,5. Назначить по 1 порошку 4 раза в день.
9. 6 порошков хинина гидрохлорида (Chinini hydrochloridum) по 30 мг. Назначить по 1 порошку 2 раза в день.
10. 12 порошков бромкамфоры (Bromcamphora) по 0,25. Назначить по 1 порошку 3 раза в день.

Приготовление сложных порошков:

1. Возьми: Натрия гидрокарбоната 0,3
Магнезия оксида 0,5
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

2. Возьми: Ментола 0,01
Сахара 0,25
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

3. Возьми: Натрия бензоата 0,1
Терпингидрата 0,15
Смешай, пусть получится порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

4. Возьми: Кальция карбоната
Белой глины по 0,25
Магнезия оксида 0,1
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

5. Возьми: Стрептоцида 0,7
Сахара 0,3
Смешай, пусть получится порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

7. Возьми: Камфоры 0,1
Сахара 0,25
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 2 раза в день.

8. Возьми: Панкреатина 0,15
Глюкозы 0,2
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 20.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

9. Возьми: Кислоты фолиевой 0,01
Рибофлавина 0,05
Сахара 0,2
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 30.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

10. Возьми: Кислоты борной
Цинка оксида
Талька по 15,0
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай. Обозначь: присыпка для ног.

11. Возьми: Натрия сульфата 0,5
Натрия фосфата 1,0
Натрия гидрокарбоната 2,0
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 10.

6. Возьми: Висмута нитрата основного
Магния оксида по 0,25

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 6.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

Обозначь: разводить порошок в 1/2 стакана и выпивать 3 раза в день до еды.

12. Возьми: Цинка оксида 0,04

Сахара 0,2

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 12.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день

3.1 Частная технология приготовления порошков.

Недозированные порошки – это порошки, из которых больной сам готовит соответствующие растворы (полоскания, спринцевания, обмывания).

Rp.: Acidi borici 15,0

Da. Signa. По 1 чайной ложке на стакан воды. Полоскание.

Присыпки. Рецептура сложных присыпок отличается большим разнообразием. В качестве основных вспомогательных веществ чаще всего используют тальк, крахмал, белую глину. В зависимости от состава присыпки могут воспринимать воду (крахмал, бентонит), масла (цинка оксид, титана диоксид), масла и воду (глина белая).

Rp.: Dermatoli 5,0

Zinci oxydi 10,0

Talci 15,0

Misce, fiat pulvis

Da. Signa. Присыпка при язвах.

В ступке измельчают цинка оксид, затем помещают дерматол и смешивают. К полученной массе порошков добавляют (при смешивании) тальк. О качестве однородности судят по равномерности окраски смеси порошков (дерматол – окрашенное вещество).

Шипучие порошки – однодозовые и многодозовые порошки, содержащие кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, быстро реагирующие в присутствии воды с выделением углекислого газа. Шипучие порошки предназначены для растворения или диспергирования в воде перед применением. Принадлежат они к сложным неразделенным порошкам, дозируются при помощи чайной ложки или их выписывают на один прием. В состав шипучих порошков чаще всего входят лимонная или винная (тартратная) кислота и натрия гидрокарбонат.

Выделение углекислоты при растворении шипучих порошков преследует следующие цели: маскировку неприятного вкуса других ингредиентов порошка; улучшение всасываемости лекарственных веществ, так как углекислота раздражает чувствительные нервные окончания, усиливает перистальтику и улучшает секреторную деятельность желудочно-кишечного тракта. Лекарственные средства, входящие в состав шипучего порошка щелочного и кислотного характера, отпускают отдельно. Перед употреблением натрия гидрокар-

бонат растворяют в необходимом количестве воды, добавляют кислоту, перемешивают и немедленно выпивают.

Технология шипучих порошков в основном заключается в избегании преждевременной взаимной нейтрализации прописанных лекарственных средств, вплоть до момента их приема.

К шипучим порошкам относятся также гранулированные порошки которые характеризуются превращением порошкообразной смеси всех ингредиентов в гранулы. Гранулирование в данном случае преследует цель уменьшения удельной поверхности порошка, что повышает устойчивость смеси ингредиентов к воздействию влаги воздуха.

Зубные порошки. К сложным неразделенным порошкам принадлежат и зубные порошки. Они готовятся по стандартным прописям парфюмерной промышленности и в аптеку поступают в готовом виде.

Дозированные порошки. Технология простых дозированных порошков заключается в том, что сначала отвешивают лекарственное средство с расчетом на все количество прописанных порошков, а потом развешивают его на отдельные дозы.

Rp.: Acidi acetylsalicylici 0,3

Da tales doses № 20

Signa. По 1 порошок 3 раза в день.

Отвешивают 6,0 г ($0,3 \cdot 20$) ацетилсалициловой кислоты (кристаллический порошок), измельчают в ступке, легко надавливая пестиком (очень втирается в поры ступки) и развешивают по 0,3 г в вощенные капсулы.

Технология сложных дозированных порошков. Для приготовления сложных разделенных порошков, которые образуются в результате объединения самых разнообразных лекарственных средств, необходимо выбрать такой порядок работы, при котором в кратчайший срок и при наименьшей затрате труда обеспечивается достаточная однородность смеси и минимальные потери веществ. При этом необходимо руководствоваться общими правилами измельчения и смешивания.

Особенностей введения некоторых лекарственных веществ, при приготовление сложных порошков:

- Порошки с ядовитыми и сильнодействующими лекарственными средствами. Ядовитые лекарственные вещества получают по требованию. На лицевой стороне паспорта письменного контроля провизор расписывается в выдаче, а ассистент в получении требуемого количества ядовитого вещества с указанием его наименования и количества. Получая ядовитое вещество, фармацевт обязан убедиться в соответствии наименования на штанглесе назначению в рецепте, а также в правильности набора гирь и взвешивания. Ядовитые и сильнодействующие вещества не следует растирать в пустой ступке (они, как правило, прописываются в незначительных количествах). Поверхность ступки должна быть предварительно покрыта слоем более индифферентного вещества или вещества, входящего в большем количестве.

Rp.: Dimedroli 0,05

Sacchari 0,3

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 6

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Сложный дозированный порошок для внутреннего применения, в состав которого входит сильнодействующее вещество (димедрол) и кристаллическое вещество – сахар. Порошок выписан распределительным способом.

Необходимо проверить, не превышены ли разовые и суточные дозы димедрола путем сравнения прописанных доз в рецепте с фармакопейными дозами:

высшая разовая доза (в.р.д.) – 0,1 г; лечебная разовая доза (л.р.д.) – 0,05 г;

высшая суточная доза (в.с.д.) – 0,25 г; лечебная суточная доза (л.с.д.) – $0,05 \cdot 3 = 0,15$ г. Дозы не превышены

Перед приготовлением вначале определяют массу каждого ингредиента на все дозы порошков. Для этого массу одной дозы лекарственного вещества (по рецепту) умножают на число доз, указанных в рецепте: Димедрола $0,05 \cdot 6 = 0,3$ г; Сахара $0,3 \cdot 6 = 1,8$ г. Затем определяют развеску – дозу сложного порошка на один прием. Для этого существует два способа расчета: либо по рецепту суммируют разовые дозы лекарственных веществ ($0,05 + 0,3 = 0,35$ г), либо общую массу порошковой смеси делят на число прописанных доз ($(0,3 + 1,8) : 6 = 0,35$ г). Все расчеты производят до приготовления лекарственного препарата и записывают на обратной стороне ППК.

В ступке растирают 1,8 г сахара, после чего оставляют в ступке приблизительно 0,3–0,4 г, а остаток высыпают на капсулу. Потом помещают в ступку 0,3 г димедрола, тщательно смешивают с сахаром, частями добавляют остаток сахара, смешивают до однородности. Перед добавлением каждой последующей порции сахара снимают при помощи целлулоидной пластинки со стенок ступки и пестика порошковую смесь, прилипшую к ним. Полученную смесь развешивают на 6 доз по 0,35 г в парафинированные капсулы. Запись в ППК на лицевой стороне производится на латинском языке по памяти немедленно после приготовления лекарственного препарата в соответствии с технологией.

Rp.: Aethylmorphini hydrochloridi 0,025

Analгинi 0,25

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 10

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Этилморфина гидрохлорид (наркотическое лекарственное вещество):

л.р.д. – 0,025 г в.р.д. – 0,03 г

л.с.д. – $0,025 \cdot 3 = 0,075$ г в.с.д. – 0,1 г

В приведенной рецептурной прописи разовая и суточная дозы этилморфина гидрохлорида не превышены. Дозы анальгина также не превышены. Норма единократного отпуска этилморфина гидрохлорида составляет 0,2 г, а в рецепте прописано на все порошки 0,25 г. Количество порошков следует сократить до 8 ($0,025 \cdot 8 = 0,20$ г). После этого лекарственный препарат можно приготовить.

Тритурации (Trituratio). Если в рецепте прописано общее количество ядовитого или сильнодействующего вещества меньше 0,05 г на все порошки, то пользуются тритурациями. Слово «тритурации» произошло от лат. trituration – растирание. *Тритурации* – это заранее приготовленные смеси ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ с наполнителями. Использование тритураций необходимо для обеспечения достаточно точного дозирования ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств, так как навеску лекарственного вещества менее 0,05 г невозможно отвесить с необходимой точностью. Иногда ядовитые вещества прописаны в таких минимальных количествах, что их нельзя взвесить на ручных весах. Кроме того, тритурации делают более равномерное распределение малых количеств ядовитого или сильнодействующего вещества в общей массе порошка.

Приготовление тритураций. Чаще всего в тритурациях в качестве наполнителя используют молочный сахар (Saccharum lactis), так как он имеет ряд преимуществ по сравнению с другими наполнителями:

- негигроскопичен,
- наиболее индифферентен по сравнению с другими веществами в химическом и фармакологическом отношениях,
- без запаха,
- имеет слабый сладкий вкус,
- не токсичен,
- плотность молочного сахара (1,52) близка к плотности ядовитых веществ.

Тритурации из ядовитых лекарственных средств, разовые дозы которых в рецепте выражаются:

- в миллиграммах, готовятся в соотношении 1:100 (1% ядовитого компонента, то есть берут 1 часть ядовитого лекарственного средства и 99 частей наполнителя), *1,0г тритурации равен 0,01 г ядовитого вещества.*
- в сантиграммах, – в соотношении 1:10 (10% ядовитого компонента, то есть берут 1 часть ядовитого средства и 9 частей наполнителя), *1,0 г тритурации равен 0,1 г ядовитого вещества.*

Однородность приготавливаемых тритураций зависит от тщательности растирания ядовитых веществ с наполнителем. Следует учитывать, что при хранении тритураций с ядовитыми лекарственными средствами, которые имеют значительно большую плотность, чем молочный сахар, например, ртути дихлоридом, мышьяковистым ангидридом, они расслаиваются. Поэтому такие тритурации нужно дополнительно каждый раз тщательно перемешивать в ступке перед употреблением.

Для осуществления визуального контроля равномерности распределения смешиваемых компонентов желательно наполнитель использовать подкрашенным индигокармином (1:100).

Тритурации готовят в количестве, достаточном для обеспечения при-

мерно месячной потребности в них. Хранят тритурации в небольших штангла-сах с притертыми пробками и соответствующими надписями на этикетках:
Trituratio Atropini sulfatis (1 : 100) cum Saccharo lactis (0,001 Atropini sulfatis = 0,1 triturationis 1:100)

Дата; № серии; № анализа;

подпись лица, приготовившего тритурацию;

подпись лица, проверившего тритурацию.

Приготовление сложных порошков с использованием тритурации.

Rp.: Atropini sulfatis 0,0005

Proserini 0,01

Sacchari 0,3

Misce, fiat pulvis.

Da tales doses № 10

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Сложный дозированный порошок для внутреннего применения, выпи-санный распределительным способом, с ядовитыми лекарственными веще-ствами. Атропина сульфат выписан в количестве менее 0,05 г, поэтому необ-ходимо использовать тритурацию (1 : 100). Для того чтобы не увеличивать массу порошка, можно уменьшить количество сахара, выписанного в рецепте. Расчет: Атропина сульфата $0,0005 \cdot 10 = 0,005$ г

Тритурации атропина сульфата (1 : 100) $0,005 \cdot 100 = 0,5$; Сахара ($0,3 \cdot 10$) – 0,5 = 2,5; Прозерина $0,01 \cdot 10 = 0,1$; Развеска: $(0,1 + 0,5 + 2,5) : 10 = 0,31$

Сахар растирают в ступке, часть высыпают на капсулу, оставив прибли-зительно 0,1 г, добавляют 0,1 г прозерина (который получают по требованию), смешивают, затем добавляют 0,5 г тритурации атропина сульфата (1:100) (по-лучают также по требованию), тщательно смешивают. Частями добавляют оставшийся сахар, смешивают до однородности. Развешивают по 0,31 г на 10 доз. Упаковывают в вощеные капсулы, помещают в бумажный пакет. Оформляют сигнатурой, дополнительными этикетками «Обращаться с осто-рожностью», «Хранить в сухом месте», «Беречь от детей». Опечатаывают.

В тех случаях, когда сахар не прописан в рецепте, то наполнителем взя-той тритурации увеличивается масса порошка. Эти изменения в прописи обя-зательно отмечают на сигнатуре, указав количество взятой тритурации и массу порошка.

Порошки с красящими лекарственными веществами. К группе красящих лекарственных средств относят вещества, а также их растворы, смеси, остав-ляющие окрашенный след на таре, укупорочных средствах, оборудовании и других предметах, который не смывается обычной санитарно-гигиенической обработкой. К таким лекарственным веществам относятся: этакридина лактат (риванол), бриллиантовый зеленый, индигокармин для инъекций, калия пер-манганат, метиленовый синий, рибофлавин (витамин В2), фурациллин, акри-хин и другие. Красящие лекарственные средства необходимо хранить в специ-альном шкафу в плотно укупоренной таре, отдельно по наименованиям.

Приготовление порошков с красящими веществами необходимо произ-водить в отдельно выделенной ступке, на отдельном рабочем месте или на

столе, покрытом белым листом бумаги. При отвешивании используют отдельные весочки. Порошки готовят, используя метод «трехслойности» (красящее вещество перед началом смешивания помещают между двумя слоями неокрашенного вещества). Упаковку следует использовать такую, чтобы красящие вещества не загрязняли слизистую оболочку полости рта, например, желатиновые капсулы.

К группе *окрашенных лекарственных веществ* относятся вещества, которые не оставляют окрашенный след на таре, укупорочных материалах. Они хранятся обычно, и порошки с такими веществами готовятся по общим правилам приготовления сложных порошков. К таким лекарственным веществам относятся: хинозол, дематол, протаргол, колларгол и другие.

Порошки с трудноизмельчаемыми, пахучими и летучими лекарственными веществами. В составе сложных порошков нередко назначаются трудноизмельчаемые лекарственные вещества (камфора, ментол, йод, тимол и другие), которые целесообразно измельчать в присутствии спирта или эфира.

Rp.: Camphorae 0,1

Sacchari 0,25

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 10

Signa. По 1 порошок 3 раза в день.

Сложный дозированный порошок для внутреннего применения, в состав которого входит пахучее, летучее, трудноизмельчаемое вещество камфора.

Расчет: Камфоры $0,1 \cdot 10 = 1,0$ г

Спирта этилового 95% 10 кап.

Сахара $0,25 \cdot 10 = 2,5$ г

Развеска: $0,1 + 0,25 = 0,35$ г

Порошки с такими веществами готовят на отдельном рабочем месте, применяя отдельные весы и ступку. Вначале в ступке растирают 2,5 г сахара и высыпают на капсулу. 1,0 г камфоры растирают с 10 каплями 95 % спирта, после чего в несколько приемов при тщательном перемешивании добавляют растертый сахар. Развешивают по 0,35 г и отпускают в пергаментных капсулах. В состав порошков могут входить пахучие лекарственные средства (как летучие, так и практически нелетучие), которые также хранятся отдельно в специальном шкафу в герметически закрытой таре, непроницаемой для запаха. К пахучим лекарственным веществам относятся; иодоформ, камфора, ментол, ксероформ, тимол, фенол и другие. При работе они должны отвешиваться на отдельных весочках, которые сразу протираются тампоном ваты, смоченным спиртом или смесью спирта с эфиром. Пахучие лекарственные вещества добавляются в последнюю очередь.

Порошки с сухими и густыми экстрактами. Приготовление сложных порошков с экстрактами, представляющими собой концентрированные вытяжки из лекарственного растительного сырья, зависит от свойств применяемого экстракта и его консистенции. В технологии порошков очень часто используют экстракт красавки. В ГФ приведены два препарата экстракта красавки: густой, содержащий 1,5 % алкалоидов, и сухой, содержащий 0,75 % алкалоидов, то

есть 2 части сухого экстракта равняются 1 части густого экстракта (1:2). При отсутствии сухого экстракта для удобства работы в аптеках разрешается использовать раствор густого экстракта – *extractum Belladonnae solutum* (1:2), который готовят по прописи: 100,0 г густого экстракта растворяют в смеси из 60,0 г воды, 10,0 г 90% этилового спирта и 30,0 г глицерина. Вода является основным растворителем, глицерин играет роль пептизатора, он предохраняет коллоидные растворы и растворы высокомолекулярных соединений, образующиеся при растворении экстракта, от коагуляции, старения; а этиловый спирт улучшает растворение экстракта, а также выполняет роль консерванта. При хранении раствор экстракта менее устойчив, чем исходный густой экстракт. Поэтому раствор разрешается готовить не более, чем на 15 дней. Раствор экстракта красавки густого так же, как и сухой, применяют в двойном количестве (1:2) по отношению к выписанному в рецепте.

Rp.: Extracti Belladonnae 0,01

Papaverini hydrochloridi 0,02

Sacchari 0,2

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 10

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

При отсутствии в рецепте указания о консистенции экстракта красавки всегда подразумевают густой. Самым удобным и наименее сложным является приготовление порошков с сухими экстрактами, которые готовят по общим правилам. Расчет при использовании сухого экстракта красавки:

Экстракта красавки сухого (1:2) $0,01 \cdot 2 \cdot 10 = 0,2$ г

Папаверина гидрохлорида $0,02 \cdot 10 = 0,2$ г

Сахара $0,2 \cdot 10 = 2,0$ г

Развеска: $0,02 + 0,02 + 0,2 = 0,24$ г

В ступке тщательно растирают 2,0 г сахара, высыпают на капсулу, оставив примерно 0,2 г (равное количеству сухого экстракта красавки), затем добавляют 0,2 г экстракта красавки сухого (1:2), тщательно растирают и к полученной смеси при перемешивании добавляют 0,2 г папаверина гидрохлорида, смешивают несколько раз, снимая порошок со стенок ступки и пестика, затем добавляют оставшееся количество растертого сахара и снова хорошо перемешивают. Контролируют качество измельчения и смешивания визуально. Полученную смесь развешивают на 10 доз по 0,24 г. Порошки упаковывают в парафинированные капсулы (сахар и экстракт красавки – гигроскопические вещества). Оформляют к отпуску.

Густые экстракты не совсем удобны для практического применения. При их дозировании наблюдаются значительные потери.

Rp.: Extracti Belladonnae 0,015

Magnesii oxydi 0,5

Natrii hydrocarbonatis 0,2

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 12

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Расчет при использовании густого экстракта красавки:

Экстракта красавки густого $0,015 \cdot 12 = 0,18$ г

Магния оксида $0,5 \cdot 12 = 6,0$ г

Натрия гидрокарбоната $0,2 \cdot 12 = 2,4$ г

Развеска: $0,015 + 0,2 + 0,5 = 0,71$ г

На ручных весах на кружочек фильтрованной бумаги при помощи шпателя отвешивают 0,18 г густого экстракта красавки. После взвешивания приклеивают экстракт к головке пестика вместе с бумагой. Отделяют бумагу, смачивая ее несколькими каплями соответствующего разбавителя (при водном экстракте – водой, а при спирто-водном – 40–70 % спиртом). Пропитавшись разбавителем, кружочек легко отделяется от экстракта, оставляя его на пестике. В пустую ступку, предварительно затертую натрием гидрокарбонатом, добавляют 5–6 капель 95 % спирта и растирают с ним экстракт до образования однородной густоватой жидкости. Потом постепенно добавляют натрия гидрокарбонат и в последнюю очередь магния оксид, дают разбавителю испариться и смешивают до получения однородной порошковой массы. Если нужно быстро удалить растворитель, то немного подогревают ступку.

Расчет при использовании раствора густого экстракта: Раствора густого экстракта красавки (1:2): $0,18 \cdot 2 = 0,36$ г – 18 кап.

(0,1 г р-ра густого экстракта – 5 кап.)

Натрия гидрокарбоната 2,4 г

Магния оксида 6,0 г

Развеска: $(0,015 \cdot 2) + 0,5 + 0,2 = 0,73$ г

В ступке растирают 2,4 г натрия гидрокарбоната, затем добавляют 18 капель раствора густого экстракта красавки, равномерно распределяя его по всей поверхности порошка, оставляют на несколько минут для подсушивания. Добавляют 6,0 г магния оксида и осторожно смешивают до однородности.

Использовать раствор экстракта красавки удобно, если в состав порошкообразной смеси входят вещества, обладающие высокой адсорбционной способностью и плохо растворимые в воде (магния оксид, магния карбонат, крахмал, фенилсалицилат и другие). Порошки, содержащие экстракты, вследствие их гигроскопичности отпускают в воощенных или парафинированных капсулах.

Порошки с жидкими лекарственными средствами. В сложные порошки могут вводиться настойки, эфирные масла и другое. Способ их приготовления зависит не только от количества и вида вводимой жидкости, а также и от физико-химических свойств прописанных порошкообразных лекарственных средств.

Если в сложные порошки входят жидкости в незначительных количествах (2–3 капли на 1,0 г порошковой смеси), то в этих случаях вся жидкость адсорбируется порошком и не нарушается его сыпучесть. Следует учитывать, чем меньше добавленная жидкость растворяет этот порошок, тем больше удастся ее добавить. Для более равномерного и быстрого распределения, жидкость необходимо вводить в состав первых порций приготавливаемой смеси (соблюдая основное правило смешивания – от меньшего к большему), распределяя ее по всей поверхности порошка, потому что добавленная жидкость к готовым

порошкам требуют более длительного растирания. Масса развески определяется взвешиванием общей порошковой смеси, так как добавляемые жидкости в процессе приготовления порошков частично испаряются.

Rp.: Phenobarbitali 0,03

Phenacetini 0,3

Tincturae Valerianae gtts II

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 10

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Сложный дозированный порошок для внутреннего применения, в состав которого входит сильнодействующее лекарственное вещество – фенobarбитал и настойка валерианы. Расчет: Фенацетина $0,3 \cdot 10 = 3,0$ г

Фенобарбитала $0,03 \cdot 10 = 0,3$ г

Настойки валерианы $2 \text{ кап.} \cdot 10 = 20$ кап.

Развеска: определяется путем взвешивания общей массы порошка.

В ступке растирают 3,0 г фенацетина, высыпают на капсулу, оставив в ступке примерно 0,3 г. После этого в ступку добавляют 0,3 г фенобарбитала. К полученной смеси добавляют 20 капель настойки валерианы (распределяя по всей поверхности порошка), оставляют на несколько минут для подсушивания, перемешивают и постепенно добавляют остаток фенацетина. Готовую порошковую смесь взвешивают и определяют массу отдельной дозы. Развешивают на 10 порций и отпускают в пергаментных капсулах.

При введении в состав порошков значительных количеств жидкостей образуются влажные, а иногда мокрые – тестообразные массы. В этих случаях часть жидкости упаривают на водяной бане, нагретой до 60 °С, в фарфоровой чашке или в предварительно нагретой ступке. Процесс испарения проводят, если настойки или жидкие экстракты не содержат летучих веществ, например, жидкий экстракт водяного перца, настойка красавки, строфанта и другое.

Если в состав порошков входят в значительных количествах жидкости, содержащие летучие действующие вещества (настойка валерианы, мяты, нашатырно-анисовые капли и др.), то для получения сыпучей массы можно добавлять (в незначительных количествах) вспомогательные вещества, способные адсорбировать жидкость (например, крахмал, аэросил).

Порошки из полуфабрикатов. Полуфабрикаты – специальные внутри-аптечные заготовки порошковых смесей из двух или более лекарственных веществ, составленных в тех же соотношениях, что и наиболее часто встречающиеся прописи. При приготовлении лекарственных препаратов к соответствующим полуфабрикатам добавляют те или иные ингредиенты согласно рецептурной прописи.

Использование полуфабрикатов, представляющих собой технически обработанные полупродукты, существенно сокращает время, затрачиваемое на приготовление сложных порошков, что способствует повышению их качества и ускорению отпуска лекарств из аптеки.

В виде полуфабрикатов приготавливают только такие лекарственные смеси, которые наиболее часто повторяются в рецептах аптек и представляют

собой рациональные (с точки зрения их совместимости) сочетания лекарственных веществ, не изменяющихся при хранении в течение определенного времени. Периодически прописи полуфабрикатов пересматривают. Для каждого полуфабриката должны быть установлены условия и допустимый предельный срок его хранения.

Для предохранения полуфабрикатов от расслаивания их следует насыпать в штангласы доверху возможно полнее. При хранении в аптеке их необходимо периодически перемешивать в ступке.

Rp.: Dimedroli

Papaverini hydrochloridi ana 0,02

Glucosi 0,3

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 20

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Имеется полуфабрикат – папаверина гидрохлорид и димедрол поровну.

Расчет: Димедрола $0,02 \cdot 20 = 0,4$ г

Папаверина гидрохлорида $0,02 \cdot 20 = 0,4$ г

смеси $0,4 + 0,4 = 0,8$ г

Глюкозы $0,3 \cdot 20 = 6,0$ г

Развеска: $0,02 + 0,02 + 0,3 = 0,34$ г

Готовят по правилу смешивания сложных порошков. В ступке растирают 6,0 г глюкозы и часть высыпает на капсулу, оставив в ступке примерно 0,8 г. Добавляют 0,8 г полуфабриката и тщательно перемешивают до однородности, затем по частям прибавляют остальное количество измельченной глюкозы. Развешивают по 0,34 г на 20 доз в парафинированные капсулы. Оформляют к отпуску.

Оценка качества технологии порошков.

Оценка качества порошков включает опросный, физический, органолептический, химический (выборочно) контроль и контроль при отпуске.

- При оценке качества порошков производится прежде всего анализ документации (рецепта, ППК), проверка совместимости лекарственных средств, проверка доз лекарственных веществ сильнодействующих и ядовитых и нормы отпуска наркотических лекарственных средств.
- Проверяют соответствие цвета, вкуса, запаха свойствам входящих лекарственных веществ.
- Определяют отклонение в массе отдельных доз допустимым нормам.
- Однородность проверяют после нажатия головкой пестика на массу порошка (на расстоянии 25 см от глаза не должно быть видимых отдельных частиц, блесток).
- Сыпучесть проверяют пересыпанием порошка из одной капсулы в другую, при этом не должно быть его комкования.
- Проверяют оформление порошков – соответствие этикеток, упаковки.

С целью повышения производительности труда, обеспечения высокого качества лекарственных препаратов и оказания быстрой лекарственной помощи необходимо совершенствование всех технологических стадий порошков:

- разработка и внедрение имеющихся средств малой механизации на стадиях измельчения, смешивания и дозирования порошков;
- использование полуфабрикатов для повышения производительности труда;
- введение в порошки вспомогательных веществ для преодоления несовместимостей лекарственных средств;
- совершенствование упаковки для увеличения сроков годности лекарственных препаратов и обеспечения локального действия лекарства (полиэтиленовые пленки, кишечнорастворимые капсулы);
- осуществление теоретически обоснованного подхода к выбору технологии приготовления порошков.

Вопросы по теме.

1. Особенности технологии приготовления недозированных простых порошков.
2. Особенности технологии приготовления шипучих порошков.
3. Особенности технологии приготовления дозированных простых порошков.
4. Особенности технологии приготовления дозированных сложных порошков.
5. Приготовление сложных порошков с ядовитыми и сильнодействующими веществами. Правила смешивания ингредиентов порошков, содержащих ядовитые и сильнодействующие вещества. Особенности паспорта письменного контроля рецептов содержащих сильнодействующие вещества.
6. Тритурации, правила работы с тритурациями. Виды тритураций, хранение и маркировка.
7. Особенности технологии приготовления порошков с окрашенными и красящими лекарственными веществами.
8. Особенности технологии приготовления порошков с трудноизмельчаемыми, пахучими и летучими лекарственными веществами.
9. Особенности технологии порошков с экстрактами сильнодействующего растительного сырья. Правила дозирования сухих и густых экстрактов, особенности расчёта доз.
10. Особенности технологии приготовления порошков с жидкими лекарственными средствами.
11. Приготовление и использование полуфабрикатов в технологии порошков. Значение и перечень полуфабрикатов.
12. Оценка качества технологии порошков.
13. Совершенствования технологических стадий производства порошков.

Рецептура по теме.

Приготовление порошков с тритурациями и веществами имеющими ограничения доз

1. Возьми: Атропина сульфата 0,0005

Папаверина гидрохлорида 0,016

Глюкозы 0,25

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 6.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

2. Возьми: Стрептоцида 2,0

Анестезина 0,5

Кислоты борной 1,0

Глюкозы 5,0

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай. Обозначь: присыпка.

3. Возьми: Скополамина гидробромида 0,00025

Анестезина 0,05

Глюкозы 0,3

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 6.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

4. Возьми: Кодеина 0,015

Сахара 0,3

Анальгина 0,25

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 6.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

5. Возьми: Кофеина 0,1

Кислоты ацетилсалициловой 0,25

Сахара 0,25

Смешай, чтобы получился порошок
числом 20

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день (ребенку 6 лет).

6. Возьми: Кофеина-бензоата натрия 0,2

Кислоты ацетилсалициловой 0,2

Глюкозы 0,15

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 6.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день

7. Возьми: Атропина сульфата 0,0001

Этилморфина гидрохлорида 0,01

Димедрола 0,03

Папаверина гидрохлорида 0,04

Фенобарбитала 0,01

Смешай, чтобы получился порошок.

9. Возьми: Атропина сульфата 0,00025

Папаверина гидрохлорида 0,04

Новокаина 0,03

Анестезина 0,3

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 6.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

10. Возьми: Платифиллина гидротартрата 0,003

Папаверина

гидрохлорида 0,04

Сахара 0,2

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 6.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

11. Возьми: Кодеина фосфата 0,02

Анальгина 0,25

Глюкозы 0,2

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 12.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

12. Возьми: Атропина сульфата 0,0005

Папаверина гидрохлорида 0,02

Глюкозы 0,3

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 10.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

13. Возьми: Фенобарбитала 0,01

Кофеина-бензоата натрия 0,05

Димедрола 0,015

Сахара 0,2

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 12.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

14. Возьми: Кодеина 0,01

Анальгина 0,25

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 20.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

15. Возьми: Анальгина 0,2

Димедрола 0,015

Кислоты аскорбиновой 0,15

Сахара 0,2

Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

8. Возьми: Натрия гидрокарбоната
Анестезина по 0,5
Магния оксида 1,0
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

Приготовление порошков с экстрактами и полуфабрикатами

1. Возьми: Экстракта красавки густого
0,015
Висмута нитрата основного
Натрия гидрокарбоната по 0,03
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

2. Возьми: Метиленового синего 0,05
Натрия салицилата
Гексаметилентетрамина по 0,015
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 6 в желатиновых
капсулах.
Обозначь: по 1 порошку 2 раза в день.

3. Возьми: Дибазола
Папаверина гидрохлорида по 0,025
Теобромина 0,25
Смешай, пусть получится порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

4. Возьми: Экстракта красавки густого
0,025
Магния оксида 0,2
Висмута нитрата основного 0,25
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

5. Возьми: Рутина 0,05
Кислоты аскорбиновой 0,25
Кальция глюконата 0,5
Смешай, пусть получится порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

6. Возьми: Метиленового синего 0,1
Натрия салицилата 0,3

Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 12.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

9. Возьми: Анестезина 0,25
Экстракта красавки густого 0,015
Натрия гидрокарбоната 0,3
Новокаина 0,02
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

10. Возьми: Дерматола 0,3
Кальция карбоната 0,5
Висмута нитрата основного 0,3
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

11. Возьми: Экстракта красавки густого
0,015
Анестезина 0,1
Магния оксида 0,3
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 6.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

12. Возьми: Меди сульфата 0,1
Серы очищенной 1,0
Ксероформа 1,0
Кальция карбоната 10,0
Масла мятного 5 капель.
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай. Обозначь: зубной порошок.

13. Возьми: Папаверина гидрохлорида 0,04
Висмута нитрата основного 0,5
Дерматола 0,6
Кальция карбоната 1,0
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз числом 20.
Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день
после еды.

*Смешай, пусть получится порошок.
Дай таких доз числом 6 в желатиновых капсулах.*

Обозначить: по 1 капсуле 3 раза в день

7. Возьми: Экстракта красавки густого 0,03

Натрия гидрокарбоната 0,5

Висмута нитрата основного 0,2

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 6.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

8. Возьми: Кислоты аскорбиновой 0,05

Кислоты никотиновой 0,01

Рибофлавина 0,015

Тиамин бромид 0,02

Глюкозы 0,25

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 6.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

*14. Возьми: Экстракта красавки 0,015
Папаверина гидрохлорида*

Фенобарбитала по 0,15

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 30.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

15. Возьми: Рибофлавина по 0,005

Пиридоксина гидрохлорида 0,002

Кислоты никотиновой по 0,015

Рутин 0,02

Кислоты аскорбиновой 0,1

Глюкозы 0,3

Смешай, чтобы получился порошок.

Дай таких доз числом 12.

Обозначь: по 1 порошку 3 раза в день.

ГЛАВА 4. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.

4.1 Общие вопросы технологии жидких лекарственных форм.

Жидкие лекарственные формы – это форма отпуска лекарств, получаемых путем смешивания или растворения действующих веществ в воде, спирте, маслах и других растворителях, а также путем извлечения действующих веществ из растительного материала.

По физико-химической природе все жидкие лекарственные формы являются свободными всесторонне дисперсными системами, в которых лекарственные вещества (то есть дисперсная фаза) равномерно распределены в жидкой дисперсионной среде.

В зависимости от степени измельчения дисперсной фазы и характера связи ее с дисперсионной средой (растворителем) различают следующие физико-химические системы: истинные растворы низко- и высокомолекулярных соединений, коллоидные растворы (золи), суспензии и эмульсии. Отдельные лекарственные формы могут представлять комбинированные дисперсные системы – сочетание основных типов дисперсных систем (настои и отвары, экстракты).

Применяя различные технологические приемы (растворение, пептизацию, суспендирование или эмульгирование), входящее лекарственное вещество (твердое, жидкое, газообразное) может быть доведено до большей или меньшей степени дисперсности: от ионов и молекул до грубых частиц, различимых под микроскопом или невооруженным глазом. Это имеет большое зна-

чение для оказания терапевтического действия лекарственного вещества на организм.

Классификация жидких лекарственных форм.

По медицинскому назначению различают жидкие лекарственные формы:

- для внутреннего применения (ad usum internum),
- для наружного применения (ad usum externum),
- для инъекционного введения (pro injectionibus).

Жидкие лекарства для внутреннего применения называют микстурами (от лат. *mixturae* – смешивать). Жидкие лекарства для наружного применения подразделяются на жидкости для полосканий, обмываний, примочек, спринцеваний, клизм и т. п.

По составу жидкие лекарства подразделяются:

- на простые,
- сложные.

Простые – это растворы, включающие только один растворенный ингредиент, сложные – от двух и более.

В зависимости от природы растворителя растворы подразделяются на:

- водные,
- неводные (спиртовые, глицериновые, масляные).

Преимущества жидких лекарственных форм:

- разнообразие способов назначения;
- снижение раздражающих свойств некоторых лекарственных веществ (бромидов, иодидов);
- простота и удобство применения, особенно в педиатрии и гериатрической практике;
- возможность маскировки неприятного вкуса;
- при приеме внутрь они всасываются и действуют быстрее, чем твердые лекарственные формы (порошки, таблетки), действие которых проявляется после растворения их в организме;
- смягчительное и обволакивающее действие ряда лекарственных веществ проявляется наиболее полно при их применении в виде жидких лекарств;
- некоторые лекарственные вещества: магния оксид, кальция карбонат, уголь, белая глина, висмута нитрат основной – лучше всего проявляют адсорбционное действие в виде тонких суспензий.

Недостатки жидких лекарственных форм:

- растворы плохо сохраняются, так как вещества в растворенном виде легче подвергаются процессам гидролиза, окисления, чем в сухом виде;
- растворы являются благоприятной средой для развития микроорганизмов, отсюда малый срок хранения жидких лекарственных форм – не более 3 суток;
- менее удобны при транспортировке, требуют большего времени для приготовления и специальной упаковки;

- по точности дозирования жидкие лекарства уступают твердым лекарственным формам. Порошки дозируются в аптеке, а микстуры довольно условными мерами дозирования – столовыми ложками, каплями. Для устранения этих недостатков некоторые лекарственные формы, применяемые в жидком виде, готовятся на заводах в виде дозированных форм (таблеток, сухих микстур, порошков), которые растворяют в воде сами больные перед употреблением.

Растворители, применяемые для приготовления жидких лекарственных форм.

В процессе приготовления жидких лекарственных форм всегда применяется растворитель, который и является соответствующей дисперсионной средой. Под растворителями подразумевают химические соединения или смеси, способные растворять различные вещества, то есть образовывать с ними однородные системы – растворы, состоящие из двух или большего числа компонентов.

В качестве растворителей в медицинской практике для приготовления растворов применяют:

- воду очищенную,
- этиловый спирт,
- глицерин,
- жирные и минеральные масла,
- реже – эфир, хлороформ.

Требования предъявляемые к растворителям:

- должны быть устойчивыми при хранении, химически и фармакологически индифферентными;
- должны обладать высокой растворяющей способностью;
- не должны обладать неприятным вкусом и запахом;
- должны быть дешевыми, общедоступными и иметь простой способ получения;
- не должны быть огнеопасными и летучими;
- не должны служить средой для развития микроорганизмов.

Химическая классификация растворителей:

- неорганические соединения (вода очищенная),
- органические соединения.

Вода очищенная (Aqua purificata) – является наиболее часто применяемым растворителем в медицинской практике. Вода фармакологически индифферентна, доступна и хорошо растворяет многие лекарственные вещества, но в то же время в ней довольно быстро гидролизуются некоторые лекарственные вещества и размножаются микроорганизмы. Вода очищенная может быть получена дистилляцией, ионным обменом, электролизом, обратным осмосом.

Качество воды очищенной:

- она должна быть бесцветной,
- прозрачной,
- без запаха и вкуса;

- рН может колебаться в пределах 5,0–7,0;
- не должна содержать восстанавливающих веществ, нитратов, нитритов, хлоридов, сульфатов, следов аммиака и других примесей.

Из методов получения воды очищенной наиболее распространенный метод дистилляции (перегонки). Перегонка воды должна производиться специально оборудованном для этих целей помещении (дистилляционной). Стены этого помещения должны быть окрашены масляной краской или выложены облицовочной плиткой и содержаться в абсолютной чистоте. На качество воды очищенной влияет исходный состав питьевой воды, конструктивные особенности аквадистилляторов, а также условия сбора и хранения воды. Для получения воды очищенной в городах обычно используют водопроводную воду, отвечающую санитарным требованиям, установленным для питьевой воды.

Механические примеси обычно отделяют отстаиванием с последующим сливанием воды с осадка (декантацией) или фильтрованием. С этой целью используют фильтры, выполненные в виде емкости цилиндрической формы, заполненные антрацитом или кварцевым песком. Емкости имеют крышку и дно, снабженное устройством для ввода, вывода и распределения воды внутри фильтра. Фильтры могут быть однослойные (например, только слой антрацита) или двухслойные (антрацит и кварцевый песок). Высота загрузки колеблется в зависимости от количества взвешенных частиц и желаемого промывочного эффекта.

Очистка от органических примесей. Перед дистилляцией к 100 л воды, содержащей органические примеси, прибавляют в виде раствора 2,5 г калия перманганата (или 1 % раствор калия перманганата 25 мл на 10 л воды), перемешивают и оставляют стоять на 6–8 часов. Затем воду сливают и фильтруют.

Связывание аммиака. На 10 л воды прибавляют 5,0 г алюминия сульфата или алюмокалиевых квасцов в растворенном виде. При этом проходит и побочная реакция: избыток квасцов реагирует с хлоридами, которые часто присутствуют в воде, с выделением газообразного водорода хлорида, легко переходящего в дистиллят. Если после использования квасцов очищенная вода дает реакцию с серебра нитратом, необходимо перед перегонкой добавить еще двузамещенный натрия фосфат. Для связывания водорода хлорида к 10 л воды добавляют 3,5 г натрия фосфата двузамещенного (из расчета 2/3 от количества взятых квасцов). При наличии углерода диоксида и других летучих примесей прибавляют известковую воду. По истечении 20–30 минут воду декантируют, фильтруют и после этого производят перегонку.

Умягчение воды. Присутствие в воде солей кальция и магния, придают ей временную и постоянную жесткость, в результате чего при дистилляции воды на стенках испарителя образуется накипь. Кроме того, при перегонке жесткой воды быстро выходят из строя нагревательные элементы дистиллятора. *Временную жесткость* обуславливает наличие кальция и магния гидрокарбонатов, от них можно освободиться кипячением воды. При этом гидрокарбонаты переходят в карбонаты и выпадают в осадок, который отфильтровывают. Но в этом случае вода насыщается углерода оксидом, который медленно удаляется при кипячении, тем самым снижается рН воды очищенной. Поэтому

для устранения временной жесткости целесообразно применять кальция гидроксид. *Постоянная жесткость* воды обусловлена присутствием кальция и магния хлоридов, сульфатов и других солей. Ее устраняют обработкой воды натрия карбонатом, в воду добавляют одновременно раствор кальция гидроксида и раствор натрия карбоната. Под действием кальция гидроксида удаляется временная (карбонатная) жесткость, так как кальция и магния гидрокарбонаты переходят в карбонаты и выпадают в осадок.

Коагуляция коллоидных примесей. Коллоидную муть можно удалить лишь после предварительного укрупнения взвешенных частиц. Для разрушения коллоидной системы необходимо нейтрализовать электрический заряд частиц. Лишенные заряда частицы под влиянием сил взаимного притяжения соединяются – коагулируют. Укрупненные частицы обладают такой массой, при которой они теряют свою кинетическую устойчивость и выпадают в осадок. Нейтрализация заряда коллоидных частиц достигается добавлением к воде другого вещества также коллоидного характера, но частицы которого несут противоположный заряд (алюминия сульфат или алюмокалиевые квасцы).

Обработку воды перед дистилляцией следует производить в отдельных емкостях во избежание загрязнения аквадистилляторов.

Дистилляция воды. Общий принцип получения воды дистиллированной заключается в том, что питьевую воду, прошедшую водоподготовку, помещают в аквадистиллятор, состоящий из таких основных частей: испарителя, пароотводящей части (шлема и соединительных трубок), конденсатора (холодильника) и сборника. Для контроля уровня воды в камере испарения имеется водомерное стекло. Испаритель с водой нагревают до кипения. Пары воды поступают в конденсатор, где они сжижаются и в виде дистиллята поступают в сборник. Все нелетучие примеси, находившиеся в исходной воде, остаются в аквадистилляторе.

По конструкции аппараты бывают периодического действия и циркуляционные (непрерывного действия).

Этанол, спирт этиловый (Spiritus aethylicus, spiritus vini). Спирт этиловый C_2H_5OH представляет собой прозрачную, бесцветную подвижную жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом, кипит при $78\text{ }^{\circ}C$.

Для фармацевтических целей применяется этанол, получаемый путем сбраживания сырья, содержащего полисахариды, в основном, картофеля и зерна. Этанол другого происхождения для приготовления лекарственных форм не используется в связи с присутствием недопустимых примесей (спирт метиловый и другие соединения).

Спирт этиловый можно отнести к неводным растворителям с определенной долей условности, так как применяют не абсолютный этанол, а водно-спиртовые растворы различной крепости. Концентрацию водно-спиртового раствора выражают в объемных процентах, которые показывают количество миллилитров абсолютного этанола в 100 мл раствора при $20\text{ }^{\circ}C$.

Этанол в одних случаях используют как хороший растворитель для многих органических и неорганических соединений жирные масла, камфора, ментол, иод, танин, левомецитин, алкалоиды и др.), а в других – как лекарственное

средство в виде растворов, содержащих спирт. Растворяющая способность этанола зависит от его концентрации.

Спирт смешивается во всех соотношениях с водой, глицерином, эфиром, хлороформом. Он нейтрален, не окисляется кислородом воздуха, имеет бактериостатическое и бактерицидное действие в зависимости от концентрации раствора. Наибольшие антисептические свойства имеет спирт 70 %, так как легко проникает внутрь клетки через оболочку микроорганизмов и убивает протоплазму. В концентрациях выше 70 % спирт вызывает денатурацию белковой оболочки, что препятствует его проникновению внутрь клетки к протоплазме, в связи с чем бактерицидное свойство спиртов более высоких концентраций не проявляется.

Отрицательные свойства спирта: неиндифферентность, опьяняющее действие, смертельная доза 96 % спирта этилового около 210–300 мл, способствует осаждению белков, ферментов, легко воспламеняется, имеет высокую гигроскопичность, несовместимость с окислителями. Воспламеняемость и летучесть спирта прямо зависит от его крепости.

Качество этанола регламентируется ГФ (Spiritus aethylicus 95 %).

При смешивании спирта этилового и воды происходит *контракция (сжатие)*, что сопровождается выделением тепла и изменением объема, причем объем смеси всегда меньше суммы обоих объемов. Например, при смешивании 500 мл спирта этилового и 500 мл воды объем получающейся при этом смеси будет равен не 1000, а 940 мл. Это явление связано с образованием спиртогидратов разного состава с взаимоуплотнением молекул спирта и воды при их расположении в пространстве. Максимум сжатия наблюдается у водно-спиртовой смеси, имеющей крепость 54–56 %. При концентрации спирта 35 % и ниже явление контракции при разбавлении спирта водой уже не наблюдается. Спирт крепостью ниже 40 % обладает, подобно воде, гидролитическими свойствами, а в концентрации выше 40 % этой способностью не обладает.

Крепость спирта определяют при помощи спиртометров, рефрактометрическим методом или по плотности спиртового раствора.

Однако, учитывая особенности спирта этилового, при его смешивании с водой приходится каждый раз рассчитывать необходимое количество спирта и воды. В целях облегчения этих расчетов и предупреждения возможных ошибок в приложениях к ГФ приведены справочные таблицы. Хранят спирт в хорошо закупоренных бутылках темного стекла в прохладном месте, вдали от огня.

Хлороформ (Chloroformium). Это бесцветная, прозрачная подвижная летучая жидкость с характерным запахом и сладким вкусом. Смешивается во всех соотношениях со спиртом этиловым, эфиром. В хлороформе хорошо растворяются лекарственные вещества, нерастворимые или мало растворимые в воде: кислота борная, бутадион, камфора, левомицетин, хлорбутанолгидрат, ментол. Он обладает, как все галогенопроизводные, наркотическим и дезинфицирующим действием, относится к сильнодействующим веществам, поэтому применение его ограничено.

Используется в лекарственных формах для наружного применения. В неводных растворах хлороформ обычно прописывают в комбинации с каким-

либо основным растворителем: спиртом этиловым, жирными маслами. Более широко он используется в технологии линиментов. В отличие от спирта этилового хлороформ дозируют по массе. Пары не воспламеняются, но вредны для здоровья. Хранят в хорошо закупоренных емкостях в прохладном защищенном от света месте.

Эфир медицинский (Aether medicinales). Это бесцветная, прозрачная легковоспламеняющаяся жидкость, своеобразного запаха, жгучего вкуса. Эфир медицинский часто называют просто эфиром. Он растворяет многие лекарственные вещества; растворяется в 12 частях воды, смешивается во всех соотношениях со спиртом этиловым, хлороформом, петролейным эфиром, жирными и эфирными маслами. По растворяющей способности он аналогичен хлороформу: в нем растворяются те же лекарственные вещества и примерно в той же концентрации, что и в хлороформе. Пары эфира ядовиты. Они имеют склонность опускаться на пол, очень подвижны и могут накапливаться на далеком расстоянии от источника испарения эфира. Температура воспламенения эфира – 40 °С. Эфир так же, как и хлороформ, обладает наркотическим действием, относится к сильнодействующим веществам в неводных растворах используется редко и только в комбинации с другими растворителями, дозируют его по массе.

В технологии готовых лекарственных средств эфир находит применение при приготовлении некоторых настоек и экстрактов, а также в производстве коллодия. Учитывая легкую воспламеняемость эфира, взрывоопасность его паров с воздухом, при работе с ним необходимо строго соблюдать технику безопасности. Хранят эфир медицинский в хорошо закупоренных емкостях в прохладном защищенном от света месте вдали от огня.

Глицерин (Glycerinum) представляет собой бесцветную сиропообразную прозрачную гигроскопичную жидкость сладкого вкуса, нейтральной реакции, растворяется в воде, спирте и в смеси эфира со спиртом, но не растворяется в эфире, хлороформе и жирных маслах. В глицерине легко растворяются: кислота борная, натрия тетраборат, хлоралгидрат, натрия гидрокарбонат, танин, протаргол и др. Глицериновые растворы легко смываются водой и имеют меньшую адсорбцию растворенных веществ, чем отличаются от растворов жирных масел. В фармацевтической практике применяют не абсолютный глицерин (так же, как и этанол), а разбавленный водой с содержанием глицерина 86–90% и плотностью 1,225–1,235, то есть с содержанием воды 12–15%. Это связано с тем, что безводный глицерин очень гигроскопичен и обладает раздражающими свойствами. Применяют его, главным образом, в лекарственных формах для наружного употребления.

Растворы глицерина в концентрациях 25 % и выше проявляют антисептическое действие, более разбавленные – хорошая питательная среда для микроорганизмов. Вследствие большой вязкости растворение в нем лекарственных веществ при комнатной температуре происходит медленно, поэтому его следует производить при нагревании на водяной бане до температуры 40–60 °С. Ввиду высокой гигроскопичности сохраняют глицерин в хорошо закупоренных емкостях.

Жирные масла (*Olea pinguis*) представляют собой смеси сложных эфиров глицерина и высших жирных кислот. По внешнему виду – это прозрачные или слегка окрашенные маслянистые жидкости без запаха или со слабым характерным запахом. В медицинской практике применяют только масла, получаемые холодным прессованием. Жирные масла применяются в технологии ушных и носовых капель, мазей, линиментов, инъекционных растворов и в качестве растворителя для неполярных и малополярных лекарственных средств: камфоры, ментола, фенилсалицилата, кислоты бензойной, фенола кристаллического, тимола, алкалоидов, некоторых витаминов. Как все жиры, масла растительные не смешиваются с водой, мало растворимы в спирте этиловом, но легко в эфире и хлороформе. Для приготовления лекарственных форм чаще всего используют миндальное (*Oleum Amygdalarum*), персиковое (*Oleum Persicorum*), оливковое (*Oleum Olivarum*), подсолнечное (*Oleum Helianthi*) масла и др. Качество их регламентируется ГФ для каждого масла определенными показателями: величиной плотности, кислотным, иодным, перекисным числом, числом омыления. Растворение лекарственных веществ в них, как и в глицерине, следует производить при нагревании на водяной бане.

Технологические стадии приготовления жидких лекарственных форм.

Все жидкие лекарственные формы готовят массо-объемным методом, который обеспечивает необходимую массу лекарственного вещества в заданном объеме раствора. По массе обычно готовят растворы, в которых в качестве растворителя используются жидкости с большой плотностью, вязкие, летучие, а также эмульсии и некоторые лекарственные формы по авторским прописям. По объему готовят растворы спирта этилового различной крепости, растворы стандартных фармакопейных жидкостей.

При массо-объемном способе растворяемое вещество берут по массе, а растворитель добавляют до получения требуемого объема раствора.

Если растворитель в рецепте не указан, то готовят водные растворы. Под словом «вода», если нет особых указаний, подразумевают воду очищенную.

Процесс приготовления жидких лекарственных форм состоит из следующих стадий:

- подготовительные работы (подбор соответствующей посуды и пробок к ней);
- отвешивание и отмеривание лекарственных средств и растворителей;
- смешивание или растворение, экстрагирование, диспергирование или эмульгирование составных компонентов лекарственного препарата;
- процеживание или фильтрование;
- оценка качества и оформление лекарственного препарата к отпуску.

В зависимости от назначения лекарственной формы, растворимости лекарственных веществ и вида растворителя применяют те или иные технологические стадии.

Подбор посуды (флаконов) и пробок. Флакон и пробку подбирают заранее с учетом объема приготавливаемых жидких лекарственных форм и свойств

их компонентов. Флакон должен быть чистым и высушенным. Крышка должна навинчиваться на горловину свободно до упора и не проворачиваться. Если жидкие лекарственные препараты содержат светочувствительные вещества, то их помещают во флакон из оранжевого стекла.

Отвешивание и отмеривание. Смешивание, растворение, экстрагирование, диспергирование, эмульгирование, все эти технологические процессы для жидких лекарственных форм служат основанием образования дисперсной системы. Наличие или отсутствие дисперсной фазы при этих процессах зависит от растворимости лекарственных средств в воде или других растворителях.

При приготовлении жидких лекарственных форм путем растворения сухих лекарственных веществ следует руководствоваться такими правилами:

- первым всегда отмеривают в подставку (банку с широким горлом) рассчитанное количество воды очищенной, в которой растворяют сухие лекарственные вещества: сначала ядовитые и сильнодействующие, потом общего списка с учетом их растворимости и других физико-химических свойств. Такая последовательность приготовления растворов необходима для предотвращения или устранения процессов взаимодействия лекарственных веществ, которые быстрее всего происходят в растворах с высокой концентрацией;
- крупнокристаллические лекарственные вещества (меди сульфат, квасцы, калия перманганат и др.) для ускорения процесса растворения сначала измельчают в ступке с небольшим количеством растворителя;
- термостойкие вещества, которые медленно растворяются (натрия тетраборат, кислота борная, ртути дихлорид, рибофлавин, этакридина лактат и др.), растворяют в горячем растворителе или при нагревании;
- чтобы ускорить процесс растворения, взбалтывают или перемешивают раствор стеклянной палочкой.

При приготовлении жидких лекарственных форм путем смешивания или прибавления жидких компонентов следует руководствоваться такими правилами:

- смешивание жидкостей проводят в порядке увеличения их количества;
- ароматные воды, настойки, жидкие экстракты, спиртовые растворы, вкусовые и сахарные сиропы и другие жидкости добавляют к водному раствору в последнюю очередь во флакон для отпуска в таком порядке: водные непахучие и нелетучие жидкости; спиртовые растворы в порядке увеличения концентрации спирта; пахучие и летучие жидкости;
- жидкие лекарственные средства, содержащие эфирные масла (нашатырно-анисовые капли, грудной эликсир, раствор цитраля), добавляют к микстуре путем смешивания с сахарным сиропом (при его наличии в прописи) или с равным количеством микстуры;
- настойки, нашатырно-анисовые капли и другие летучие жидкости не следует добавлять к теплым растворам;

- лекарственные средства с повышенной вязкостью (ихтиол, густые экстракты и др.) предварительно смешивают в ступке с частью растворителя и после прибавления остального его количества переносят во флакон для отпуска.

Процеживание (colatio) и фильтрование (filtratio). Эти процессы используют в аптечной практике для отделения жидкой фазы от всех взвешенных частиц (механических примесей), которые попадают в жидкие лекарственные формы при загрязнении растворителей и растворяющихся веществ, из приборов и посуды в виде волокон, пыли. Процеживание и фильтрование проводят с помощью воронок, изготовленных из различных материалов, разных вместимостей и видов. Стеклоянные воронки бывают разной формы: под углом 45°, так называемые аптечные, очень удобные для отделения жидкой части лекарственного препарата от незначительных твердых примесей с помощью складчатого фильтра; с шаровидным утолщением возле перехода в узкую часть, куда помещается ватный тампон, удобные для процеживания, а также для фильтрования с процеживанием.

Скорость процеживания зависит от плотности укладки ваты в шаровидную часть воронки; под углом 60° – химические, удобные для использования гладких фильтров, предназначенных для сбора осадков, а также при приготовлении инъекционных растворов. Воронку подбирают таким образом, чтобы в ней помещалось 25–30 % жидкости, которую следует процеживать или фильтровать.

Выбор метода очистки раствора зависит от его назначения. Растворы для внутреннего и наружного применения процеживают, глазные капли, концентрированные и инъекционные растворы – фильтруют.

Процеживание применяют для отделения крупных частиц, для чего жидкость пропускают через комочек ваты или несколько слоев марли, реже – полотно, шелк, капрон и другие ткани. Процеживание растворов проводят через ватный тампон, предварительно промытый водой очищенной для удаления мелких волокон. Чистота лекарств в этом случае будет зависеть от плотности комочка ваты, вложенного в устье воронки. Излишняя твердость ватного тампона нежелательна, так как замедляется скорость процеживания. Слизи, эмульсии, настои и отвары процеживают через двойной слой марли или полотно.

Фильтрование применяют для отделения всех взвешенных частиц (включая и мельчайшие) с помощью фильтрующего материала. При складывании фильтра не следует доводить складки к вершине, чтобы узкий конец его получился острым, иначе кончик фильтра размягчается и при фильтровании бумага в этом месте может разорваться. Высота фильтра должна быть ниже от верхнего края воронки на 0,5–1 см, чтобы предотвратить переливание фильтрующей жидкости через край воронки. Гладкий фильтр делают из квадратного куска фильтровальной бумаги, вчетверо сложенного и перегнутого по диагонали, наружный конец которого обрезают по кругу. Оттянув один слой, получают конус.

Для фильтрования с помощью гладких фильтров применяют стеклоянные воронки под углом 60°.

Чтобы не загрязнять готовый лекарственный препарат волокнами ваты или бумаги, которые пристаю́т к стенкам флакона и очень трудно отмываются, фильтруют и процеживают сначала часть этого лекарственного препарата, собирают фильтрат в отдельную посуду и затем выливают его снова на фильтр, после чего фильтруют во флакон для отпуска.

Нужно при этом иметь в виду адсорбционную способность бумаги и ваты, связанную с некоторой потерей жидких лекарственных препаратов, причем, эта потеря зависит от размеров фильтра и количества взятой ваты. Отсюда размеры фильтра и количество ваты должны быть минимальными. Если жидкие лекарственные препараты готовят в количестве 100 мл и более, то такая незначительная потеря не имеет существенного значения, так как она укладывается в установленные нормы.

При фильтровании водных растворов следует иметь в виду, что бумага электризуется отрицательно в результате диссоциации молекул целлюлозы и поэтому при фильтровании (меньше при процеживании) имеют место адсорбционные явления, ведущие к некоторому уменьшению концентрации действующих веществ.

Метод фильтрования через бумагу (самотеком) мало производительный и трудоемкий вследствие недостаточной скорости фильтрования (2–3 л/ч) и частого отслаивания волокон от фильтруемого материала.

Стеклянные фильтры представляют собой пористые стеклянные пластинки, полученные путем сплавления стеклянного порошка, вставленные в воронки конической или цилиндрической формы. Они используются в тех случаях, когда фильтруемый раствор или разлагается, соприкасаясь с бумагой, или бумага адсорбирует растворенные лекарственные препараты. При их применении значительно снижается адсорбция растворенных веществ. Стеклянные фильтры удобны для фильтрования растворов алкалоидов, красящих веществ, ферментов, окислителей, защищенных коллоидов и некоторых других.

Эти фильтры выпускаются с разным диаметром пор: № 1 – 90...150 мкм (размер пор соответствует ватному тампону), № 2 – 40...90 мкм (размер пор соответствует рыхлой фильтровальной бумаге), № 3 – 20...40 мкм и № 4 – 10...20 мкм (размер пор соответствует очень плотной фильтровальной бумаге). Наиболее крупнопористые фильтры № 1 и № 2, через которые жидкость проходит самопроизвольно без вакуума, обычно используются для процеживания растворов для внутреннего и наружного применения. Фильтры № 3 и № 4 требуют создания вакуума. Их используют для фильтрования глазных капель и инъекционных растворов.

Перед фильтрованием стеклянные фильтры, не бывшие в употреблении, промывают теплой (50–60 °С) водой очищенной. После употребления фильтры тщательно моют теплой водой (со стороны трубчатого отростка воронки), сильно загрязненные обрабатывают кислотой серной концентрированной с добавлением 1 % раствора натрия нитрата или перхлората с соблюдением техники безопасности.

Важное преимущество стеклянных фильтров – возможность их стерилизации. Недостаток стеклянных фильтров – их хрупкость.

Оценка качества и оформление жидких лекарственных препаратов к отпуску. Жидкие лекарственные препараты проверяют на чистоту, а посуду, в которой они находятся, – на герметичность. Если флакон с жидким лекарственным препаратом перевернуть пробкой вниз, то при легком постукивании о ладонь жидкость не должна просачиваться через пробку. Укупоренный флакон с жидким лекарственным препаратом (раствором) слегка встряхивают, переворачивают и просматривают в прямом и отраженном свете. В жидкости не должно быть заметно каких-либо посторонних частиц.

На флакон наклеивают оформленную и заполненную соответствующую этикетку «Внутреннее» или «Наружное». Растворы, содержащие ядовитые вещества, печатают, оформляя сигнатурой и дополнительной этикеткой «Обращаться с осторожностью». Если лекарственный препарат требует особых условий хранения, то наклеивают дополнительные этикетки, например, «Сохранять в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать».

Вопросы по теме.

1. Общие вопросы технологии жидких лекарственных форм. Преимущества и недостатки жидких лекарственных форм.
2. Классификация жидких лекарственных форм.
3. Характеристика растворителей, применяемых для приготовления жидких лекарственных форм, классификация, требования.
4. Особенности водных растворителей, применяемых для приготовления жидких лекарственных форм.
5. Характеристика неводных летучих растворителей, применяемых при приготовления жидких лекарственных форм.
6. Характеристика неводных нелетучих растворителей, применяемых при приготовления жидких лекарственных форм.
7. Технологические стадии приготовления жидких лекарственных форм.
8. Особенности приготовления жидких лекарственных форм путем растворения сухих лекарственных веществ.
9. Особенности приготовления жидких лекарственных форм путем смешивания или прибавления жидких компонентов.
10. Оценка качества жидких лекарственных форм.

Рецептура по теме.

*1. Возьми: Раствора борной кислоты 2,0
- 300 мл*

Дай. Обозначь: для полоскания горла.

2. Возьми: Раствора Люголя 20 мл

Дай. Обозначь: для смазывания глотки.

*3. Возьми: Раствора кальция глюконата
1:20 – 200мл*

Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

9. Возьми: Барбитала натрия 0,5

Натрия бромид 1,0

Воды очищенной до 100 мл

Сиропы сахарного 10 мл

Смешай.

Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

11. Возьми: Йода 0,5

5. Возьми: Раствора калия перманганата 1 : 400 - 100 мл
Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 4 раза в день.

6. Возьми: Йода 1,0
Калия йодида 2,0
Воды очищенной 100 мл
Смешай. Дай. Обозначь: для смазывания глотки.

7. Возьми: Раствора калия бромида из 0,5–100 мл
Кофеина-бензоата натрия
Димедрола по 0,2
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 дес. ложке 3 раза в день (ребенку 6 лет).

10. Возьми: Новокаина 0,5
Магния сульфата 6,0
Калия хлорида 8,0
Воды очищенной 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день после еды.

8. Возьми: Раствора фурациллина 1 : 5000-500 мл
Дай. Обозначь: для полоскания.

Калия йодида 1,0
Воды очищенной 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 5 кап. 3 раза в день с молоком.

12. Возьми: Кодеина фосфата 0,15
Калия бромида 2,0
Воды очищенной 150 мл
Сахарного сиропа 5 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день

13. Возьми: Глюкозы 10,0
Кофеина-бензоата натрия 1,0
Воды очищенной 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день,

14. Возьми: Калия перманганата 0,25
Воды очищенной 25 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 20 капель на стакан воды для полосканий.

15. Возьми: Натрия гидрокарбоната 2,0
Натрия бензоата 1,0
Воды очищенной 100 мл
Сиропа сахарного 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 дес. ложке 4 раза в день.

4.2 Общая характеристика растворов (Solutiones). Понятие о растворимости.

Растворы – это гомогенные смеси двух или большего числа веществ, в которых все компоненты распределены в объеме растворителя в виде отдельных атомов, молекул, ионов или в виде групп из сравнительно незначительного числа этих частиц.

Растворы обычно характеризуются количественным перевесом одной составной части, которую принято называть растворителем (solvens). Лекарственное средство (или средства), которое пребывает в растворе в меньшем количестве, называют растворенным веществом (solvendum).

Растворение следует рассматривать как процесс образования из двух или нескольких компонентов однородных систем, которые имеют во всех своих частях одинаковый химический состав и физические свойства.

Понятие о растворимости. Растворимость твердого лекарственного средства в жидкости или взаимная растворимость у жидкостей – это условие возникновения раствора. Сведения о растворимости лекарственных веществ приводятся в фармакопейных статьях и справочных таблицах. Для обозначения растворимости веществ приняты условные термины в пересчете на 1,0 г

вещества. Препарат считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества.

Наличие полярных групп в молекуле вещества сильно влияет на его растворимость. Полярные вещества – это вещества с ионной (ионные кристаллы) и полярной связью (полярные молекулы), например, натрия хлорид. К неполярным растворителям относятся жидкости с малым дипольным моментом, не имеющие активных функциональных групп, например, углеводороды, галоидалкилы. Неполярные вещества – это вещества строго симметричной структуры, без электрических полюсов (например, парафин, скипидар, камфора, тимол).

Взаимная растворимость жидкостей или твердых веществ в жидкостях зависит от ряда свойств этих веществ: химической природы, величины и строения частиц, электрического заряда (в случае ионов), дипольных моментов.

Неограниченная растворимость, когда две жидкости растворяются одна в другой во всех соотношениях, и *ограниченная*, когда растворимость одной жидкости в другой ограничена определенной концентрацией.

Растворы занимают промежуточное положение между химическими соединениями и механическими смесями. От химических соединений растворы отличаются переменностью своего состава, а от механических соединений – своей однородностью. *Поэтому растворами называют однофазные системы переменного состава, образованные не менее чем двумя независимыми компонентами.* Д. И. Менделеев впервые стал рассматривать растворение не только как физический процесс, но и как процесс химического взаимодействия растворяемого вещества с растворителем (при растворении всегда поглощается или выделяется энергия (теплота растворения) и изменяется объем жидкости, наличие во многих растворах сольватов или гидратов, которые образуются в результате соответствующих процессов сольватации и гидратации).

Гидратация веществ в водных растворах составляет отдельный случай сольватации всяким растворителем. Если растворитель вода, то эти соединения называются гидратами. Процесс гидратации следует рассматривать как химическую реакцию присоединения воды к веществу. Гидратация происходит под влиянием сил молекулярного взаимодействия молекул воды и гидратированного вещества.

Образование *сольватов* во многих случаях изменяет свойства растворяемого вещества, что легко определяется непосредственным наблюдением (йод, который состоит из отдельных молекул, в газообразном состоянии имеет фиолетовое окрашивание, такое же окрашивание сохраняется при растворении иода в бензине, но если йод растворить в спирте, получается раствор темно-коричневого цвета). Эта смена окраски свидетельствует о наличии взаимодействия между молекулами иода и спирта.

Гидраты – довольно неустойчивые соединения, во многих случаях разлагаются уже при выпаривании растворов. Иногда гидратная вода очень прочно связана с молекулами растворенного вещества, что при выделении вещества из раствора она входит в состав его кристаллов (глюкоза, терпингидрат,

магния сульфат, меди сульфат, квасцы, кодеин), которые являются кристаллогидратами с различным содержанием кристаллизационной воды.

Общая характеристика растворов. Растворы бывают:

Ненасыщенными – это растворы, у которых граница растворимости не достигнута.

Насыщенными – это растворы, содержащий максимально возможное при определенных условиях количество вещества.

Пересыщенными – это растворы, в которых содержится растворенного вещества больше того количества, что соответствует его нормальной растворимости при данных условиях.

В аптечных условиях чаще готовят ненасыщенные растворы, реже – насыщенные и пересыщенные, так как они являются нестойкими системами.

Кроме растворов твердых и жидких лекарственных средств, применяются еще некоторые растворы газов в воде, например, аммиака (10–25%), хлористого водорода (25%), формальдегида (36,5–37,5%).

В физико-химическом отношении растворы не являются однородной группой, поскольку охватывают жидкие дисперсные системы с разной степенью дисперсности: истинные растворы низкомолекулярных соединений; растворы высокомолекулярных соединений; коллоидные растворы.

Истинные растворы гомогенны, их компоненты не могут быть разделены фильтрованием или каким-либо другим способом. Они хорошо диффундируют, сохраняют длительное время гомогенность, если только в них не начинают происходить вторичные химические процессы (гидролиз, окисление и т. п.) или они не подвергаются микробному загрязнению.

Обозначение концентрации растворов и их прописывание. Свойства растворов зависят от соотношения между количествами их составных частей, то есть от концентрации, под которой понимают количество лекарственного средства, растворенного в определенном количестве растворителя.

Концентрацию растворов выражают различными единицами: весовыми процентами, молярностью, нормальностью, моляльностью.

В рецептах концентрацию растворов обозначают следующими способами:

- Указывают концентрацию лекарственного вещества в процентах (которая показывает весовое количество растворенного вещества в граммах в 100 мл раствора).

Rp.: Solutionis Kalii iodidi 2% 200 ml

Da. Signa.

- Указывают количества лекарственного вещества и растворителя.

Rp.: Kalii iodidi 4,0

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa.

- Указывают количество лекарственного вещества и общий объем раствора, который достигается добавлением прописанного растворителя (обозначается с помощью лат. ad – до).

Rp.: Kalii iodidi 4,0

Aquae purificatae ad 200 ml

Misce. Da. Signa.

- Указывают отношение количества прописанного лекарственного вещества к общему количеству получаемого раствора с помощью лат. ex – из.

Rp.: Solutionis Kalii iodidi ex 4,0 – 200 ml

Da. Signa.

Несмотря на разные способы прописывания растворов калия йодида, его объем равен 200 мл, количество лекарственного вещества составляет 4,0 г.

- Указывают степень разведения лекарственного вещества, например, 1:1000, 1:5000, 1:10000 и объем этого раствора.

Rp.: Solutionis Furacilini (1:5000) 200 ml

Da. Signa.

Из всех приведенных способов чаще всего применяется способ обозначения концентрации раствора в процентах.

Приготовление водных растворов.

Приготовление растворов. Для приготовления жидких лекарственных форм используют лекарственные средства фармакопейного качества.

Если лекарственное вещество в ГФ указано в кристаллическом и обезвоженном виде, то используют вещество в кристаллическом виде. В зависимости от свойств лекарственных веществ, их растворимости, устойчивости и назначения растворов различают несколько способов их приготовления.

Растворы с легкорастворимыми лекарственными веществами.

Растворение подавляющего большинства твердых веществ носит самопроизвольный характер, особенно в тех случаях, когда в прописанных растворах концентрация лекарственных веществ далека от предела растворимости.

При расчете количества воды очищенной учитывают процентное содержание лекарственного вещества (или суммы веществ). Если растворы готовят в концентрации до 3 %, то воды берут по объему столько, сколько прописано раствора в рецепте, так как при растворении небольшое количество лекарственного вещества существенно не изменяет объем раствора.

Если в растворах для внутреннего применения прописаны ядовитые и сильнодействующие вещества, то прежде всего обращают внимание на правильность их дозировки.

Растворы в концентрации выше 3% готовят в мерной посуде или рассчитывают количество воды с помощью коэффициентов увеличения объема. *Коэффициент увеличения объема* (мл/г) показывает прирост объема раствора (мл) при растворении 1,0 г вещества при 20 °С.

Rp.: Solutionis Magnesii sulfatis 20% 150 ml

Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Микстура-раствор с хорошо растворимым лекарственным веществом магния сульфатом (кристаллогидрат), выписанным в количестве свыше 3%. Измельчать магния сульфат предварительно не требуется, так как он легко растворим в воде.

Технология раствора с использованием мерной посуды. В мерный цилиндр помещают примерно 80 мл воды очищенной. На ВР-100 отвешивают

30,0 г магния сульфата, высыпают в цилиндр и перемешивают до полного растворения с помощью стеклянной палочки. Затем доводят раствор до объема 150 мл. Процеживают в заранее подобранный флакон и соответственно оформляют к отпуску.

ППК

Дата № рецепта

Magnesii sulfatis 30,0

Aquae purificatae ad 150 ml

Вобщ = 150 ml

Приготовил: (подпись)

Проверил: (подпись)

Технология раствора с использованием коэффициента увеличения объема (КУО). Для магния сульфата КУО равен 0,50.

Расчет: Магния сульфата 30,0; воды очищенной 150 мл – $(30,0 \cdot 0,50) = 135$ мл. В подставку отмеривают 135 мл воды очищенной, в которой растворяют 30,0 г магния сульфата, процеживают во флакон для отпуска и оформляют.

ППК

Дата № рецепта

Aquae purificatae 135 ml

Magnesii sulfatis 30,0

Вобщ = 150 ml

Приготовил: (подпись)

Проверил: (подпись)

Исключением из этого правила является раствор натрия тиосульфата 60%, применяемый для лечения чесотки.

Rp.: Solutionis Natrii thiosulfatis 60% 100 ml

D.S. Наружное (раствор № 1)

Пропись этого раствора – авторская, поэтому его готовят по массе $(60,0 \text{ г} + 40,0 \text{ г}) = 100,0 \text{ г}$. Если необходимо приготовить 100 мл раствора в массо-объемной концентрации, следует произвести определенные расчеты. 100,0 60 % раствора натрия тиосульфата занимает объем 73,5 мл, поэтому для приготовления 100 мл раствора следует взять натрия тиосульфата 81,63. В мерной посуде в части воды растворяют 81,63 г натрия тиосульфата и объем раствора доводят водой до 100 мл (или готовят с учетом КУО натрия тиосульфата: $100 - (81,63 \cdot 0,51) = 58$ мл). Запрещается готовить раствор путем растворения 60,0 г натрия тиосульфата и доведением полученного раствора до объема 100 мл, так как массо-объемная концентрация лекарственного вещества в растворе составит только 46,37%.

Особые случаи приготовления растворов.

Приготовление каждой группы растворов имеет свои особенности.

Растворы с медленно растворимыми лекарственными веществами (кислота борная, натрия тетраборат, квасцы алюмокалиевые, кофеин, кальция глюконат, меди сульфат, этакридина лактат, фурацилин). Медленная растворимость лекарственных веществ в воде может быть обусловлена различными факторами: прочностью кристаллической решетки, малой скоростью диффузии тяжелых ионов или относительно плохой смачиваемостью лекарственного

вещества растворителем. Для ускорения растворения используют дополнительные технологические приемы:

- растворение в горячем растворителе;
- измельчение в ступке с растворителем (крупнокристаллические лекарственные вещества);
- нагревание до полного растворения лекарственного вещества (термостойкие лекарственные вещества).

Растворы кодеина. Кодеин медленно и малорастворим в холодной воде очищенной (1:150), растворим в горячей (1:17), легко растворим в 90 % спирте (1:2,5), в разведенных кислотах, поэтому приготовление его растворов имеет свои особенности. При приготовлении 100 мл 1 % раствора кодеина 1,0 г вещества растворяют в 3 мл 95% этилового спирта (в мерном цилиндре или колбе) путем легкого взбалтывания. Спиртовой раствор разбавляют водой очищенной до получения объема 100 мл. При необходимости процеживают. Полученный раствор можно хранить в течение 10 дней.

Растворы кальция глюконата. Кальция глюконат трудно и медленно растворяется в холодной воде (1:50), легко – в кипящей (1:5), практически не растворим в этиловом спирте. Растворы готовят 5–10 % концентрации, применяя особые технологические приемы, так как при нагревании он может образовывать устойчивые пересыщенные растворы. Для очистки растворов кальция глюконата добавляют активированный уголь в количестве 3–5% от массы вещества.

Rp.: Solutionis Calcii gluconatis 5% 100 ml

Da. Signa. По 1 чайной ложке 2–3 раза в день перед едой

В колбу из термостойкого стекла помещают 5,0 г кальция глюконата, добавляют 97,5 мл воды очищенной и нагревают до полного растворения вещества. К раствору добавляют 0,25 г измельченного активированного угля (1 таблетку карболена) и кипятят на слабом огне в течение 10 минут, несколько раз взбалтывая содержимое колбы. Раствор фильтруют горячим через бумажный фильтр. После охлаждения (20 °C) полученный раствор доводят до объема 100 мл, проверяют на прозрачность (раствор должен быть бесцветным) и переливают во флакон, который укупоривают и оформляют к отпуску.

Растворы ртути дихлорида. Применяется как сильное антисептическое средство в виде 0,1 % раствора 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).

Rp.: Solutionis Hydrargyri dichloridi (1:1000) 200 ml

Da. Signa. Для дезинфекции кожи

Раствор для наружного применения с особо ядовитым медленно растворимым в воде веществом. Обращают внимание на оформление рецепта и лекарственного препарата. В подставку отмеривают 200 мл теплой очищенной воды, растворяют 0,2 г ртути дихлорида (сулемы), отвешенной по правилам отвешивания ядовитых лекарственных веществ, подкрашивают раствором эозина (1 %) и процеживают сквозь вату во флакон для отпуска. Укупоривают, опечатывают сургучной печатью, приклеивают этикетки «Яд», «Обращаться с

осторожностью», «0,1 % раствор ртути дихлорида». На сигнатуре делают отметку о том, что раствор подкрашен эозином.

При приготовлении растворов очень малой концентрации ртути дихлорид лучше растворить вначале в пробирке в небольшом количестве воды (при нагревании), а при приготовлении более концентрированных растворов, предназначенных для дезинфекции, рекомендуется добавлять равное количество натрия хлорида. Добавление натрия хлорида несколько снижает дезинфицирующие свойства раствора, но при этом исчезает кислая реакция раствора и предупреждается выпадение основных солей, которые могут образовываться в результате гидролиза ртути дихлорида.

В аптеках для ускорения работы часто пользуются концентрированным раствором ртути дихлорида (1:10), который содержит одинаковое количество вещества, натрия хлорида и эозина. Раствор можно готовить также путем растворения таблеток, которые выпускаются массой по 0,5 и 1,0 г, содержат смесь равных количеств ртути дихлорида и натрия хлорида, подкрашенных эозином. В ГФ 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

Эозина – достаточное количество

Концентрированный раствор и таблетки ртути дихлорида также должны храниться в шкафу для ядовитых веществ.

Растворы фенола. Фенол кристаллический (кислота карболовая) очень медленно растворяется в воде. Для удобства приготовления его водных растворов исходят из жидкого фенола (*Phenolum purum liquefactum*), который готовится путем добавления к 100,0 фенола, расплавленного на водяной бане, 10 мл воды. Исходя из этого, жидкого фенола берут на 10 % больше, чем кристаллического.

Rp.: Solutionis Phenoli puri 2% 100 ml

Da. Signa. Для промывания

Раствор для наружного применения с пахучим лекарственным веществом. По приведенному рецепту для приготовления раствора отмеривают 97,8 мл воды и добавляют 2,2 мл жидкого фенола. Фенол в чистом виде или в растворах с концентрацией выше 5% отпускают с этикетками «Обращаться с осторожностью», «Кислота карболовая».

Растворы с лекарственными средствами – сильными окислителями. Серебра нитрат и калия перманганат – сильные окислители. Они легко разрушаются в присутствии органических веществ, в частности, при фильтровании растворов. Кроме того, фильтровальная бумага значительно адсорбирует ионы серебра (до 3 мг на 1,0 г бумаги). Поэтому окислители лучше растворять в предварительно профильтрованной или процеженной воде, а при необходимости фильтровать через стеклянный фильтр № 1 или № 2. Разрушение окислителей снижается с уменьшением концентрации растворов (до 5%) и особенно, если фильтр и вату предварительно промыть горячей водой, то концентрация существенно не изменяется.

Rp.: Solutionis Kalii permanganatis 0,1% 300 ml

Da. Signa. Для промывания ран

В предварительно подготовленный флакон для отпуска оранжевого стекла отмеривают 300 мл свежеперегнанной профильтрованной воды очищенной и растворяют в ней 0,3 г калия перманганата, осторожно отвешенного на ВР-1 на кружочке пергаментной бумаги (красящее вещество; пыль калия перманганата раздражает носоглотку). После полного растворения вещества раствор оформляют к отпуску в темном флаконе (во избежание активации процесса восстановления).

Если калия перманганат прописан в виде концентрированного раствора (3, 4, 5%), то для ускорения растворения его осторожно растирают в ступке с частью теплой процеженной очищенной воды, а затем добавляют остальное количество растворителя.

Rp.: Argenti nitratis 0,12

Aquae purificatae 200 ml

Da in vitro nigro

Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день перед едой

Микстура – раствор с легко разлагающимся ядовитыми лекарственным веществом. Необходимо проверить разовую и суточную дозы. Во флакон для отпуска темного стекла отмеривают 200 мл профильтрованной воды очищенной и растворяют в ней 0,12 г серебра нитрата. В случае загрязнения раствор профильтровывают через стеклянный фильтр № 1. При отсутствии стеклянного фильтра можно процедить раствор через ватный тампон, тщательно промытый горячей водой. Растворы серебра нитрата отпускают в опечатанном виде с этикеткой «Обращаться с осторожностью». При приготовлении соблюдают все правила работы с ядовитыми веществами. Оформляют сигнатурой (с надписью «Для внутреннего употребления»).

Растворы с лекарственными веществами, образующими растворимые соли. Растворы йода. Кристаллический йод растворим в воде 1:5000. Для медицинских целей применяются растворы йода с концентрацией не менее 1%. Для получения более концентрированных растворов используют способность йода образовывать легко растворимые комплексные соединения с калия или натрия йодидами (образуются периодиды). Наиболее распространенные в медицинской практике растворы Люголя: 5% – для внутреннего и 1% – для наружного применения.

Если в рецепте калия иодид не указан, то его добавляют в двойном количестве по отношению к массе прописанного йода.

В аптеках наиболее часто готовят водный и глицериновый растворы Люголя. Водные растворы применяют внутрь по 5–10 капель на молоке для лечения и профилактики эндемического зоба и других заболеваний, а также наружно для смазывания слизистой оболочки глотки, гортани; глицериновые растворы йода применяют только наружно.

Rp.: Solutionis Lugoli 20 ml

Da. Signa. По 7 капель 3 раза в день после еды на молоке

Йод – сильнодействующее вещество. В ГФ приведены высшая разовая и суточная дозы для 5 % спиртового раствора йода в каплях. В таблице капель

приведены данные только для 5 % спиртового раствора йода (1,0г – 49 кап.; 1 мл – 48 кап.). Поскольку в рецепте выписан водный раствор йода, необходимо найти соотношение между количеством капель в водном и спиртовом растворах йода.

1 г 5% спиртового раствора йода – 49 капель.

1 г 5% водного раствора йода – 20 капель.

20 капель 5% водного раствора йода соответствует 49 каплям 5% спиртового раствора йода;

1 капля 5% водного раствора йода – x каплям 5% спиртового раствора йода;

1 капля 5% водного раствора йода – 2,45 каплям 5% спиртового раствора йода,
 $x = 2,45$ кап.

Исходя из этого соотношения проверяют дозы:

л.р.д. $7 \cdot 2,45 = 17,5$ каплям 5% спиртового раствора йода

л.с.д. $17,5 \cdot 3 = 51,45$ кап. 5% спиртового раствора йода

в.р.д. – 20 капель; в.с.д. – 60 капель.

Дозы не завышены

Расчет: Йода 1,0; Калия йодида 2,0; Воды очищенной с учетом КУО йода в растворе калия йодида = 0,23; КУО калия йодида = 0,25; $20 - (0,23 + 0,25 \cdot 2) = 19,3$ мл. В данном случае коэффициент увеличения объема можно не учитывать, так как на объем 20 мл допустимое отклонение составляет $\pm 4\%$.

Отвешивают 2,0 г калия йодида, помещают во флакон для отпуска и растворяют приблизительно в 2 мл воды очищенной (растворимость 1:0,75), предварительно отмеренной во флакон для отпуска (20 мл). На кружочке пергаментной бумаги отвешивают 1,0 г йода и высыпают в подставку. Вследствие летучести йода и способности его паров действовать на металл (призмы и коромысло весов) взвешивание должно производиться по возможности быстро. Чашки весов после отвешивания йода вытирают ватой, смоченной крепким спиртом (для удаления остатков йода, пары которого ядовиты). После полного растворения кристаллического йода в концентрированном растворе калия йодида добавляют весь растворитель и при необходимости раствор процеживают через небольшой ватный тампон во флакон для отпуска из оранжевого стекла, укупоривают резиновой или полиэтиленовой пробкой.

Растворы осарсола. Осарсол – препарат мышьяка. Очень малорастворим в воде, легко – в растворе натрия гидрокарбоната. В данном случае в результате реакции нейтрализации образуется водорастворимая соль осарсола. Если натрия гидрокарбонат в рецепте не указан, то его добавляют из расчета 0,61 г на 1,0 г осарсола.

Rp.: Osarsoli 1,5

Iodi 0,06

Kalii iodidi 0,3

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Glycerini 15,0

Aquae purificatae 15 ml

Misce. Da. Signa. Для влагилицных тампонов

Натрия гидрокарбонат растворяют в воде и к раствору добавляют осар-

сол при постоянном взбалтывании (соблюдая правила работы с ядовитыми веществами). Калия йодид растворяют в нескольких каплях воды, исходя из его растворимости (1:0,75). В концентрированном растворе калия йодида растворяют йод, добавляют глицерин и затем раствор осарсола. Оформляют к отпуску в соответствии с правилами.

Растворы с лекарственными веществами, взаимно ухудшающими растворимость. Растворение некоторых твердых веществ может сопровождаться химическим изменением с образованием новых веществ.

Rp.: Natrii benzoatis 4,0

Solutionis Calcii chloridi 5% 150 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В процессе приготовления микстуры по общим правилам образуется осадок плохо растворимого в воде кальция бензоата. Поэтому готовят данный лекарственный препарат отдельно в двух подставках, смешивая рассчитанные количества воды и концентрированных растворов, после чего оба раствора сливают во флакон для отпуска – получается прозрачный раствор.

4.3 Концентрированные растворы для бюреточной установки.

Концентрированные растворы – это недозированный вид аптечной заготовки, который применяется для приготовления лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой, путем разведения или в смеси с другими лекарственными веществами.

Концентрированные растворы – это рабочие растворы лекарственных веществ в определенно большей концентрации, чем эти вещества прописываются в рецептах, в расчете на соответствующее разведение водой до указанной в рецепте концентрации. Их обычно называют «концентратами». Применение концентрированных растворов имеет ряд преимуществ по сравнению с приготовлением микстур из сухих веществ:

- облегчается работа фармацевта,
- повышается качество
- ускоряется отпуск лекарственных препаратов больным.

Номенклатура концентрированных растворов определяется запросами экстермпоральной рецептуры, поступающей в аптеку, и в зависимости от потребности список концентрированных растворов может изменяться.

При приготовлении концентрированных растворов следует избегать концентраций, близких к насыщенным, так как при понижении температуры раствора возможно выпадение осадка растворенного вещества.

В связи с тем что концентрированные растворы могут явиться средой для развития микроорганизмов, их следует готовить в асептических условиях на свежеперегнанной воде очищенной. Все применяемые вспомогательные материалы, а также посуда для их приготовления и хранения должны быть предварительно простерилизованы, а полученные растворы обязательно *профильтрованы (а не процежены)*.

Концентрированные растворы после приготовления подвергают пол-

ному химическому контролю (подлинность, количественное содержание действующих веществ). Все приготовленные концентрированные растворы записывают в лабораторный журнал, а на этикетке сосуда, в котором они хранятся, отмечают: название и концентрацию раствора, номер серии и анализа, дату приготовления.

Запасы концентрированных растворов сохраняют в плотно закупоренных бутылках в прохладном и защищенном от света месте при температуре 20–22 °С или в холодильнике (3–5 °С). В аптеках концентрированные растворы готовят в таких количествах, которые могут быть использованы в течение установленных сроков годности. *Предельные сроки хранения для отдельных растворов установлены в зависимости от их стойкости от 2 до 30 дней.*

Изменение цвета, помутнение растворов, появление хлопьев, налетов – признак их непригодности, даже если срок годности не истек.

Приготовление концентрированных растворов.

Концентрированные растворы готовят массо-объемным методом (необходимо приготовить 1 л 20 % (1:5) раствора калия бромида):

- с использованием мерной посуды – в стерильную мерную колбу емкостью 1 л помещают через воронку отвешенные на технических весах 200,0 калия бромида и растворяют в небольшом количестве свежeproкипяченной (охлажденной) воды очищенной. Затем воду доливают до метки. Раствор фильтруют в материальную склянку из темного стекла с притертой пробкой, проверяют на подлинность, чистоту и количественное содержание, наклеивают этикетку с обозначением названия и концентрации раствора, даты его приготовления, номеров серии и анализа;
- используя коэффициенты увеличения объема – если учесть коэффициент увеличения объема, равный для калия бромида 0,27 мл/г, то объем, занимаемый 200,0 г калия бромида, равен 54 мл ($200,0 \cdot 0,27$), тогда воды для приготовления раствора необходимо 946 мл (1000 мл – 54 мл). В этом случае использование мерной посуды не требуется. В подставку отмеривают 946 мл свежeproкипяченной (охлажденной) воды очищенной и растворяют в ней 200,0 калия бромида, далее поступают, как указано выше.
- используя значения плотности раствора – плотность 20% раствора калия бромида – 1,144, значит, 1 л этого раствора должен иметь массу 1144,0 г (согласно формуле $P = V \cdot d$, где P – масса раствора, V – объем и d – плотность). В данном раствора калия бромид берется по массе, воды должно быть $1144,0 - 200,0 = 944,0$ г. Объем раствора при этом будет 1 л, а его масса – 1144,0 г. В подставку отмеривают 944 мл свежeproкипяченной воды очищенной и растворяют в ней 200,0 калия бромида. Если необходимое количество воды отмерить невозможно, ее отвешивают в предварительно старированную подставку. После растворения фильтруют, как было указано выше.

Лекарственные вещества (кристаллогидраты) отвешивают с учетом фактического содержания влаги, если необходимо приготовить 1 л 50 % раствора

глюкозы (влажность 10 %), то глюкозу отвешивают с учетом фактического содержания в ней влаги, количество которой рассчитывают по формуле:

$$x = \frac{a \cdot 100}{100 - b},$$

В мерную колбу наливают небольшое количество горячей воды, растворяют рассчитанную по формуле 555,5 г глюкозы, затем после полного растворения вещества и охлаждения раствор доводят водой до объема 1 л и фильтруют.

Проводят полный химический анализ (подлинность, чистота, количественный состав). В зависимости от результата количественного анализа концентрированные растворы соответственно разбавляют водой или укрепляют добавлением сухого лекарственного вещества до необходимой концентрации:

- если раствор оказался крепче требуемого, его необходимо разбавить водой до нужной концентрации, количество которой рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A(C - B)}{B},$$

где X – количество воды, необходимое для разбавления приготовленного раствора, мл; A – объем приготовленного раствора, мл; B – требуемая концентрация раствора, %; C – фактическая концентрация раствора, %.

- если раствор оказался слабее требуемого, его необходимо укрепить добавлением лекарственного вещества, количество которого рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A(C - B)}{100 \cdot d - B},$$

где X – количество сухого вещества, которое следует добавить для укрепления раствора, г; A – объем приготовленного раствора, мл; B – требуемая концентрация раствора, %; C – фактическая концентрация раствора, %; d – плотность раствора необходимой концентрации.

Допустимые отклонения концентрации в растворах, которые содержат вещества:

- до 20 % включительно, составляют ± 2 % от обозначенной;
- в растворах с концентрацией 20 % и выше – ± 1 %.

Приготовление жидких лекарственных форм с использованием концентрированных растворов и сухих лекарственных веществ.

При приготовлении жидких лекарственных форм массо-объемным методом является определение общего объема, рассчитывают суммированием всех объемов жидких.

- В общий объем входят: растворитель, водные и спиртовые растворы лекарственных веществ, настойки, жидкие экстракты и все другие

прописанные жидкости, которые выписываются в рецептах в миллилитрах.

Если необходимо установить объем жидких лекарственных форм, в состав которых входят вязкие, летучие, а также жидкости с большей плотностью, учитывают их плотность. Количество сухих веществ при определении общего объема не учитывается. При определении общего объема необходимо учитывать способ прописывания растворителя.

Rp.: Natrii hydrocarbonatis 2,0

Tincturae Valerianae 6 ml

Sirupi simplicis 10 ml

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В прописи указано количество растворителя. В этом случае расчет общего объема микстуры производится суммированием объемов жидких ингредиентов: 200 мл воды очищенной + 6 мл настойки валерианы + 10 мл сиропа сахарного, что составит 216 мл. Микстуру можно приготовить с использованием концентрированного раствора натрия гидрокарбоната 5% (1:20). Расчет: Раствора натрия гидрокарбоната 5% (1:20) $20 \cdot 2,0 = 40$ мл; Воды очищенной $200 - 40 = 160$ мл.

- Если количество растворителя указано «до определенного объема», то жидкие ингредиенты включаются в объем водного раствора.

Rp.: Natrii hydrocarbonatis 2,0

Tincturae Valerianae 6 ml

Sirupi simplicis 10 ml

Aquae purificatae ad 200 ml

M. D. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Общий объем микстуры в данном случае равен 200 мл. Количество воды очищенной: $200 - (40 + 6 + 10) = 144$ мл. Необходимо обратить внимание, что в микстуре прописан сироп сахарный по объему, но так как это вязкая жидкость, дозировать его можно и по массе с учетом плотности, которая равна 1,3 г/мл (то есть вместо 10 мл сиропа отвешивают $1,3 \cdot 10 = 13,0$ г). Настойка валерианы отмеривается пипеткой или мерным цилиндром и добавляют в последнюю очередь к готовой микстуре. Это объясняется тем, что при добавлении спиртовых растворов к водным происходит выделение нерастворимых в воде веществ. При добавлении настоек к концентрированным растворам солей происходит явление высаливания экстрактивных веществ из настоек в виде крупных частиц.

При приготовлении микстур из концентрированных растворов руководствуются следующими правилами:

- в первую очередь во флакон для отпуска отмеривают воду очищенную, затем концентрированные растворы ядовитых и сильнодействующих веществ, а затем концентрированные растворы лекарственных веществ общего списка в порядке их выписывания в рецепте;
- микстуры не процеживают и готовят сразу во флаконе для отпуска.

Учитывая все эти требования по выше приведенной рецептурной прописи, микстуру готовят следующим образом: в отпускной флакон отмеривают

160 мл воды очищенной, затем сюда же отмеривают 40 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната, 10 мл сиропа сахарного и в последнюю очередь 6 мл настойки валерианы. Флакон укупоривают и оформляют к отпуску.

При отсутствии концентрированных растворов микстуры готовят с учетом процентного содержания сухих лекарственных веществ в общем объеме раствора:

- если в состав жидкой лекарственной формы входят сухие лекарственные вещества в суммарном количестве до 3 %, концентрированные растворы которых отсутствуют, то их растворяют в отмеренном количестве прописанной воды или другой жидкости без учета КУО.
- жидкие лекарственные формы с содержанием сухих веществ в суммарном количестве 3 % и более готовят с использованием концентрированных растворов или в мерной посуде или объем воды, требуемый для растворения сухих веществ, определяют путем расчета, учитывая КУО.
- если в рецепте выписаны лекарственные вещества в сухом виде порознь в количестве менее 3 %, а в сумме в количестве более 3 %, то при расчете воды необходимо учитывать объем, занимаемый каждым из лекарственных веществ.
- жидкие лекарственные формы, в которых как растворитель используют не воду очищенную, а ароматные воды или другие жидкости (пертуссин, водные вытяжки из растительного сырья, полиэтиленоксид-400, спирт этиловый), готовят без использования концентрированных растворов лекарственных веществ и учета КУО при растворении веществ.

Вопросы по теме.

1. Понятие о растворимости.
2. Общая характеристика растворов.
3. Обозначение концентрации растворов и их прописывание.
4. Технология приготовления водных растворов.
5. Особые случаи приготовления растворов.
6. Концентрированные растворы для бюреточной установки.
7. Способы приготовления концентрированных растворов.
8. Правила приготовления микстур из концентрированных растворов и при их отсутствии.

Задания по теме.

1. Рассчитайте количество сухого вещества и воды двумя способами: (с учетом плотности приготавливаемого раствора и с помощью коэффициента увеличения объема) для приготовления концентрированных растворов для бюреточной установки.

1.1 Рассчитать количество лекарственного вещества и воды для приготовления 4 л 10 % раствора гексаметилентетрамина при отсутствии мерной посуды (КУО вещества= 0,78; ρ раствора = 1,0212).

1.2 Рассчитать количество лекарственного вещества и воды для приготовления 5л 5% раствора натрия гидрокарбоната при отсутствии мерной посуды (КУО вещества= 0,30; ρ раствора= 1,0331).

1.3 Рассчитать количество лекарственного вещества и воды для приготовления 12л 20% раствора натрия бромида при отсутствии мерной посуды (КУО вещества= 0,26; ρ раствора= 1,1488).

1.4 Рассчитать количество лекарственного вещества и воды для приготовления 6 л 50% раствора магния сульфата при отсутствии мерной посуды (КУО вещества =0,50; ρ раствора =1,2206).

1.5 Рассчитать количество лекарственного вещества и воды для приготовления 6л 40% раствора натрия салицилата при отсутствии мерной посуды (КУО вещества= 0,59; ρ раствора= 1,1598).

1.6 Рассчитать количество лекарственного вещества и воды для приготовления 2 л 3 % раствора кислоты борной при отсутствии мерной посуды (КУО вещества=0,68; ρ раствора = 1,0082).

1.7 Рассчитать количество лекарственного вещества и воды для приготовления 8л 10% раствора натрия бензоата при отсутствии мерной посуды (КУО вещества= 0,60; ρ раствора= 1,0381).

1.8 Рассчитать количество лекарственного вещества для приготовления 2 л 10 % раствора кофеин – бензоата натрия при отсутствии мерной посуды (КУО вещества =0,65; ρ раствора = 1,0341).

1.9 Рассчитать количество лекарственного вещества и воды для приготовления 3 л 25 % раствора магния сульфата при отсутствии мерной посуды (КУО вещества =0,50; ρ раствора =1,1159).

1.10 Рассчитать количество лекарственного вещества и воды для приготовления 7 л 20% раствора калия бромида при отсутствии мерной посуды (КУО вещества = 0,27; ρ раствора = 1,1438).

2. Исправьте концентрацию приготовленных растворов, пользуясь формулами укрепления и разбавления.

2.1 Раствор магния сульфата 10 % 4 л (концентрация полученного раствора 9,5%; 12 %)

2.2 Раствор калия бромида 20% 2 л (концентрация полученного раствора 18,5%; 23,5%)

2.3 Раствор кофеин-бензоата натрия 10% 3 л (концентрация полученного раствора 9,5%; 10,8%)

2.4 Раствор кальция глюконата 10% 7 л (концентрация полученного раствора 9,1%; 11,3%)

2.5 Раствор кальция хлорида 50% 2 л (концентрация полученного раствора 47%; 53,5%)

Рецептура по теме.

При выполнении задания следует учесть, что в аптеке имеются следующие концентрированные растворы:

- 1) гексаметиленetetрамина 20% (1:5);
- 2) калия бромида 20 % (1:5);
- 3) калия йодида 20 % (1:5);
- 4) кальция хлорида 20 % (1:5);
- 5) кальция хлорида 50 % (1:2);
- 6) кислоты хлороводородной разведенной 10 % (1:10);
- 7) кофеина-бензоата натрия 20 % (1:5);
- 8) магния сульфата 20 % (1:5);
- 9) натрия бензоата 10 % (1:10);
- 10) натрия бромида 20 % (1:5);
- 11) натрия гидрокарбоната 5 % (1:20).

1. Возьми: Раствора кальция хлорида из 10,0 – 100 мл
Кодеина фосфата 0,2
Калия бромида 4,0
Натрия бромида 1,0
Аммония бромида 0,5
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 дес. ложке 3 раза в день

2. Возьми: Натрия салицилата 3,0
Гексаметилентетрамина 5,0
Воды очищенной 150 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

3. Возьми: Кодеина фосфата 0,15
Раствора натрия бромида 3,0 – 180 мл
Калия бромида 2,0
Настойки валерианы 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь:
по 1 стол. ложке 3 раза в день.

4. Возьми: Раствора кальция хлорида 5% – 100 мл
Калия бромида 3,0
Сиропа сахарного 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день

5. Возьми: Натрия гидрокарбоната
Натрия салицилата по 2,0
Воды очищенной 150 мл
Настойки ландыша 3 мл
Сиропа сахарного 15 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

6. Возьми: Раствора натрия бензоата 2%–150 мл
Натрия гидрокарбоната 3,0
Настойки пустырника 5 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

7. Возьми: Кофеина-бензоата натрия 1,0
Гексаметилентетрамина 3,0
Натрия салицилата 4,0
Воды очищенной до 180 мл
Сиропа сахарной 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

9. Возьми: Кодеина фосфата 0,2
Натрия гидрокарбоната 2,0
Натрия салицилата 1,5
Воды очищенной 200 мл
Сиропа сахарного 15 мл
Настойки валерианы 8 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

10. Возьми: Раствора кальция хлорида 10% –200 мл
Кофеина-бензоата натрия 1,0
Натрия бромида 2,0
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

11. Возьми: Анальгина
Кофеина-бензоата натрия по 0,5
Раствора натрия бромида 3% – 180 мл
Сиропа сахарного 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь:
по 1 стол. ложке 3 раза в день.

12. Возьми: Натрия бромида
Аммония бромида по 5,0
Калия бромида 10,0
Воды очищенной 230 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. Ложке 2 раза в день

13. Возьми: Кодеина фосфата 0,2
Раствора калия йодида 2% – 150 мл
Калия бромида 2,0
Сиропа сахарного 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

14. Возьми: Раствора натрия бензоата 2 %–150 мл
Натрия гидрокарбоната 3,0
Нашатырно-анисовых капель 4 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

15. Возьми: Натрия гидрокарбоната
Натрия салицилата по 1,0
Сиропа сахарного 10 мл
Нашатырно – анисовых капель 3 мл
Настойки валерианы 5 мл
Воды очищенной до 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

8. Возьми: Раствора калия йодида 2,5% –
200 мл
Натрия бромида 2,0
Сиропа сахарного 10мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. Ложке
3 раза в день

4.4 Стандартные фармакопейные растворы.

Стандартные фармакопейные растворы (жидкости) – это водные растворы (заводского производства) некоторых лекарственных веществ в строго определенной концентрации, указанной в соответствующих статьях ГФ.

К ним относятся растворы твердых, жидких или газообразных веществ (раствор калия ацетата, жидкость Букова, кислота хлористоводородная, раствор аммиака, перекись водорода, формалин). Эти жидкости легко смешиваются с водой, и их растворы готовят непосредственно во флаконе для отпуска, в который сначала отмеривают воду, а потом рассчитанное количество жидкости. При необходимости раствор процеживают.

Стандартные фармакопейные растворы могут выписываться под двумя названиями: условным и химическим, от чего зависит расчет их количества:

- если в рецептурной прописи жидкость прописана под условным названием, то при расчетах концентрацию стандартного раствора принимают за единицу (100 %).
- если указано химическое название, то при расчетах исходят из фактического содержания веществ в стандартных растворах, используя следующую формулу:

$$X = V \cdot \frac{B}{A},$$

где X – объем стандартной жидкости, мл; V – объем раствора, который необходимо приготовить, мл; B – прописанная концентрация раствора, %; A – фактическая концентрация стандартной жидкости, которая подлежит разведению, %.

Условные и химические названия стандартных фармакопейных жидкостей.

Жидкость Букова – Раствор алюминия ацетата основного 7,6–9,2 %;

Жидкость калия ацетата – Раствор калия ацетата 33–35 %;

Формалин – Раствор формальдегида 36,5–37,5 %;

Пергидроль – Раствор перекиси водорода концентрированный 27,5–31,0 %;

Раствор перекиси водорода 2,7–3,3 %;

Раствор аммиака 9,5–10,5 %;

Кислота уксусная 29,5–30,5; 98 %;

Кислота хлористоводородная 24,8–25,2 %, Кислота хлористоводородная разведенная 8,2–8,4 %, Раствор кислоты хлористоводородной разведенной 0,83%.

Количество воды в обоих случаях рассчитывают по разности между общим объемом приготавливаемого раствора и рассчитанным количеством стандартной жидкости.

Раствор перекиси водорода применяют в качестве дезинфицирующего и дезодорирующего средства для промываний и полосканий при стоматите, ангине, гинекологических заболеваниях.

В ГФ приведены два раствора перекиси водорода: разведенный (*Solutio Hydrogenii peroxydi diluta*) и концентрированный – пергидроль (*Solutio Hydrogenii peroxydi concentrata seu Perhydrolum*). Если в рецепте врач прописал раствор перекиси водорода, не указав его концентрацию, то следует отпустить 3% раствор. При приготовлении внутриаптечной заготовки раствора перекиси водорода 3 % в качестве стабилизатора добавляют 0,05 % натрия бензоата.

Rp.: *Solutionis Hydrogenii peroxydi* 2% 60 ml

Da. Signa. Для промывания гнойной раны

В данном случае прописан 2 % раствор перекиси водорода под химическим названием. Его можно приготовить разведением или пергидроля, или раствора перекиси водорода 3% водой, исходя из фактического содержания перекиси водорода в исходном растворе. Расчет ведут по приведенной выше формуле: объем раствора перекиси водорода 3% равен 40 мл; воды очищенной $60 - 40 = 20$ мл или Пергидроля 30% 4, 0 г; воды очищенной $60 - 4 = 56$ мл.

В подобранный флакон для отпуска из оранжевого стекла отмеривают 20 мл воды очищенной и добавляют 40 мл раствора перекиси водорода 3%. Оформляют к отпуску.

Rp.: *Solutionis Perhydrolis* 5% 200 ml

Da. Signa. Для промывания раны

В данном случае раствор перекиси водорода выписан под условным названием. При расчетах концентрация стандартного пергидроля принимается за единицу, то есть за 100%. Расчет: Пергидроля 10, 0 г; воды очищенной $200 - 10 = 190$ мл.

Раствор формальдегида (формалина) применяют как дезинфицирующее и дезодорирующее средство для мытья рук, обмывания кожи при повышенной потливости (0,5–1 % растворы), для дезинфекции инструментов (0,5 % раствор), для спринцеваний 1:2000–1:3000.

Rp.: *Solutionis Formalini* 5% 100 ml

Da. Signa. Для дезинфекции помещений

Раствор выписан под условным названием. Расчет: Раствора формальдегида 36,5–37,5%, используя формулу объем формальдегида равен 5 мл; воды очищенной $100 - 5 = 95$ мл. Во флакон для отпуска из оранжевого стекла отмеривают 95 мл воды очищенной и 5 мл стандартного раствора формальдегида. Оформляют к отпуску.

Для приготовления растворов формалина можно применять растворы формальдегида с содержанием последнего менее 36,5 %, но с учетом фактического его содержания. В аптеку может поступать формалин, содержащий 30–35 % формальдегида. По приведенной выше прописи раствора с концентрацией формальдегида 36,5–37,5 % нужно взять 5 мл, но допустим, что в аптеке

имеется 34 % раствор формальдегида. Тогда данную лекарственную форму готовят с учетом коэффициента пересчета ($KП\ 37:34=1,08$). На штангласе наклеивают этикетку «Формалин 34%. $KП = 1,08$ ». Следовательно, если в рецепте выписано 5 мл формалина (в расчете на фармакопейный), то при использовании формалина, содержащего 34 % формальдегида, последнего нужно взять 5,4 мл ($5 \cdot 1,08 = 5,4$), воды очищенной 94,6 мл ($100 - 5,4 = 94,6$). В паспорте письменного контроля указывается фактическая концентрация формалина. Таким образом, для приготовления раствора по данному рецепту во флакон для отпуска помещают 94,6 мл воды и 5,4 мл 34% раствора формальдегида. Укупоривают и оформляют к отпуску.

Rp.: Solutionis Formaldehydi 10% 100 ml

Da. Signa. По 1 чайной ложке на стакан воды для обмывания ног.

Раствор жидкости Бурова оказывает вяжущее и местное противовоспалительное действие, в больших концентрациях обладает умеренными антисептическими свойствами. Применяют его в разведенном виде (в 10–20 и более раз) для полосканий, примочек, спринцеваний, при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек.

Rp.: Solutionis Liquoris Burovi 10% 100 ml

Da. Signa. Примочка

В данном случае стандартная жидкость выписана под условным названием. Объем раствора равен 100 мл. Во флакон отмеривают 90 мл воды очищенной и 10 мл 8 % раствора основной уксусноалюминиевой соли, оформляют к отпуску.

Если же прописан раствор алюминия ацетата основного (химическое название), то при расчетах исходят из его фактического содержания в жидкости Бурова, то есть 8%.

Раствор калия ацетата. Это раствор калия карбоната или гидрокарбоната в разведенной уксусной кислоте. Применяют как мочегонное средство при отеках, связанных с нарушением кровообращения.

Встречаются варианты прописей:

Rp.: Liquoris Kalii acetatis 10 % 200 ml

Rp.: Liquoris Kalii acetatis ex 20,0 200 ml

Rp.: Solutionis liquoris Kalii acetatis 10 % 200 ml

Лекарственный препарат по всем прописям готовят из раствора калия ацетата, принимая его за единицу (100 %), то есть берут по 20 мл фармакопейной жидкости и по 180 мл воды очищенной.

Rp.: Solutionis Kalii acetatis 10% 200 ml

Da. Signa. По 1 столовой ложке 4 раза в день

В данном случае раствор выписан под химическим названием, поэтому расчет ведут по приведенной выше формуле: Раствора калия ацетата равен $58,8 \approx 59$ мл, воды очищенной $200 - 59 = 141$ мл.

Раствор кислоты хлористоводородной предназначен, в основном, для внутреннего применения в форме капель и микстур при недостаточной кислотности желудочного сока. Назначают взрослым и детям, способы прописывания и концентрация кислоты хлористоводородной при этом могут быть различ-

ными. Во всех случаях, когда прописана кислота хлористоводородная без обозначения концентрации, отпускают разбавленную хлористоводородную кислоту (*Acidum hydrochloricum dilutum* 8,3 %).

Rp.: *Acidi hydrochlorici* 4 ml

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день перед едой.

Во флакон для отпуска отмеривают 200 мл воды очищенной, затем 4 мл кислоты хлористоводородной разбавленной 8,3 % и взбалтывают до полного смешения жидкостей. Оформляют к отпуску.

Если прописан раствор хлористоводородной кислоты (с обозначением концентрации) для внутреннего употребления, то для приготовления его используют кислоту хлористоводородную разбавленную (8,3 %), принимая ее при расчетах за единицу (100 %).

Rp.: *Solutionis Acidi hydrochlorici* 2% 100 ml

Da. Signa. По 1 чайной ложке 3 раза в день перед едой.

Расчет: Кислоты хлористоводородной разбавленной 2 мл; воды очищенной $100 - 2 = 98$ мл

Учитывая летучесть хлористого водорода, для повышения точности приготовления растворов рекомендуется в работе пользоваться заранее приготовленным разведением этой кислоты (внутриаптечной заготовкой) *Solutio Acidi hydrochlorici diluti* (1:10), в котором содержится хлористого водорода 0,83%.

Раствор кислоты хлористоводородной разбавленной (1:10) готовится путем разбавления кислоты хлористоводородной (8,3%) соответствующим количеством воды. Например, для приготовления 1 л раствора необходимо взять 900 мл воды очищенной и добавить 100 мл кислоты хлористоводородной (8,3%). Этого раствора берут в 10 раз больше против прописанного количества кислоты в рецепте. Расчет: Раствора кислоты хлористоводородной разбавленной (1:10) $2 \cdot 10 = 20$ мл; воды очищенной $100 - 20 = 80$ мл.

Для приготовления микстуры во флакон для отпуска отмеривают 80 мл воды очищенной и 20 мл раствора кислоты хлористоводородной разбавленной (1:10).

Кислота хлористоводородная (24,8–25,2 %) используется в аптеке как реактив, а также ее применяют для наружных целей при приготовлении жидкости Демьяновича (авторская пропись), в расчетах принимая ее за единицу. Жидкость Демьяновича состоит из двух растворов, предназначенных для лечения больных чесоткой.

Rp.: *Solutionis Natrii thiosulfatis* 60% 100 ml

Da. Signa. Наружное (Раствор № 1)

Rp.: *Solutionis Acidi hydrochlorici* 6% 100 ml

Da. Signa. Наружное (Раствор № 2)

Совместное применение двух растворов основано на способности натрия тиосульфата распадаться в кислой среде, выделяя серу и серы диоксид, которые обладают противопаразитарным действием. Для приготовления раствора № 2 кислоты хлористоводородной 24,8–25,2 % следует взять 6 мл. Тогда кислоты хлористоводородной разбавленной (8,3 %) необходимо взять в 3 раза больше, то есть 18 мл, а воды соответственно 82 мл.

Раствор уксусной кислоты. Исходная уксусная кислота может быть разбавленная (29,5–30,5 %) или концентрированная (98 %). В медицинской практике применяют 5–8 % растворы уксусной кислоты для наружного применения (обтирания). При приготовлении этих растворов всегда исходят из ее фактического содержания в исходном растворе. Если в рецепте концентрация кислоты не обозначена, то готовят 30 % раствор кислоты уксусной.

Rp.: Solutionis Acidi acetici 5% 100 ml

Da. Signa. Для обтирания

Для приготовления этого раствора лучше использовать кислоту уксусную разбавленную. Расчет: кислоты уксусной разбавленной по формуле равен 17 мл; воды очищенной $100 - 17 = 83$ мл. Во флакон для отпуска отмеривают 83 мл воды и добавляют 17 мл разбавленной уксусной кислоты.

Раствор аммиака представляет собой 10 % раствор аммиака в воде, который применяют для возбуждения дыхания и выведения больных из обморочного состояния. Иногда применяют внутрь в качестве рвотного средства (по 5–10 капель на 100 мл воды); при укусах насекомых применяют наружно в виде примочек; в хирургической практике – для мытья рук (25 мл на 5 л теплой кипяченой воды). *Если выписан раствор аммиака без указания концентрации, то всегда имеется в виду фармакопейный препарат, содержащий 10 % аммиака (Solutio Ammonii caustici) – нашатырный спирт.* При приготовлении растворов аммиака требуемой по рецепту концентрации в расчетах всегда исходят из фактического содержания аммиака в растворе.

Rp.: Solutionis Ammonii caustici 0,5% 500 ml

Da. Signa. Для мытья рук

Расчет: 10 % раствора аммиака по формуле равен 25 мл; воды очищенной $500 - 25 = 475$ мл. Для приготовления раствора по данной прописи во флакон для отпуска отмеривают 475 мл воды очищенной и 25 мл 10% раствора аммиака.

Концентрация аммиака в растворе изменяется, поэтому требуется периодически ее контролировать, а при необходимости - укреплять раствор добавлением более крепкого 25-27% раствора аммиака. При смешивании жидкостей пользуются следующими формулами:

$$X = \frac{M \cdot (a - c)}{b - c}; \quad Y = M - X,$$

где X – количество крепкого раствора, которое необходимо взять в работу для укрепления слабого раствора, мл; M – количество раствора, которое необходимо приготовить, мл; a – желаемая крепость этого раствора, %; b – концентрация имеющегося крепкого раствора, %; c – концентрация имеющегося слабого раствора, %; Y – количество имеющегося слабого раствора, мл.

Например, необходимо приготовить 10 л 10 % раствора аммиака из имеющегося 5 % раствора путем смешивания его с 25 % раствором аммиака:

$$X = \frac{10 \cdot (10 - 5)}{25 - 5} = 2,5 \text{ л}; \quad Y = 10 - 2,5 = 7,5 \text{ л}.$$

X 2, 5 л; Y=10-2, 5=7, 5 л. Таким образом, чтобы получить 10 л 10 % раствора аммиака, необходимо взять 7,5 л 5% раствора и 2,5 л 25% раствора аммиака.

Вопросы по теме.

1. Какие стандартные жидкости имеют два названия: условное и химическое?
2. Как следует приготовить раствор стандартной жидкости, если она прописана под условным названием?
3. Как готовят в аптеке растворы формальдегида, основного ацетата алюминия, калия ацетата?
4. Какой концентрации следует отпустить раствор аммиака при отсутствии указаний в рецепте?
5. Как готовят растворы уксусной кислоты?
6. Какой концентрации готовят раствор пероксида водорода, если в прописи нет обозначения?
7. Какой концентрации отпускают хлороводородную кислоту при отсутствии указания в рецепте?
8. Как готовят раствор № 2 по Демьяновичу?

Рецептура по теме.

Описать в тетради приготовление лекарственных препаратов по одному из предложенных вариантов. При выполнении задания следует учесть, что в аптеке имеются следующие концентрированные растворы:

- 1) гексаметилентетрамина 20% (1:5);
- 2) калия бромид 20 % (1:5);
- 3) калия йодид 20 % (1:5);
- 4) кальция хлорида 20 % (1:5);
- 5) кальция хлорида 50 % (1:2);
- 6) кислоты хлороводородной разведенной 10 % (1:10);
- 7) кофеина-бензоата натрия 20 % (1:5);
- 8) магния сульфата 20 % (1:5);
- 9) натрия бензоата 10 % (1:10);
- 10) натрия бромид 20 % (1:5);
- 11) натрия гидрокарбоната 5 % (1:20).

1. Возьми: Раствора кислоты хлороводородной 2% – 200мл
Пепсина 4,0
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

2. Возьми
Кислоты хлороводородной 6 мл
Пепсина 2,0
Воды очищенной 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь:
по 1 стол. ложке 3 раза в день.

3. Возьми:
Раствора пергидроля 5%-10мл

5. Возьми: Раствора гексаметилентетрамина 5 %–150 мл
Кислоты борной 1,5
Жидкости Букова 5 мл
Смешай. Дай. Обозначь: протирать кожу ног.

6. Возьми:
Раствора водорода пероксида 5% – 100мл
Дай. Обозначь. Для промываний.

7. Возьми:
Гексаметилентетрамина 10,0
Кислоты борной 1,0
Воды очищенной 150 мл

Дай. Обозначь. Для дезинфекции.

Жидкости Бурова 10 мл

Смешай. Дай. Обозначь: для примочек.

4. Возьми:

Раствора калия йодида 3 % – 200 мл

Дай . Обозначь: для дезинфекции ран.

Задания по теме.

Рассчитайте количество стандартных фармакопейных жидкостей и воды для приготовления следующих лекарственных препаратов:

- а) раствора калия ацетата 5% 200 мл;
- б) раствора формалина 20% 60 мл (содержание формальдегида 32%);
- в) раствора аммиака 5% 100 мл;

- а) раствора кислоты хлористоводородной 3% 150 мл;
- б) раствора формальдегида 10% 200 мл;
- в) раствора аммиака 5% 50 мл;

- а) раствора формалина 10% 200 мл (содержание формальдегида 34%);
- б) раствора кислоты уксусной 10% 150 мл;
- в) раствора пергидроля 5% 250 мл;

- а) раствора перекиси водорода 2% 50 мл;
- б) жидкости калия ацетата 20% 150 мл;
- в) раствора алюминия ацетата основного 5% 200 мл;

- а) раствора аммиака 5% 20 мл;
- б) жидкости Бурова 10% 150 мл;

в) раствора кислоты хлористоводородной 6% 250 мл (раствор № 2 по прописи Демьяновича).

4.5 Неводные растворы.

Растворы на неводных растворителях (неводные растворы) в качестве примочек, полосканий, смазываний, обмываний, интраназальных капель, ингаляций применяются в медицинской практике.

В зависимости от свойств растворителя различают неводные растворы на летучих, нелетучих и комбинированных растворителях.

К летучим растворителям относятся спирт этиловый, хлороформ, эфир. *К нелетучим растворителям* относятся глицерин, жирные масла (персиковое, миндальное, подсолнечное), масло вазелиновое, димексид, ПЭО.

Приготовление растворов на летучих растворителях. В данном случае необходимо учитывать возможность значительных потерь растворителя и соответствующее увеличение концентрации раствора за счет испарения в процессе приготовления, поэтому нежелательны такие операции как нагревание, фильтрование или процеживание. Кроме того спирт этиловый, эфир, за исклю-

чением хлороформа, огнеопасны, поэтому растворение в данном случае следует производить при соблюдении техники безопасности (вдали от огня).

Спиртовые, эфирные и хлороформные растворы готовят непосредственно в отпускных флаконах. Флаконы должны быть чистыми и сухими, так как вода плохо смешивается с органическими растворителями (кроме спирта) и изменяет их растворяющую способность.

При приготовлении спиртовых растворов, в отличие от водных, в сухой флакон для отпуска помещают сначала растворяемое лекарственное вещество (если оно объемное и рыхлое, то используют сухую воронку), а затем растворитель, так как всыпание порошка через смоченное спиртом горлышко флакона затруднительно.

Процеживание этих растворов производят в случае необходимости через маленький комоч сухой ваты при помощи воронки, прикрытой стеклом. Процеживание эфирных растворов особенно нежелательно. Процеженный эфирный раствор необходимо взвесить и убыль растворителя восполнить прибавлением эфира. В качестве летучего растворителя наиболее часто в аптечной практике используется спирт этиловый.

Спиртовые растворы. Спирт этиловый и его водные растворы применяют для растворения многих лекарственных веществ (органических кислот, оснований алкалоидов, эфирных масел, йода, камфоры, резорцина, ментола, перекиси водорода, формалина и других веществ). Спирт этиловый может применяться и как лекарственное средство, имеющее дезинфицирующее, освежающее и раздражающее свойства, для компрессов.

Если в рецепте не указана концентрация спирта этилового, то используют 90 %. Исключение составляет 10 % раствор йода, который готовят с использованием 95 % спирта по прописи ГФ, а также некоторые растворы, согласно утвержденной нормативно-технической документации.

Если крепость этилового спирта указана в процентах, следует понимать объемные проценты.

Количество воды, необходимое для приготовления 70 % спирта, нельзя рассчитывать путем вычитания объема 90 % спирта из общего объема раствора, так как необходимо учитывать контракцию - уменьшение в объеме. Найденное количество 90 % спирта (23,3 мл) отмеривают мерным цилиндром при 20 °С, добавляют примерно 7 мл воды, раствор перемешивают и охлаждают до 20 °С, а затем доводят водой до нужного объема 30 мл. При отсутствии необходимой мерной посуды количество воды для разбавления спирта этилового рассчитывают по алкоголеметрической таблице № 3:

на 1000 мл 90 % спирта – 310 мл воды

на 23,3 мл 90% спирта – x мл воды, $x = 7,22$ мл.

По алкоголеметрической таблице № 4 можно рассчитать количество обоих компонентов: Спирта 90% – 23,34 мл, воды – 7,2 мл

Предметно-количественный учет в аптеках ведут по массе, одновременно производят перерасчет объемных единиц в весовые.

Коэффициент увеличения объема при растворении порошков, прописанных в количестве более 3%, в спиртовых растворах не учитывают (КУО для

спиртовых растворов и суспензий используют только при анализе лекарственной формы).

Rp.: Acidi salicylici 1,5

Laevomycetini 3,0

Camphorae 1,0

Sp. aethylici 50 ml

Tincturae Calendulae 10 ml

Misce. Da. Signa. Протирать кожу лица.

Во флакон для отпуска помещают 3,0 левомецетина, 1,5 кислоты салициловой, 1,0 камфоры, добавляют 50 мл 90% спирта этилового и взбалтывают. После растворения веществ добавляют 10 мл настойки календулы.

Приготовление растворов на нелетучих растворителях. Растворы лекарственных веществ на нелетучих растворителях готовят по массе, так как значительная вязкость указанных растворителей приводит к большим потерям при отмеривании. Масса таких растворов складывается из суммы количеств лекарственных веществ и растворителя. Учитывая, что растворение в вязких растворителях протекает медленно, целесообразно проводить его при нагревании с учетом свойств лекарственных веществ. Но в этом случае необходимо избегать приготовления насыщенных растворов, так как при охлаждении такого раствора растворимое вещество может выпадать в осадок. Растворы на вязких растворителях готовят непосредственно во флаконах для отпуска, а процеживают лишь в крайних случаях и только сквозь марлю.

Глицериновые растворы широко применяются в качестве различных смазываний. В виде глицериновых растворов прописывают кислоту борную, натрия тетраборат, иод, танин, ихтиол и другие вещества. Глицерин обладает значительной вязкостью, поэтому приготовление глицериновых растворов может происходить при подогревании и без подогревания, что полностью зависит от термолабильности входящих лекарственных веществ. При подогревании до 40–50°C вязкость глицерина снижается и процесс растворения ускоряется. Натрия тетраборат и кислоту борную лучше растворять в подогретом глицерине, при растворении они образуют глицероборную кислоту, которая придает растворам кислую реакцию.

Rp.: Acidi borici 1,0

Glycerini 90,0

Misce. Da. Signa. Для смачивания тампонов

В сухой флакон для отпуска с подобранной пробкой помещают кислоту борную, тарируют на технических весах и отвешивают 90,0 глицерина, подогревают на водяной бане при температуре 50–60°C до полного растворения кислоты борной. Оформляют к отпуску.

Rp.: Natrii tetraboratis 1,0

Aquae purificatae

Glycerini aa – 5,0

Misce. Da. Signa. Смазывание

Растворимость натрия тетрабората в воде 1:25, в глицерине 1:2,5. Следовательно, во флакон для отпуска помещают 1,0 натрия тетрабората (через сухую воронку), тарируют его (без воронки) и туда отвешивают глицерин, закрывают пробкой и подогревают на водяной бане путем погружения флакона

в теплую воду до полного растворения натрия тетрабората. Затем прибавляют 5 мл воды очищенной. При приготовлении глицериновых растворов йода подогревание нежелательно.

Rp.: Mentholi 0,1
Olei Vaselini 10,0

Misce. Da. Signa. Капли в нос

В сухой флакон для отпуска отвешивают 10,0 г масла вазелинового, подогревают на водяной бане не выше 40–50°C и затем растворяют в нем 0,1 ментола (пахучее вещество). Процеживают в случае необходимости.

При приготовлении масляных растворов необходимо обратить внимание на приготовление ушных капель с карболовой кислотой. В ГФ имеется два препарата фенола: кристаллический и жидкий. Если в рецепте не указано, какой надо применять, то берут кристаллический. Жидкий фенол используется для приготовления только водных растворов.

Rp.: Acidi carbolici 0,4
Olei Helianthi 20,0

Misce. Da. Signa. Ушные капли

В сухой флакон для отпуска помещают 0,4 фенола кристаллического, отвешенного на ручных весах на кружке из пергаментной бумаги (во избежание ожогов не дотрагиваться руками). Флакон тарируют на технических аптечных весах, куда отвешивают 20,0 масла подсолнечного, закрывают подобранной пробкой с прокладкой и взбалтывают до полного растворения фенола.

К неводным растворителям относятся также *эвтектические сплавы*, которые получаются в результате взаиморастворения двух твердых веществ, обладающих высокими криоскопическими константами или низкими температурами плавления, или и тем и другим. Готовят эвтектические сплавы путем помещения прописанных лекарственных веществ во флакон для отпуска, который хорошо закрывают пробкой и ставят в теплую (40°C) воду до полного их расплавления. При приготовлении значительных количеств жидких эвтектических сплавов иногда прибегают к растиранию и перемешиванию в ступке.

Rp.: Camphorae
Chlorali hydrati ana 1,5

Misce. Da. Signa. Зубные капли

В сухой флакон для отпуска помещают камфору и хлоралгидрат, плотно закрывают пробкой, помещают в теплую (40°C) воду и выдерживают до полного расплавления – образуется жидкость.

Rp.: Iodi 10,0
Dimexidi ad 100,0

Misce. Da. Signa. Смазывать ногти, стопы ног

В сухой флакон для отпуска помещают 10,0 йода, тарируют флакон и отвешивают 90,0 димексида и взбалтывают до растворения (растворимость йода в димексиде 1:1).

Приготовление растворов на комбинированных растворителях. Если в рецептах прописываются комбинированные растворители (например, вода очищенная, спирт этиловый, глицерин), прежде всего ориентируются на рас-

творимость лекарственных веществ, учитывают свойства отдельных растворителей (летучесть, вязкость) и выбирают наиболее подходящие технологические приемы и их последовательность. В расчетах принимают во внимание различные способы дозирования спирта этилового, эфира, глицерина, димексида. Кроме того, объем, вытесняемый лекарственными веществами, в случае необходимости, вычитают из объема того растворителя, который обладает наибольшей растворяющей способностью по отношению к данному лекарственному веществу.

Rp.: Acidi salicylici 1,0
Resorcini 2,0
Acidi borici 1,5
Aetheris medicinalis 30,0
Spiritus aethylici 70%
Aquae purificatae ana 50 ml
Misce. Da. Signa. Протирать кожу лица утром и вечером

Из прописанных лекарственных веществ кислота борная легко растворима в горячей воде (1:3), кислота салициловая малорастворима в воде (1:500), но легко растворима – в 70 % этиловом спирте (1:5,5) и эфире (1:2), резорцин очень легко растворим в воде. Из растворителей эфир обладает наибольшей летучестью. Его дозируют по массе, воду очищенную и спирт этиловый – по объему. Объем лекарственного препарата с учетом плотности эфира (0,7160 г/см³) составляет: $50 + 50 + 30,0 : 0,7160 = 141,8$ мл. В сухой флакон для отпуска помещают кислоту салициловую и растворяют в 50 мл 70% спирта этилового. Добавляют приготовленный в подставке раствор кислоты борной и резорцина в 50 мл воды очищенной. В последнюю очередь добавляют 30,0 эфира. Оформляют к отпуску сигнатурой.

Rp.: Furacilini 0,3
Butadioni 0,5
Analгинi 2,0
Dimexidi 30,0
Spiritus aethylici 50 ml
Misce. Da. Signa. Смазывать пораженные участки кожи

Растворимость анальгина и фурацилина в димексиде значительно выше, чем в спирте этиловом. Бутадион, наоборот, легко растворяется в этиловом спирте и хуже в димексиде.

Во флакон для отпуска отвешивают 30,0 димексида и растворяют в нем анальгин и фурацилин. В подставке в 50 мл 90 % спирта этилового растворяют бутадион. Оба раствора сливают вместе и взбалтывают, процеживают.

Вопросы по теме.

1. На какие группы делятся неводные растворы в зависимости от физико-химических свойств входящих растворителей?
2. Каковы основные особенности технологии приготовления растворов на летучих растворителях (выбор посуды, дозирование, растворение, очистка от механических примесей, оформление к отпуску)?
3. Какие методы расчета используют при разбавлении спирта этилового

до нужной концентрации? В чем заключается физико-химическая природа контракции?

4. Каковы основные особенности технологии приготовления растворов на нелетучих растворителях?

5. Каковы основные особенности технологии приготовления масляных растворов?

6. В виде каких препаратов в аптеке имеется фенол? Как сделать пересчет одного вида фенола на другой? Техника безопасности при работе с фенолом

7. Каковы основные особенности технологии приготовления растворов на комбинированных растворителях?

8. Каковы условия образования эвтектических смесей? Формула расчета.

9. В чем особенность растворов димексида, глицерина?

10. В чем заключается техника безопасности при работе с огнеопасными неводными растворителями?

Рецептура по теме.

1. Возьми:

Фенола чистого 0,2

Подсолнечного масла 10,0

Смешай. Дай. Обозначь: по 2 капли в ухо на ночь.

2. Возьми:

Камфоры 0,5

Персикового масла до 10,0

Смешай. Дай. Обозначь: растирать су-
ставы пальцев ног

3. Возьми:

Кислоты салициловой 1,0

Кислоты борной 2,0

Левомецетина 0,5

Спирта этилового 70 % – 50 мл

Смешай. Дай. Обозначь: протирать лицо.

4. Возьми:

Камфорного масла 50,0

Дай. Обозначь: для компрессов.

5. Возьми:

Танина 1,0

Спирта этилового 1,5 мл

Глицерина 25,0

Смешай. Дай. Обозначь: для смазывания
зева.

6. Возьми:

Кислоты салициловой

Кислоты бензойной

Кислоты борной по 1,0

Гексаметилентетрамина 1,5

8. Возьми:

Кислоты борной 0,5

Танина 0,3

Глицерина 20,0

Смешай. Дай. Обозначь: смазывать по-
раженные участки кожи.

9. Возьми:

Раствора йода спиртового 5 % – 2мл

Танина 3,0

Глицерина 10,0

Смешай. Дай. Обозначь: для смазыва-
ния десен

10. Возьми

Кислоты салициловой

Фенилсалицилата по 0,5

Масла подсолнечного 50,0

Смешай. Дай. Обозначь: протирать лицо.

11. Возьми:

Натрия гидрокарбоната 1,5

Натрия тетрабората 2,5

Глицерина 20,0

Воды очищенной 30 мл

Смешай. Дай. Обозначь: для обработки по-
лости рта.

12. Возьми:

Раствора кислоты салициловой спирто-
вого 1 % – 30 мл

Дай. Обозначь: для смазывания кожи (при
инфицированных поражениях)

13. Возьми:

Натрия тетрабората 10,0

Глицерина 40,0

*Спирта этилового 50 мл
Смешай. Дай. Обозначь: для растираний.*

Смешай. Дай. Обозначь: Смазывать слизистую оболочку рта (при молочнице).

*7. Возьми: Раствора фурацилина спиртового 1: 1500–100 мл
Дай. Обозначь: протирать кожу.*

*14. Возьми:
Ментола 0,1
Эфира медицинского 7,5
Спирта этилового 10 мл
Глицерина 8,0
Воды очищенной 50 мл
Смешай. Дай. Обозначь: Для натираний*

Задания по теме.

1.1 Определить концентрацию водно-спиртового раствора по объёму и по массе, если показания ареометра, погруженного в раствор при +20 °С имеют следующие значения:

- a) 0,9672
- b) 0,9154
- c) 0,8810

1.2 Определить концентрацию водно-спиртового раствора по объёму и по массе, если показания ареометра, погруженного в раствор при +20 °С имеют следующие значения:

- a) 0,9502
- b) 0,9374
- c) 0,8850

1.3 Определить концентрацию водно-спиртового раствора по объёму и по массе, если показания ареометра, погруженного в раствор при +20 °С имеют следующие значения:

- a) 0,8670
- b) 0,8510
- c) 0,8300

1.4 Определить концентрацию водно-спиртового раствора по объёму и по массе, если показания ареометра, погруженного в раствор при +20 °С имеют следующие значения:

- a) 0,7960
- b) 0,8062
- c) 0,8392

1.5 Определить концентрацию водно-спиртового раствора по объёму и по массе, если показания ареометра, погруженного в раствор при +20 °С имеют следующие значения:

- a) 0,9884
- b) 0,8910
- c) 0,8762

2.1 Водно-спиртовой раствор при +20 °С имеет значение плотности 0,8074. Какое количество безводного этанола, в граммах, содержится в 500 мл водно-спиртового раствора? Расчёты произвести с использованием алкоголиметрической таблицы №1 (ГФ XI вып.1).

2.2 Водно-спиртовой раствор при +20 °С имеет значение плотности 0,9228. Какое количество безводного этанола, в граммах содержится в 700 мл водно-спиртового раствора? Расчёты произвести с использованием алкоголиметрической таблицы №1 (ГФ XI вып.1).

2.3 Водно-спиртовой раствор при +20 °С имеет значение плотности 0,9170. Какое количество безводного этанола, в граммах содержится в 400 мл водно-спиртового раствора? Расчёты произвести с использованием алкоголиметрической таблицы №1 (ГФ XI вып.1).

2.4 Водно-спиртовой раствор при +20 °С имеет значение плотности 0,9110. Какое количество безводного этанола, в граммах содержится в 200 мл водно-спиртового раствора? Расчёты произвести с использованием алкоголиметрической таблицы №1 (ГФ XI вып.1).

2.5 Водно-спиртовой раствор при +20 °С имеет значение плотности 0,8996. Какое

количество безводного этанола, в граммах содержится в 600 мл водно-спиртового раствора? Расчёты произвести с использованием алкоголиметрической таблицы №1 (ГФ XI вып.1).

3.1 Сколько потребуется 96,5% этанола и воды, чтобы приготовить 60 кг 70% этанола?

3.2 Сколько потребуется 93% этанола и воды, чтобы приготовить 50 кг 69% этанола?

3.3 Сколько потребуется 96% этанола и воды, чтобы приготовить 2 кг 73% этанола?

3.4 Сколько потребуется 80% этанола и воды, чтобы приготовить 30 кг 20% этанола?

3.5 Сколько потребуется 64% этанола и воды, чтобы приготовить 10 кг 45% этанола?

ГЛАВА 5. КАПЛИ (GUTTAE). ХАРАКТЕРИСТИКА КАПЕЛЬ.

Капли – это жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного применения, дозируемые каплями. Как дисперсные системы капли представляют собой истинные, коллоидные растворы, суспензии, эмульсии. Капельная дозировка – единственный отличительный признак этой лекарственной формы. Капли прописывают в небольших объемах: от 5 до 30 мл. Капли выделяют в самостоятельную группу, что содержащиеся в них лекарственные вещества даны в такой концентрации, что для разового приема достаточно нескольких капель. В связи с высокой концентрацией лекарственных веществ, по сравнению с микстурами, в каплях чаще встречаются химические несовместимости.

Преимущества капель:

- более биодоступны, чем порошки, таблетки, пилюли,
- удобны для применения,
- относительно просты в приготовлении,
- капли выгодно отличаются от микстур своей компактностью, портативностью.

Из истории. Ранее эту лекарственную форму называли *Mixturae Contractae* («Сжатые микстуры»). В первую Российскую фармакопею (1886) входили капли Гофмана (смесь спирта этилового с эфиром), Клапротовы капли (спирто-эфирный раствор железа ацетата), эликсир Галлера (раствор кислоты серной в спирте этиловом 90 %), капли Бестужева (спирто-эфирный раствор железа хлористого).

Капли должны отвечать следующим требованиям:

- соответствие анатомо-физиологическим особенностям путей введения и физико-химическим свойствам лекарственных веществ,
- совместимость лекарственных и вспомогательных веществ,
- точность концентрации лекарственных веществ и объема (массы) капли,
- стабильность (для суспензий и эмульсий),
- отсутствие механических включений.

Капли классифицируют по применению:

- для внутреннего применения,
- для наружного применения (глазные, интраназальные, ушные).

Капли приготавливаются как *ex tempore*, так и в порядке внутриаптечных

заготовок, поскольку некоторые их прописи носят массовый характер и фактически стали стандартными.

Технология капель включает подготовительную и основные стадии.

На подготовительной стадии в сложных каплях проверяют совместимость ингредиентов; в каплях для внутреннего применения проверяют дозы ядовитых и сильнодействующих веществ; проводят санитарную обработку; подготавливают вспомогательный материал, флаконы.

Основные стадии включают следующие технологические операции: растворение лекарственных веществ; процеживание раствора; для суспензий и эмульсий – диспергирование лекарственных веществ, масел и, при необходимости, стабилизацию с помощью ПАВ и других веществ; контроль на отсутствие механических включений; укупорку и оформление.

Малый объем отпускаемых капель вносит некоторые особенности в их технологию, а именно в стадию процеживания истинных растворов:

- для того чтобы сохранить требуемую концентрацию лекарственных веществ и объем, лекарственное вещество растворяют примерно в половинном количестве растворителя и полученный раствор процеживают через ватный тампон, предварительно промытый водой очищенной, остальное количество растворителя процеживают через этот же тампон;
- рационально в технологии капель (кроме глазных) использовать концентрированные растворы;
- если капли состоят из настоек, новогаленовых препаратов, других жидкостей и твердых лекарственных веществ, способ их приготовления сводится к растворению твердых лекарственных веществ в соответствующих растворителях или смешиванию жидкостей по правилам, приведенным при рассмотрении технологии жидких лекарственных форм.

Проверку доз ядовитых и сильнодействующих веществ в каплях проводят в следующей последовательности:

- Рассчитывают количество капель во всем объеме водного раствора, для чего умножают объем раствора в миллилитрах на 20, исходя из того, что плотность водных растворов ядовитых и сильнодействующих веществ, выписываемых в форме капель, близка к единице. Поэтому при проверке доз этих веществ считают, что в 1 мл таких растворов содержится 20 капель (по стандартному каплемеру).
- Определяют число приемов, на которое рассчитаны капли. Для этого число капель, содержащихся во всем объеме раствора, делят на число капель, которое указано в рецепте как однократный прием.
- Разовую дозу ядовитого или сильнодействующего вещества рассчитывают путем деления выписанного количества вещества на число приемов. Суточную дозу подсчитывают, умножая разовую дозу на число приемов в сутки. Рассчитанные разовые и суточные дозы сравнивают с высшими дозами данного вещества.

Капли для внутреннего применения (Guttae pro usu interno).

Капли для внутреннего применения чаще всего представляют собой комбинированные дисперсные системы, состоящие из двух и более фаз. Способ приготовления капель зависит от физико-химических свойств прописанных ингредиентов, их количеств, а также от состава входящих в пропись жидкостей.

Rp.: Adonisidi 5 ml
Tincturae Convallariae
Tincturae Valerianae a–a 10 ml
Mentholi 0,1
Kalii bromidi 2,0
Misce. Da. Signa. По 25 капель 3 раза в день

Капли для внутреннего применения, в состав которых входят сильнодействующее вещество – адонизид, ментол – легкорастворимый в спирте или спиртовых растворах и малорастворимый в воде; калия бромид – легкорастворимый в воде или водных растворах, малорастворимый в спирте. Чтобы проверить дозы ядовитых и сильнодействующих веществ в смеси настоек и других галеновых препаратов, необходимо учитывать число капель в 1 мл этих жидкостей.

По таблице капель находят, что количество капель в 1 мл: адонизида – 34, настойки ландыша – 50, настойки валерианы – 51.

Переводят прописанные количества жидкостей в капли:

адонизид 34 кап. • 5 мл = 170 кап.

настойка ландыша 50 кап. • 10 мл = 500 кап.

настойка валерианы 51 кап. • 10 мл = 510 кап.

Находят количество капель во всем объеме смеси:

$170 + 500 + 510 = 1160$ кап.

Количество приемов: $1160 : 25 = 46$

л.р.д. адонизида: $170 : 46 = 4$ кап. в.р.д. – 40 кап.

л.с.д. адонизида: $4 \cdot 3 = 12$ кап. в.с.д. – 120 кап.

Доза адонизида не превышена.

Во флакон для отпуска отмеривают пипеткой по 10 мл настойки ландыша и валерианы и в смеси настоек растворяют 0,1 г ментола. В небольшую подставку отмеривают пипеткой 5 мл адонизида и растворяют в нем 2,0 г калия бромида. Полученный раствор переносят во флакон для отпуска (в случае необходимости предварительно процеживают). Оформляют по общим правилам.

При назначении в каплях ядовитых и сильнодействующих веществ в количестве меньше 0,05 г используют заранее приготовленные концентрированные растворы этих веществ.

Rp.: Atropini sulfatis 0,01
Aquae purificatae 10 ml
Misce. Da. Signa. По 4 капли 2 раза в день

Капли для внутреннего применения, в состав которых входит ядовитое вещество атропина сульфат, выписанный в количестве меньше 0,05 г.

Проверка доз: Общий объем: $10 \cdot 20 = 200$ кап. Количество приемов: $200 : 4 = 50$

л.р.д. $0,01:50 = 0,0002$ г в.р.д. – $0,0002$ г
л.с.д. $0,0002 \cdot 2 = 0,0004$ г в.с.д. – $0,0004$ г

Дозы атропина сульфата не завышены.

Для приготовления капель используют 1% (1:100) раствор атропина сульфата.

Расчет: Раствора атропина сульфата 1% $0,01 \cdot 100 = 1$ мл

Воды очищенной 9 мл.

Во флакон для отпуска отмеривают 9 мл воды очищенной и 1 мл 1% раствора атропина сульфата, полученный у провизора-технолога по требованию. Флакон укупоривают и оформляют к отпуску.

Капли для наружного применения. (Guttae pro usu externo).

Капли для наружного применения прописываются для лечения заболеваний глаз, уха и носа, реже – для уменьшения зубной боли.

Капли для носа (Guttae rhinologicae. Rhinoguttae). В рецептуре капель для носа (интраназальных) встречаются как водные, так и масляные растворы и суспензии. Соответствие капель для носа анатомо-физиологическим особенностям пути введения заключается в необходимости обеспечения транспортной функции реснитчатого эпителия. На двигательную функцию ресничек влияет ряд факторов:

- сухой, перегретый воздух, рентгеновские и ультрафиолетовые лучи, диоксид углерода;
- некоторые лекарственные вещества (замедляют движение ресничек) растворы серебра нитрата, кокаина гидрохлорида, кислоты борной выше 1% концентрации, натрия гидрокарбоната – выше 3%, эфедрина гидрохлорида – выше 1–2%;
- значения осмотического давления (приемлемы растворы с осмотическим давлением, соответствующим растворам натрия хлорида в концентрации от 0,3 до 4 %);
- рН водных растворов лекарственных веществ (наиболее благоприятны

Дозы ядовитых и сильнодействующих веществ в каплях для носа обычно не проверяют, так как они назначаются для местного действия и в небольших количествах.

Rp.: Furacilini 0,05

Olei Vaselini 50,0

Misce. Da. Signa. По 2 капли в нос 3 раза в день

В ступку для красящих веществ отвешивают 0,05 г фурацилина (фурацилин – красящее вещество, не растворимое в вазелиновом масле, поэтому его вводят по типу суспензии), диспергируют вначале в сухом виде, затем с небольшим количеством (≈ 1 кап.) вазелинового масла (предварительно отвешенного во флакон для отпуска). Добавляют частями оставшееся масло, смешивают до однородности. Переносят во флакон для отпуска. Укупоривают и оформляют.

Rp.: Solutionis Dicaini 0,5% 10 ml

Solutionis Adrenalini hydrochloridi (1:1000) gtts V

Misce. Da. Signa. В нос по 5 капель 2 раза в день

Капли для наружного применения с ядовитым веществом - дикаином, хорошо растворимым в воде, и сильнодействующим - адреналина гидрохлоридом. Дикаин (0,05) растворяют в подставке в 5 мл воды очищенной. Раствор процеживают во флакон из темного стекла сквозь вату, промытую водой. Фильтрат проверяют на чистоту и через ту же вату прибавляют 5 мл воды. Раствор адреналина гидрохлорида выписан в каплях, его добавляют к полученному раствору дикаина с помощью глазной пипетки, обращая внимание на коэффициент поправки (КП). Капли оформляют к отпуску как лекарственный препарат, содержащий ядовитое вещество.

Капли ушные – растворы лекарственных средств, предназначенные для инстилляций в наружный слуховой проход. При приготовлении ушных капель в качестве растворителей используют воду, спирт, глицерин, масла, а также комбинированные растворители.

Rp.: Acidi boricі 0,2

Spiritus aethylici

Solutionis Hydrogenii peroxydi aa – 5 ml

Misce. Da. Signa. По 5 капель в ухо 2 раза в день

В сухой флакон для отпуска помещают 0,2 г кислоты борной и прибавляют 5 мл 90% этилового спирта. Флакон плотно закрывают пробкой, взбалтывают до растворения и прибавляют 5 мл 3 % раствора перекиси водорода.

Rp.: Natrii hydrocarbonatis 1,0

Glycerini 10,0

Misce. Da. Signa. Закапывать в слуховой проход по 7–10 капель 3 раза в день

Ушные капли на глицерине. Растворимость натрия гидрокарбоната в глицерине 1:25, поэтому часть его должна быть в состоянии тончайшей взвеси, что достигается тщательным растиранием натрия гидрокарбоната с теплым глицерином в ступке. Капли не процеживают.

Оценка качества и совершенствование технологии капель.

При проверке качества приготовленных капель проверяют документацию (рецепт, паспорт), оформление, упаковку, цвет, запах, отсутствие механических включений, отклонение в объеме.

Важным фактором качества капель для носа и ушных капель является применение буферных растворителей, стабилизаторов и других вспомогательных веществ, обеспечивающих терапевтическую эффективность, стабильность.

Недостатком капель для носа (водных растворов лекарственных веществ) является кратковременность терапевтического действия. Поэтому для пролонгирования действия лекарственных веществ рекомендуется вводить в состав капель синтетические полимеры – 1% метилцеллюлозы или 1 % оксипропилметилцеллюлозы, или 4% спирта поливинилового.

ГЛАВА 6. РАСТВОРЫ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.

Высокомолекулярными соединениями называются природные или синтетические вещества с молекулярной массой от нескольких тысяч (не ниже 10–15 тысяч) до миллиона и более.

Молекулы этих соединений представляют образования, состоящие из сотен и даже тысяч отдельных атомов, связанных друг с другом силами главных валентностей, поэтому такие молекулы принято называть макромолекулами. Молекулы высокомолекулярных соединений (ВМС) представляют собой длинные нити, переплетающиеся между собой или свернутые в клубки, причем длина их значительно больше поперечника.

Характерная особенность большинства ВМС – наличие в их молекулах многократно повторяющихся звеньев. Это повторение зависит от степени полимеризации. Отсюда эти вещества имеют еще и второе название – **полимеры**.

Растворы ВМС можно отнести к типичным коллоидным системам, так как они обладают свойствами, характерными для коллоидных растворов:

- своеобразие частиц растворенного вещества;
- движение аналогичное броуновскому;
- малые скорости диффузии в их растворах из-за больших размеров молекул ВМС, вследствие чего они не способны проникать через полупроницаемые мембраны;
- малые значения осмотического давления;
- более медленное протекание в растворах ряда процессов (включая и химические);
- повышенная склонность к образованию разнообразных химических комплексов.
- Несмотря

Растворы ВМС можно отнести к истинным растворам, так как они обладают свойствами, характерными для растворов низкомолекулярных соединений:

- макромолекулы не обнаруживаются в ультрамикроскопе;
- обладают способностью светорассеяния, приводящей к опалесценции раствора.

Все это указывает на то, что растворы ВМС совмещают в себе свойства как истинных, так и коллоидных растворов.

Характерные свойства растворов ВМС:

- В растворах ВМС растворенное вещество раздроблено на молекулы, поэтому эти растворы представляют гомогенные и однофазные системы.
- При растворении ВМС растворы образуются самопроизвольно, то есть не требуется специальных добавок для их образования.
- Растворы ВМС – термодинамически равновесные системы, которые длительное время являются устойчивыми, если нет воздействия внешних факторов (например, растворов электролитов).

- Растворы ВМС по молекулярно-кинетическим свойствам не отличаются от растворов низкомолекулярных соединений.
- ВМС вследствие их большой молекулярной массы не летучи и не способны перегоняться, чувствительны к воздействию различных внешних факторов. Макромолекулы легко распадаются под воздействием самых незначительных количеств кислорода и других деструктивных агентов.
- Молекулы ВМС неоднородны и имеют дифильный характер. Отдельные звенья состоят из атомных групп, имеющих полярный характер (эти радикалы хорошо взаимодействуют с полярными жидкостями – гидрофильные) и неполярные (гидрофобные радикалы, которые могут сольватироваться неполярными жидкостями). Чем больше полярных участков в молекуле ВМС, тем лучше оно растворимо в воде.

Свойства ВМС зависят от величины и от формы их молекулы. ВМС, обладающие сферическими молекулами (гемоглобин, гликоген, пепсин, трипсин, панкреатин и др.), обычно представляют собой порошкообразные вещества и при растворении почти не набухают. Растворы этих веществ обладают малой вязкостью даже при сравнительно больших концентрациях и подчиняются законам диффузии и осмотического давления.

ВМС с сильно асимметричными линейными (разветвленными), вытянутыми молекулами (желатин, целлюлоза и ее производные) при растворении сильно набухают и образуют высоковязкие растворы, не подчиняющиеся закономерностям, присущим растворам низкомолекулярных веществ. Растворение ВМС с линейными молекулами сопровождается набуханием, последнее является первой стадией их растворения.

Причина набухания в том, что при растворении происходит не только диффузия молекул растворяемого вещества в растворитель, как это происходит при растворении низкомолекулярного вещества, но и диффундирование растворителя в ВМС.

Набухание заключается в следующем: молекулы низкомолекулярной жидкости-растворителя, подвижность которых во много раз больше подвижности макромолекул, проникают в погруженное в нее ВМС, заполняя свободные пространства между макромолекулами. Далее растворитель начинает поступать внутрь набухающего вещества в нарастающем количестве благодаря гидратации полярных групп указанных соединений.

Основное значение гидратации заключается в ослаблении межмолекулярных связей, разрыхлении этих соединений. Образующиеся просветы заполняются новыми молекулами растворителя. Раздвиганию звеньев и цепей макромолекул способствуют и осмотические явления, протекающие одновременно с гидратацией полярных групп высокомолекулярных соединений.

После того, как будут разрушены связи между макромолекулами, то есть когда нити их будут достаточно отодвинуты друг от друга, макромолекулы, получив способность к тепловому движению, начинают медленно диффундировать в фазу растворителя. Набухание переходит в растворение, образуя однородный истинный (молекулярный) раствор.

Растворение ВМС с линейными макромолекулами протекает в две стадии:

- первая (сольватация-гидратация) сопровождается выделением тепла, то есть убылью свободной энергии и объемным сжатием. Основное назначение этой стадии при растворении сводится к разрушению связей между отдельными макромолекулами.
- во второй стадии набухания жидкость поглощается без выделения тепла. Растворитель просто диффузно всасывается в петли сетки, образуемой спутанными нитями макромолекул. В этой стадии происходит поглощение большого количества растворителя и увеличение объема набухающего ВМС в 10–15 раз. Набухание соединения не всегда заканчивается его растворением. Очень часто после достижения известной степени набухания процесс прекращается.

Набухание может быть:

- неограниченным, заканчивается растворением, когда соединение сначала поглощает растворитель, а затем при той же температуре переходит в раствор;
- ограниченным, когда при набухании высокомолекулярное соединение поглощает растворитель, а само в нем не растворяется, сколько бы времени оно не находилось в контакте и ограниченное набухание такого соединения всегда заканчивается образованием эластичного геля (студня). Однако ограниченное набухание, обусловленное ограниченным растворением, часто при изменении условий переходит в неограниченное.

Растворы ВМС, если они находятся в термодинамическом равновесии, являются, как и истинные растворы, агрегативно устойчивыми. Однако при введении больших количеств электролитов наблюдается выделение (высаливание) ВМС из раствора и коагуляция.

Выделение из раствора ВМС происходит при добавлении больших количеств электролита и является обратимым процессом – после удаления из осадка электролита промыванием или диализом ВМС снова становится способным к растворению. Различен и механизм обоих явлений.

Коагуляция происходит в результате сжатия двойного электрического слоя и уменьшения или полного исчезновения электрического заряда, являющегося основным фактором устойчивости, этот процесс необратимый.

Высаливание – выделение из раствора полимера, при добавлении большого количества электролита, что приводит к уменьшению растворимости ВМС в концентрированном растворе электролита.

Высаливающее действие различных осадителей – следствие их собственной сольватации, при которой происходит затрата растворителя, ведущая к снижению растворимости ВМС. При добавлении нейтральных солей их ионы, гидратируясь, отнимают воду у молекул ВМС. При высаливании главную роль играет не валентность ионов, а их гидратируемость. Высаливающая способность электролитов, главным образом, зависит от анионов, причем по высали-

вающему действию анионы можно расположить в следующем порядке: сульфат-ион, цитрат-ион, ацетат-ион, хлорид-ион, роданид-ион.

Высаливающим действием обладают не только анионы, но и катионы, такие, как литий, натрий, калий, рубидий, цезий. Из этих соединений чаще всего применяются соединения, содержащие катионы натрия и калия. Они занимают второе место после анионов по высаливающему действию. При добавлении электролита растворимость ВМС понижается и оно выпадает в осадок.

Чем выше гидратируемость ионов, тем сильнее их высаливающее действие. Поэтому при приготовлении растворов ВМС по прописям, включающим осадители, целесообразно последние добавлять к раствору ВМС в виде раствора. ВМС необходимо обязательно растворять в чистом растворителе, так как в растворе солей растворение этих веществ происходит трудно.

Высаливание ВМС может быть вызваны и неионизированными веществами – спирт, концентрированные растворы сахара (сиропы). Сахар и спирт оказывают сильно дегидратирующее действие при введении в значительных количествах, поэтому их необходимо добавлять к раствору ВМС частями при взбалтывании.

Коацервации – явление, разделение системы на два слоя, происходящее под действием перечисленных факторов. Коацервация отличается от высаливания тем, что вещество, то есть дисперсная фаза, не отделяется от растворителя в виде твердого хлопьевидного осадка, а собирается сначала в невидимые невооруженным глазом жирные капли, которые постепенно сливаются в капли большого размера, а затем происходит расслаивание на два слоя: первый – концентрированный слой полимера и растворителя; второй – разбавленный раствор того же полимера.

Под действием низких температур возможны и такие явления, как желатинирование или застудневание, и синерезис. При *застудневании* не происходит разделения системы с образованием осадка, а вся система в целом переходит в особую промежуточную форму своего существования – студень, или гель, причем это состояние характеризуется полной утратой текучести. Процесс застудневания может происходить в самом студне, что может привести к разделению системы на две фазы: концентрированный студень и растворитель, который содержит молекулы ВМС – это явление синерезис (что характерно для растворов крахмала).

ВМС и их растворы имеют очень важное значение в различных отраслях промышленности, сельском хозяйстве, а также медицине и фармации. В медицине их используют как лекарственные средства (ферменты, полисахариды, слизи, экстракты и др.) и как вспомогательные вещества при приготовлении различных лекарственных форм (основы для суппозиторий и мазей, эмульгаторы, стабилизаторы, пролонгаторы, солубилизаторы, корригенты как добавки при приготовлении кровезаменителей), а также в качестве упаковочного материала при отпуске лекарственных препаратов, для изготовления флаконов, пленок, пробок, банок и других упаковочных изделий.

Классификация высокомолекулярных соединений.

По источникам получения:

- природные (белки, ферменты, пектины, камеди, полисахариды, растительные слизи, в том числе густые и сухие экстракты, смолы),
- полусинтетические (эфир целлюлозы – метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, ацетилфталилцеллюлоза),
- синтетические (поливиниловый спирт, поливинилацетат, поливинилпирролидон, полисилоксаны, полиэтиленоксиды).

По способности к растворению:

- ограниченно набухающие,
- неограниченно набухающие.

По применению:

- лекарственные (пепсин, трипсин, панкреатин),
- вспомогательные (стабилизаторы суспензий и эмульсий, основы для мазей, суппозиторий, пленкообразователи, жирорастворители).

Природные высокомолекулярные вещества, применяемые в аптечной практике.

Крахмал (*Amylum*). Официальными являются 4 сорта крахмала, которые допускаются к употреблению с медицинскими целями: пшеничный (*Amylum Tritici*), кукурузный (*Amylum Maydis*), рисовый (*Amylum Oryzae*) и картофельный (*Amylum Solani*). Большую часть сухой массы крахмалов составляют полисахариды (97,3–98,9 %), остальное – белковые вещества (0,28–1,5 %), клетчатка (0,2–0,69 %), минеральные вещества (0,3–0,62 %). Основная часть крахмала – амилаза и амилопектин. Амилаза растворима в горячей воде с образованием прозрачного раствора. Амилопектин (содержится 10-20%) имеет более сложное строение и состоит из более разветвленных молекул. Переход крахмала в раствор может происходить только при нагревании: зерна крахмала набухают, разрываются и образуется густая жидкость – крахмальный клейстер в виде вязкого гидрозоля. Для предупреждения образования плохо распределяющихся в воде комков крахмал вначале смешивают с холодной водой, после чего растворяют в кипящей воде.

*Растворы крахмала называют: слизь крахмала (*Mucilago Amyli*), крахмальный отвар (*Decoctum Amyli*) или крахмальный клейстер.*

Крахмал используют в различных лекарственных формах: в порошках, присыпках, пилюлях, в виде 2 % растворов – для внутреннего применения и клизм; 4–7 % растворы на воде очищенной и глицерине – как основы для мазей; 10 % растворы – в качестве стабилизатора для суспензий и эмульсий.

Декстрин (*Dextrinum*) – продукт расщепления макромолекулы крахмала при быстром нагревании или в присутствии кислот на более мелкие молекулы – полисахариды крахмала того же состава, что и крахмал. Водные растворы декстрина обладают высокой вязкостью и большой склеивающей способностью (благодаря этому из декстрина можно получать хорошие пилюльные массы). Декстрин используется как эмульгатор в виде декстриновой слизи – *Mucilago Dextrini* – для эмульгирования жидких лекарственных веществ, не смешивающихся с водой.

Декстран (Dextranum) – высокомолекулярный полисахарид, образующийся в результате жизнедеятельности специального вида бактерий, с молекулярной массой в пределах от 15000 до 150000; 6% раствор декстрана с молекулярной массой 50000–60000 – *полиглюкин (Polyglucinum)*, используют для внутривенного введения как кровезаменитель. Это прозрачная бесцветная жидкость без запаха с рН от 4,5 до 6,5.

Растительные экстракты (густые и сухие) представляют собой концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья, содержащие в своем составе различные природные ВМС (камеди, слизи, белки, крахмал).

Густые экстракты (*Extracta spissa*) – вязкие массы с содержанием влаги не более 25 %; сухие экстракты (*Extracta sicca*) – сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%. Для экстрагирования лекарственного растительного сырья применяют воду, спирт этиловый различной концентрации и другие экстрагенты, иногда с добавлением кислот, щелочей, глицерина, хлороформа. Извлечения для густых и сухих экстрактов освобождают от балластных веществ осаждением спиртом, применением адсорбентов, кипячением и другими способами с последующим фильтрованием. Очищенные извлечения сгущают выпариванием под вакуумом до надлежащей консистенции (густые экстракты). Сухие экстракты получают высушиванием густых экстрактов или непосредственно из очищенной вытяжки с использованием методов, обеспечивающих максимальное сохранение действующих веществ: распыление, лиофилизация, сублимация.

Пектин (Pectinum). Пектиновые вещества – это высокомолекулярные соединения, представляющие по структуре полигалактуроновую кислоту, частично этерифицированную метанолом. Они входят в состав клеточных стенок многих растений. Характерное свойство растворов пектина – высокая желатинирующая способность. Пектин применяется для создания детских лекарственных форм.

Микробные полисахариды относятся к классу природных полимеров, обладающих разнообразными свойствами, благодаря которым их применяют в качестве основ для мазей и линиментов, а также как пролонгаторы, стабилизаторы гетерогенных систем.

Альгиаты (Alginata). Альгиновая кислота представляет собой ВМС, которое получают из морских водорослей (ламинарий). Альгиновая кислота и ее натриевая соль практически безвредны. Они способны образовывать вязкие водные растворы и пасты; обладают гомогенизирующими, разрыхляющими, стабилизирующими свойствами. Это послужило основанием для широкого использования их в составе различных фармацевтических препаратов в качестве разрыхляющих, эмульгирующих, пролонгирующих, пленкообразующих вспомогательных веществ.

Агароид (Agaroidum) представляет собой ВМС различной степени полимеризации с малой реакционной способностью, получаемое из красных и бурых морских водорослей. В состав полимера входят глюкоза и галактоза, а также минеральные элементы (кальций, магний, сера и др.). В 0,1 % концентрации обладает стабилизирующим, разрыхляющим и скользящим (важно для

таблеток) действием; в 5% – корригирующим эффектом; в 1,5 % – в смеси с глицерином используют в качестве мазевой основы.

Коллаген (Collagenum) – основной белок соединительной ткани, состоит из макромолекул, имеющих трехспиральную структуру. Главный источник получения коллагена – кожа крупного рогатого скота, в которой его содержится до 95 %. Коллаген применяют в качестве раневого покрытия: пленки с фурацилином, кислотой борной, маслом облепиховым, метилурацилом, а также глазные пленки с антибиотиками; губки гемостатические с различными лекарственными веществами. Он обеспечивает оптимальную активность лекарственных веществ, что связано с их глубоким проникновением и продолжительным контактом с тканями организма.

Белки также относятся к природным высокомолекулярным соединениям. В основе этих продуктов лежит полипептидная группировка, сложные молекулы которых построены из аминокислот. В зависимости от формы молекул белки разделяют на фибриллярные, имеющие линейную вытянутую форму, и глобулярные, имеющие свернутую шаров предельных от 27000 до 6800000.

Пепсин (Pepsinum) – протеолитический фермент желудочного сока (М. м. 35000). Высокогидрофильное вещество, хорошо растворимое в воде, свертывается при нагревании, осаждается крепким спиртом, солями тяжелых металлов, дубильными веществами. Концентрированные кислоты и щелочи разрушают пепсин. Медицинский пепсин представляет собой стандартизованную смесь собственно пепсина, получаемого из слизистой оболочки свиных желудков, со свекловичным или молочным сахаром. Это белый или слегка желтоватый порошок, специфического запаха, сладкого вкуса. Доброкачественный пепсин легко растворяется в воде, образуя бесцветные опалесцирующие растворы слабокислой реакции. При хранении он может уплотняться или образовывать комки, рассыпающиеся при надавливании. Протеолитическую активность пепсин проявляет в кислой среде, поэтому его назначают, как правило, в растворах, подкисленных соляной кислотой ($\text{pH} = 1,8\text{--}2,0$). Кислота хлористоводородная активирует и стабилизирует пепсин, так как в неподкисленных растворах он быстро разрушается. Растворы пепсина следует хранить в прохладном защищенном от света месте. Применяют при расстройствах пищеварения: ахилии, гастритах, диспепсии.

Трипсин (Trypsinum) – получают из поджелудочной железы крупного рогатого скота (М. м. 21000). Может быть в двух полимерных формах: кристаллической и аморфной. Это белый кристаллический порошок без запаха, легко растворим в воде, изотоническом растворе натрия хлорида. Трипсин кристаллический применяют наружно в глазных каплях; в концентрации 0,2–0,3% при гнойных ранах, пролежнях, некрозах.

Химотрипсин (Chymotrypsinum) – смесь химотрипсина и трипсина – рекомендуют только для местного применения в виде 0,1–0,5–1 % растворов при гнойных ранах и ожогах.

Панкреатин (Pancreatinum) – высушенный экстракт поджелудочной же-

лезы свиней и крупного рогатого скота. Применяют в виде порошка или таблеток внутрь при расстройствах пищеварения, связанных с недостаточностью секреции поджелудочной железы, или нарушении функции почек.

Желатин медицинский (Gelatina medicinalis) – смесь белковых веществ, получаемая путем осторожного гидролиза коллагена и казеина, находящихся в составе кожи, сухожилий, костей. Представляет собой бесцветные или слегка желтоватые просвечивающие гибкие листочки или мелкие пластинки без запаха. Порошок желатина имеет белый или желтоватый цвет. Желатин относится к числу фибриллярных, или волокнистых, белков, имеющих разветвленные макромолекулы в виде вытянутых нитей. Между сближенными сегментами фибрилл легко образуются «сшивающие» водородные мостики, превращающие макромолекулы в единую непрерывную сетку. Благодаря сшиванию макромолекул желатин при действии воды и при комнатной температуре (ниже 22 °С) ведет себя как нерастворимый ограниченно набухающий студень. Набухание сухого желатина сопровождается значительным поглощением воды, причем первоначальный объем вещества увеличивается до 14-кратного.

При повышении температуры сшивающие связи в узлах молекулярной сетки желатинового студня разрываются, упругий желатиновый студень плавится и превращается в раствор. Теплый желатиновый раствор неограниченно смешивается с водой и глицерином.

При понижении температуры растворы постепенно теряют текучесть и застудневают, если только их концентрация не оказывается слишком низкой (ниже 0,7–0,9 %). Плавление и застудневание желатинового студня можно повторять неограниченное число раз. Растворы желатина прописывают в больших концентрациях для остановки кровотечений (желудочных, кишечных, легочных и гемофилии). Желатин содержит соли кальция, чем, вероятно, обусловлена его способность повышать свертываемость крови; 10 % растворы желатина используют для инъекционного введения. Растворы желатина в воде и глицерине применяют в качестве основы для мазей и суппозиторий. Готовые лекарственные формы быстро подвергаются микробной контаминации. Желатин также используют для приготовления желатиновых капсул и основ для мягких лекарственных форм.

Желатоza (Gelatoza) – это продукт неполного гидролиза желатина. Представляет собой слегка желтоватый гигроскопический порошок, не обладает способностью желатинироваться, но имеет высокие эмульгирующие свойства. Ограниченно растворима в воде. Отрицательная сторона – нестандартность вещества, поэтому в ряде случаев ее растворы могут обладать высокой вязкостью и упругостью. Используют для стабилизации гетерогенных систем (суспензий, эмульсий).

Целлюлоза (Cellulosa) относится к полисахаридам. Это клетчатка, представляющая собой главное вещество, из которого состоит древесина, растительные волокна. Макромолекулы целлюлозы линейные, в них много полярных гидроксильных групп, образующих между собой прочные межмолекулярные связи, которые сообщают молекуле жесткость. Целлюлоза не растворяется

в холодной воде. Наличие в ее молекуле свободных гидроксильных групп дает возможность получать простые и сложные эфиры. Эфиры целлюлозы используют в качестве стабилизаторов, пролонгаторов, основообразующих средств, а также для повышения качества многих лекарственных форм.

Метилцеллюлоза растворимая (Methylcellulosa solubile), представляет собой простой эфир целлюлозы, получаемый путем взаимодействия щелочной целлюлозы и хлористого метила. Для фармацевтических целей применяют метилцеллюлозу, растворимую в воде, со степенью этерификации 1,6–2,0, содержащей 25–33 % метоксильных групп. По внешнему виду – это белый, иногда слегка желтоватый порошок, гранулированный или волокнистый продукт без запаха и вкуса, растворимый в холодной воде, глицерине, нерастворима, но набухает в горячей воде. Водные растворы метилцеллюлозы обладают большой сорбционной, эмульгирующей и смачивающей способностью. Растворы метилцеллюлозы в концентрации до 5% используют как стабилизаторы гетерогенных систем, как загустители при производстве суспензий и эмульсий; в концентрации от 3 до 8% иногда с добавлением глицерина (глицерогели) применяют как невысыхающую основу для мазей, паст, кремов; используют как пленкообразователь для покрытия таблеток; 1–2 % растворы метилцеллюлозы применяют в качестве пролонгаторов для приготовления глазных капель с атропина сульфатом, пилокарпина гидрохлоридом, скополамина гидробромидом 0,25 % раствор очищенной метилцеллюлозы применяют как плазмозамениватель.

Поливинол (Polyvinolum) (поливиниловый спирт) относится к синтетическим полимерам алифатического ряда, содержащим гидроксильные группы, представляет собой порошок белого или слегка желтоватого цвета, растворимый в воде при нагревании. Он обладает высокой реакционной способностью благодаря наличию гидроксильных групп, применяют как пролонгатор, стабилизатор, пленкообразователь; 10 % раствор включен как пролонгирующий растворитель, 2 % – входит в состав кровезаменителя для увеличения вязкости; является компонентом мазевых основ.

Поливинилпирролидон (Polyvinilpyrrolidonum) – это продукт полимеризации винилпирролидона, представляет собой бесцветный и прозрачный гигроскопичный полимер, в зависимости от степени полимеризации имеет вид порошка или стекловидной массы светло-желтого цвета, растворим в воде, спиртах, глицерине, хлороформе, дихлорэтане, циклогексане, легко образует комплексы с лекарственными веществами (витаминами, антибиотиками). Это ограниченно набухающее вещество, нашедшее широкое применение в фармацевтической технологии как стабилизатор эмульсий и суспензий, пролонгирующий компонент глазных лекарственных пленок, наполнитель для таблеток и драже. Гели на основе поливинилпирролидон используют для приготовления мазей, в том числе предназначенных для слизистых оболочек.

Полиакриламид (Polyacrilamidum) – полимер белого цвета, без запаха, растворим в воде, глицерине. Водные растворы являются типичными псевдопластическими жидкостями. Биорастворимый полимер широко используют в технологии глазных пленок и для пролонгирования глазных капель. Водные

растворы полиакриламида совместимы со многими электролитами, поверхностно-активными веществами и консервантами.

Карбопол (Carbopolum) представляет собой сшитый сополимер акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов. Это мелкодисперсный белый порошок, который хорошо диспергируется в воде, образуя вязкие дисперсии с низким значением pH, что связано с большим количеством карбоксильных групп. В 0,1 % концентрации карбополы являются хорошими загустителями полярных сред (воды, спиртов). Карбополы применяют в технологии различных лекарственных форм: глазных капель, мазей, суппозиторий, эмульсий, суспензий, таблеток, микродраже.

Полиэтиленоксиды (полиэтиленгликоли) (Polyaethylenoxyda) представляют собой полимеры этиленоксида. Полиэтиленоксиды получают путем полимеризации этиленоксида в присутствии воды и калия гидроксида. Консистенция и свойства ПЭО зависят от степени полимеризации. ПЭО-400 представляет собой вязкую прозрачную бесцветную жидкость, ПЭО-1500 – воски (температура плавления 35–41 °C), ПЭО-4000 – твердое вещество белого цвета с температурой плавления 53–61 °C. Характерная особенность – их хорошая растворимость в воде и спирте, незначительная чувствительность к изменению pH, стабильность при хранении, малая токсичность, что обуславливает их широкое применение в технологии мазей, эмульсий, суспензий, суппозиторий, таблеток и других лекарственных форм.

Полиэтилен – продукт полимеризации этилена. По способу получения различают: полиэтилен высокого, среднего и низкого давления. Полиэтилен высокого давления обладает наибольшей чистотой и используется в фармацевтической практике. Он обладает рядом положительных качеств:

- химической нейтральностью и инертностью;
- отсутствием вымываемых токсических веществ;
- стойкостью к воздействию широкого ассортимента лекарственных средств;
- высокой эластичностью в сочетании с достаточной жесткостью и механической прочностью, что дает возможность использовать его в качестве упаковочного материала. Его можно перерабатывать в изделия самой различной формы, получать прозрачную пленку.

Применяют для приготовления полиэтиленовых флаконов, капельниц для хранения глазных капель, а также лекарственных форм, содержащих пенициллин, хлорамфеникол, атропина сульфат, пилокарпина гидрохлорид, цинка сульфат, кислоту борную.

Недостатки полиэтилена:

- неустойчивость при температуре выше 100°C;
- поглощение веществ из окружающей среды.

Силиконы (Siliconum), представляющие собой кремнийорганические полимеры, среди которых наибольший интерес с фармацевтической точки зрения представляют полиорганосилоксаны с линейными цепями молекул, выпускаемых в виде олигомеров (кремнийорганические жидкости). Основу силиконов

составляют силоксановый скелет – цепь чередующихся атомов кремния и кислорода (Эсилон-4, Эсилон-5). Силиконы обладают высокой химической инертностью, не окисляются, не подвергаются действию агрессивных сред, обладают гидрофобными свойствами, термостойки, не смешиваются с водой, этанолом, маслами, в то же время совместимы с компонентами мазей и линиментов (вазелином, парафином, растительными маслами). В эсилонах хорошо растворяются неполярные и семиполярные вещества (ментол, камфора, фенол). Биологическая инертность силиконов свидетельствует об их перспективности для применения в качестве носителя в лекарственных препаратах при различных путях введения. Силиконовые жидкости используют для защиты кожи в качестве кремов, лосьонов и мазей.

Поверхностно-активными веществами (ПАВ) называются вещества, положительно адсорбирующиеся на данной поверхности раздела двух фаз, то есть образующие на ней адсорбционный пограничный слой с повышенной концентрацией. По способности к ионизации в полярной среде ПАВ разделяют на ионогенные и неионогенные. Ионогенные ПАВ способны распадаться в водных растворах на ионы и неионогенные (НПАВ), которые не образуют ионов, а их растворимость в воде определяется наличием полярных групп с сильным сродством к воде. Преимущества НПАВ – их устойчивость к воздействию кислот, щелочей, солей, совместимость с большинством лекарственных препаратов, низкая ионогенная способность и высокая поверхностная активность, минимальная токсичность среди всех классов ПАВ, хорошая смешиваемость с органическими растворителями.

Из этого класса применяются в настоящее время в технологии лекарственных препаратов твин-80, препарат ОС-20, эмульгаторы Т-1, Т-2.

Спены – это эфиры сорбита с высшими жирными кислотами. В зависимости от входящих жирных кислот различают:

- спен-20 – эфир сорбита с лауриновой кислотой;
- спен-40 – эфир сорбита с пальмитиновой кислотой;
- спен-60 – эфир сорбита со стеариновой кислотой;
- спен-80 – эфир сорбита с олеиновой кислотой.

Твины – это продукт этерификации спенов с этиленоксидами. В зависимости от применяемых кислот различают твины: 20, 40, 60, 80.

Жиросахара (Adiposacchara) – это неполные сложные эфиры сахарозы с высшими жирными кислотами (стеариновая, пальмитиновая, лауриновая), они без запаха и вкуса, в организме распадаются на жирные кислоты, фруктозу и сахарозу. Жиросахара применяют в качестве солюбилизаторов, эмульгаторов (для парентеральных эмульсий), стабилизаторов.

Приготовление растворов неограниченно набухающих ВМС.

К неограниченно набухающим ВМС, чаще всего применяемым в фармацевтической практике, относятся пепсин, экстракты солодки, красавки. При приготовлении растворов неограниченно набухающих веществ руководствуются общими правилами приготовления растворов низкомолекулярных веществ, принимая во внимание свойства лекарственных веществ и растворителей.

Микстура-раствор пепсина, в состав которой входит неограниченно набухающее ВМС (фермент) – пепсин, хорошо растворимый в воде, и сильно действующее вещество – кислота хлористоводородная.

Rp.: Pepsini 2,0

Acidi hydrochlorici 5 ml

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1–2 столовых ложки 2–3 раза в день во время еды

Особенность технологии микстур с пепсином это соблюдение последовательности смешивания компонентов. Так как пепсин инактивируется в сильных кислотах, то смешивание прописанных компонентов производят в такой последовательности: вначале готовят раствор кислоты и в нем растворяют пепсин. Расчет: Пепсина 2,0 г; Раствора кислоты хлористоводородной (1:10) 50 мл; Воды очищенной $205 - 50 = 155$ мл. В подставку отмеривают 155 мл воды очищенной, добавляют 50 мл раствора кислоты хлористоводородной в разведении 1:10 и в полученном растворе растворяют 2,0 г пепсина, размешивают до полного его растворения. Раствор при необходимости процеживают через сложенную в несколько слоев марлю (лучше через стеклянный фильтр № 1 или № 2) во флакон для отпуска. Раствор должен быть прозрачным. Отпускают растворы пепсина во флаконах из оранжевого стекла с дополнительной этикеткой «Хранить в темном прохладном месте».

Микстуры с сухими и густыми экстрактами. Технология микстур с сухими экстрактами не отличается от технологии микстур из порошкообразных лекарственных веществ. При приготовлении микстур из густых экстрактов их добавляют к жидкостям двумя способами в зависимости от количества прописанного экстракта.

Rp.: Natrii benzoatis

Natrii hydrocarbonatis ana 2,0

Extracti Glycyrrhizae 4,0

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Микстура с ВМС – густым экстрактом солодки, прописанным в большом количестве. В связи с тем, что промышленностью выпускается два экстракта солодки – густой и сухой, при отсутствии в рецепте точного указания подразумевают густой экстракт. В подставку отмеривают 140 мл воды очищенной. Густой экстракт солодки отвешивают на небольшой кружок фильтровальной бумаги и приклеивают его к закругленной части пестика (головке) бумагой кверху, смачивают фильтровальную бумагу водой или 70% спиртом этиловым, отделяют от экстракта. Оставшийся на головке пестика экстракт растирают в ступке сначала с небольшим количеством воды, затем добавляют постепенно новые порции воды до полного растворения экстракта. Процеживают из ступки во флакон для отпуска, куда добавляют 20 мл 10 % раствора натрия бензоата и 40 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната.

Rp.: Analgini 2,0

Solutionis Calcii chloridi 10% 200 ml

Extracti Belladonnae 0,15

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Микстура с ВМС – густым экстрактом красавки, прописанным в большом количестве. В этом случае удобно применить раствор густого экстракта красавки 1:2 (*Extractum Belladonnae solutum*), который добавляют каплями к раствору солей в двойном количестве по отношению к исходному густому экстракту. Расчет: Анальгина 2,0 г; Раствора кальция хлорида 20 % (1:5) $20,0 \cdot 5 = 100$ мл; Раствора экстракта красавки густого (1:2) капле 18 (0,1 р-ра густого экстракта = 6 кап.); Воды очищенной $200 - 100 = 100$ мл

Во флакон для отпуска отмеривают 100 мл воды очищенной, затем 100 мл 20 %-ного раствора кальция хлорида и в последнюю очередь откалиброванной пипеткой – 18 капель раствора густого экстракта красавки.

Приготовление растворов ограниченно набухающих ВМС.

Желатин и крахмал являются ограниченно набухающими веществами в холодной воде и неограниченно набухающих при нагревании.

Rp.: *Solutionis Gelatinae* 5% 50,0

Da. Signa. По 1 столовой ложке через 2 часа.

Отвешивают 2,5 г сухого желатина, помещают в тарированную фарфоровую чашку, заливают 10-кратным количеством холодной воды и оставляют набухать на 30–40 минут. Затем добавляют остальную воду, смесь ставят на водяную баню (температура 60–70°C) и при перемешивании достигают полного растворения желатина и получения прозрачного раствора. Доводят водой до требуемой массы. Полученный раствор при необходимости процеживают во флакон и отпускают с этикеткой «Хранить в прохладном месте». Больному объясняют, что перед применением лекарственную форму следует подогреть, так как раствор может уплотниться.

Для внутреннего употребления и клизм готовят 2 % раствор крахмала согласно прописи ГФ. Растворы такой концентрации готовят тогда, когда концентрация не обозначена в рецепте.

Rp.: *Solutionis Amyli* 2% 100,0

Da. Signa. На 2 клизмы.

или

Rp.: *Mucilaginis Amyli* 100,0

Da. Signa. На 2 клизмы.

Раствор готовят по массе следующим образом: 2 части крахмала смешивают с 8 частями холодной воды и при перемешивании добавляют к 90 частям кипящей воды. Помешивают, нагревая до кипения, процеживают через марлю. Растворы нестойкие, подвергаются микробной порче, поэтому их готовят *ex tempore*.

Внутри применяют растворы крахмала как обволакивающее средство для защиты чувствительных окончаний слизистой оболочки от воздействия раздражающих веществ.

Метилцеллюлоза (МЦ) относится к ограниченно набухающим веществам в горячей воде и неограниченно набухающим в холодной. При нагревании выше 50°C в водных растворах возможна коагуляция МЦ, но при охлаждении происходят обратные процессы и МЦ полностью переходит в раствор. Однако длительное нагревание растворов приводит к снижению вязкости. Для приго-

товления водных растворов МЦ заливают водой, нагретой до 80–90°C (для более полного и быстрого растворения) в количестве 1/2 от требуемого объема получаемого раствора. После охлаждения до комнатной температуры добавляют остальную холодную воду, перемешивают и оставляют в холодильнике на 10–13 часов до полного растворения метилцеллюлозы. Образовавшийся прозрачный раствор метилцеллюлозы процеживают через стеклянный фильтр № 2. Охлажденные растворы прозрачны.

6.1 Коллоидные растворы (Solutiones colloidae), характеристика коллоидных растворов.

Коллоидные растворы – ультрамикроретерогенные системы, в которой структурной единицей является комплекс молекул, атомов и ионов, называемых мицеллами.

Размер частиц дисперсной фазы коллоидных растворов (находится в пределах от 1 до 100 нм (0,1 мкм). Ядро мицеллы образуется вследствие скопления отдельных молекул гидрофобного вещества. Двойной слой ионов, которые окружают ядро (адсорбционный и диффузный), возникает в результате или адсорбции ионов, или же вследствие диссоциации поверхностно размещенных молекул ядра под влиянием внешней среды.

Соединения, из которых образуются ионы двойного слоя, называются ионогенными группами.

Соответственно *правилу Фаянса* на поверхности ядра лиофобной мицеллы адсорбируются преимущественно те ионы, которые имеют с ядром общие химические элементы – *потенциалопределяющие ионы*, а электрически заряженные частицы, ограниченные адсорбционным слоем, называются *гранулой*.

Ионы, которые нейтрализуют гранулу, образуют вокруг ядра ионную атмосферу, распределяясь между адсорбционным и диффузным слоями. Эти ионы называются *противоионами*. Как правило, в адсорбционном слое мицеллы размещаются потенциалопределяющие ионы, а в диффузном – *противоионы*. Поэтому, мицеллу можно рассматривать как комплекс гранулы и *противоионов*. В фармацевтической практике применяются, главным образом, гидрозоли, то есть дисперсные системы, где дисперсионной средой является вода.

В связи с большим размером частиц коллоидные растворы обладают характерными свойствами:

- малая диффузионная способность,
- низкое осмотическое давление,
- малая способность к диализу,
- способность рассеивать свет во все стороны при рассматривании растворов в отраженном свете (образуется характерный конус Тиндаля),
- мицеллы в коллоидном растворе находятся в хаотическом движении (характерно броуновское движение).

Коллоидные растворы являются седиментационно устойчивыми системами. *Седиментация* – это процесс оседания частиц под действием силы тяжести. Оседанию частиц в коллоидных растворах препятствует броуновское движение, которое распределяет частицы по всему объему.

Коллоидные растворы – агрегативно и термодинамически неустойчивые системы, так как частицы обладают избыточной поверхностной энергией. В результате уменьшения поверхностной энергии может происходить коагуляция коллоидных растворов. *Коагуляция* – это процесс соединения между собой частиц в дисперсных системах с образованием более крупных комплексов.

Укрупнение частиц в коллоидных растворах возникает под воздействием молекулярных сил сцепления и поверхностного натяжения жидкости. Силы межмолекулярного притяжения содействуют сцеплению частиц при их столкновении, а силы поверхностного натяжения жидкости – уменьшению поверхности соприкосновения жидкости с частицами. Однако, несмотря на это, типовые коллоидные растворы сохраняют свою устойчивость на протяжении определенных сроков, что можно объяснить наличием факторов, препятствующих соединению коллоидных частиц. Это – наличие у коллоидных частиц одноименных электрических зарядов, благодаря чему они отталкиваются, а, следовательно, не соединяются в большие агрегаты. Коллоидные растворы могут быть устойчивыми только в присутствии третьего компонента – стабилизатора, который, адсорбируясь на поверхности раздела частица-среда, предупреждает коагуляцию.

Устойчивость коллоидных систем улучшается и за счет возникновения сольватных слоев из молекул растворителя.

Коллоидные растворы – неравновесные системы: они не обладают свойствами обратимости (если коллоидный раствор упарить или осадить электролитом, а потом снова добавить воду, то коллоидный раствор не получится). При длительном хранении может происходить так называемое «старение», которое проявляется в слипании частиц, что приводит к их коагуляции. Это явление также отличает коллоидные растворы от истинных.

Устойчивость коллоидных растворов нарушается за счет самопроизвольного слипания частиц, при добавлении электролитов (которые, гидратируясь, отнимают воду от мицеллы коллоидного раствора, то есть нарушается водная оболочка вокруг коллоидных частиц, в результате чего частицы укрупняются и происходит их оседание), при изменении температуры, pH среды, воздействия света.

Устойчивость системы обеспечивается наличием заряда на поверхности частицы (диссоциация вещества, адсорбция одноименных ионов), сольватным слоем, оболочкой из ВМС, ПАВ вокруг частиц дисперсной фазы, препятствующей их слипанию. Механизм стабилизирующего действия ВМС и ПАВ заключается в том, что они адсорбируются на поверхности частиц и ориентируются на границе раздела фаз таким образом, что полярной частью обращены к полярной жидкости, а неполярной – к неполярным частицам, образуя на поверхности фазы мономолекулярный адсорбционный слой. Ионы ПАВ, адсорбируясь на поверхности раздела, обладают поверхностной активностью, при

этом повышаются силы отталкивания между частичками и снижается их поверхностное натяжение, что способствует агрегативной устойчивости. Если вокруг пленки ПАВ, окружающей частичку, ориентируются молекулы сольватного слоя (в воде – гидратная оболочка), то такие коллоиды называются «защищенными».

Размер частиц защищенных коллоидов таков, что они не проходят через физиологические мембраны, они лишены способности всасываться, а их препараты, следовательно, проявляют только местное действие.

Приготовление растворов защищенных коллоидов.

В фармацевтической практике из защищенных коллоидных препаратов применяют колларгол, протаргол и ихтиол.

Раствор протаргола (серебро белковое) – *Argentum proteinicum* – это аморфный порошок коричнево-желтого цвета, без запаха, слабо горького и слегка вяжущего вкуса, легко растворим в воде, является защищенным коллоидным препаратом серебра, содержит 7,3–8,3% (в среднем 8%) серебра оксида, в ГФ. Роль защитного коллоида выполняют продукты гидролиза белка (альбуминаты

Rp.: Solutionis Protargoli 2% 100 ml

Da. Signa. Для промывания полости носа.

При приготовлении растворов протаргола используется его способность набухать благодаря содержанию большого количества (около 90%) белка. После набухания протаргол самопроизвольно переходит в раствор. 2,0 г протаргола насыпают тонким слоем на поверхность 100 мл воды и оставляют в покое. Препарат набухает, и частички протаргола, постепенно растворяясь, опускаются на дно подставки, давая доступ следующим порциям воды к препарату. Взбалтывать раствор протаргола не рекомендуется, так как при взбалтывании порошок слипается в комки, образуется пена, которая обволакивает частицы протаргола и замедляет его пептизацию. Полученный раствор при необходимости процеживают во флакон для отпуска через рыхлый комочек ваты, промытый горячей водой.

Растворы протаргола можно фильтровать через беззольную фильтровальную бумагу или стеклянные фильтры № 1 и № 2. В зольной фильтровальной бумаге содержатся ионы железа, кальция, магния, которые вызывают коагуляцию протаргола и в результате происходит потеря лекарственного препарата на фильтре.

Если в составе раствора, кроме воды, прописан глицерин, то протаргол сначала растирают в ступке с глицерином и после его набухания постепенно добавляют воду. Кроме того, надо учитывать, что растворы протаргола надо отпускать в склянках из темного стекла, так как свет – это фактор, влияющий на коагуляцию коллоидных препаратов. Под действием света содержащийся в протарголе серебра оксид разрушается, окисляя продукты гидролиза белка, в результате чего протаргол превращается в металлическое серебро. Раствор протаргола не следует готовить в запас.

Растворы колларгола (серебро коллоидальное) – *Argentum colloidalе* – это

зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском, растворимы в воде, содержат 70% серебра оксида и 30 % продуктов гидролиза белка (натриевые соли лизальбиновой или протальбиновой кислот), которые выполняют роль защитного коллоида, в ГФ. В связи с малым количеством белка (около 30 %) происходит медленное растворение препарата в воде. Поэтому для ускорения растворения можно применять два способа приготовления в зависимости от концентрации прописанного раствора:

- при приготовлении растворов небольших концентрациях колларгола (до 1%), в стеклянный флакон для отпуска фильтруют (можно процедить) воду очищенную, высыпают колларгол и содержимое склянки встряхивают до полного перехода колларгола в раствор.

Rp.: Solutionis Collargoli 2% 200 ml

Da. Signa. Для спринцеваний

- при приготовлении растворов большей концентрации, в ступку помещают колларгол, в количестве 4,0г, добавляют небольшое количество воды очищенной, смесь оставляют на 2–3 минуты для набухания, растирают, а затем понемногу при помешивании добавляют оставшееся количество воды.

Стадия набухания колларгола происходит долго, поэтому более рационально применять второй способ. В случае необходимости раствор колларгола фильтруют через стеклянный фильтр № 1 или № 2 или процеживают через рыхлый комочек ваты, промытый горячей водой. Раствор светочувствительный, поэтому отпускают во флаконе из оранжевого стекла.

Растворы ихтиола (аммониевая соль сульфокислот сланцевого масла) – Ichthyolum – это почти черная или бурая сиропообразная жидкость своеобразного резкого запаха и вкуса, растворим в воде, глицерине, спирто-эфирной смеси; водные растворы при взбалтывании сильно пенятся, в ГФ.

Rp.: Solutionis Ichtyoli 1% 200 ml

Da. Signa. Для примочек.

Отвешивают 2,0 г ихтиола в старированную фарфоровую чашку (или во вместилище из пергаментной бумаги), постепенно добавляют 200 мл воды при непрерывном помешивании стеклянной палочкой, затем при необходимости процеживают во флакон для отпуска.

Rp.: Solutionis Ichtyoli 2% 100 ml

Glycerini 10,0

Misce. Da. Signa. Для тампонов.

В тарированную подставку отвешивают 10,0 г глицерина (вязкая жидкость) и туда же отмеривают 98 мл воды очищенной, взбалтывают до однородности. 2,0г ихтиола отвешивают в тарированную фарфоровую чашечку, потом добавляют по частям раствор глицерина в воде и растирают до полного растворения, оставив в подставке часть водно-глицеринового раствора. Полученный раствор ихтиола при необходимости процеживают через рыхлый комочек ваты во флакон для отпуска объемом 150 мл. Фарфоровую чашку ополаскивают остатком водно-глицеринового раствора и им же промывают ватный тампон. Флакон укупоривают и оформляют к отпуску. Для приготовления глицерино-

вых растворов ихтиола флакон помещают в горячую воду для облегчения растворения ихтиола.

Rp.: Solutionis Ichtyoli 10% 100 ml

Kalii iodidi 2,0

Misce. Da. Signa. По 2 столовые ложки на микроклизму.

В данном случае необходимо избрать оптимальный вариант технологии, чтобы избежать коагулирующего действия электролита – калия йодида. С этой целью его целесообразно добавить к ихтиолу в виде водного раствора. Взвешивают в тарированную чашку 10,0г ихтиола и частями при помешивании добавляют 80 мл воды. Раствор процеживают во флакон для отпуска, в который отмеривают 10 мл 20 % раствора калия йодида и взбалтывают до однородности.

Растворы полукolloидов – это такие системы, которые при определенных условиях являются истинными растворами, а при смене концентрации дисперсной фазы становятся золями в коллоидном состоянии. В этом случае вещество (дисперсная фаза) одновременно состоит из молекул, ионов и различных агрегатов в виде мицелл различной дисперсности. Мицеллы образуются в результате ассоциации молекул растворенного вещества. При этом повышается концентрация растворенного вещества, что способствует увеличению коллоидной фракции. С повышением температуры наоборот более трудным становится мицеллообразование, поскольку ослабляются межмолекулярные связи и усиливается молекулярно-кинетическое движение. В медицинской практике применяют растворы танидов, мыл, некоторых органических оснований (этакридина лактат).

Полукolloиды легко адсорбируются на неполярных поверхностях и гидролизуют их. Особенно проявляется способность к ассоциации молекул в растворах танидов и других дубильных веществ, которая увеличивается с повышением концентрации.

Водные растворы танидов, являются производными фенола, мицеллы образуются не только вследствие слипания молекул по гидрофобным участкам, но и вследствие образования водородных связей.

Rp.: Tannini 3,0

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Для смачивания кожи при ожогах.

Раствор для наружного применения, в состав которого входит танин, относящийся к полукolloидам (концентрация его 3%). В подставку отмеривают 98,2 мл теплой очищенной воды и в ней растворяют 3,0г танина ($K_{УО} = 0,61$). Раствор процеживают через ватный тампон во флакон и оформляют к отпуску.

Водные растворы мыл. Мыла, которые являются солями жирных кислот, могут существовать в водных растворах в виде неионизированных молекул, ионов, продуктов гидролиза мыла, агрегатов (мицелл) и молекул жирной кислоты. В достаточно концентрированных растворах мицеллы имеют сферическую форму. Они состоят из молекул, которые соединены своими углеводородными группами и обращены наружу (в воду) ионогенными, сильнополярными группами. При более высоких концентрациях мыла в растворах образу-

ются мицеллы другого состава (пластинчатые мицеллы). В спирте мыла образуют молекулярные растворы, так как спирт является растворителем как для полярной, так и для неполярной молекулы мыла.

В рецептуре аптек могут встречаться жидкие лекарственные формы, представляющие сочетания растворов ВМС, коллоидных и полукolloидных растворов.

ГЛАВА 7. СУСПЕНЗИИ (SUSPENSIONES). ХАРАКТЕРИСТИКА СУСПЕНЗИЙ.

Суспензии – жидкая лекарственная форма, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько мелкоизмельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде.

Суспензии (взвеси) представляют собой микрогетерогенные дисперсные системы, состоящие из твердой дисперсной фазы и жидкой дисперсионной среды.

В зависимости от величины частиц суспензии различают:

- грубые, которые называют взбалтываемыми микстурами (Mixturae agitandae), имеют размер частиц дисперсной фазы более 1 мкм, при стоянии быстро оседают, поэтому их не процеживают (в случае необходимости процеживают только растворитель);
- тонкие, которые называют мутными, или опалесцирующими, микстурами (Mixturae turbidae), размер частиц от 0,1 до 1 мкм, отличаются от грубых суспензий тем, что в них осадок образуется более медленно.

В зависимости от способа применения суспензии различают для:

- внутреннего,
- наружного,
- парентерального применения.

Способы применения суспензий:

- если в форме суспензий прописываются лекарственные вещества для внутреннего применения, то их называют **микстурами-суспензиями**;
- в качестве наружных средств суспензии прописываются для смазываний, спринцеваний;
- суспензии применяются для инъекций внутримышечных (для внутривенного введения не используются).

В аптечной практике наиболее часто используют суспензии, в которых дисперсионной средой являются вода, водные вытяжки из лекарственного растительного сырья, глицерин, жирные масла.

Суспензии образуются в следующих случаях:

- при назначении в составе жидких лекарств твердых ингредиентов, которые не растворимы в прописанном растворителе (например, если в качестве растворителя прописана вода, а в качестве лекарственного вещества – цинка оксид, камфора, фенилсалицилат и другие вещества);

- при назначении твердых растворимых веществ в количествах, превышающих предел их растворимости;
- когда в результате происходящих химических реакций образуются новые лекарственные вещества, не растворимые в прописанном растворителе;
- когда при смешивании двух растворителей ухудшаются условия растворимости лекарственных веществ.

Значение суспензий в медицинской практике:

- в суспензиях имеется возможность вводить твердые нерастворимые вещества в жидкость, где они имеют высокую степень дисперсности, в силу чего быстрее и полнее проявляют свое лечебное действие;
- суспензии позволяют обеспечить пролонгированное действие и регулировать его продолжительность путем изменения величины частиц лекарственного вещества.

Необходимо отметить, что суспензии представляют собой труднодозированные лекарственные препараты. Ядовитые и сильнодействующие вещества из-за трудности дозировки в суспензиях, как правило, не отпускаются. Исключение составляет тот случай, когда их количество, выписанное в рецепте, не превышает высшую разовую дозу во всем объеме лекарственной формы. Вопрос об отпуске сильнодействующих веществ в суспензиях решается в каждом отдельном случае индивидуально. Суспензии не отпускаются и в тех случаях, когда в результате химического взаимодействия между лекарственными веществами образуются ядовитые осадки.

Факторы, влияющие на устойчивость гетерогенных систем. Закон Стокса.

Характерные особенности суспензий:

- не обладают способностью диффундировать,
- не обладают осмотическим давлением,
- у них не наблюдается самопроизвольное хаотическое движение частиц,
- способность к отстаиванию.

Поэтому одним из важных требований, которые предъявляются к суспензиям, является их устойчивость. Устойчивость суспензий зависит:

- От свойств содержащихся в них лекарственных веществ: являются ли эти вещества поверхностно-гидрофильными или гидрофобными.

Суспензии гидрофильных веществ более устойчивые, так как гидрофильные частички смачиваются дисперсионной средой и вокруг каждой из них образуется водная (гидратная) оболочка, которая препятствует агрегации мелких частиц в более крупные.

Гидрофобные частицы не защищены такой оболочкой, так как при соприкосновении с водой они не в состоянии образовывать стабилизирующую водную оболочку, а потому легко и самопроизвольно (под действием молекулярных сил) слипаются, образуя агрегаты-хлопья (**коагуляция**), которые быстро оседают. Если при коагуляции суспензий образуются хлопья, плохо

смачиваемые водой, то они всплывают на поверхность воды. Всплывание больших хлопьевидных агрегатов гидрофобного вещества на поверхность воды называется **флокуляцией** (от лат. floculi – хлопья). Флокуляция усиливается при взбалтывании, так как поверхность гидрофобного вещества плохо смачивается и это способствует фиксации пузырьков воздуха к твердой фазе.

- От степени дисперсности (измельчения) частиц дисперсной фазы и их электрического заряда, что препятствует укрупнению и коагулированию частиц при их движении.

Чем измельченнее вещество, тем устойчивее суспензия, тем точнее ее дозирование, эффективнее действие.

- От отношения плотностей диспергированных частиц дисперсной фазы и дисперсионной среды.

Если плотность дисперсной фазы больше плотности дисперсионной среды, то частицы быстро оседают. Если плотность дисперсной фазы меньше плотности дисперсионной среды, то частицы всплывают. Если плотность дисперсной фазы примерно равна плотности дисперсионной среды, тогда суспензия наиболее устойчива.

Различают агрегативную и седиментационную устойчивости суспензий. **Агрегативная устойчивость** – это устойчивость против сцепления частиц. При седиментации суспензий могут наблюдаться два различных случая:

- в одном случае каждая частица оседает отдельно, не соединяясь друг с другом. Оседание при этом происходит более медленно. *Такая дисперсная система называется агрегативно устойчивой.*
- случай, когда твердые частицы суспензии коагулируют под действием молекулярных сил притяжения и оседают в виде целых хлопьев. *Такие системы носят название агрегативно неустойчивых.*

Седиментационная устойчивость – это устойчивость против оседания частиц, связанных только с их размером. Во всякой суспензии твердые вещества будут седиментироваться (оседать) со скоростью, зависящей от степени дисперсности твердых частиц и некоторых других факторов.

Закон Стокса. В общем виде скорость седиментации находит отражение в формуле Стокса. При радиусе частиц дисперсной фазы меньше 0,5 мкм формула Стокса не применима, так как броуновское движение препятствует их осаждению. Для шарообразных частиц диаметром от 0,5 до 100 мкм скорость оседания частиц дисперсной фазы подчиняется формуле Стокса.

Скорость оседания прямо пропорционально зависит от радиуса частиц дисперсной фазы, разности плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды и обратно пропорциональна вязкости дисперсионной среды.

$$V = \frac{2r^2 \cdot (d_1 - d_2) \cdot g}{9 \cdot \eta},$$

где V – скорость движения (оседания), см/с; r – радиус частиц дисперсной фазы; d_1 – плотность частиц дисперсной фазы, г/см³; d_2 – плотность дисперсионной среды, г/см³; η – абсолютная вязкость дисперсионной среды, г/см•с; g – ускорение силы тяжести, см/с².

Формула Стокса применима, если частицы дисперсной фазы строго шарообразной формы, абсолютно твердые и гладкие; кроме того, формула Стокса не отражает явлений, происходящих на границе раздела фаз, зависящих от того, являются ли вещества гидрофобными или гидрофильными.

Поскольку устойчивость является величиной по своему значению обратной скорости седиментации, формулу Стокса можно преобразовать и получить:

$$U = \frac{1}{V} = \frac{9 \cdot \eta}{2r^2 \cdot (d_1 - d_2) \cdot g},$$

где U – устойчивость суспензии.

Устойчивость суспензии будет тем больше, чем:

- *меньше радиус частиц дисперсной фазы,*
- *чем ближе значения плотности фазы и среды,*
- *чем больше вязкость дисперсионной среды.*

Чтобы повысить устойчивость взвесей, прибегают к следующим приемам:

- к повышению вязкости дисперсионной среды. Это достигается путем введения поверхностно-активных веществ, вязких жидкостей (глицерина, сиропов), гидрофильных коллоидов, крахмала;
- как можно тоньше диспергировать твердые частицы дисперсной фазы. Это достигается путем тщательного измельчения вещества в ступке сначала в сухом виде, а затем в присутствии небольшого количества жидкости.

При измельчении веществ в сухом виде степень дисперсности находится в пределах до 50 мкм, а если его дополнительно измельчать в присутствии воды, то размер частиц получается в пределах 0,1–5 мкм. Необходимость прибавления жидкости объясняется тем, что снижается твердость измельчаемого вещества и, кроме того, смачивающие жидкости проникают в мелкие трещины твердых частиц, которые образуются при растирании вещества и оказывают расклинивающее давление (P_r), которое действует противоположно стягивающему действию вогнутого мениска, так называемому Лапласовскому давлению (P_l). Микротрещины расширяются, и происходит дальнейшее измельчение вещества – «эффекта Ребиндера». Чем выше энергия смачивания, тем сильнее выражен расклинивающий эффект и будет лучше происходить расщепление вещества.

Б. В. Дерягин установил, что максимальный эффект диспергирования в жидкой среде наблюдается при добавлении 0,4–0,6 мл жидкости на 1,0 г твердого вещества (40–60 %). В соответствии с этим, в технологии лекарств существует ***правило Дерягина: для более тонкого измельчения твердого порошкообразного вещества жидкость берут в половинном количестве от его массы.***

Гидрофильные вещества легче разрушаются в присутствии воды, чем в

присутствии неполярных жидкостей. Для облегчения диспергирования гидрофобных веществ выгоднее использовать спирт или эфир.

Стабилизация суспензий. Агрегативную устойчивость суспензии приобретают тогда, когда их частицы покрыты сольватными оболочками, состоящими из молекул дисперсионной среды. Такие оболочки препятствуют укрупнению частиц, являясь для разбавленных суспензий фактором стабилизации. С целью повышения стойкости взвесей гидрофобных веществ, которые на своей поверхности не образуют защитных гидратных слоев, их следует лиофилизировать, то есть добавлять гидрофильный коллоид (стабилизатор), тем самым сообщая им свойства смачиваемости.

В качестве стабилизаторов применяют природные или синтетические высокомолекулярные вещества: камеди, белки, желатозу, растительные слизи, природные полисахаридные комплексы, метилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, полиглюкин, твины, спены, бентониты и другие. Все указанные поверхностно-активные вещества, уменьшают запас поверхностной энергии в системе, способствуют образованию гидратных слоев на поверхности частиц суспензии, а также в охвате этих частиц длинными цепочкообразными макромолекулами.

Соотношение между твердой фазой суспензии и защитными ВМС зависит от степени гидрофобности препарата и гидрофилизирующих свойств защитного вещества и устанавливается экспериментальным путем. По результатам проведенных опытов делают вывод о целесообразной концентрации ПАВ, обеспечивающей гидрофилизацию лекарственного препарата. Это количество должно быть оптимальным. При превышении предела происходит процесс застудневания. При недостаточной добавке ВМС может возникнуть обратное явление – астабилизация, так как частиц ВМС не хватит на то, чтобы покрыть и защитить всю поверхность взвешенных частиц.

Частички суспензий могут быть стабилизированы и добавлением электролитов, которые создают в пограничном слое дзета-потенциал определенного знака и величины. Возникновение дзета-потенциала в суспензиях объясняется так же, как и зарядение ядра мицеллы в гидрофобном золе: адсорбция ионов из раствора и диссоциация или гидролиз поверхностного слоя твердой фазы. Электролиты стабилизируют суспензии только в определенных концентрациях. Если превышает концентрация электролита, то стабилизирующее действие электролита переходит в коагулирующее.

Способы приготовления суспензий.

Суспензии лекарственных веществ готовят двумя методами: дисперсионным и конденсационным.

Дисперсионный метод основан на получения определенной степени дисперсности путем измельчения порошкообразного лекарственного вещества. В основе конденсационного способа – соединение молекул в более крупные частицы – агрегаты, характерные для суспензий. При приготовлении суспензий дисперсионным методом получают более крупные частицы (грубые суспензии), а при приготовлении суспензий конденсационным методом – более мелкие частицы (тонкие суспензии).

Суспензии с концентрацией лекарственных веществ 3% и более готовят по массе.

Приготовление суспензий дисперсионным методом. В зависимости от входящих в состав суспензии веществ (гидрофильные или гидрофобные), способ диспергирования будет различным.

К гидрофильным веществам относятся магнезия оксид, цинка оксид, крахмал, белая глина, висмута нитрат основной и другие, а к гидрофобным – камфора, ментол, тимол, сера, фенилсалицилат и другие аналогичные вещества.

Приготовление суспензий с гидрофильными веществами начинают с растирания в ступке гидрофильных твердых лекарственных веществ сначала в сухом виде, а затем (по правилу Дерягина) с половинным количеством жидкости (от массы сухого вещества), затем полученную смесь в виде кашицы (*пульпы*) разбавляют водой и сливают во флакон для отпуска.

Rp.: Zinci oxydi 10,0

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Для примочек

Суспензия для наружного применения, в состав которой входит гидрофильное вещество – цинка оксид. 10,0 цинка оксида растирают в ступке сначала в сухом виде, а затем добавляют 4–6 мл воды и тщательно растирают, чтобы обеспечить максимальное диспергирование. Затем по частям прибавляют остальное количество воды и переносят во флакон для отпуска, стараясь путем смывания со стенок ступки количественно перенести диспергированный цинка оксид. Оформляют этикетками «Наружное» и «Перед употреблением взбалтывать».

Прием взмучивания. Для получения более тонких и устойчивых суспензий применяют прием взмучивания, который является разновидностью метода диспергирования. Он используется для приготовления суспензий из гидрофильных веществ, отличающихся большой плотностью.

Rp.: Bismuthi subnitrat 2,0

Aquae Menthae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В этом случае 2,0 висмута нитрата основного тщательно растирают в ступке, затем добавляют 1 мл мятной воды (по правилу Дерягина), растирают, добавляют 5- или 10-кратное количество мятной воды (около 10 мл), перемешивают и оставляют в покое на 2–3 минуты, чтобы более крупные частицы осели, а тонкую смесь сливают во флакон для отпуска. Остаток снова растирают, добавляют 5–10-кратное количество воды, перемешивают, оставляют в покое, а затем сливают во флакон для отпуска. Эту операцию повторяют до тех пор, пока все вещество не будет переведено в тонкодиспергированное состояние. После взмучивания с водой заметная седиментация наблюдается через 2–3 часа. Исходная дисперсность микстуры легко восстанавливается при взбалтывании перед употреблением. В данной микстуре один из стабилизирующих факторов – поверхностный потенциал – возникает в результате электролитической диссоциации поверхностного слоя взвешенных частиц висмута нитрата основного.

Устойчивость микстур-суспензий с гидрофильными веществами значительно повышается, если в пропись будут введены вещества, увеличивающие вязкость дисперсионной среды (не являющиеся поверхностно-активными веществами). В качестве таких вязких жидкостей целесообразно вводить в микстуры сахарный и другие сиропы. Технология в данном случае следующая - твердое вещество тщательно растирают в сухом виде, а затем с небольшим количеством сиропа (половинное количество по отношению к веществу), добавляют остальное количество сиропа и разбавляют водой. Сиропы повышают вязкость микстуры, вследствие чего скорость оседания взвешенных частиц лекарственного вещества уменьшается, и оно более точно дозируется.

При приготовлении суспензий из гидрофильных набухающих веществ их сначала растирают в сухом виде (если прописаны другие порошки в рецепте, то смешивают с этими веществами), а затем смешивают с водой, не растирая с половинным количеством воды.

Приготовление суспензий с гидрофобными веществами удастся получить только при смешивании гидрофобных веществ с гидрофильным коллоидом для образования на поверхности твердых частиц адсорбционных оболочек, придающих суспензии необходимую устойчивость. Для веществ с нерезко выраженными гидрофобными свойствами (терпингидрат, фенилсалицилат, сульфаниламидные препараты и другие) в качестве стабилизаторов используют абрикосовую камедь, желатозу, 5 % раствор метилцеллюлозы или твин-80. Для веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами (ментол, камфора и другие) количество стабилизаторов увеличивается в 2 раза.

Гидрофилизующие свойства указанных защитных веществ проявляются в присутствии воды. Для образования первичной пульпы требуется количество воды, равное полусумме препарата и защитного вещества.

Rp.: Therpini hydrati 2,0

Natrii hydrocarbonatis 1,0

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Микстура-суспензия с терпингидратом – веществом с нерезко выраженными гидрофобными свойствами. Поэтому суспензии с терпингидратом отличаются склонностью к флоккуляции. Это приводит к быстрому осаждению.

В подставку отмеривают бюреткой 80 мл воды очищенной и 20 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната. В ступке растирают 2,0 терпингидрата с 10 каплями спирта (труднопорошкующее вещество), затем добавляют 1,0 желатозы и 1,5 мл раствора натрия гидрокарбоната. Все тщательно растирают до получения пульпы (однородной смеси). Затем добавляют (небольшими порциями) раствор натрия гидрокарбоната, сливая полученную суспензию во флакон для отпуска.

Rp.: Mentholi 0,5

Natrii hydrocarbonatis

Natrii tetraboratis ana 1,5

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Полоскание

Суспензия для наружного применения с гидрофобным пахучим и летучим веществом ментолом, с резко выраженными гидрофобными свойствами. В подставку отмеривают 100 мл воды и растворяют натрия гидрокарбонат и натрия тетраборат (или берут 30 мл натрия гидрокарбоната в виде 5 % раствора). В ступку помещают 0,5 ментола, растирают с 5 каплями спирта (как труднопорошкующее вещество), добавляют 1,0 5% раствора метилцеллюлозы и растирают до получения однородной кашицы. Затем добавляют ≈15 капель водного раствора солей (по правилу Дерягина), растирают и небольшими порциями прибавляют раствор солей. После перемешивания смывают содержимое ступки во флакон для отпуска.

При приготовлении суспензий с гидрофобными веществами – серой, требуется особый подход, так как она относится к числу особых веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами. Сера адсорбируется на поверхности воздушных пузырьков и ее частицы всплывают на поверхность в виде пенистого слоя. В качестве стабилизатора суспензий серы для наружного применения используют калийное или зеленое мыло из расчета на 1,0 г серы 0,1–0,2 г мыла. Мыло не применяют, если в суспензию входят соли тяжелых или щелочноземельных металлов, так как при этом образуются нерастворимые осадки. Также нужно учитывать, что медицинское мыло несовместимо с кислотами.

Rp.: Sulfuris praecipitati 2,0

Glycerini 5,0

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Втирать в кожу головы

Серу растирают с частью глицерина 0,8–1,2 г. Глицерин обладает высокими гидрофильными свойствами, смачивает поверхность частиц серы и способствует их измельчению. К полученной пульпе добавляют остальной глицерин и очищенную воду, смывая смесь во флакон для отпуска. В последнюю очередь добавляют 0,2 калийного мыла и тщательно взбалтывают флакон.

Rp.: Streptocidi 3,0

Camphorae 3,5

Sulfuris praecipitati

Acidi salicylici ana 2,0

Glycerini 3,0

Sp. aethylici

Sol. acidi borici 3% ana 50 ml

Misce. Da. Signa. Для протирания кожи

Во флакон для отпуска отвешивают 2,0 кислоты салициловой, 1,5 кислоты борной, 3,5 камфоры, добавляют 50 мл этилового спирта 90%. Флакон укупоривают и взбалтывают до растворения порошков. В подставку отмеривают 50 мл воды очищенной. В ступке измельчают 3,0 стрептоцида с 15 каплями спирта 95% (труднопорошкующее вещество), добавляют 2,0 серы, 3,0 глицерина и растирают до однородной кашицы. Добавляют 50 мл (частями) воды очищенной, смывая суспензию во флакон для отпуска.

Приготовление суспензий конденсационным методом. В аптечной практике широкое применение при приготовлении суспензий находит конденсационный метод. При этом различают следующие случаи образования суспензий:

- за счет химического взаимодействия;
- за счет замены растворителя.

Конденсационный метод получения суспензий основан на получении высокодисперсных частиц веществ дисперсной фазы, которые находятся в молекулярном или ионном состоянии. Процесс образования этих соединений зависит от целого ряда условий: от температуры; от концентрации растворенных веществ; от порядка смешивания.

В аптечных условиях такие микстуры-суспензии получают чаще всего в результате реакции обменного разложения, реже – за счет реакции гидролиза, окислительно-восстановительных и других реакций. Для получения тонких дисперсий необходимо, чтобы исходные вещества были в состоянии разбавленных растворов или коллоиднодисперсных систем.

Rp.: Calcii chloridi 10,0

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Нерастворимое вещество образуется при смешивании растворов кальция хлорида и натрия гидрокарбоната. В результате обменного разложения образуется свежееосажденный кальций карбонат:



Чтобы получить кальций карбонат в тонкодиспергированном состоянии, необходимо приготовить сначала растворы кальция хлорида и натрия гидрокарбоната, а затем их слить. В результате получается тонкий осадок кальция карбоната. Можно воспользоваться концентрированными растворами: 50% кальция хлорида и 5% натрия гидрокарбоната. Тогда во флакон для отпуска отмеривают 100 мл воды очищенной, добавляют 20 мл 50% раствора кальция хлорида и 80 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната.

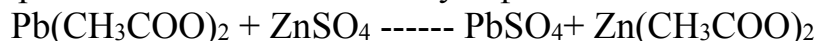
Rp.: Plumbi acetates

Zinci sulfatis ana 1,5

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Для уретральных впрыскиваний

В данном случае в результате реакции обменного разложения происходит образование осадка свинца сульфата:



В этом примере использовать раздельное растворение веществ нельзя, так как выпадут кристаллы свинца сульфата с острыми краями. При спринцевании такие кристаллы могут ранить слизистые оболочки и вызвать острый воспалительный процесс. Поэтому суспензия готовится таким образом: в ступке растирают твердые ингредиенты сначала в сухом виде, а затем добавляют воду в половинном количестве от массы сухих веществ до получения пульпы, добавляют остальное количество воды и сливают во флакон для отпуска.

По методу замены растворителя получают более тонкие суспензии, чем при механическом диспергировании. Чаще всего опалесцирующие и мутные микстуры образуются при добавлении к водным растворам настоек, жидких экстрактов, нашатырно-анисовых капель. В мутных микстурах осадки, как

правило, образуются достаточно тонкими и хорошо растворяются в жидкой среде при взбалтывании.

Оценка качества, хранение и совершенствование суспензий.

Оценку качества суспензий проводят по следующим показателям:

- однородность частиц дисперсной фазы определяют при микроскопировании, при этом не должно быть неоднородных крупных частиц (размер частиц должен соответствовать указанному в частных статьях),
- время отстаивания, по величине отстоявшегося слоя при хранении судят об устойчивости суспензий: *чем меньше высота отстоявшегося слоя, тем устойчивость больше,*
- ресуспендируемость, при нарушении устойчивости суспензий они должны *восстанавливать равномерное распределение частиц по всему объему после 24 часов хранения при взбалтывании в течение 15-20 секунд, после трех суток хранения – в течение 40–60 секунд,*
- сухой остаток определяют с целью проверки точности дозирования суспензий, для этого отмеривают необходимое количество суспензии, высушивают и устанавливают массу сухого остатка (*отклонение в содержании действующих веществ в 1 г (мл) суспензии не должно превышать $\pm 10\%$*).

Все суспензии отпускают во флаконах из бесцветного стекла, чтобы можно было видеть результаты взбалтывания, с дополнительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». Хранят микстуры-суспензии в прохладном месте.

В настоящее время перспективным является приготовление «сухих суспензий» (в виде порошков или гранул), которые представляют смесь лекарственных веществ со стабилизатором, иногда с добавлением консерванта. Приготавливают их в заводских условиях. Сухие суспензии удобны для транспортировки, могут храниться длительное время.

К основным направлениям совершенствования суспензий относятся:

- поиск новых стабилизаторов,
- поиск новых консервантов;
- внедрение инструментальных методов оценки качества;
- разработка средств малой механизации.

Вопросы по теме.

1. Дайте определение суспензий как лекарственной формы, дисперсной системы. Классификация суспензий.
2. Какими видами устойчивости характеризуются суспензии как дисперсные системы?
3. Какие факторы влияют на устойчивость суспензий? Закон Стокса.
4. Какие технологические приемы помогают повысить устойчивость суспензий? Эффект Ребиндера.
5. Какие существуют способы стабилизации суспензий?

6. Какие существуют способы приготовления суспензий?
7. Приготовление суспензий дисперсионным методом.
8. Приготовление суспензий конденсационным методом.
9. Каковы особенности изготовления суспензий серы, суспензий ментола и камфоры?
10. Каковы основные показатели оценки качества суспензий?
11. Каковы условия и сроки хранения суспензий?
12. Основным направлениям совершенствования суспензий.

Рецептура по теме.

1. Возьми: Цинка оксида

Талька по 5,0

Глицерина 10,0

Воды очищенной 100 мл

Смешай. Дай. Обозначь: протирать кожу лица.

2. Возьми: Ментола 0,2

Натрия гидрокарбоната

Натрия хлорида по 0,5

Воды очищенной 200 мл

Смешай. Дай. Обозначь: полоскание.

3. Возьми: Серы осажженной 1,5

Глицерина 2,0

Спирта камфорного 3 мл

Воды очищенной 60 мл

Смешай. Дай. Обозначь: протирать кожу лица.

4. Возьми: Димедрола 1,5

Ментола 2,0

Талька

Цинка оксида по 20,0

Глицерина 15,0

Воды очищенной 100 мл

Смешай. Дай. Обозначь: для кожи лица.

5. Возьми: Экстракта красавки 0,2

Фенилсалицилата 2,0

Воды очищенной 180 мл

Смешай. Дай. Обозначь: по 1 дес. ложке 3 раза в день.

6. Возьми: Левомецетина 2,5

Кислоты борной 2,0

Серы осажженной 5,0

Спирта этилового 70 % – 50 мл

Смешай. Дай. Обозначь: для смазывания пальцев рук.

7. Возьми: Крахмала

9. Возьми: Сульфадимезина 2,0

Натрия бензоата 0,5

Воды очищенной 100 мл

Сиропа сахарного 10 мл

Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

10. Возьми: Раствора натрия гидрокарбоната 1 % – 100 мл

Магния оксида 2,0

Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке.

11. Возьми: Кислоты салициловой 1,0

Серы очищенной 4,0

Экстракта нефти нафталанской спиртового 50 мл

Раствора кислоты борной 2 % – 50 мл

Смешай. Дай. Обозначь: для протираний кожи лица.

12. Возьми: Камфоры 2,0

Воды очищенной 200 мл

Настойки пустырника 15 мл

Настойки ландыша 5 мл

Смешай. Дай. Обозначь: по 1 дес. ложке 3 раза в день.

13. Возьми: Раствора Кофеина-бензоата натрия 0,5%–100 мл

Висмута нитрата основного 2,0

Сиропа сахарного 10 мл

Смешай.

Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

14. Возьми: Камфоры

Ментола по 1,5

Воды очищенной 180 мл

Настойки красавки 5 мл

Смешай, дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

*Цинка оксида
Талька по 5,0
Глицерина 10,0
Раствора жидкости Бурова 2 % -150 мл
Смешай. Дай. Обозначь: для примочек.*

*15. Возьми: Цинка сульфата
Свинца ацетата по 0,25
Воды очищенной 180 мл
Смешай. Дай. обозначь: для спринцевания
уретры*

*8. Возьми: Камфоры 2,0
Раствора натрия бромиды 2 %-200 мл
Настойки пустырника 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь:
по 1 стол. ложке 3 раза в день.*

ГЛАВА 8. ЭМУЛЬСИИ (EMULSA). ХАРАКТЕРИСТИКА ЭМУЛЬСИЙ.

Эмульсии – однородная по внешнему виду лекарственная форма, состоящая из взаимно нерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенная для внутреннего, наружного или парентерального применения.

Для приготовления эмульсий используют персиковое, оливковое, подсолнечное, касторовое, вазелиновое и эфирные масла, а также рыбий жир, бальзамы и другие, несмешивающиеся с водой жидкости. Эмульсии должны быть стабилизированы эмульгаторами. Размер частиц (капелек) дисперсной фазы в эмульсиях колеблется в пределах от 1 до 50 мкм. Но могут быть приготовлены и более высокодисперсные системы.

имеют свои положительные
и отрицательные качества.

Положительные качества эмульсий как лекарственной формы:

- возможность назначать в одном лекарстве несмешивающиеся жидкости, что очень важно для точности их дозировки;
- с раздроблением масла увеличивается его свободная поверхность, что способствует более быстрому действию лекарственных веществ, растворенных в нем, а также ускоряется процесс гидролиза жиров ферментами желудочно-кишечного тракта, что ведет к более быстрому терапевтическому эффекту;
- в эмульсиях имеется возможность смягчить раздражающее действие на слизистую оболочку желудка некоторых лекарственных веществ;
- имеется возможность маскировки неприятного вкуса и запаха жирных и эфирных масел, смол, бальзамов и некоторых лекарственных средств, облегчается прием вязких масел, которые плохо дозируются;
- эмульсии являются ценными лекарствами в детской фармакотерапии.

К отрицательным качествам относятся:

- малая стойкость, так как они быстро разрушаются под влиянием различных факторов;
- эмульсии являются благоприятной средой для развития микроорганизмов;

- относительная длительность приготовления (при этом требуются соответствующие технологические приемы, практический опыт);
- необходимость применения эмульгаторов, чтобы удержать фазу в диспергированном состоянии.

Эмульсии представляют собой неустойчивую гетерогенную дисперсную систему, которая легко разрушается под влиянием различных факторов, поэтому их готовят только на непродолжительный срок.

Типы эмульсий. Две несмешивающиеся жидкости могут образовывать два типа эмульсий в зависимости от того, какая из жидкостей будет превращена в дисперсную фазу и дисперсионную среду:

- эмульсии типа масло-вода (М/В),
- эмульсии типа вода-масло (В/М).

В эмульсиях М/В дисперсионной средой является вода, а дисперсной фазой – масла жирные или эфирные, бальзамы и другие гидрофобные жидкости. В эмульсиях В/М дисперсионной средой является масло, а дисперсной фазой – вода.

Для внутреннего или парентерального применения используются эмульсии типа М/В, для наружного – эмульсии как М/В, так и В/М. Эмульсии типа М/В также называются прямыми, или первого рода (водосмываемые), а типа В/М – обратными, или второго рода (несмываемые водой). Эти типы эмульсий существенно отличаются по своим свойствам и условиям образования. Кроме того, различают еще и множественные эмульсии, в которых в капле дисперсной фазы диспергирована жидкость, являющаяся дисперсионной средой. Они могут быть типа В/М/В или М/В/М.

Способы определения типа эмульсий:

- *метод разбавления* основан на том, что эмульсии типа М/В сохраняют свою устойчивость при разбавлении водой и теряют свою устойчивость при разбавлении маслом. Эмульсии обратного типа В/М сохраняют свою устойчивость при добавлении масла и становятся неомогенными при добавлении воды.

Каплю испытываемой эмульсии помещают на предметное стекло и рядом помещают каплю воды – слияние капель будет в том случае, если эмульсия типа М/В. В другом опыте рядом с каплей эмульсии наносят каплю масла. Капли сольются, если испытываемая эмульсия будет типа В/М.

- *метод окраски* основан на окрашивании дисперсионной среды растворимым красителем, который избирательно растворяется либо в воде, либо в масле.

На каплю испытываемой эмульсии наносят крупинку краски, растворимой в воде (метиленовый синий), и наблюдают под микроскопом. Если эмульсия типа М/В, тогда дисперсионная среда окрасится в голубой цвет и будут видны неокрашенные капли масла – «глазки». А если эмульсия типа В/М, тогда крупинки метиленового синего останутся лежать на поверхности капли, так как окраска не может проникнуть в капельки воды потому, что в масле она не рас-

творима. Если применять краску, растворимую в масле (судан III), тогда масляная фаза будет окрашена, а капельки воды неокрашены.

- метод кондуктометрический основан на том, что эмульсия типа М/В имеет высокую электропроводимость, а эмульсия типа В/М обладает незначительной электропроводимостью.
- метод парафинированной пластинки заключается в том, что если нанести каплю испытываемой эмульсии на стеклянную пластинку, покрытую слоем парафина, капля будет растекаться, если дисперсионной средой будет масло (эмульсия типа В/М), и не растекаться, если таковой является вода (эмульсия типа М/В).

Теоретические основы образования эмульсий.

Эмульсии – термодинамически неустойчивые системы, поэтому приготовление агрегативно устойчивых эмульсий сводится, к подбору наиболее эффективного эмульгатора для данного сочетания компонентов.

Эмульгаторы – это дифильные поверхностно-активные вещества, ориентированно распределяющиеся на границе раздела двух жидкостей, их условно классифицируют по структуре и свойствам молекул, механизму действия, медицинскому назначению.

Эмульгаторы всегда должны являться достаточно высокими представителями гомологических рядов и иметь в составе молекул гидрофильные и гидрофобные части. Полярная часть должна обладать сильным сродством к воде, чтобы обуславливать достаточную растворимость вещества и сильную гидратацию, а углеводородная часть должна быть достаточно развита, чтобы обеспечивать образование мицелл сцеплением углеводородных групп, а при больших концентрациях раствора и в адсорбционном слое приводить к развитию гелеобразных структур.

Этим требованиям удовлетворяют жировые мыла, а также в различной степени другие мылообразные эмульгаторы – щелочные соли соответствующих органических кислот, кроме того мылообразные вещества являются обычно эффективными смачивателями, пенообразователями, эмульгаторами и пептизаторами и имеют большое значение в фармации для технологии лекарств.

При выборе эмульгаторов для стабилизации эмульсий необходимо учитывать механизм их стабилизации, токсичность, величину рН, химическую совместимость с лекарственными веществами. Эмульгатор добавляют в количестве от 0,1 до 25%. О поверхностно-активных свойствах эмульгаторов можно судить по величине гидрофильно-липофильного баланса.

Гидрофильно-липофильного баланс (ГЛБ) – это соотношение гидрофильных и гидрофобных групп в молекуле, значение которого выражается определенным числом. Поверхностно-активные вещества с ГЛБ 1,5–3 – пеногасители, 3–6 – эмульгаторы типа В/М, 7–9 – смачиватели, 8–18 – эмульгаторы типа М/В, 13–15 – пенообразователи, 15–18 – солубилизаторы.

По величине ГЛБ эмульгаторов можно характеризовать тип образующейся эмульсии.

Механизм стабилизирующего действия эмульгаторов заключается в том,

что они, адсорбируясь на границе фаз, понижают поверхностное натяжение и накапливаются на поверхности раздела, обволакивая капельки диспергируемого вещества, образуют адсорбционную пленку, которая обладает механической прочностью, препятствует образованию крупных частиц, слиянию капелек в сплошной слой (коалесценции) и сообщает эмульсии устойчивость (она как бы бронирует капли дисперсной фазы). Экспериментально доказано, что образовавшаяся пленка – основной фактор стабилизации эмульсий. Защитные пленки могут состоять из одного или нескольких молекулярных слоев эмульгатора (моно- или полимолекулярные пленки).

При приготовлении эмульсии в процессе смешивания компонентов эмульгатор концентрируется на поверхности раздела двух несмешивающихся жидкостей. В процессе дальнейшего технологического процесса происходит образование соответствующего типа эмульсии, который зависит от типа эмульгатора, определяющего значения величин поверхностных натяжений по обе стороны образовавшейся оболочки, создаваемых соответствующим количеством (площадями) гидрофильной и гидрофобной частями данного поверхностно-активного вещества.

Межфазный слой состоит из одного ряда молекул, обращенных своей полярной частью к воде, а неполярной – к маслу. Полярные группы и углеводородные радикалы сольватируются одновременно водной и масляной фазами, и такой адсорбционно-сольватный слой обладает механической прочностью.

Тип образующейся эмульсии зависит от растворимости эмульгатора в той или иной фазе. Дисперсионной средой становится та фаза, в которой эмульгатор преимущественно растворяется.

Для получения устойчивых эмульсий типа М/В необходимо применять гидрофильные эмульгаторы (с ГЛБ 8–18) – камеди, белки, щелочные мыла, слизи, пектины, сапонины, некоторые растительные экстракты, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, кислот, спенов (твин-80, препарат ОС-20).

Для получения устойчивых эмульсий типа В/М необходимо применять олеофильные эмульгаторы (с ГЛБ 3–6) – ланолин, производные холестерина, фитостерин, природные соли, цетиловый и мирициловый спирты, магниевое и алюминиевое мыла, окисленные растительные масла, пентол, эмульгатор Т-2, моноглицериды дистиллированные (МГД), многие синтетические вещества (эти эмульгаторы находят применение в аптечной практике только при приготовлении лекарств для наружного применения).

Наиболее устойчивые эмульсии образуются эмульгаторами, которые обладают способностью образовывать студенистые или вязкие пленки.

Синергизм и антагонизм эмульгаторов. Обращение фаз. При получении эмульсий иногда применяются комбинированные эмульгаторы, при этом удается достигнуть повышения степени дисперсности и стойкости эмульсий, то есть наблюдается синергизм эмульгаторов (одно вещество усиливает действие другого). Однако, следует учитывать, что в зависимости от свойств эмульгатора эмульсии могут разрушаться, тогда эмульгаторы действуют как антагонисты.

Если к эмульсии типа М/В добавить эмульгатор противоположного типа, то один тип эмульсии может перейти в другой, то есть эмульсия типа М/В может превратиться в эмульсию типа В/М. То же может произойти и при значительном избытке эмульгированной фазы. Такое явление называют обращением фаз эмульсий. При этом вначале образуются оба типа эмульсий, но затем остается или преобладает одна наиболее устойчивая система. Для повышения устойчивости (стабильности) эмульсий иногда совмещают эмульгаторы противоположного типа. Например, в эмульсию типа М/В, стабилизированную олеатом натрия, прибавляют до 1% хлорида кальция или алюминия. При этом в результате реакции обмена часть ионов натрия в олеате натрия замещается на ионы кальция или алюминия с образованием эмульгатора противоположного типа и поэтому наряду с эмульсией прямого типа М/В образуется эмульсия противоположного типа В/М, то есть в эмульсии типа М/В частицы масла будут представлять не чистое масло, а эмульсию типа В/М, которая равномерно распределена в водной фазе. Из-за малого количества эмульгатора противоположного типа обращения фаз здесь не наблюдается, однако значительно повышается стабильность таких эмульсий и их устойчивость к высыханию.

Факторы, влияющие на стабильность эмульсий. Эмульсии должны обладать физической, химической и микробиологической стабильностью.

Для физической стабильности эмульсии весьма важно, чтобы вводилось достаточное количество эмульгатора. Определенное количество эмульгатора может насытить лишь определенную поверхность, это означает, что при недостаточном количестве эмульгатора будет невелика и степень дисперсности. Шарики масла в этом случае получаются настолько крупными, что пленка не в состоянии выдержать тяжести шарика и прорывается. Поэтому необходимо, чтобы для каждого эмульгатора и масла были известны оптимальные соотношения, которые обеспечили бы необходимую степень дисперсности и стабильность эмульсии.

Устойчивость эмульсии зависит не только от свойств применяемого эмульгатора, но и от степени дисперсности фазы. Чем ближе плотность дисперсной фазы к плотности дисперсионной среды, тем меньше межфазное поверхностное натяжение, тем выше вязкость дисперсионной среды, тем устойчивее эмульсия.

Более устойчивыми, эмульсии получают в результате гомогенизации, то есть при дополнительно энергичном механическом воздействии на готовую эмульсию. При гомогенизации не только повышается дисперсность эмульсии, но она становится монодисперсной, что значительно повышает ее устойчивость. Гомогенизация эмульсии производится с помощью специального прибора – гомогенизатора. Для этого грубодисперсную эмульсию пропускают под большим давлением сквозь имеющиеся в гомогенизаторе узкие каналы. В этом случае крупные капли дисперсной фазы разрушаются и получается тонкодисперсная эмульсия. При этом диаметр капель может уменьшиться в десятки раз по сравнению с начальным.

Химическая стабильность эмульсий определяется стабильностью лекарственных веществ, отсутствием химических реакций между ингредиентами

эмульсий. Химическая неустойчивость может отражаться на физической стабильности эмульсий (разрушение вследствие омыления, окисления, гидролиза, составных компонентов, их взаимодействия между собой и материалом упаковки). С целью химической стабилизации эмульсий их сохраняют в упаковке из инертных материалов в прохладном месте, защищенном от воздействия света и воздуха, вводят антиоксиданты (бутилокситолуол, бутилоксианузол, пропилгаллат).

Микробиологическая стабильность эмульсий является важным требованием, определяющим их качество. При приготовлении эмульсий (как и других лекарственных форм) необходимо соблюдать все меры по обеспечению микробной чистоты лекарственных и вспомогательных веществ.

Технология эмульсий.

Приготовление масляных эмульсий. Масляные эмульсии готовят путем растирания в ступке эмульгатора с эмульгируемой жидкостью и водой. При этом на 10,0 масла берут 5,0 желатозы и 7,5 воды. Если эмульгатор в рецепте не указан, то фармацевты по своему усмотрению, учитывая назначение эмульсии, физико-химические свойства входящих ингредиентов, подбирают соответствующий эмульгатор. Следует учитывать, что эмульгатор будет оказывать должное эмульгирующее действие только в том случае, если эмульгатор, вода и масло будут взяты в определенных количествах.

При отсутствии указания масла в эмульсии используют персиковое, оливковое или подсолнечное. При отсутствии указаний о концентрации для приготовления 100,0 г эмульсии берут 10,0 г масла.

В случае необходимости в состав эмульсии вводят консерванты (нипагин, нипазол, сорбиновая кислота и др.), разрешенные к медицинскому применению.

Приготовление масляных эмульсий состоит из двух стадий:

- получение первичной эмульсии (корпуса);
- разведение первичной эмульсии необходимым количеством воды.

Получение первичной эмульсии – наиболее ответственный момент приготовления эмульсии. Если эмульсия не получилась, и после добавления воды видны крупные капли масла, то не следует исправлять ее, а надо готовить заново. При приготовлении первичной эмульсии необходимо придерживаться определенных технологических приемов:

- В ступку всегда первым вносят эмульгатор, который тщательно растирают, а затем добавляют масло и воду.
- Пестик необходимо вращать по спирали при энергичном растирании массы все время в одном направлении. Частишки масла при движении пестика в вязкой среде в одном направлении вытягиваются в нити, которые, разрываясь, дают капельке покрываться оболочкой эмульгатора. Если движение пестика производить в разных направлениях, то вытягивание масла в нити уменьшается, а образующиеся при этом шарики сталкиваются и коалесцируют, процесс диспергирования затрудняется. Пестик следует держать так, чтобы он максимально соприка-

сался со стенками ступки. Он должен не только растирать эмульгируемую смесь, но и вбивать в нее воздух.

- При приготовлении первичных эмульсий следует также иметь в виду, что сильно холодные масла (при температуре ниже 15 °С) удастся эмульгировать с большим трудом. Твердые триглицериды при этом выпадают в осадок и не поддаются превращению в тонкую дисперсию. В таких случаях масло слегка подогревают.
- Для лучшего смешивания ингредиентов, входящих в состав первичной эмульсии, рекомендуется несколько раз собрать целлулоидной пластинкой густую массу со стенок ступки и пестика в центр ступки. После этого постепенно при помешивании добавляют оставшееся количество воды.

Для получения первичной эмульсии могут быть использованы три способа:

- континентальный (Бодримона) (Эмульгатор + масло) + вода,
- английский (Эмульгатор + вода) + масло,
- русский Эмульгатор + (вода + масло).

Континентальный (метод Бодримона). В сухую ступку помещают рассчитанное количество эмульгатора и тщательно его растирают, затем добавляют масло и равномерным движением пестика смешивают масло с эмульгатором до получения однородной массы, при этом образуется *олеозоль*. К этой смеси по каплям добавляют воду в количестве, равном половине суммы массы масла и эмульгатора (если берется желатоза или аравийская камедь), и продолжают растирание до характерного потрескивания. При этом смесь приобретает вид сметанообразной массы, а при нанесении капли воды, спущенной по стенке ступки, она оставляет белый след, что указывает на то, что первичная эмульсия готова и нет свободной масляной поверхности. Если первичная эмульсия не готова, то капля воды, нанесенная на ее поверхность, не растекается. По окончании эмульгирования целесообразно полученную первичную эмульсию оставить в покое примерно на 5–10 минут для разрушения всегда образующейся эмульсии обратного типа, а затем перемешать еще раз. По этому способу хорошо получается эмульсия только в том случае, если ступка и эмульгатор сухие, иначе, если эмульгатор влажный, то масло не сможет его смочить.

Английский способ. В ступку помещают оптимальное количество эмульгатора, который растирают, а затем смешивают с водой до получения однородной массы, при этом образуется *гидрозоль*. К этой смеси при тщательном перемешивании добавляют по каплям масло. Когда все масло будет заэмульгировано, к первичной эмульсии добавляют остальное количество воды. Этот метод по своему выполнению трудоемкий, однако, практика показала, что он дает хорошие результаты. Эмульсии в этом случае получаются хорошего качества, если даже ступка и эмульгатор будут недостаточно сухими, что очень важно, и особенно, если приходится работать с таким эмульгатором, как желатоза, которая очень гигроскопична и всегда содержит влагу.

Русский способ. В ступку помещают оптимальное количество эмульгатора. В фарфоровую чашечку отвешивают воду, а на поверхность воды отвешивают масло, смесь выливают в ступку и растирают до получения первичной эмульсии. Этот метод довольно простой и удобен тогда, когда в эмульсию не входят вещества, растворимые в масле.

Способы получения первичной эмульсии отличаются последовательностью смешивания компонентов и некоторыми технологическими приемами.

Разведение первичной эмульсии. Готовую первичную эмульсию разводят необходимым количеством воды до заданной массы. При этом воду добавляют в несколько приемов при перемешивании. При слишком быстром разбавлении водой возможно разрушение или обращение фаз эмульсии. Поэтому разбавление первичной эмульсии производят постепенно при помешивании. Готовую эмульсию процеживают в случае необходимости сквозь два слоя марли в тарированный флакон для отпуска и доводят до заданной массы водой.

Правильно приготовленная эмульсия представляет собой однородную жидкость, напоминающую молоко, с характерным запахом и вкусом в зависимости от взятого масла.

Расчет количества компонентов, проводится по следующими положениями:

- количество масла определяется прописью в рецепте;
- количество эмульгатора – его эмульгирующей способностью;
- количество воды для образования первичной эмульсии – растворимостью эмульгатора в воде.

Рецептура получения первичной эмульсии различна в зависимости от применяемого эмульгатора. Например, если в качестве эмульгатора для приготовления 100,0 г эмульсии применяется желатоза, то на 10,0 г масла берется 5,0 г желатозы, воды – половинное количество от суммы масла и эмульгатора $(10 + 5):2 = 7,5$ мл. Воды для разбавления первичной эмульсии $100 - (10 + 5 + 7,5) = 77,5$ мл.

При использовании эмульгаторов на 10,0 г масла берется:

- 2,0 г твина-80 (в 2–3 мл воды);
- 2,0 г калийного или натронного мыла (или смесь 1,0 г калийного мыла в сочетании с 1,0 г эмульгатора Т-2 в виде геля для эмульсии бензилбензоата);
- 10,0 г сухого молока (в растворе с 10 мл воды);
- 1,0 г метилцеллюлозы (в виде 5 % раствора – 20 мл);
- 0,5 г натрий-карбоксиметилцеллюлозы (в виде 5 % раствора – 10 мл, в сочетании с 0,5 г метилцеллюлозы в 5% растворе – 10 мл);
- 2,0 г полиоксил-40-стеарата (расплавляют и в теплой ступке смешивают с 10,0 г масла, добавляют 2–3 мл воды, эмульгируют и разбавляют водой до 100,0 г);
- полиоксил-40-стеарат с твином-80 (1,0 г твина-80 в теплой ступке смешивают с 1,0 г полиоксил-40-стеаратом, добавляют 10,0 г масла, растирают, прибавляют 2–3 мл воды, эмульгируют и разбавляют водой до 100,0 г);

- 5,0 г крахмала (в виде 10% клейстера – 50 мл раствора);
- лецитин (1,2 % от массы эмульсии);
- Т-2 (15 % от массы масла);
- фосфатиды (1–1,5 % от массы эмульсии).

Растворимость твинов зависит от длины полиэтиленоксидных цепей.

Например, при приготовлении масляной эмульсии с твином-20 на 10,0 г масла берется эмульгатора 5,0 г, воды 7,5 мл (половинное количество от суммы масла и эмульгатора). Эмульгатор при этом насаивают на масло, а затем прибавляют воду и растирают. Получают первичную эмульсию, которую разбавляют до 100,0 г. Аналогично готовят эмульсии с твином-40 и твином-60.

В фармацевтической практике твины широко используют (как солюбилизаторы) для получения прозрачных растворов масел. С использованием твина-20 получен водный раствор мятного масла. Твин-60 растворяет розовое и мятное масла, твин-80 – розовое и лавандовое.

Добавление лекарственных веществ к эмульсиям. В состав масляных эмульсий часто входят различные лекарственные вещества, способ введения которых может оказать существенное влияние на терапевтическое действие лекарства. Поэтому необходимо учитывать свойства этих веществ, их концентрацию и количество.

- Если лекарственные вещества растворимы в воде, то их растворяют в части воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии. Раствор этих веществ прибавляют к готовой эмульсии в последнюю очередь. Прибавлять такие вещества непосредственно к первичной эмульсии, а тем более вводить их в первичную эмульсию нельзя, так как может произойти разрушение эмульсии за счет высаливающего действия электролита или большой концентрации вещества. Использование концентрированных растворов допускается в том случае, если их объем на 1/2–1/3 меньше объема воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии.

Rp.: Emulsi olei Persicorum 100,0

Coffeini-natrii benzoatis 0,5

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Масляная эмульсия типа М/В с водорастворимым веществом - кофеин-бензоатом натрия. В фарфоровую ступку помещают 5,0 желатозы и тщательно ее растирают, затем добавляют 7,5 мл воды, смешивают, получают гидрозоль, а затем постепенно (лучше по каплям) прибавляют 10,0 персикового масла при тщательном растирании и эмульгировании. Массу несколько раз со стенок ступки и пестика собирают целлулоидной пластинкой. Проверяют готовность первичной эмульсии, и затем к ней постепенно добавляют воду, которую рассчитывают: $100 - (7,5 + 5,0 + 10,0) = 77,5$ мл. Так как в эмульсию входит кофеин-бензоат натрия, то для его растворения оставляют приблизительно 20 - 25 мл воды (или используют 5 мл 10 % концентрированного раствора), а остальной водой разбавляют первичную эмульсию. После этого прибавляют раствор кофеин-бензоата натрия.

Аналогично прибавляют хлоралгидрат, натрия бромид, спиртовые растворы, сиропы, экстракты.

- Если лекарственные вещества растворимы в маслах (камфора, ментол, тимол, а также жирорастворимые витамины, гормональные и другие препараты), то их растворяют в масле до введения его в первичную эмульсию. При этом количество эмульгатора рассчитывают с учетом массы масляного раствора. Исключение из этого правила составляет кишечный антисептик фенилсалицилат, его растворять в масле не рекомендуется, так как он плохо гидролизуется в кишечнике, в результате чего масляный раствор не оказывает антисептического действия.
- Если лекарственные вещества не растворимы в воде и маслах, то их прибавляют в виде мельчайших порошков путем тщательного растирания с готовой эмульсией, если нужно, то прибавляют эмульгатор в необходимом количестве.

Rp.: Emulsi olei Ricini 200,0

Camphorae 1,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Масляная эмульсия типа М/В с растворимым в масле пахучим, летучим веществом – камфорой. В фарфоровую чашку отвешивают 20,0 касторового масла и растворяют в нем 1,0 камфоры, можно при нагревании (до 40°C) на водяной бане. В ступку помещают 4,2 твина-80, прибавляют масляный раствор камфоры, смешивают. По каплям добавляют 5 мл воды и эмульгируют до получения первичной эмульсии. Готовую первичную эмульсию разбавляют водой ($201,0 - (21,0 + 4,2 + 5,0) = 170,8$ мл), которую добавляют в несколько приемов.

Rp.: Emulsi oleosi 100,0

Phenylis salicylatis

Bismuthi subnitratiss aa – 2,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Эмульсия типа М/В, в состав которой входят фенилсалицилат, обладающий нерезко выраженными гидрофобными свойствами, и висмута нитрат основной – гидрофильное вещество, имеющее большую плотность. В небольшую фарфоровую чашку отвешивают 20,0 5% раствора метилцеллюлозы, переносят в ступку, добавляют небольшими порциями 10,0 миндального или персикового масла, тщательно смешивают до готовности первичной эмульсии, а затем по частям добавляют 70 мл воды очищенной. 2,0 фенилсалицилата растирают в ступке как труднопорошкующее вещество с 20 каплями этилового спирта. После улетучивания спирта смешивают с 2,0 5% раствора метилцеллюлозы, затем добавляют 2,0 г висмута нитрата основного и к смеси прибавляют при помешивании приблизительно 4,0 эмульсии, тщательно растирая. Полученную массу разбавляют эмульсией и переносят в склянку для отпуска.

В настоящее время предложены и другие способы приготовления эмульсий:

- встряхивание в специальных установках;
- перемешивание мешалками или турбинными установками;

- раздробление при помощи ультразвука или токов высокой частоты.

Оценка качества, хранение и совершенствование эмульсий.

Оценку качества эмульсий проводят по следующим показателям:

- однородность частиц дисперсной фазы – размер частиц, определяемых при микроскопировании, не должен превышать показателей, указанных в частных статьях;
- время расслаивания – расслаивание эмульсий определяют с помощью центрифуги, эмульсию считают устойчивой, если не наблюдают расслаивания системы в центрифуге с числом оборотов 1,5 тыс./мин;
- термостойкость – эмульсия считается устойчивой, если выдерживает температуру нагревания 50°C без расслаивания;
- вязкость в эмульсиях определяют по фармакопейным методикам с помощью специальных приборов – вискозиметров.

При хранении эмульсий может нарушаться их однородность в результате отстаивания. При отстаивании частицы дисперсной фазы не сливаются, а собираются в верхних слоях, так как диспергированные частицы масла хотя и покрыты адсорбционной оболочкой эмульгатора, но в силу того, что они легче, чем вода, всплывают на поверхность. Такую эмульсию легко восстановить путем энергичного взбалтывания. Поэтому эмульсия, которая отстаивается, отпуску подлежит, так как отстаивание – процесс обратимый.

Необходимо уметь отличать процесс отстаивания эмульсии от необратимого процесса расслаивания, который заключается в медленном и постепенном понижении степени дисперсности масляной фазы, если это эмульсия типа М/В, и водной фазы, если это эмульсия типа В/М. При расслаивании вначале шарики масла всплывают на поверхность, затем начинают слипаться (коалесценция) в сплошную массу, жидкости расслаиваются, и такую эмульсию нельзя восстановить.

Расслаивание происходит тем быстрее, чем менее прочна поверхностная защитная оболочка шариков (частиц) масла.

В связи с этим *основными направлениями совершенствования фармацевтических эмульсий* являются повышение физической устойчивости и пролонгирование действия лекарственных веществ, входящих в их состав.

С целью повышения стабильности эмульсий целесообразно использование:

- комплекса синтетических неионных поверхностно-активных веществ (эмульгаторов М/В и В/М), которые обладают выраженным стабилизирующим эффектом;
- рациональной технологии, которая включает не только определенные температурные режимы и порядок смешивания компонентов, но и использование современного оборудования (внедрение средств малой механизации - диспергаторы, гомогенизаторы и другое);
- расширение ассортимента стабилизаторов;
- внедрение инструментальных методов оценки качества.

Вопросы по теме.

1. Дать определение эмульсиям как лекарственной форме. Классификация эмульсий.
2. Какие существуют типы эмульсий, способы определения типа эмульсий?
3. Теоретические основы образования эмульсий. Какие эмульгаторы используют в технологии эмульсий?
4. Синергизм и антагонизм эмульгаторов. Обращение фаз.
5. Какие факторы влияют на стабильность эмульсий?
6. Опишите технологию приготовления эмульсий различными способами?
7. Каким образом проводится расчет количества компонентов эмульсии?
8. Правила введения лекарственных веществ в эмульсии.
9. Как вводят в масляные эмульсии фенилсалицилат и сульфаниламидные препараты? Почему?
10. Каким изменениям могут подвергнуться эмульсии в процессе хранения?
11. Оформление эмульсий к отпуску.
12. Каковы основные показатели оценки качества эмульсий?

Рецептура по теме.

1. Возьми: Вазелинового масла 50,0
Глицерина 10,0
Эмульгатора Т-2 10,0
Сахара молочного 5,0
Метилцеллюлозы 0,6
Воды очищенной 100 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке
3 раза в день.

2. Возьми: Масла подсолнечного 74,0
Раствора аммиака 25 мл
Кислоты олеиновой 1,0
Смешай. Дай. Обозначь: растирание.

3. Возьми: Масла подсолнечного 8,0
Слизи крахмальной достаточное количество,
чтобы получилась эмульсия 80,0
Дай. Обозначь: по 2 стол. ложки на ночь.

4. Возьми: Эмульсии подсолнечного масла 100,0
Натрия бромиды
Кофеина-бензоата натрия по 1,0
Экстракта красавки 0,12
Анестезина 0,6
Смешай. Дай. Обозначь: для клизм (эмульгатор: желатоза).

9. Возьми: Масла оливкового 6,0
Ментола 0,3
Воды очищенной до 60,0
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке
3 раза в день (эмульгатор: Т-2).

10. Возьми: Масла подсолнечного 10,0
Фенолфталеина
Фенилсалицилата по 2,0
Воды очищенной 200 мл
Сиропа сахарного 10 мл
Смешай, чтобы получилась эмульсия.
Дай. Обозначь: по 1 ст. ложке 3 раза в день.

11. Возьми: Эмульсии масла миндального 50,0
Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке на ночь,
(эмульгатор: сухое молоко).

12. Возьми: Эмульсии масла касторового 180,0
Фенилсалицилата 2,0
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке
3 раза в день, (эмульгатор: желатоза).

13. Возьми: Эмульсии из персикового масла 120,0

5. Возьми: Стрептоцида 5,0

Рыбьего жира 34,0

Эмульгатора Т-2 5,0

Воды очищенной до 100,0

Смешай. Дай. Обозначь: наносить на поврежденную поверхность.

6. Возьми: Эмульсии бензилбензоата 20 % – 200,0

Дай. Обозначь: смазывать кожу (эмульгатор: медицинское мыло и Т-2 поровну).

7. Возьми: Рыбьего жира 15,0

Слизи крахмальной 150,0

Натрия бромида 1,5

Экстракта красавки 0,2

Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол, ложке 3 раза в день.

8. Возьми: Масла укропного 1,5

Воды очищенной 10 мл

Твина-80 8,5

Смешай. Дай. Обозначь: концентрированный раствор для приготовления укропной воды 1:1000.

Кислота бензойная 0,2

Масла фенхельного XX кап.

Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол, ложке 3 раза в день (эмульгатор: желатоза).

14. Возьми: Резорцина 1,0

Кислоты салициловой 2,0

Масла касторового 10,0

Воды очищенной до 120,0

Смешай. Дай. Обозначь: втирать в кожу головы (эмульгатор: желатоза).

15. Возьми: Эмульсии масляной 100,0

Ментола 1,5

Смешай. Дай. Обозначь: по ложке 3 раза в день, (эмульгатор: сухое молоко)

ГЛАВА 9. НАСТОИ И ОТВАРЫ. ХАРАКТЕРИСТИКА ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ.

Водные извлечения находят широкое применение, как индивидуальная лекарственная форма, так и в составе сложных жидких лекарственных препаратов. Приготовление их регламентируется общей статьей ГФ XI.

Настои и отвары – жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья, а также водные растворы сухих или жидких экстрактов (концентратов).

Водные извлечения могут быть как для внутреннего (микстуры), так и наружного (полоскания, примочки, обмывания и др.) применения.

Процесс извлечения действующих веществ из сырья сложный и состоит из трех стадий: набухания, образования первичного сока внутри клеток и масообмена.

- *Стадия набухания.* В первые моменты соприкосновения с экстрагентом клетки сухого растительного сырья набухают. Длительность этого процесса преимущественно от гистологического строения растительного материала, от степени его измельченности, а также от природы экстрагента.

- *Стадия образования первичного сока внутри клеток.* Далее экстрагент проникает через нерастворимые оболочки в глубоко размещенные клетки и растворяет вещества, которые содержатся в них, образуя концентрированный раствор со значительным осмотическим давлением – «первичный сок».
- *Стадия массообмена.* В результате высокой концентрации «первичного сока» внутри клеток создается значительное осмотическое давление, вызывающее диффузионный обмен между содержимым клеток и окружающей их жидкостью с меньшим осмотическим давлением. Это и является основой процесса экстрагирования, что приводит к разбавлению образованного концентрированного раствора экстрагентом, который находится вне клеток. Этот процесс диффузии и осмоса происходит до того момента, пока не наступит равновесие.

Качество извлечения из лекарственного растительного сырья зависит от ряда условий:

Стандартность сырья. Состав и концентрация водных извлечений, сила и характер их действия на организм зависят от исходного сырья и, в частности, от содержания в нем действующих веществ. Количество последних в растительном материале колеблется в зависимости от условий и места произрастания растений, времени сбора, режима сушки и других факторов. Растительные материалы, должны сопровождаться аналитическим паспортом, в котором имеются данные о количестве содержащихся в данном сырье действующих веществ. Эти сведения указываются или в процентном соотношении (алкалоиды) или числом биологических единиц на 1,0 грамм сырья. **Стандартным называется сырье, отвечающее требованиям НТД.** Для получения водных вытяжек может применяться только стандартное сырье или с большим содержанием действующих веществ и повышенной биологической активностью.

В этом случае необходимо произвести перерасчет нестандартного сырья по формуле:

$$X = \frac{A + B}{B};$$

где X – количество сырья с повышенным содержанием действующих веществ; A – количество сырья, прописанное в рецепте, г; B – фактическое количество действующих веществ в сырье, выраженное в процентах или числом ЕД в 1,0 г сырья; B – стандартное содержание действующих веществ в тех же единицах.

Соотношение количества сырья и экстрагента. На качество извлечений большое влияние оказывает количественное соотношение между сырьем и извлекающей жидкостью. Чаще всего указывается количество исходного растительного сырья и объем водного извлечения.

Например:

Rp.: Infusi herbae Leonuri ex 10,0 – 200 ml

Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

По данной прописи необходимо из 10 весовых частей травы пустырника приготовить 200 объемных частей настоя.

Согласно указаниям ГФ XI, если в рецепте указывается только объем вытяжки и нет указаний о количестве лекарственного растительного сырья общего списка, то настои и отвары готовят в соотношении (1:10).

Настой из травы горицвета, корневища с корнями валерианы спорыньи, травы ландыша, корня истода, сенеги, синюхи, мыльнянки, клубней морского лука готовят из расчета (1:30).

Извлечения из лекарственного растительного сырья, содержащего сильнодействующие вещества (травы термопсиса, листьев наперстянки и др.), готовят по прописи врача, а при отсутствии указаний о количестве сырья – в соотношении (1:400).

Количество поглощаемой воды зависит от гистологического строения и степени измельчения сырья. Для получения извлечения необходимо использовать максимально возможное при данных условиях количество экстрагента. В рецепте прописано количество готового извлечения, а не воды очищенной. Часть жидкости удерживается сырьем после экстрагирования и извлечения получается меньше, чем было взято воды очищенной. Для этого следует пользоваться коэффициентом водопоглощения.

Коэффициент водопоглощения показывает количество жидкости, удерживаемое 1,0 граммом растительного сырья стандартной степени измельчения после его отжатия в перфорированном стакане инфундирки.

Для наиболее часто применяемых видов сырья коэффициент водопоглощения приведены в ГФ XI. Если коэффициент водопоглощения не указан, то рекомендуется использовать общепринятые коэффициенты: для корней – 1,5; коры, цветков и трав – 2,0; семян – 3,0.

Количество экстрагента, необходимое для приготовления настоя или отвара, определяют суммированием объема извлечения, указанного в рецепте, и дополнительного количества воды, которое рассчитывают путем умножения массы сырья на коэффициент водопоглощения.

Если при приготовлении извлечений с учетом коэффициента водопоглощения объем извлечения все равно получается несколько меньшим, то к процеженному извлечению после отжатия сырья добавляют воду через то же сырье до объема, прописанного в рецепте.

Гистологическое строение сырья. Скорость извлечения зависит от структуры клеточных оболочек, которые являются значительным препятствием для прохождения экстрагента. При приготовлении водных вытяжек выбор способа экстракции растительного материала, как правило, определяется его гистологическим строением.

Из рыхлого сырья (цветки, листья, травы) обычно готовят настои, из плотного (коры, корни, корневища) – отвары. Исключение: корни с корневищем валерианы (готовят настой), листья толокнянки, сенны, брусники (готовят отвары).

Степень измельчения растительного материала. Измельчение растительного сырья необходимо для облегчения проникновения растворителя в толщу материала, имеющего клеточную структуру разного строения и содер-

жащего неодинаковое количество гидрофильных веществ, улучшающих смачиваемость сырья. С увеличением степени измельчения растительного сырья увеличивается поверхность его соприкосновения с экстрагентом, что обеспечивает лучшее его проникновение в клетки.

В соответствии с ГФ Х было принято листья, цветки и травы измельчать до 5 мм, листья толокнянки, эвкалипта, брусники и другие кожистые листья – до 1 мм; стебли, кору и корни – до 3 мм; плоды и семена – до 0,5 мм. Размеры частиц кукурузных рылец должны быть не более 10мм.

Температура и продолжительность процесса извлечения. Температурный режим экстрагирования и продолжительность контакта растительного сырья с экстрагентом оказывает сильное влияние на качественный и количественный состав вытяжки. Повышение температуры прямо пропорционально скорости диффузионного обмена и поэтому ускоряет экстракцию.

Согласно требованиям ГФ Х и XI настои нагревают на кипящей водяной бане в течение 15, отвары – 30 минут. По истечении указанных сроков извлечения охлаждают при комнатной температуре: настои – в течение 45, отвары – 10 минут.

При приготовлении водных вытяжек из лекарственного растительного сырья объемом 1000–3000 мл время нагревания на водяной бане для настоев увеличивается до 25, для отваров – 40 минут; время охлаждения остается прежним (45 и 10 минут соответственно).

В случае указания в рецепте «Cito» (при необходимости быстро приготовить водное извлечение) настаивание производят в течение 25 минут с последующим искусственным охлаждением.

Технология приготовления водных извлечений.

Согласно правилам ГФ XI, для приготовления настоев и отваров измельченное растительное сырье помещают в предварительно прогретую фарфоровую инфундирку, заливают рассчитанным количеством холодной воды (комнатной температуры), закрывают крышкой и нагревают на кипящей водяной бане (настои в течение 15, отвары–30 минут) при периодическом помешивании. Инфундирку снимают с водяной бани, по истечении указанного выше времени, и охлаждают при комнатной температуре (настои – 45, отвары – 10 минут), после чего процеживают в мерный цилиндр (при помощи пресс-цедилки) через двойной слой марли и ватный тампон в устье воронки, отжимают остаток растительного материала и добавляют воду (через тот же растительный материал) до указанного в рецепте объема вытяжки.

Вопросы по теме.

1. Дать определение настоев и отваров как лекарственной формы.
2. Понятие о молекулярной и конвективной диффузии.
3. Закон Фика – Шукарева и факторы, влияющие на процесс экстракции
 - а) биологически активных веществ;
 - б) измельченность сырья;
 - в) стандартность сырья;
 - г) соотношение сырья и экстрагента;

- д) расчет количества экстрагента;
- е) температура и время настаивания.
- 4. Перечислить факторы, влияющие на полноту извлечения биологически активных веществ.
- 3. Какая аппаратура используется при изготовлении водных вытяжек из растительного сырья?
- 4. Указать количество растительного сырья, которое следует взять при отсутствии соответствующих указаний в рецепте.
- 5. Дать определение коэффициента водопоглощения.
- 6. Особенности технологии водных извлечений в зависимости от гистологической структуры сырья (коры, корни, листья, травы, цветки, плоды и т. д.).
- 7. Указать особенности технологии водных извлечений по прописи, содержащей в своем составе два и более растительных компонентов.
- 8. Какому внутриаптечному контролю подвергаются приготовленные настои и отвары?
- 9. Оформление к отпуску, и сроки хранения водных вытяжек.

Рецептура для самостоятельной работы.

- | | |
|---|---|
| <p>1. Возьми: Отвара коры дуба из 10,0 -200 мл
Смешай. Дай. Обозначь: для полоскания горла.</p> | <p>7. Возьми: Настоя цветков бессмертника 180 мл
Магния сульфата 10,0
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол, ложке 3 раза в день.</p> |
| <p>2. Возьми: Отвара листьев сенны 200 мл
Дай. Обозначь: по 1 стол, ложке на ночь.</p> | <p>8. Возьми: Настоя травы пустырника из 10,0-200 мл
Калия бромида 4,0
Настойки боярышника 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 дес. ложке 3 раза в день</p> |
| <p>3. Возьми: Отвара листьев толокнянки 200 мл
Гексаметилентетрамина 4,0
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол, ложке 3 раза в день</p> | <p>9. Возьми: Настоя листьев мяты из 15,0-200мл
Натрия гидрокарбоната 4,0
Смешай. Дай. Обозначь: для полосканий.</p> |
| <p>4. Возьми: Отвара корней истода 180 мл
Натрия бензоата
Натрия гидрокарбоната по 2,0
Нашатырно-анисовых капель 4 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 дес. ложке 3 раза в день.</p> | <p>10. Возьми: Кодеина фосфата 0,15
Настоя травы горичвета 180 мл
Калия бромида 4,0
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол, ложке 3 раза в день.</p> |
| <p>5. Возьми:
Отвара плодов жостера 200 мл
Дай. Обозначь: по 2 стол, ложки на ночь.</p> | <p>11. Возьми: Отвара травы зверобоя 250 мл
Дай. Обозначь: по 2 стол, ложки 3 раза в день</p> |
| <p>6. Возьми: Отвара корней солодки 150 мл
Магния сульфата 5,0
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол, ложке 3 раза в день</p> | |

9.1 Особенности экстрагирования, обусловленные химической природой действующих веществ.

Особенности технологии настоев из алкалоидосодержащего сырья. При приготовлении настоев и отваров из алкалоидосодержащего сырья (трава термопсиса, листья красавки, трава плауна баранца, корень ипекакуаны, спорынья, кора хины и др.) алкалоиды экстрагируют водой, подкисленной хлористоводородной кислотой в концентрации 0,83%. Алкалоиды содержатся в растениях в виде оснований, таннатов или солей органических кислот, труднорастворимых в воде. Указанная кислота необходима для перевода алкалоидов в легкорастворимые соли, что обеспечивает максимальный переход их в вытяжку. Согласно ГФ кислоты берут по массе столько, сколько содержится алкалоидов во взятом количестве растительного сырья в пересчете на хлористый водород. Что касается количества алкалоидов в растительном сырье, то эти сведения указаны в частных статьях на стандартное растительное сырье. Стандартность сырья по ГФ – 1,5 %. Это значит, что 1,5 алкалоидов содержится в 100,0 г сырья.

Особенности технологии настоев из сырья, содержащего сердечные гликозиды. Из сырья, содержащего сердечные гликозиды (листья наперстянки, трава горицвета, желтушника, клубни морского лука и другое), готовят настои, с соблюдением некоторых особенностей:

- рН среды должно быть нейтральное, так как в кислой и щелочной средах сердечные гликозиды расщепляются до генинов;
- соблюдение установленной степени измельчения растительного сырья;
- строгое соблюдение температурного и временного режимов настаивания на кипящей водяной бане – не более 15 минут и длительность охлаждения не менее 45 минут.

Это объясняется тем, что сердечные гликозиды весьма термолабильные вещества и отклонение от установленного температурного режима также может привести к расщеплению гликозидов до генинов, которые обладают меньшей биологической активностью.

Особенности технологии водных извлечений из растительного сырья, содержащего эфирные масла. Из сырья, содержащего эфирные масла (корневище с корнями валерианы, листья мяты, травы чабреца, душицы, цветков ромашки и т.д.), готовят преимущественно настои, потому что эфирные масла легколетучие, особенно при нагревании. Процесс извлечения проводят в инфундирках, плотно закрытых крышками. Процеживают только после полного охлаждения настоя.

Особенности технологии отваров из сырья, содержащего антрагликозиды. Из сырья, содержащего антрагликозиды (корни ревеня, кора крушины, листья сенны, ягоды жостера и др.), готовят отвары, так как форма настоя не обеспечивает полноты перехода действующих веществ (антрагликозидов) в вытяжку. Нагревание свыше 30 минут на водяной бане может привести к расщеплению оксиметилантрахинонов. Отвары из корневища ревеня и коры крушины процеживают сразу после снятия инфундирки с водяной бани, потому

что охлаждение даже в течение 10 минут может привести к уменьшению содержания в вытяжке оксиметилантрахинонов. Кроме того, необходимо учитывать срок сбора коры крушины, так как для приготовления отвара разрешается использовать кору после годичной выдержки. Это связано с тем, что в свежесобранной коре крушины содержится первичный антрагликозид франгулярозид, обладающий рвотным действием, раздражающий слизистую. При годичном хранении коры (или ее термической обработке в течение 1 часа при 100°C в сушильном шкафу) франгулярозид окисляется до глюкофрангулина, который под влиянием ферментов расщепляется до моногликозида франгулина и глюкозы. Слабительное действие коры крушины обусловлено присутствием франгулина. Срок сбора должен быть обозначен на этикетке упаковки сырья. Аналогично приготавливают отвар из корня ревеня.

Отвары из листьев сенны процеживают после полного охлаждения (не менее чем через 3–4 часа), чтобы избежать перехода в вытяжку смолистых веществ, вызывающих при приеме боли и рези в кишечнике.

Особенности технологии водных извлечений из сырья, содержащего дубильные вещества. Из сырья, содержащего дубильные вещества (кора дуба, корневище змеевика, корневище лапчатки, корневище с корнями кровохлебки, плоды черники, лист толокнянки, лист брусники и др.), готовят всегда отвары, а не настои, что связано с плотностью используемого сырья.

Отвары из данной группы сырья сразу процеживают после снятия инфундирки с водяной бани, так как дубильные вещества хорошо растворимы в горячей воде, а при охлаждении выпадают в виде хлопьевидного осадка.

Листья толокнянки содержат фенолгликозиды – арбутин (около 6%), метиларбутин, а также 30–35 % дубильных веществ пирогалловой группы, которые в этом случае являются сопутствующими веществами. Гликозиды толокнянки термостойкие, растворяются как в холодной, так и в горячей воде, не разлагаются даже при кипячении. Арбутин в организме расщепляется на гидрохинон и глюкозу, чем и объясняется его антисептическое действие (причем действует еще и как диуретик). Отвар толокнянки, так же как и другие вытяжки, содержащие дубильные вещества, процеживают немедленно, потому что при охлаждении будут выпадать дубильные вещества, которые на своей поверхности могут адсорбировать действующие вещества (арбутин, метиларбутин), в результате чего качество отвара значительно ухудшается. Если в рецепте вместе с отваром выписывается гексаметилентетрамин, то его следует отпускать отдельно в виде разделенных порошков, так как вещество создает щелочную среду и образует с дубильными веществами толокнянки труднорастворимые в воде таннаты, которые выпадают в виде грубой суспензии.

9.2 Характеристика и технология слизей.

Слизи (Mucilagine, от лат. mucus – слизь и agere – делать, действовать) – это густые вязкие растворы ВМС, безазотистых веществ, близких к полисахаридам.

Слизи применяют как обволакивающие и смягчительные средства в виде

микстур от кашля, в составе питательных клизм и др. Некоторые слизи применяют в качестве эмульгаторов и стабилизаторов (крахмал, камеди, салепп). Для приготовления слизей используют различное растительное сырье, содержащее слизистые вещества. Это алтейный корень, льняное семя, клубни салеппа, семена айвы, подорожника и др. Получают их путем извлечения водой растительного материала или путем растворения.

Из алтейного корня (*radix Althaeae*) готовят настой. В алтейном корне содержится 35 % слизи и 37 % крахмала. При приготовлении вытяжки алтейного корня необходимо обеспечить максимальное извлечение слизи (как действующего вещества) и минимальное извлечение сопутствующих веществ (крахмала). При извлечении крахмала настои становятся вязкими, служат хорошей средой для размножения микрофлоры и быстро подвергаются синерезису. Приготовление настоя алтейного корня регламентировано статьей ГФ. При приготовлении настоя алтейного корня необходимо учитывать:

- всегда готовят настой методом мацерации – холодного настаивания при обычной (комнатной) температуре в течение 30 минут при перемешивании стеклянной палочкой. Холодное настаивание вызвано необходимостью обеспечить переход в вытяжку только слизи, хотя при этом методе будут оказывать действие ферменты и микрофлора. При горячем настаивании в вытяжку может переходить сопутствующее вещество – крахмал, который при нагревании превращается в крахмальный клейстер непосредственно в клетках, в результате чего затрудняется переход в вытяжку слизи;
- если в рецепте не указано количество сырья, то настой готовят в соотношении (1:20);
- вытяжку готовят без последующего отжимания сырья, так как при отжатии в нее попадают набухшие зерна крахмала, обрывки клеток ткани;
- алтейный корень поглощает значительное количество воды, которое прочно удерживается набухшим материалом. Поэтому при расчетах исходных веществ (воды и сырья) необходимо использовать расходный коэффициент. **Расходный коэффициент показывает, во сколько раз необходимо увеличить количество сырья и воды, чтобы получить требуемое количество вытяжки.** К расх = 1,3.

Слизь семян льна (*Mucilago seminum Lini*). В семенах льна содержится около 6% слизи и около 35 % жирного масла, крахмала почти нет. Слизь содержится в поверхностном слое семени (в кожице). Поэтому семена льна применяют в неизмельченном виде. В соответствии с ГФ VIII для приготовления слизи из льняного семени берут 1 часть льняного семени и 30 частей горячей воды.

Например, для приготовления 90,0 г слизи берут 3,0 г льняного семени, быстро промывают холодной водой, высыпают в склянку с 90 мл горячей воды (температура около 95 °С), закупоривают пробкой и взбалтывают в течение 15 минут, после чего отделяют семена от слизи процеживанием сквозь холст или

двойной слой марли, доводят водой до требуемой массы во флаконе для отпуска.

Слизь семян айвы (Mucilago seminum Cydoniae, Mucilago Cydoniae) готовят в соотношении (1:50) из цельных семян (содержат до 20 % слизи, которая находится в эпидермисе) с холодной водой путем встряхивания в течение 5 минут.

Слизь блошного семени (Mucilago seminum Plantaginis psylli seu majoris) готовят в соотношении (1:10) из цельных семян путем взбалтывания с кипятком в течение 15 минут. Слизь блошного семени применяют при лечении хронических атонических и спастических запоров. С этой же целью назначают слизь семян большого подорожника.

Слизь салепа (Mucilago Salep) готовят в соотношении (1:100) путем растворения 1,0 среднетонкого порошка клубней, причем вначале порошок в сухой склянке смачивают равным объемом (1,0 г) спирта (он вытесняет воздух и зернит порошок, не дает ему склеиваться), затем добавляют 10 мл холодной воды для набухания ВМС, после чего прибавляют 88 мл кипящей воды и встряхивают до охлаждения. Под влиянием холодной воды происходят процессы набухания слизи и крахмала, а кипящей водой максимально экстрагируется слизь и происходит клейстеризация крахмала. Слизь салепа обладает способностью хорошо стабилизировать многие суспензии гидрофобных веществ.

Введение лекарственных веществ в водные извлечения.

- Лекарственные вещества, растворимые в воде, добавляют только в виде порошков в совершенно готовые, процеженные и охлажденные водные вытяжки, после чего полученные растворы еще раз процеживают.
- Настойки, жидкие экстракты, сиропы прибавляют к микстурам, содержащим водные извлечения, в последнюю очередь, обычно непосредственно во флакон для отпуска.
- Нерастворимые вещества вводят путем суспендирования или эмульгирования.

Вопросы по теме.

1. Указать особенности приготовления вытяжек из лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды.
2. Указать особенности приготовления вытяжек из лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды.
3. Каковы особенности приготовления водных вытяжек из сырья, содержащего полисахариды?
4. Особенности приготовления настоя алтейного корня из сырья и экстракта-концентрата
5. Дать определение расходного коэффициента. В каких случаях его используют?
6. Как готовят водные извлечения из растительного сырья, содержащие антраценопроизводные, флавоноиды, дубильные вещества?
7. Как оценить особенности приготовления водных извлечений из сырья, содержащего эфирные масла, витамины?

8. Как осуществляют добавление различных лекарственных веществ к водной вытяжке?

9. Добавление лекарственных веществ к водным извлечениям.

Рецептура по теме.

1. Возьми: Слизь семян льна 180 мл
Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3–4 раза в день.

2. Возьми: Настоя корней алтея из 2,0 - 100 мл
Натрия гидрокарбоната 2,0
Грудного эликсира 2 мл
Сахарного сиропа 5 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 дес. ложке 3 раза в день.

3. Возьми: Настоя корней алтея 200 мл
Натрия бензоата 3,0
Нашатырно-анисовых капель 4 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день

4. Возьми: Слизь семян льна 200 мл
Дай. Обозначь: по 1–2 стол. ложке 3–4 раза в день.

5. Возьми: Настоя корней алтея из 6,0 – 200 мл
Натрия гидрокарбоната
Натрия бензоата по 4,0
Сахарного сиропа 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 4 раза в день (использовать сухой экстракт).

6. Возьми: Слизь семян подорожника блошного 300 мл
Дай. Обозначь: по 2 стол. ложки 3–4 раза в день.

7. Возьми: Настоя листьев мяты из 10,0
Настоя плодов кориандра из 5,0 -200мл
Магния сульфата 5,0
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

8. Возьми: Отвара листьев брусники из 10,0
Отвара побегов черники из 10,0 –300 мл
Смешай. Дай. обозначь: по 2 стол. ложки 3 раза в день.

9. Возьми: Настоя корневищ аира из 10,0
Настоя листьев шалфея из 5,0 -200 мл
Смешай. Дай. Обозначь: полоскание.

10. Возьми: Настоя цветков ромашки из 10,0
Настоя листьев шалфея из 5,0 -200мл
Смешай. Дай. Обозначь: для полосканий.

11. Возьми: Отвара плодов рябины из 15,0
Отвара листьев крапивы из 5,0 – 200 мл
Сиропа шиповника 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

12. Возьми: Настоя листьев шалфея из 10,0
Настоя цветков ромашки из 15,0 -200 мл
Кислоты борной 5,0
Настойки мяты 2 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Полоскание

13. Возьми: Экстракта красавки
Папаверина гидрохлорида по 0,15
Настоя травы зверобоя из 5,0- 150 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 2 столовых ложки 3-4 раза в день

14. Возьми: Настоя листьев наперстянки 200 мл
Калия бромида 6,0
Настойки пустырника 10 мл
Экстракта боярышника жидкого 5 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день (листья наперстянки содержат 75 ЛЕД)

ГЛАВА 10. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ. МАЗИ (UNGUENTA). ХАРАКТЕРИСТИКА И НАЗНАЧЕНИЕ МАЗЕЙ.

Мази – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки. Мази состоят из основы и равномерно в ней распределенных лекарственных веществ. В мази могут быть введены консерванты, поверхностно-активные и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

Положительные качества мазей, как лекарственной формы:

- возможность введения в состав мазей различных лекарственных веществ (жидких, мягких, твердых);
- назначения мазей с целью местного или резорбтивного действия;
- достижение высокой концентрации лекарственных веществ в коже, тканях, биологических жидкостях организма;
- относительная простота и безопасность применения мазей по сравнению с другими лекарственными формами (инъекционными, пероральными и т. д.);
- экономичность и технологичность мазей.

Отрицательные качества:

- некоторые мази имеют ограниченный спектр фармакологической;
- отдельные составы мазей на гидрофобных основах обуславливают выраженный «парниковый» эффект, что ограничивает их применение в медицинской практике;
- некоторые мази оказывают раздражающее действие на кожу.

Требования, предъявляемые к мазям:

- мази должны обладать определенными консистентными свойствами, которые характеризуются реологическими показателями: пластичностью, вязкостью, периодом релаксации. Мягкая консистенция мазей обеспечивает удобство применения их при намазывании на кожу, слизистые оболочки, а также высвобождение из них лекарственных веществ;
- мази должны иметь оптимальную дисперсность лекарственных веществ и их равномерное распределение, что гарантирует максимальный терапевтический эффект и неизменность состава при хранении;
- наряду с этим они должны быть стабильны, без посторонних примесей и с точной концентрацией лекарственных веществ.

Существует медицинская и физико-химическая классификация.

По медицинской классификации мази разделяют по действию и месту применения.

По действию различают мази поверхностного и глубокого действия.

Мази **поверхностного действия** – это не всасывающиеся кожей мази, действие которых ограничивается преимущественно слоем эпидермиса или поверхностью слизистой, к ним относятся:

- покровные, которые смягчают сухой эпидермис, препятствуют его

высыханию и загрязнению, защищают поврежденную кожу от микробной инфекции;

- защитные, по своему назначению близки к покровным, применяют их с профилактической целью на различных производствах, для защиты кожи от воздействия ядовитых веществ, растворов кислот и др.;
- косметические мази, предназначены для лечения или устранения косметических недостатков кожи.

Мази глубокого действия всасываются кожей, к ним относятся:

- проникающие мази, проникающие до более или менее глубоких слоев кожи. Степень и глубина их проникновения в кожу зависят от вида мазовой основы (мазовые основы хорошо проникают в кожу на основе растительных и животных жиров, близких по составу к жиру кожи человека), свойств, входящих в состав мази лекарственных веществ, способа нанесения мази и других условий;
- резорбтивные мази проникают с места нанесения мази в кровяное русло, применяют их преимущественно в тех случаях, когда необходимо усилить или дополнить действие лекарственного препарата, принятого внутрь, или когда другой способ введения неудобен или невозможен. Резорбция лекарственных веществ зависит, главным образом, от химического строения лекарственных веществ и в меньшей степени от вида мазовой основы.

По месту применения различают мази:

- дерматологические (собственно мази), применяемые на кожу;
- глазные, применяемые на конъюнктиве глаза;
- для носа, наносимые на слизистую оболочку нижней носовой раковины;
- вагинальные, уретральные и ректальные (вводятся при помощи специальных шприцев)

Согласно физико-химической классификации мази разделяют по консистенции, типу дисперсных систем и мазовых основ.

По консистенции различают:

- жидкие мази (или линименты),
- кремы,
- гели,
- собственно мази,
- плотные мази – пасты,
- сухие мази-полуфабрикаты, предназначенные для разведения водой или жирами.

По типу дисперсных систем (в зависимости от степени дисперсности лекарственного вещества и характера его распределения в основе) различают:

- гомогенные мази – это системы, характеризующиеся отсутствием межфазной поверхности раздела между лекарственными веществами и основой мази, то есть лекарственное вещество распределено в основе по типу раствора, доведено до молекулярной или мицеллярной

степени дисперсности, к ним относят мази-растворы, мази-сплавы и экстракционные мази.

- гетерогенные мази – это системы, имеющие разделение фаз с различными пограничными слоями, к ним относятся суспензионные (или тритурационные), эмульсионные и комбинированные мази.

По типу (характеру) мазевых основ различают мази, приготовленные на: гидрофобных (липофильных), гидрофильных и амфифильных (гидрофильно-липофильных) основах.

Основы для мазей, требования к ним и их классификация.

Мазевая основа обуславливает необходимый объем, соответствующую консистенцию и некоторые специфические особенности мази. Под действием основы усиливается природная жировая защита кожи, быстрее заживают трещины, уменьшается испарение воды, обеспечивается значительная защита от влажности, холода и другое.

Мазевая основа не является инертным носителем, не принимающий участия в действии мази. Форма мази должна быть активной в отношении проявления действия лекарственных веществ. Исследования показывают, что мазевая основа не просто индифферентный носитель, а активный компонент в фармакодинамике мази.

Выбор мазевой основы зависит от физико-химических свойств назначаемых лекарственных средств и характера действия мази.

Требования к мазевым основам:

- обладать мажущей способностью, то есть иметь необходимые структурно-механические (консистентные) свойства: вязкость, пластичность, текучесть, и т. д.;
- хорошо воспринимать лекарственные вещества, то есть обладать абсорбирующими способностями;
- не изменяться под действием воздуха, света, колебаний температуры и не реагировать с вводимыми в нее лекарственными веществами, то есть обладать химической стойкостью;
- быть индифферентной в фармакологическом отношении, не должна оказывать раздражающего и sensibilizing действия,
- должна способствовать сохранению первоначального значения pH кожи (3–4 ед.) или слизистой оболочки;
- не подвергаться обсеменению микроорганизмами;
- не должна пачкать одежды, не быть излишне липкой, легко смываться с помощью мыла и без него;
- свойства основы должны соответствовать цели назначения мази.

Классификация основ.

По источникам получения мазевые основы подразделяются на:

- натуральные,
- искусственные.

По химическому составу основы делятся на:

- эфиры глицерина с высшими жирными кислотами,

- сложные эфиры этих кислот с высокомолекулярными одноатомными спиртами,
- высокомолекулярные углеводороды и их амины,
- неорганические соединения,
- полисахариды и др.

По интенсивности взаимодействия с водой все основы делят на:

- гидрофобные основы, обладают ярко выраженной липофильностью, то есть способностью, смешиваться с жирами, жироподобными веществами или растворяться в них. Основы этой группы не смешиваются с водой и не эмульгируют ее, но могут удерживать небольшие количества воды или водных растворов, за счет своей вязкости.
- гидрофильные основы: гели высокомолекулярных углеводов и белков (эфиры целлюлозы, крахмала, желатина, агара), гели неорганических веществ (бентониты), гели синтетических высокомолекулярных соединений (полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, полиакриламида) и др. Для основ этой группы характерно – взаимодействие с водой: смешиваются с ней неограниченно, или смачиваются, или набухают в ней.
- дифильные (липофильно-гидрофильные) основы – безводные сплавы липофильных основ с эмульгаторами (сплав вазелина с ланолином или с другими эмульгаторами). Эмульсионные основы типа В/М (смесь вазелина с водным ланолином, консистентная эмульсия вода/вазелин и др.) и М/В в качестве эмульгаторов используют натриевые, калиевые, триэтаноламинные соли жирных кислот, твин-80 и др.

Характеристика липофильных основ. К этой группе относятся: жировые, углеводородные и силиконовые основы.

Жировые основы. Среди жировых основ наиболее широкое применение имеют жиры животного и растительного происхождения, а также продукты их промышленной переработки. Жиры индифферентны, хорошо всасываются, смешиваются со многими лекарственными веществами и хорошо их высвобождают, сравнительно легко смываются теплой мыльной водой, однако недостаточно устойчивы и разлагаются (прогоркают).

Характеристика липофильно-гидрофильных (дифильных) основ. Это разные по составу композиции, которые имеют как липофильные, так и гидрофильные свойства. Они характеризуются способностью смешиваться как с жирорастворимыми веществами, так и с водными растворами лекарственных веществ. К этой группе относятся основы как безводные сплавы липофильных основ с эмульгаторами, которые способны поглощать значительное количество воды – *абсорбционные основы*, так и водосодержащие – *эмульсионные основы*. Липофильно-гидрофильные основы, обеспечивают значительную резорбцию лекарственных веществ из мазей, не мешают газо- и теплообмену кожного покрова, обладают хорошими консистентными свойствами.

Самый распространенный представитель этой группы – *ланолин*

(Lanolinum), который получают из промывных вод овечьей шерсти, природная смесь сложных эфиров высокомолекулярных циклических спиртов, жирных кислот и свободных высокомолекулярных спиртов (холестерина и изохолестерина), масса бело-желтого цвета густой, вязкой, мажеобразной консистенции, со своеобразным слабым запахом; температура плавления 36–42 °С. В воде ланолин не растворим, но смешивается с ней, поглощая (эмульгируя) ее более 150 %, не теряя при этом своей мажеобразной консистенции. На этом свойстве основано применение безводного ланолина (Lanolinum anhydricum), поскольку с помощью его в мази можно вводить большое количество водных жидкостей. Недостаток безводного ланолина как основы – высокая вязкость, клейкость и трудность намазывания – не позволяет применять его в чистом виде. По этой причине он почти всегда применяется в смеси с другими основами и чаще всего с вазелином. ГФ Х рекомендует пользоваться ланолином водным (Lanolinum hydricum), если в рецепте не указан вид ланолина. Водный ланолин – это густая желтовато-белого цвета вязкая масса, состоящая из 70 частей ланолина безводного и 30 частей воды.

Эмульсионные основы для мазей, состоят, из жидкости, нерастворимой или малорастворимой в другой жидкости или высоковязком веществе. Эмульсионные основы для мазей являются концентрированными эмульсиями как первого, так и второго рода, в которых содержание дисперсной фазы порой достигает 50–70 % и более. Мази на эмульсионных основах характеризуются малыми значениями вязкости, уменьшают сухость кожи, повышают ее мягкость и эластичность, поддерживают нормальный водный баланс кожи, снижают воспалительные явления, имеют хороший товарный вид. *Эмульсионные основы типа М/В* имеют хорошую консистенцию, отличный эстетический вид, не оставляют на коже жирного следа, легко с нее смываются. Дисперсионной средой этих основ является вода, поэтому вследствие ее испарения мази, приготовляемые с их помощью, характеризуются охлаждающим действием на кожу и слизистые. Для приготовления мазей также используются сплавы вазелина с ланолином безводным в различных соотношениях: 9:1, 8:2, 6:4.

Многочисленные исследования показывают, что основы для мазей по их способности обеспечивать наиболее интенсивное высвобождение и резорбцию лекарственных препаратов можно расположить в следующий ряд: гидрофильные, эмульсионные типа М/В, эмульсионные типа В/М, абсорбционные и гидрофобные.

Прописывание мазей. Мази обычно прописывают двумя способами:

- с обозначением основы и количества лекарственных веществ в единицах массы:

Rp.: Mentholi 0,1

Vaselini 10,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Мазь для носа

- без обозначения основы:

а) с указанием концентрации лекарственных веществ

Rp.: Unguenti Zinci oxydi 3% 10,0

Da. Signa. Мазь для рук

б) без указания концентрации лекарственного вещества

Rp.: Unguenti Xeroformii 100,0

Da. Signa. Смазывать пораженные участки кожи

Исключение составляют мази, содержащие ядовитые и сильнодействующие вещества, для которых обязательно должна быть указана концентрация лекарственных веществ.

Общие правила приготовления мазей.

Приготовление мазей в условиях аптек организаций складывается из подготовительной работы и основных технологических стадий. В подготовительную работу входит выбор мазовой основы, расчеты и отвешивание составных ингредиентов мази. Если пропись мази официальная, то применяют ту основу, которая указана в нормативно-технической документации. Если пропись мази магистральная и в рецепте основа не указана, то ее подбирают с учетом физико-химических свойств входящих лекарственных веществ. При этом необходимо учитывать назначение мази и совместимость всех компонентов мази (по ГФ Х: если врачом основа для мази не обозначена, следует готовить мазь на вазелине). При отсутствии указаний концентрации лекарственного вещества в рецепте следует готовить 10 % мазь. Мази, прописи которых стандартизованы (то есть официальные), готовят в соответствии с составом и концентрацией лекарственных веществ, указанными в нормативно-технической документации.

Расчеты лекарственных веществ и основы. Приготовление мазей состоит из нескольких последовательных технологических стадий: плавление, растворение, диспергирование, эмульгирование, смешивание, упаковка, оформление к отпуску. В процессе технологии осуществляется постадийный контроль (полнота растворения, однородность смешивания), а также оценка готовой мази по технологическим показателям качества.

Введение лекарственных веществ в мази производят с учетом их физико-химических свойств и выписанных количеств.

- лекарственные вещества не растворимые в основе и воде (цинка оксид, висмута нитрат основной, глина белая, дерматол, норсульфазол, сера, стрептоцид, тальк и др.), вводят в состав суспензионных мазей в виде порошков, измельченных до максимальной степени дисперсности;
- лекарственные вещества растворимые в воде, но требующие для растворения значительного количества воды (натрия тетраборат, кислота борная, сульфаниламидные препараты и др.) вводят в состав мазей по типу суспензии. Это касается и веществ, труднорастворимых в жирах;
- лекарственные вещества, растворимые в воде (соли алкалоидов, калия иодид, новокаин, серебра нитрат и др.), вводят преимущественно в состав эмульсионных мазей, растворяя их в минимальном количестве воды;

- лекарственные вещества, растворимые в жирах (камфора, ментол, тимол, хлоралгидрат, фенол кристаллический, анестезин до 2%, фенилсалицилат и др.), вводят в однофазные мази-растворы, растворяя их в жирной основе.

Исключение составляют некоторые лекарственные вещества:

- протаргол, колларгол, танин – растворяют в воде независимо от прописанного количества, так как при введении по типу суспензий не оказывают терапевтического действия;
- сухие и густые экстракты – растворяют в спирто-водно-глицериновой смеси (1:6:3) независимо от прописанного количества, так как при введении по типу суспензий не оказывают терапевтического действия;
- цинка сульфат, резорцин, ртути дихлорид – в дерматологические мази вводят по типу суспензии, в глазные – по типу эмульсии, так как в виде растворов быстро всасываются и оказывают токсическое действие (сильное раздражение, некроз кожи);
- соли пенициллина – вводят по типу суспензии, так как в водных растворах быстро инактивируются.

Таким образом, способ приготовления мази выбирают с учетом физико-химических свойств прописанных веществ и образующейся дисперсной системы. Для смешивания ингредиентов мази используют ступки соответствующих размеров или средства механизации для приготовления мазей.

Вопросы по теме.

1. Определение мазей как лекарственной формы, классификация и требования к ним.
2. Технологические стадии приготовления мазей. Средства малой механизации, применяемые в технологии мазей.
3. Основы для мазей, требования к мазовым основам.
4. Классификация мазовых основ. Характеристика гидрофобных, гидрофильных и дифильных основ.
5. Способы и правила введения лекарственных веществ при изготовлении мазей. Особые случаи введения лекарственных веществ в мази.
6. Способы прописывания мазей.
7. Общие правила приготовления мазей.

Рецептура по теме.

*1. Возьми: Желатина 5,0
Цинка оксида 2,0
Воды очищенной 15мл
Глицерина 10,0
Жидкости Бурова 10мл
Смешай, чтобы получилась мазь
Дай. Обозначь. Наносить на руки.*

*9. Возьми: Новокаина 0,1.
Крахмала 1,0.
Жидкости Бурова 2 мл.
Желатина 2,5
Глицерина 5,0
Воды очищенной 10,0
Смешай, чтобы получилась мазь.*

2. Возьми: Бензилбензоата 15,0
Мыла медицинского 2,0
Воды очищенной до 100,0
Смешай. Дай. Обозначь. Втирать 2 раза в день при чесотке

3. Возьми: Стрептоцида
Дерматола по 1,0
Ментола 0,3
Ланолина
Вазелина по 5,0
Смешай, чтобы получилась мазь
Дай. Обозначь. Наносить на пораженные участки кожи

4. Возьми: Мази камфорной 10,0
Дай. Обозначь. Для втирания в кожу

5. Возьми: Этакридина лактата 0,2
Ксероформа 0,5
Вазелина 20,0
Смешай. Дай. Обозначь. Мазь для рук

6. Возьми: Цинка сульфата 0,2
Кислоты борной 0,3
Ланолина безводного 2,0
Вазелина до 15,0
Смешай, чтобы получилась мазь
Дай. Обозначь. Для смазывания рук.

7. Возьми: Мази стрептоцидовой 10,0.
Резорцина 0,5.
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь: Наносить на пораженные участки кожи.

8. Возьми: Анестезина 0,5
Ментола 0,1
Мази цинковой 20,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Для повязок.

Дай. Обозначь. Защитная мазь. Для смазывания кожи рук.

10. Возьми: Фенола 1,0.
Масла камфорного 10,0.
Дегтя 12,0.
Вазелина до 50,0.
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь: Наносить на пораженные участки ног.

11. Возьми: Анестезина
Ментола поровну по 0,25
Дерматола 2,0
Вазелина до 25,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Наносить на пораженные участки кожи.

12. Возьми: Стрептоцида 0,5
Висмута нитрата основного 0,3
Основы ПЭО 10,0
Смешай, чтобы получилась мазь
Дай. Обозначь. Наносить на раневую поверхность

13. Возьми: Камфоры 0,3
Дерматола
Ихтиола по 1,0
Ланолина
Вазелина по 10,0
Смешай, чтобы получилась мазь
Дай. Обозначь. Наносить на пораженные участки кожи

14. Возьми: Ментола 0,1
Протаргола 0,5
Цинка оксида 1,0
Ланолина 5,0
Вазелина 10,0
Смешай, чтобы получилась мазь
Дай. Обозначь. Мазь для носа

15. Возьми: Мази камфорной 20,0
Ментола 1,0
Смешай, чтобы получилась мазь
Дай. Обозначь. Растирать больной сустав

10.1 Частная технология мазей.

Приготовление гомогенных мазей.

Мази-сплавы – это сочетание нескольких плавких взаиморастворимых компонентов. В состав таких мазей могут входить жиры, воски, углеводороды, смолы, пластыри, масла и другие вещества. Ингредиенты могут быть как твердыми, так и мягкими или жидкими. Сплавление компонентов проводят на водяной бане в фарфоровой или эмалированной чашке.

Общая технология мазей-сплавов заключается в следующем:

- в первую очередь плавят наиболее тугоплавкие вещества и к полученному расплаву прибавляют остальные ингредиенты в порядке понижения температуры плавления;
- жидкие компоненты прибавляют в последнюю очередь;
- полученный жидкий расплав при необходимости процеживают сквозь марлю в подогретую ступку (50–55 °С), процеживание небольших количеств мази (10,0–20,0 г) в процессе их приготовления по рецептам приводит к большим потерям, поэтому в аптеках пользуются основами, предварительно процеженными;
- перемешивают до охлаждения, при этом мазь становится рыхлой, мягкой, легко размазывается вследствие того, что перемешивание препятствует образованию микрокристаллических каркасов, а также выкристаллизовыванию некоторых твердых ингредиентов, придающих мази грубозернистую структуру. Перемешивание особенно целесообразно, если в пропись мази входит парафин, в противном случае он может выделиться в виде крупных кристаллов. Кроме того при размешивании мази приобретают рыхлую пористую структуру вследствие инкорпорирования воздуха.

Примеры мазей-сплавов: спермацетовая мазь (*Unguentum Cetacei*) – сплав 1 части воска с 2 частями спермацета и 7 частями персикового масла; мазь диахильная (*Unguentum Diachylon*) – сплав равных частей пластыря свинцового простого и вазелина; официальная мазь нафталиновая (ГФ IX) и др.

Мази-растворы – это мази, содержащие лекарственные вещества, растворимые в мазовой основе (*независимо от ее природы*). Лекарственные вещества растворяют в расплавленной основе в фарфоровой чашке при осторожном нагревании на водяной бане.

Общая технология мазей-растворов заключается в следующем:

- если в составе мази прописана жидкость, в которой растворимо вещество, то его растворяют в этой жидкости, а затем смешивают с остальными компонентами;
- если лекарственные вещества легко растворяются в мазовой основе и прописаны в небольших количествах (до 5 %), то их сначала растирают с равным количеством масла жирного или вазелинового до полного растворения, затем по частям добавляют основу, тщательно перемешивают до однородности;

- если лекарственное вещество обладает летучими свойствами (камфора, ментол и др.), то его растворение производят в полуостывшем расплаве (45–50 °С);
- не следует готовить пересыщенные растворы, так как при охлаждении могут выкристаллизовываться растворенные вещества;
- многие лекарственные препараты, растворимые в гидрофобных основах, понижают температуру плавления последних вследствие образования эвтектик, поэтому для получения достаточно плотных мазей-растворов в состав мазевых основ вводят *уплотняющие компоненты (10 % воска или парафина)*.

Примеры мазей-растворов: официальная пропись мази камфорной (ГФ IX) несколько изменена: согласно ФС 42-751–73 в ее состав введен парафин.

Rp.: Camphorae 10,0 seu 10,0

Vaselini 60,0 54,0

Paraffini – 8,0

Lanolini anhydrici 30,0 28,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Для втираний в плечо.

Приготовление гетерогенных мазей и паст.

Мази-суспензии – это мази, содержащие твердые порошкообразные, измельченные до наимельчайших размеров лекарственные вещества, не растворимые в основе и воде и распределенные в ней по типу суспензии. Мази-суспензии могут содержать одно или несколько лекарственных веществ, причем каждое из них имеет свою межфазную границу раздела. По этому признаку мази-суспензии делятся на двух-, трех- и многофазные системы. Суспензионные мази готовят путем тщательного растирания твердых порошкообразных веществ с мазевой основой. Особенность мазеобразных суспензий – высокая степень вязкости дисперсионной среды, исключая седиментацию суспензионной фазы или ее флокуляцию. Терапевтическая активность суспензионных мазей, как и жидких суспензий, также зависит от степени дисперсности нерастворимого лекарственного вещества. При приготовлении мазей растирание твердой фазы должно проводиться в присутствии жидкостей, понижающих твердость частиц и усиливающих дробящий эффект благодаря расклинивающему действию. Поскольку количество твердой фазы в суспензионных мазях на практике может широко варьировать от долей процента до 50% и более, то возникла необходимость использования различных технологических приемов:

- если нерастворимые препараты входят в состав мази в количестве до 5% от общей массы мази, то их тщательно растирают в ступке сначала в сухом виде, а затем в присутствии подходящей к основе жидкости. В качестве вспомогательной жидкости, в зависимости от природы основы, применяют масло вазелиновое (при углеводородных основах), персиковое или миндальное (при жировых основах) и воду или глицерин (при гидрофильных основах). Указанные жидкости бе-

рут в половинном количестве от массы лекарственных веществ (правило Дерягина);

- если количество нерастворимых веществ в мази составляет от 5 до 25 %, то их тщательно растирают в ступке сначала в сухом виде, а затем с половинным количеством от массы сухих веществ расплавленной основы. Использование вспомогательных жидкостей в данном случае нецелесообразно, так как повлечет за собой разжижение мази и понижение концентрации лекарственных веществ.

Примеры суспензионных мазей:

- официальные: мазь ртутная белая, ксероформная, цинковая и др.
- магистральные прописи суспензионных мазей весьма разнообразны.

Пасты – это мази, содержащие свыше 25 % твердой фазы. Они характеризуются более плотной консистенцией. При температуре человеческого тела пасты лишь размягчаются, не плавясь, а потому могут более длительное время задерживаться на коже.

Классификация. В зависимости от назначения пасты подразделяются на:

- дерматологические, в свою очередь, различают лечебные и защитные;
- зубоврачебные,
- зубные.

Общая технология паст заключается в следующем:

- дерматологические пасты готовят путем смешивания порошкообразных лекарственных веществ с расплавленной основой;
- добавления жидкостей для растирания твердых веществ следует избегать, так как это приводит к размягчению пасты;
- нерастворимые лекарственные вещества, входящие в пасту, растирают в мельчайший порошок, смешивают в нагретой ступке и постепенно, при тщательном помешивании, добавляют к ним всю расплавленную основу;
- если количество входящих в состав пасты порошков очень велико (свыше 75 %), то может наблюдаться обращение фаз. Смесь начинает рассыпаться вследствие того, что основа перестает быть сплошной фазой и превращается в мелкие частицы, прилипающие к частицам порошка, который превращается из дисперсной фазы в дисперсионную среду.

Примеры дерматологических паст: паста Лассара

Rp.: Acidi salicylici 0,4

Zinci oxydi

Amyli ana 5,0

Vaselini 10,0

Misce, fiat pasta

Da. Signa. Паста Лассара

Пасты зубоврачебные – это тестообразные смеси лекарственных веществ, с маслянистыми жидкостями, которые должны иметь густую консистенцию. Зубоврачебные пасты с точки зрения медицинского применения

нельзя отнести к разделу мазей, так как они используются не для нанесения на кожу или слизистые, а вводятся в каналы зуба для умерщвления нерва, обезболивания, дезинфекции полости зуба.

Для приготовления зубоврачебных паст используются:

- различные порошкообразные вещества, склеиваемые в тестообразную массу при помощи различных жидкостей (глицерин, гвоздичное масло, креозот, реже – другие);
- основные условия получения зубоврачебных паст – максимально тонкое измельчение порошкообразных компонентов и осторожная дозировка жидкостей;
- зубоврачебные пасты готовят в небольших стеклянных ступках или на толстых стеклянных пластинках при помощи узкого плоского шпателя или скальпеля.

Примером зубоврачебных паст являются: мышьяковистая, иодоформная, трикрезоловая и др.

Зубные пасты предназначены для ухода за зубами и полостью рта. Их приготавливают на парфюмерных фабриках.

Мази-эмульсии – это гетерогенные системы, которые состоят из двух фаз и имеют поверхность раздела фазы и среды. В их состав входят водные растворы или растворимые в воде лекарственные вещества, которые образуют с мазовой основой эмульсии, преимущественно типа вода-масло и они быстрее проникают в кожу, а лекарственные вещества, находясь в водной фазе, также оказывают более быстрое действие. При приготовлении эмульсионных мазей исходят из количества жидкости, которое может поглотиться основой:

- лекарственные вещества, легко растворимые в воде и выписанные в небольших количествах (до 5%), растворяют в минимальном количестве воды;
- если они выписаны в больших количествах, то их не растворяют в воде (за исключением колларгола, протаргола, танина), а вводят в мазь по типу суспензии;
- сухие и густые экстракты вводят в состав мазей после предварительного растирания их со спирто-водно-глицериновой (1:6:3) смесью;
- для образования стабильной эмульсионной системы необходимо применение эмульгатора, в качестве которого чаще всего используют ланолин, спермацет и воск применяют значительно реже, так как они обладают слабыми эмульгирующими свойствами.

Техника приготовления эмульсионных мазей сводится к тщательному перемешиванию в ступке ланолина или другого эмульгатора с водным раствором лекарственных веществ до полного его поглощения, после чего примешивают основу.

Часто мази для носа, в том числе и водосодержащие, назначают на чистом вазелине. Так как эти мази плохо распределяются по влажной слизистой оболочке, необходимо рекомендовать врачу введение 5–10 % ланолина. В слу-

чае необходимости введения в вазелиновую мазь значительных количеств водного раствора, добавка ланолина может быть проведена без уведомления врача с обязательной отметкой в рецепте. Количество вазелина должно быть соответственно уменьшено.

Мази-эмульсии типа масло в воде являются преимущественно охлаждающими мазями. Для них характерно высокое содержание воды или водных растворов, которые придают этим мазям мягкость, рыхлость. При нанесении на кожу, эти мази оказывают успокаивающее, охлаждающее действие, а также их действие сравнимо с действием влажных повязок. Охлаждающие мази показаны при воспалительных процессах, острой и подострой формах экземы, дерматитах. Этот тип мазей легко смывается с кожи водой, не оставляя жирных пятен, при нанесении на кожу через короткий промежуток времени (5–15 минут) образуют плотный, мягкий слой, к которому не прилипает и не загрязняется белье. В эту мазь можно ввести значительное количество водорастворимых лекарственных веществ (ихтиол, деготь и др.). Такие лекарственные средства в количестве до 10% могут смешиваться с готовой основой, а в больших количествах – эмульгироваться мылами, образующимися в процессе приготовления мази, триэтаноламином, бентонитовыми глинами.

Приготовление комбинированных мазей.

Комбинированные мази – это сложные многокомпонентные мази, содержащие в своем составе несколько лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами, которые требуют приготовления различных типов мазей: суспензий, эмульсий, растворов, сплавов.

Приготовление комбинированных мазей регламентируется теми же правилами, которые предусмотрены в технологии отдельных типов мазей. При этом с учетом наличия образующихся комбинаций (например, мазь-суспензия и мазь-раствор или мазь-эмульсия и мазь-раствор и др.) возможна различная последовательность технологических стадий, которая должна быть рациональной.

В аптечных условиях приготовление комбинированных мазей проводят в одной и той же ступке, при необходимости смещая полученную ранее часть мази к носику или на стенку ступки. Поэтому, если в состав комбинированной мази входят лекарственные вещества, образующие суспензионный тип мази, целесообразнее первой в ступке приготовить мазь-суспензию.

Существует два метода приготовления суспензионно-эмульсионных мазей: сначала готовят суспензионную мазь, затем мазь-эмульсию или наоборот (мазь-эмульсию, затем – мазь-суспензию) и получают комбинированную дисперсную систему.

Приготовления мазей из концентратов и полуфабрикатов.

Получение и внедрение в аптечную практику сухих концентратов открывает возможность для ускорения отпуска мазей из аптек. В этом случае в качестве основы используют порошкообразные вещества, легко набухающие в воде и образующие массы мазеобразной консистенции. Удобными для этой цели веществами оказались бентонитовые глины, алюминия гидроксид и некоторые другие вспомогательные вещества. Для получения мази к порошку следует до-

бавить рассчитанное количество воды и перемешать. Наиболее полно этот вопрос изучен в случае применения бентонитов, например:

Rp.: Dimedroli 0,5

Bentoniti 10,0

Misce, fiat pulvis

Da. Signa. Смешать с равным количеством воды

Димедрол тщательно смешивают с бентонитом по правилам приготовления сложных порошков. При смешивании этого концентрата с водой получается мазь (паста) на гидрофильной основе, хорошо намазывающаяся и легко смывающаяся водой. На коже она засыхает, не требуя дополнительной повязки.

Сухие концентраты мазей могут быть использованы в качестве присыпок на влажные раны благодаря высушивающему действию; они компактны, удобны при транспортировке и хранении.

К мазевым полуфабрикатам относятся мази, предварительно приготовленные в аптеках по часто повторяющимся в рецептуре прописям. Наиболее часто в аптеках встречаются следующие полуфабрикаты-заготовки: 2% ментоловая мазь, 10 % камфорная мазь, 10 % цинковая мазь и др.

Rp.: Unguenti Zinci oxydi 3% 10,0

Da. Signa. Наружное

Для приготовления мази по данной прописи следует смешать 3,0 г 10 % цинковой мази и 7,0 г вазелина.

Оценка качества мазей. При оценке качества приготовленных мазей проверяют:

- документацию (рецепт, паспорт), упаковку, оформление;
- отсутствие расслаивания и механических включений;
- отклонение в массе;
- определение подлинности проводят визуально по внешнему виду и органолептическим признакам (запах, цвет и др.), зависящим от свойств входящих в мазь лекарственных веществ и от использованных мазевых основ;
- однородность мазей определяют по величине частиц твердой фазы (для этого используют биологический микроскоп, снабженный окулярным микрометром МОБ-1 при увеличении окуляра 15Ч и объектива 8Ч. Цену деления окулярного микрометра выверяют по объект-микрометру для проходящего света (ОПМ). Пробу мази не менее 5,0 г (статья «Отбор проб лекарственных средств»). Если концентрация лекарственных веществ в мазах превышает 10 %, то их разбавляют соответствующей основой до содержания около 10 % и перемешивают. При отборе следует избегать измельчения частиц. *Методика определения.* Из средней пробы мази берут навеску 0,05 г и помещают на необработанную сторону предметного стекла. Другая сторона предметного стекла обработана следующим образом: на середине его алмазом или каким-либо другим абразивным материалом наносят квадрат со стороной около 15 мм и диагоналями. Линии окра-

шивают с помощью карандаша по стеклу. Предметное стекло помещают на водяную баню до расплавления основы, прибавляют каплю 0,1 %-ного раствора судана III для жировых, углеводородных и эмульсионных основ типа вода в масле или 0,15 %-ного раствора метиленового синего для гидрофильных и эмульсионных основ типа М/В и перемешивают. Пробу накрывают покровным стеклом (24x24 мм). Фиксируют его путем слабого надавливания и просматривают в четырех полях зрения сегментов, образованных диагоналями квадрата. Для анализа одного препарата проводят 5 определений средней пробы. В поле зрения микроскопа должны отсутствовать частицы, размер которых превышает нормы, указанные в частных статьях;

- определение рН мазей необходимо для контроля стабильности лекарственных веществ и основы во время хранения, так как сдвиг рН свидетельствует об изменении физико-химических свойств последних;
- оценка структурно-механических (реологических) свойств мазей или консистенция мазей, влияет на процессы их приготовления, расфасовки, намазываемости мазей и высвобождения из них лекарственных веществ. Один из важных факторов, от которых зависит консистенция – это предельное напряжение сдвига, характеризующее способность мази оказывать некоторое сопротивление при намазывании и эструзии (способности выдавливаться из туб, дозаторов и т. д.). Важными реологическими характеристиками мазей являются пластическая вязкость, которую можно определить на ротационном вискозиметре, а также пластическая прочность, определяемая на коническом пластометре.

Упаковка и хранение мазей. В условиях аптек мази упаковывают в стеклянные, фарфоровые или пластмассовые банки емкостью от 10,0 до 100,0 г с навинчивающимися пластмассовыми или натягиваемыми крышками. Во всех случаях под крышку подкладывают пергаментную или парафинированную бумагу или картонные прокладки с двусторонним полиэтиленовым покрытием и соответственно оформляют мазь для отпуска. Мази и пасты, которые содержат вещества, изменяющиеся под влиянием света, отпускают в светонепроницаемых банках. Готовые мази и пасты переносят из ступки в банки с помощью шпателя и целлулоидной пластинки, которой собирают мазь сначала с пестика, а затем со стенок ступки. Банки следует подбирать по объему мази. При заполнении банки мазью не должно оставаться свободных пространств (пустоты), для чего необходимо вносить мазь отдельными порциями и уплотнять постукиванием дна банки о ладонь. Необходимо отметить, что наряду с несомненным достоинством (химическая инертность, непроницаемость лекарственных веществ, паров воды, газов, возможность герметизации, доступность) банки из стекла имеют и недостатки: малая механическая прочность, неудобство транспортировки, трудоемкость мойки. Применяются также пластмассовые банки из полистирола с крышками, однако, они непригодны для хранения мазей, содержащих в своем составе деготь, метилсалицилат, скипидар, камфору, фенол, эфирные масла.

В промышленности широко используют тубы для отпуска средств мазеподобной консистенции. Несмотря на то, что тубы более рациональны и гигиеничны, аптеки для отпуска экстемпоральных мазей их используют редко. Преимущество отпуска мазей в тубах в том, что мази защищены от действия внешней среды, не загрязняются при использовании; тубы легки, портативны. Тубы бывают металлические (оловянные, алюминиевые) и пластмассовые. Для наполнения их в условиях аптек можно использовать небольшие настольные тубонаполнительные машинки.

В некоторых случаях при назначениях резорбтивных мазей, содержащих ядовитые вещества, возникает необходимость точной дозировки лекарственного препарата. С этой целью мази отпускают в градуированных патронах, закрытых с одной стороны подвижным поршнем. Путем перемещения поршня разделяют мази на необходимые дозы. В заводском производстве возможно заключение отдельных доз мази в оболочки из масла какао, сформированных в виде отдельных шариков.

Стойкость различных мазей зависит от многих условий: физикохимических свойств лекарственных веществ и основы, чистоты входящих в состав мази компонентов, условий хранения мази (температуры, света, влажности и т. п.), вида тары и упаковки. Обычно менее стойкими являются мази, приготовленные на эмульсионных основах, гидрофильных гелях. Эмульсионные мази при высоких и низких температурах могут расслаиваться, в суспензионных мазях возможны процессы седиментации твердой фазы. При повышенной температуре быстро высыхают мази, приготовленные на гелях МЦ, NaКМЦ, возможно снижение активности лекарственных веществ, повышение микробной контаминации и т. д. Поэтому для отдельных видов мазей устанавливают индивидуальные сроки хранения. В соответствии с указаниями ГФ все мази следует хранить в прохладном, защищенном от света месте в хорошо укупоренных банках.

Мази заводского производства хранят в соответствии с маркировкой до двух и более лет; мази, приготовленные в аптеках, – не более 10 дней при температуре не выше 25 °С или в холодильнике (3–5 °С). 0,2 % фурацилиновую мазь хранят при температуре не выше 25 °С – 2 суток, а при температуре 3–5 °С – 30 суток.

Вопросы по теме.

1. Частная технология приготовления мазей сплавов. Правила приготовления.
2. Частная технология приготовления мазей растворов. Правила приготовления.
3. Частная технология приготовления мазей суспензий. Правила приготовления.
4. Частная технология приготовления мазей эмульсий. Правила приготовления.
5. Частная технология приготовления экстракционных мазей.
6. Правила приготовления комбинированных мазей.

7. Концентраты и полуфабрикаты для мазей. Правила работы с ними.
8. Оценка качества мазей.
9. Упаковка и хранение мазей.

Рецептура по теме.

Возьми: Дикаина 0,1

*Раствора адреналина гидрохлорида
(1:1000) 25 капель*

Цинка оксида 2,0

Ланолина

Вазелина по 10,0

Смешай, чтобы получилась мазь

Дай. Обозначь. Мазь для носа

2. Возьми: Раствора адреналина гидрохлорида 0,1% - 0,5 мл

Эфедрина гидрохлорида 0,2

Димедрола 0,15

Новокаина 0,5

Антипирина

Ментола по 0,1

Вазелина

Ланолина по 5,0

Смешай, чтобы получилась мазь

Дай. Обозначь. Мазь Шапиро. Для лечения ринитов

3. Возьми: Эфедрина гидрохлорида 0,1

Димедрола 0,3

Ланолина

Вазелина 5,0

Смешай, чтобы получилась мазь

Дай. Обозначь. Мазь для носа.

4. Возьми: Димедрола 0,1.

Ланолина

Вазелина поровну по 10,0.

Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай. Обозначь: Мазь для носа.

5. Возьми: Димедрола 1,0.

Анестезина 2,0.

Ихтиола 0,6.

Ланолина.

Вазелина поровну по 30,0.

Воды очищенной 10,0 мл.

Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай, обозначь: Мазь для повязки.

6. Возьми: Эфедрина гидрохлорида 0,2

Цинка оксида 1,0

Ментола 0,2

Вазелина 10,0

9. Возьми: Кислоты борной 0,5.

Новокаина 0,1.

Жидкости Бурова 3 мл.

Вазелина 15,0.

Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай. Обозначь. Для лечения ожогов.

10. Возьми: Эфедрина гидрохлорида 0,2

Экстракта красавки 0,2.

Анестезина 0,5.

Димедрола 0,2.

Цинка оксида 1,0.

Ланолина 3,0.

Вазелина 10,0.

Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай. Обозначь. Смазывать пораженные участки кожи.

11. Возьми: Стрептоцида

Сульфадимезина

Норсульфазола поровну по 1,0

Камфоры 0,2

Масла эвкалиптового 1 капля

Ланолина 5,0

Вазелина 15,0

Смешай. Дай. Обозначь. Мазь для носа.

12. Возьми: Новокаина 0,2.

Анестезина 0,5.

Цинка оксида 1,0.

Ланолина 2,0.

Вазелина 15,0.

Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай. Обозначь. Для смазывания.

13. Возьми: Димедрола 0,5

Цинка оксида 0,1

Ментола 0,05

Ланолина 5,0

Вазелина 10,0

Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай. Обозначь: Мазь для носа.

14. Возьми: Дикаина 0,2

Этазола 1,0

*Раствора адреналина гидрохлорида 0,1 %
10 капель*

Ментола 0,3

Эмульгатора Т2 0,2
Воды очищенной 3 мл.
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай, обозначь: Мазь для носа.

Ланолина
Вазелина по 15,0
Смешай, чтобы получилась мазь
Дай. Обозначь. Мазь для лечения геморроя.

7. Возьми: Новокаина 0,5
Анестезина 1,0
Дерматола 3,0
Масла Мяты перечной 12 капель
Ланолина 10,0
Вазелина 30,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай, обозначь: Мазь для рук.

15. Возьми: Новокаина 0,25
Серы осажженной 1,0
Танина 0,3
Ланолина 5,0
Вазелина 20,0
Смешай, чтобы получилась мазь
Дай. Обозначь. Мазь для повязок.

8. Возьми: Эфедрина гидрохлорида 0,2
Протаргола 2,0.
Ментола 0,4.
Вазелина 16,0.
Ланолина 4,0.
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь: Мазь для носа.

ГЛАВА 11. ЛИНИМЕНТЫ (LINIMENTA). ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИНИМЕНТОВ.

Линименты – лекарственная форма для наружного применения, представляющая собой густые жидкости или студенистые массы, плавящиеся при температуре тела.

Линименты занимают промежуточное положение между жидкими и мягкими лекарственными формами: они близки к другим группам мазей по используемым веществам, способу применения, в то же время технологические приемы приготовления, жидкая консистенция объединяют их с жидкими лекарственными формами.

Название линиментов происходит от лат. *linire* – втирать и указывает на способ применения данной лекарственной формы – путем втирания в кожу. Этот характерный признак отличает линименты от других групп мазей и жидких лекарственных форм для наружного применения (капель, промываний, примочек). Большое количество линиментов выпускается промышленностью. Это линименты-растворы: капсин, капситрин, перцово-камфорный, перцово-аммиачный, хлороформный сложный, метилсалицилата сложный, скипидарный сложный, санитас; линименты-эмульсии: аммиачный, нафталгин; линименты-суспензии: бальзамический по Вишневскому; комбинированные линименты: левомецетина, стрептоцида.

Преимущества линиментов:

- лекарственные вещества из линиментов легко всасываются кожей, то есть обладают высокой биологической доступностью;

- по сравнению с мазями линименты легче наносятся на кожу;
- меньше оставляют следов на коже и одежде больного.

Недостатки линиментов:

- невысокая стабильность ряда прописей;
- неудобство транспортировки.

Классификация линиментов. Существуют медицинская и физико-химическая классификации.

По терапевтическому действию линименты бывают:

- анальгезирующие,
- раздражающие (отвлекающие),
- противовоспалительные,
- вяжущие,
- высушивающие,
- инсектицидные,
- фунгицидные

По физико-химической природе линименты представляют собой дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой. По характеру дисперсионной среды линименты разделяют на:

- жирные,
- спиртовые,
- мыльно-спиртовые,
- вазолименты.

Жирные линименты (Linimenta pinguis seu Olimenta) в качестве дисперсионной среды содержат жирные масла или жироподобные вещества (ланолин). Наиболее часто используют подсолнечное, льняное, касторовое масла. В состав жирных линиментов могут входить как жидкие лекарственные вещества (хлороформ, скипидар, эфир, деготь), так и порошкообразные (камфора, ментол, новокаин, дерматол).

Спиртовые линименты (Linimenta spiritiosa) содержат спирт либо настойки (чаще всего настойку перца стручкового), а также различные лекарственные вещества.

Мыльно-спиртовые линименты (Saponimenta) в качестве дисперсионной среды содержат спиртовые растворы мыла. Они могут быть жидкие (если содержат калиевое мыло) или плотные, студневидные (если содержат натриевое мыло). При втирании в кожу вызывают эмульгирование кожного жира, поэтому быстро проникают в нее, увлекая лекарственные вещества.

Вазолименты (Vasolimenta) характеризуются наличием вазелинового масла. В связи с химической инертностью вазелинового масла они достаточно устойчивы при хранении.

По типу дисперсных систем линименты разделяют на

- гомогенные, к ним относятся линименты-растворы и экстракционные,
- гетерогенные, к ним относят линименты-суспензии, эмульсии и комбинированные.

Общие правила приготовления линиментов.

Линименты готовят по общим правилам приготовления жидких лекарственных форм в соответствии с «Инструкцией по приготовлению в аптеках лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой».

- Гомогенные линименты готовят непосредственно в сухой склянке для отпуска, при этом густые и вязкие жидкости (жирные масла, деготь), а также жидкости, отличающиеся по плотности от воды (эфир, хлороформ, метилсалицилат, скипидар), отпускают по массе.
- Растворимые лекарственные вещества вводят в состав линиментов в соответствии с их растворимостью в прописанных компонентах - растворяют в том растворителе, в котором они лучше растворимы, а затем смешивают с остальными ингредиентами.
- При приготовлении линиментов-суспензий нерастворимые в прописанных жидкостях лекарственные вещества измельчают в ступке, используя правило Дерягина, а затем смешивают с жидкими компонентами. Так как дисперсионная среда в линиментах густая, вязкая, в состав суспензионных линиментов не вводят ПАВ, если они не прописаны врачом. Стабильность суспензии достигается за счет высокой вязкости среды.
- Эмульсионные линименты готовят с использованием эмульгаторов по общим правилам приготовления эмульсий. Эмульсионные линименты готовят в склянке для отпуска, поскольку эмульсия образуется легко. Летучие и пахучие вещества прибавляют в последнюю очередь.

Частная технология линиментов.

Линименты-растворы – это прозрачные смеси (истинные или коллоидные растворы) жирных масел с эфирными маслами, хлороформом, метилсалицилатом, эфиром, скипидаром. В их состав могут входить твердые вещества, растворимые в прописанных жидкостях: камфора, ментол, анестезин. Линимента-раствор – втирание скипидарное сложное:

Rp.: Chloroformii 10,0

Olei Helianthi

Olei Therebinthinae ana 20,0

Misce. Da. Signa. Втирать в больной сустав

Линимент-раствор, в состав которого входит сильнодействующее, светочувствительное вещество – хлороформ, пахучее – скипидар и светочувствительное – подсолнечное масло. Все три жидких компонента взаиморастворимы друг в друге. В сухую тарированную склянку для отпуска из оранжевого стекла отвешивают 20,0 г масла подсолнечного, затем (не снимая с весов) 10,0 г хлороформа и в последнюю очередь 20,0 г скипидара. Укупоривают, взбалтывают до однородности и оформляют к отпуску.

Линимент-раствор, в состав которого входят летучие, пахучие вещества - ментол и камфора, образующие эвтектическую смесь, пахучее, летучее, светочувствительное вещество – метилсалицилат, светочувствительное – подсолнечное масло. Прописанные сухие вещества (ментол, камфора), хорошо

растворимы в подсолнечном масле, однако, ввиду образования эвтектической смеси их следует растворять поочередно или в отдельных порциях растворителя. В сухую склянку для отпуска из темного стекла помещают 2,0 г ментола, тарируют и отвешивают 80,0 г подсолнечного масла, растворяют (можно при нагревании на теплой водяной бане). После полного растворения ментола добавляют 3,0 г камфоры и растворяют. В последнюю очередь добавляют 5,0 г метилсалицилата. Укупоривают, встряхивают и оформляют к отпуску.

К линиментам-растворам относятся также студневидные массы, плавящиеся при температуре тела. Например, йодо-хлороформно-парафиновый линимент – паста Розенталя, в состав которого входят два сильнодействующих светочувствительных вещества – йод и хлороформ. Йод медленно растворим в спирте, хорошо – в хлороформе, следовательно, лучше его растворять в хлороформе. Парафин растворим в хлороформе при нагревании. Хлороформ хорошо смешивается со спиртом.

В сухую склянку для отпуска помещают 0,3 г йода, отвешенного на пергаментном кружочке, прибавляют 15,0 г измельченного на терке парафина, тарируют и отвешивают 80,0 г хлороформа. Затем неплотно закрывают пробкой и нагревают на теплой водяной бане (температура 40–50 °С) до растворения. После остывания добавляют 10 мл 95 % спирта. Укупоривают, взбалтывают до однородности. Оформляют к отпуску сигнатурой с дополнительными этикетками «Перед употреблением подогреть в теплой воде», «Хранить в прохладном темном месте», «Наносить сеточкой или точками».

Нагревать хлороформ при растворении парафина необходимо очень осторожно, неплотно прикрыв склянку, чтобы не произошло разрыва флакона. Больного нужно предупредить о том, что перед применением линимент следует разогреть в теплой воде, приоткрыв крышку до полного растворения парафина. Наносить на кожу данный лекарственный препарат необходимо в виде сеточки или точками, а не по всей поверхности, так как паста Розенталя – линимент раздражающего действия и, если его втирать в кожу, он вызывает сильные ожоги.

При приготовлении данного лекарственного препарата можно использовать готовый 10 % раствор йода в 95 % спирте этиловом (при наличии в аптеке). В таком случае в склянке для отпуска в хлороформе растворяют парафин (при нагревании), а затем, после охлаждения, добавляют 7 мл 95 % спирта этилового и 3 мл 10% раствора йода.

В состав пасты Розенталя могут входить разнообразные лекарственные вещества, например:

Rp.: Iodi 1,0
Kalii iodidi 2,0
Paraffini 20,0
Spiritus aethylici 70% 20 ml
Chloroformii 130,0
Misce. Da. Signa. Для теплых повязок

Йод хорошо растворим в водных растворах калия йодида с образованием комплексного соединения, которое хорошо растворимо в спирте. Поэтому технология линимента будет следующей. В сухой склянке для отпуска из темного

стекла в хлороформе растворяют парафин при нагревании. В подставке в 5,8 мл воды очищенной растворяют калия йодид, в полученном насыщенном растворе калия йодида растворяют йод. Прибавляют 14,6 мл 95 % спирта, переносят в склянку для отпуска с хлороформным раствором парафина, укупоривают, взбалтывают и оформляют к отпуску.

Если в состав пасты Розенталя дополнительно входят другие лекарственные вещества, например, новокаин, ментол, атропина сульфат, то их вводят по общим правилам: растворяют в том растворителе, в котором они лучше растворимы: новокаин, атропина сульфат – в воде; ментол – в спирте, а затем смешивают с остальными компонентами.

Линименты-суспензии – это двухфазные системы, представляющие собой тонкие взвеси нерастворимых в прописанных жидкостях порошкообразных лекарственных веществ. Чаще всего они включают такие вещества: цинка оксид, тальк, ксероформ, кальция карбонат, крахмал, сульфаниламидные препараты. В качестве дисперсионной среды используют глицерин, жирные масла, спирт, воду. Готовят их по общим правилам приготовления суспензий.

Rp.: Xeroformii

Picis liquidae Betulae ana 3,0

Olei Ricini 100,0

Misce. Da. Signa. Для нанесения на раны

Линимент-суспензия, в состав которого входит пахучее вещество - деготь и нерастворимое в основе, пахучее, светочувствительное - ксероформ (линимент Вишневского). Для измельчения ксероформа в качестве подходящей жидкости целесообразно использовать деготь (менее вязкое вещество, чем касторовое масло). В ступку помещают 3,0 г отвешенного на ручных весах ксероформа, измельчают в сухом виде. Затем добавляют половинное количество дегтя (1,5 г) (отмеривают каплями) и измельчают ксероформ по правилу Дерягина. При перемешивании добавляют оставшиеся 1,5 г дегтя и по частям 100,0 г касторового масла (предварительно отвешенного в склянку для отпуска). Переносят в склянку для отпуска, укупоривают и оформляют.

Линимент бальзамический по Вишневскому иногда называют мазью Вишневского, что связано со способом применения данного препарата – он не втирается в кожу, как большинство линиментов, а намазывается или накладывается на раны с помощью стерильной повязки.

В прописи линимента по Вишневскому возможны замены: ксероформа – на дерматол, дегтя – на бальзам Шостаковского (винилин), масла касторового – на рыбий жир.

Rp.: Xeroformii 3,0

Vinilini (Balsami Schostakovsky) 6,0

Olei Ricini 100,0

Misce. Da. Signa. Для нанесения на раны

Винилин (поливинилбутиловый эфир) – это густая вязкая жидкость специфического запаха, практически нерастворимая в воде, хорошо смешивающаяся с маслами. Приготовление препарата по данной прописи аналогично предыдущему рецепту.

Rp.: Iodoformii 10,0

Glycerini 45,0
Spiritus aethylici 95% 45 ml
Misce, fiat linimentum
Da.Signa. Для растираний

Линимент-суспензия с нерастворимым в спирте и глицерине пахучим веществом – йодоформом. Йодоформ растирают в ступке в сухом виде, а затем прибавляют примерно 4,0–6,0 глицерина, предварительно отвешенного во флакон (45,0), тщательно растирают и прибавляют остальной глицерин. Переносят из ступки во флакон для отпуска. Остатки суспензии смывают 45 мл спирта во флакон и оформляют к отпуску.

Rp.: Zinci oxydi
Talcī ana 5,0
Amyli
Olei Ricini ana 10,0
Olei Helianthi 70,0
Misce, fiat linimentum
Da.Signa. Для повязок на ногу

Линимент-суспензия, содержащий лекарственные вещества, нерастворимые в жирных маслах. В ступку помещают порошкообразные вещества в порядке прописывания, растирают, добавляют примерно 10,0 масла подсолнечного (из отпускного широкогорлого флакона, в котором заранее взвешено 70,0 масла подсолнечного), и тщательно измельчают до получения тонкой пульпы. Затем в 2–3 приема добавляют оставшееся масло и перемешивают, время от времени снимая массу со стенок ступки и пестика целлулоидной пластинкой. В освободившийся отпускной флакон взвешивают 10,0 г масла касторового, добавляют его в ступку и перемешивают до получения однородной массы. Готовый линимент переносят в отпускной флакон и оформляют к отпуску.

Линименты-эмульсии – это двухфазные системы, которые могут быть эмульсией типа М/В или В/М. Они состоят из смеси жирных масел со щелочами или содержат растворы мыла. Эмульгатор или указан в прописи, или образуется в результате взаимодействия компонентов, входящих в состав линиментов. Эмульсия типа М/В, – линимент аммиачный, или летучий.

Rp.: Olei Helianthi 74,0
Solutionis Ammonii caustici 25 ml
Acidi oleinici 1,0
Misce. Da. Signa. Для втираний

Эмульсионный линимент типа М/В, в состав которого входит пахучая жидкость – раствор аммиака. Эмульгатором служит олеат аммония, образующийся в результате реакции нейтрализации. Эмульсия образуется легко, при взбалтывании двух жидкостей с эмульгатором, поэтому в склянку для отпуска отвешивают 74,0 г масла подсолнечного, добавляют 1,0 г олеиновой кислоты (каплями) и перемешивают. Затем добавляют 25 мл раствора аммиака, укупорируют и взбалтывают. Оформляют к отпуску.

Линимент нестабилен и готовится на непродолжительное время. При хранении олеат аммония превращается в амид олеиновой кислоты (эмульгатор II рода), происходит обращение фаз эмульсии и она загустевает. Такой линимент отпуску не подлежит. В настоящее время заменяют масло подсолнечное

в аммиачном линименте полидиэтилсилоксановой жидкостью – эсилоном-4. Аммиачный линимент, приготовленный на эсилоне-4, стабилен в течение года.

К эмульсионным линиментам относится применяемый при ожогах известковый линимент (ГФ). Он состоит из равных частей льняного масла и известковой воды. Эмульгатором служит кальция олеат, образующийся при нейтрализации свободных жирных кислот льняного масла известковой водой. Поскольку это эмульгатор II рода, образуется эмульсия типа В/М. При приготовлении взбалтывают в склянке для отпуска равные части воды известковой и масла льняного. В настоящее время известковый линимент практически не применяется.

Комбинированные линименты - это сочетание различных дисперсных систем: эмульсий, суспензий, растворов. Готовят их по общим правилам приготовления отдельных дисперсных систем. Порошкообразные лекарственные вещества вводят в состав комбинированных линиментов в зависимости от их физико-химических свойств: растворимые в масле – в масляную фазу; растворимые в воде – в водную фазу до получения эмульсии; нерастворимые ни в воде, ни в масле – по типу суспензий в готовую эмульсию.

Rp.: Linimenti ammoniati 50,0

Mentholi 0,5

Misce. Da. Signa. Растирание.

Комбинированный линимент эмульсия-раствор, в состав которого входят пахучие, летучие вещества, – раствор аммиака и ментол; две вязкие жидкости – масло подсолнечное и кислота олеиновая. Ментол хорошо растворим в масле, следовательно, его нужно вводить в масляную фазу до получения эмульсии. В склянку для отпуска из темного стекла помещают 0,5 г ментола, тарируют и отвешивают 37,0 г масла подсолнечного, растворяют. Прибавляют 0,5 г кислоты олеиновой, растворяют, добавляют 12,5 мл раствора аммиака, укупоривают и энергично встряхивают.

Примерами комбинированных линиментов являются линименты синтомицина (1%, 5% и 10%), стрептоцида (5%) и левомецетина (1%).

К затруднительным случаям приготовления линиментов относится следующая пропись:

Rp.: Novocaini 0,5

Chloroformii 10,0

Mentholi 0,3

Olei Helianthi 30,0

Sol. Ammonii caustici 10 ml

Misce. Da. Signa. Для втираний

Комбинированный линимент: эмульсия-раствор, в состав которого входит два сильнодействующих светочувствительных вещества – новокаин и хлороформ; пахучие, летучие – ментол и раствор аммиака. Масло подсолнечное с раствором аммиака образует эмульсию. Эмульгатором служат аммонийные соли свободных жирных кислот масла подсолнечного. Поскольку свободных жирных кислот в маслах немного, эмульсия образуется грубодисперсная. Затруднение вызывает введение новокаина. Он нерастворим в маслах, хорошо

растворим в воде. Однако в водном растворе аммиака из соляной соли новокаина выделяется четвертичное аммониевое основание новокаина, не растворимое в воде, но хорошо растворимое в хлороформе. В склянке для отпуска из темного стекла в масле подсолнечном растворяют ментол. В подставке в растворе аммиака растворяют новокаин. Выпавшее основание новокаина растворяют в хлороформе и добавляют в склянку для отпуска, укупоривают, энергично встряхивают и оформляют к отпуску.

*Контроль качества, хранение и совершенствование технологии
линиментов.*

Контроль качества линиментов осуществляют по отклонению в массе, по органолептическим показателям: однородности, отсутствию посторонних включений, цвету, запаху.

Упаковывают линименты обычно в стеклянные флаконы с навинчивающимися крышками. Согласно указаниям фармакопеи линименты, как и все мази, хранят в прохладном, защищенном от света месте, если нет других указаний в частных статьях. Гетерогенные линименты оформляют дополнительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». Линименты густой консистенции отпускают в широкогорлых флаконах.

Совершенствование технологии линиментов проводится по следующим направлениям:

- использование средств малой механизации позволяет не только ускорить и облегчить приготовление линиментов, но в ряде случаев, при приготовлении эмульсионных линиментов и повысить их качество;
- повышение стабильности ряда прописей линиментов можно достигнуть правильным подбором и использованием новых эмульгаторов, загустителей.
- для повышения химической стабильности, замедления разложения липофильных основ перспективно использование антиоксидантов (α -токоферолов, бутилксианизола).
- снижению микробной обсемененности способствует введение в состав линиментов консервантов (спирта бензилового, нипагина, нипазола, кислоты сорбиновой) и разработка новых видов упаковки.

Вопросы по теме.

1. Линименты. Характеристика. Классификация.
2. Общие правила приготовления линиментов.
3. Линименты растворы. Экстракционные линименты.
4. Правила приготовления гетерогенных линиментов.
5. Линименты суспензии и линименты эмульсии.
6. Комбинированные линименты.
7. Затруднительные случаи приготовления линиментов.
8. Контроль качества и хранение линиментов.
9. Совершенствование технологии линиментов.

Рецептура по теме.

1. Возьми: Дегтя
Ксероформа по 3,0
Масла касторового 100,0
Смешай. Дай. Обозначь. Бальзамический
линимент Вишневского

2. Возьми: Масла подсолнечного 14,8
Кислоты олеиновой 0,2
Раствора аммиака 5 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Втирать при бо-
лях

3. Возьми: Раствора новокаина 20% -20 мл
Ланолина безводного 10,0
Масла подсолнечного 70,0
Смешай. Дай. Обозначь. Втирать при рев-
матических болях

4. Возьми: Анестезина 0,5
Цинка оксида
Крахмала по 2,0
Масла подсолнечного 40,0
Смешай. Дай. Обозначь. Наносить на
кожу лица

5. Возьми: Хлороформа 10,0
Новокаина 0,3
Ментола 0,5
Раствора аммиака 10 мл
Масла подсолнечного 30,0
Смешай. Дай. Обозначь. Для втираний

6. Возьми: Анестезина 0,5
Хлороформа 10,0
Масла подсолнечного 25,0
Смешай. Дай. Обозначь. Втирать в боль-
ной сустав

7. Возьми: Хлороформа
Масла подсолнечного
Метилсалицилата по 10,0
Смешай. Дай. Обозначь. Для втирания при
болях

8. Возьми: Метилсалицилата 20,0
Настойки перца стручкового 40 мл
Масла подсолнечного 40,0
Смешай. Дай. Обозначь. Втирать при бо-
лях

9. Возьми: Иода 0,3
Хлороформа 80,0
Спирта этилового 10 мл
Парафина 15,0
Смешай. Дай. Обозначь. Наносить в виде
сетки при болях

10. Возьми: Хлороформа 5,0
Масла терпентинного
Масла подсолнечного по 10,0
Смешай. Дай. Обозначь. Втирать в пред-
плечье при ревматических болях

11. Возьми: Масла касторового 5,0
Масла терпентинного
Метилсалицилата по 10,0
Камфоры 15,0
Настойки перца стручкового 50 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Растирание

12. Возьми: Камфоры 1,0
Ментола 2,0
Метилсалицилата 10,0
Масла терпентинного 15,0
Смешай. Дай. Обозначь. Втирать в голень

13. Возьми: Хлороформа 15,0
Настойки перца стручкового 20 мл
Спирта этилового 10 мл
Метилсалицилата 15,0
Смешай. Дай. Обозначь. Втирать в колен-
ные суставы

14. Возьми: Нефти нафталанской
Цинка оксида
Талька
Масла касторового по 10,0
Смешай. Дай. Обозначь. Втирать в пора-
женные участки

15. Возьми: Бензилбензоата 15,0
Мыла медицинского 2,0
Воды очищенной до 100,0
Смешай. Дай. Обозначь. Втирать 2 раза в
день при чесотке.

ГЛАВА 12. РЕКТАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ. ХАРАКТЕРИСТИКА СУППОЗИТОРИЕВ.

Суппозитории – твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела, дозированные лекарственные формы.

Название «суппозитории» – обобщенный термин, присвоено группе лекарственных форм, предназначенных для введения в легко доступные полости тела, естественные каналы и патологические отверстия.

В зависимости от места введения различают суппозитории:

- ректальные (свечи – *suppositoria rectalia*), предназначенные для введения в прямую кишку;
- вагинальные (шарики – *suppositoria vaginalia*), предназначенные для введения в вагину;
- палочки (*bacilli*), предназначенные для введения в фистульные ходы, мочеточник, канал шейки матки, слуховой проход и т. п.

Ректальные суппозитории имеют форму:

- конуса,
- цилиндра с заостренным концом (или сигары),
- торпеды, то есть тела с заостренным концом и утолщением посредине.

Длина их должна быть от 2,5 до 4 см, а максимальный диаметр 1,5 см, масса допускается в пределах от 1,0 до 4,0 г, для детей – от 0,5 до 1,5 г.

Вагинальные суппозитории могут быть:

- сферическими (шарики) – *globuli*;
- яйцевидными (овули) – *ovula*;
- в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии) – *pessaria*.

Масса их должна находиться в пределах от 1,5 до 6,0 г.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не более 1 см. Длина палочек обычно не превышает 10 см, а масса должна быть от 0,5 до 1,0 г.

Требования, предъявляемые к суппозиториям.

- суппозитории должны иметь вышеуказанную форму и массу, а также отклонения в массе суппозитория не должны превышать $\pm 5\%$;
- содержащиеся в них лекарственные вещества должны быть точно дозированы;
- масса основы для суппозитория, указанная в рецепте, не должна уменьшаться без согласования с врачом, так как это приводит к повышению концентрации действующих веществ в суппозиториях;
- суппозитории должны иметь правильную и соответственно одинаковую форму, однородную массу, достаточную твердость (механическую прочность) и плавиться при температуре тела;
- суппозиторная масса должна быть однородна, без вкраплений, марморности и блесков.

Требования, предъявляемые к суппозиторным основам.

- должны быть твердыми при комнатной температуре и плавиться (или растворяться) при температуре не выше, чем 37 °С, то есть должны иметь способность резко переходить от твердого состояния к жидкости, минуя стадию размягчения – мазевидную стадию, обладать достаточной вязкостью, отсутствием запаха, обеспечивать максимальный контакт между лекарственными веществами и слизистой оболочкой;
- должны быть химически и фармакологически индифферентными, не обладать раздражающим действием и не изменяться под действием внешних факторов (света, тепла, влаги, кислорода воздуха, микроорганизмов);
- должны легко приобретать соответствующую форму, смешиваться с возможно большим количеством лекарственных веществ, не взаимодействовать с ними и быть стойкими при хранении;
- должны легко высвобождать лекарственные вещества, способствовать проявлению их фармакологического действия, что зависит как от свойств основ, так и от способа введения лекарственных веществ в основу;
- должны обладать соответствующими реологическими показателями и оптимальными структурно-механическими свойствами.

Качество основ определяется по нормативно технической документации.

Для приготовления суппозиторий применяются основы, которые по физико-химическим свойствам, которые можно разделить на 2 группы: гидрофобные и гидрофильные.

Гидрофобные основы. В качестве гидрофобных основ применяют масло какао, сплавы масла какао с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир типа А и Б, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и другие основы, разрешенные для медицинского использования.

Гидрофильные основы. В качестве гидрофильных основ используют: желатино-глицериновые и мыльно-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов различной молекулярной массы и другие, разрешенные к медицинскому применению. Эти основы могут применяться для приготовления свечей, шариков и палочек только методом выливания.

Желатино-глицериновая основа (*Massa gelatinosa*) состоит из желатина, глицерина и воды, которые в разных фармакопеях прописываются в различных соотношениях. Содержание желатина в основе может варьировать в пределах от 10 % до 20 %. Плотность желатино-глицериновой основы зависит от количества желатина: чем его меньше, тем основа мягче и плавится быстрее. От количества глицерина зависит степень высыхания основы, особенно при длительном хранении: чем больше глицерина, тем высыхание ее происходит медленнее. Поэтому в зависимости от требований, предъявляемых к основе, меняют количество входящих в нее составных частей. Она хорошо поглощает вещества, растворимые в воде и глицерине. Официальная пропись желатино-

глицериновой основы: желатина – 1 часть, воды – 2 части, глицерина – 5 частей.

Приготовление основы: измельченный желатин заливают водой очищенной комнатной температуры и оставляют набухать на 30–40 минут, после чего добавляют глицерин и нагревают до образования прозрачной однородной массы. Готовой основы должно быть получено 8,0 г.

Желатино-глицериновая основа имеет ряд недостатков. Вследствие малой механической прочности она чаще всего используется для приготовления вагинальных суппозиториях. При введении значительного количества электролитов наблюдается явление синерезиса. Студни также несовместимы с кислотами, щелочами и вяжущими средствами. Желатин с солями тяжелых металлов образует нерастворимые продукты. При хранении желатино-глицериновая основа быстро высыхает и плесневеет, так как она является хорошей средой для развития микроорганизмов.

Мыльно-глицериновая основа (*Massa sapo-glycerinata*) представляет собой раствор мыла в глицерине. Готовят эту основу различными методами в зависимости от исходных составных частей и их количества. Официальная пропись мыльно-глицериновой основы по ГФ Х на 20 суппозиториях имеет следующий состав: глицерина 60,0 г, натрия карбоната (кристаллического) 2,6 г, кислоты стеариновой 5,0 г.

Приготовление основы: в 60,0 г глицерина растворяют при нагревании на водяной бане 2,6 г натрия карбоната, затем небольшими порциями добавляют 5,0 г стеариновой кислоты. Смесь упаривают до 66,0 г. Перемешивают до удаления углекислого газа и исчезновения пены, затем массу разливают в формы с таким расчетом, чтобы каждая свеча содержала 3,0 г глицерина.

Можно также применять в качестве основы для суппозиториях 8–10 % раствор мыла в глицерине, что более рационально и просто для приготовления. Готовят сплавлением медицинского мыла, состоящего главным образом из стеарата и пальмитата натрия с глицерином. При этом получают достаточно плотные студни.

Свечи, полученные на мыльно-глицериновой основе (мыльца), имеют значительную гигроскопичность и, как правило, используются без добавления других лекарственных средств. Они оказывают слабительное действие, что связано с местным раздражающим действием, вызывающим рефлекторную перистальтику кишечника.

Прописывание суппозиториях

- Распределительный способ – количество лекарственных средств прописывают из расчета на одну свечу или шарик и дается указание, сколько их необходимо приготовить. Количество основы обозначают (*q.s.*) или указывают ее количество.
- Разделительный способ – количество лекарственных средств прописывают из расчета на всю массу и дается указание, сколько свечей или шариков приготовить из этой массы.
- Количество лекарственных средств в палочках прописывают аналогично свечам и шарикам, однако, количество основы не обозначают, а указывают размеры (длина и диаметр) палочек и их количество.

Технология суппозиториев.

Суппозитории могут быть как гомогенными, так и гетерогенными дисперсными системами, поэтому главная технологическая задача состоит в том, чтобы максимально диспергированные лекарственные средства равномерно распределить не только в суппозиторной массе, но и в каждой свече, шарике или палочке, придав им необходимую геометрическую форму. Если масса свечи в рецепте не указана, то в соответствии с указаниями ГФ XI их готовят весом 3,0 г. В детской практике массу свечи обязательно указывают в рецепте. Если не указана масса вагинальных суппозиториев, то их готовят весом не менее 4,0 г. Размер палочек должен быть указан в рецепте.

Суппозитории могут быть приготовлены тремя методами: выкатыванием (ручное формирование), выливанием в формы и прессованием. Использование того или иного метода зависит от свойств основы, ее способности давать пластичные массы, скорости застывания после расплавления, текучести под давлением.

Для получения суппозиториев методом выкатывания используют только масло какао или его заменители; прессованием – масло какао, бутирол, полиэтиленоксидные (при прессовании многие из них размягчаются); выливанием – водорастворимые и все жировые основы (кроме масла какао, которое при нагревании переходит в легкоплавкую модификацию).

В процессе технологии суппозитории могут легко загрязняться микроорганизмами, поэтому при их приготовлении необходимо обращать особое внимание на строгое выполнение санитарных правил (чистота рук и применяемых приборов, предохранение суппозиторной массы от попадания микроорганизмов, пыли и т. д.). Дотрагиваться к массе непосредственно руками не рекомендуется, при необходимости ее берут с помощью кусочка целлофана или парафинированной бумаги.

Введение лекарственных веществ в суппозитории зависит от характера основы, количества и физико-химических свойств вводимых лекарственных веществ и прежде всего от их растворимости в основе.

Введение лекарственных веществ в гидрофобные основы

- Лекарственные вещества, растворимые в основе (камфора, хлоралгидрат, фенол, фенилсалицилат, тимол, анестезин и др.), в зависимости от их количества растворяют в части или во всем количестве расплавленной основы. Если же указанные вещества вводятся в больших количествах, то образуются эвтектические сплавы с пониженной температурой плавления. В этих случаях необходимо добавлять вещества в количестве 4–5 % от массы жировой основы, которые повышают температуру плавления массы до 36–37 °С. Такими уплотнителями являются парафин, воск, спермацет и др. Если в состав суппозиториев входит фенол, то его берут в кристаллическом виде и растворяют в части расплавленной жировой основы (во избежание прижигающего действия).
- Лекарственные вещества, растворимые в воде (соли алкалоидов, резорцин, хинозол, новокаин, этакридина лактат, протаргол, колларгол,

танин и т. п.) и прописанные в количестве до 5%, сначала растворяют в нескольких каплях воды, глицерина или, в крайнем случае, спирта или растирают с указанными жидкостями, а потом эмульгируют и смешивают с основой. Растворение облегчает равномерное распределение малых доз лекарственных веществ в основе, улучшает условия всасывания или обеспечивает быстрое местное действие. В качестве эмульгатора используют ланолин безводный (эмульсия типа В/М), который добавляют в минимальных количествах, чтобы устранить образование массы мазеподобной консистенции. При введении лекарственных веществ в жировую основу в виде водного раствора без эмульгатора образуется трудно формируемая масса, которая при работе легко рассыпается. Если растворимого вещества много (больше 5 %) и оно требует значительного количества растворителя, то его тщательно растирают в ступке сначала в сухом виде, затем с небольшим количеством воды (то есть вводят без растворения вещества), а потом прибавляют по частям основу. Колларгол, протаргол и танин всегда вводят только в виде водных или водно-глицериновых растворов независимо от их количества.

- Лекарственные вещества, нерастворимые ни в основе, ни в воде (ксероформ, дерматол, стрептоцид, висмута нитрат основной, теofilлин, цинка оксид, осарсол и т. п.), вводят в состав массы в виде мельчайшего порошка. При приготовлении суппозиторий методом выливания вещества сначала измельчают до максимальной степени дисперсности (от этого существенно зависит точное их дозирование в суппозиториях и терапевтическая активность), затем измельчают с частью подплавленной основы (по правилу Дерягина) и полученную смесь добавляют при постоянном перемешивании к расплавленной, полуостывшей основе. Затем массу выливают в соответствующие формы. Термолабильные вещества следует добавлять к полуостывшей основе перед выливанием ее в форму. При приготовлении суппозиторий методом выкатывания, в зависимости от количества, эти лекарственные вещества вводят двояко.

Если они прописаны в малых количествах, то есть до 0,1 г на одну свечу, то сначала их растирают с несколькими каплями жирного масла (персикового, миндального и др.), а потом смешивают с измельченной основой. Если же эти лекарственные вещества прописаны в больших количествах, то есть свыше 0,1 г на одну свечу, то их тщательно измельчают и смешивают с частью расплавленной или мелко натертой основы, а потом добавляют ее остаток. Непосредственное смешивание измельченных лекарственных веществ со всей основой не обеспечивает равномерного распределения сыпучих веществ в густой основе.

- Лекарственные вещества в виде жидкостей (ихтиол, бальзамы, нефть нафталанская), обладающие склеивающими свойствами, вводят,

непосредственно смешивая с измельченной жировой основой без добавления пластификатора. Жидкие ингредиенты, не содержащие летучих веществ, могут быть сгущены выпариванием при возможно низкой температуре.

- Густые экстракты (например, экстракт красавки и др.) вводят в суппозиторную массу после предварительного смешивания с равным количеством спирто-водно-глицериновой смеси (1:6:3) или в виде готового раствора (1:2).

Введение лекарственных веществ в гидрофильные основы

- Лекарственные вещества, растворимые в воде или глицерине, сначала растворяют в части воды или глицерина, предназначенных для приготовления основы, а потом добавляют к расплавленной, готовой к выливанию в формы основе.
- Лекарственные вещества, нерастворимые ни в воде, ни в глицерине, сначала растирают с частью глицерина в тонкую суспензию, а потом добавляют к готовой, расплавленной основе перед выливанием в формы.
- Лекарственные вещества, хорошо растворимые в полиэтиленоксидной основе, коллагеновом геле, вводят непосредственно в расплавленную часть или всю основу (гель) с последующим перемешиванием и выливанием готовой однородной массы в формы. Нерастворимые вещества сначала растирают с жидкой составной частью основы, а потом примешивают ко всей массе и выливают в формы.

Приготовление суппозиторий методом выкатывания.

Метод ручного выкатывания не требует специального оборудования. Этим методом достигается равномерное распределение в суппозиторной массе ингредиентов, которые входят в нее. Однако экономически неэффективен, так как при отсутствии механизации затрачивается много труда, а полученная продукция имеет внешний вид хуже, чем при приготовлении суппозиторий с использованием какой-либо механизации.

Приготовление суппозиторий методом выкатывания включает несколько стадий: подготовка основы, введение лекарственных веществ и получение суппозиторной массы, дозирование, формирование суппозиторий, упаковка и оформление. Методом выкатывания готовят суппозитории только из пластичных основ, которые предварительно измельчают с помощью специальных приспособлений. Измельченную основу легче дозировать, удобнее использовать для приготовления суппозиторий. В соответствии с описанными правилами, в измельченную основу вводят лекарственные вещества, указанные в прописи, смешивая их в фарфоровой ступке. Полученную смесь уминают пестиком, постепенно увеличивая давление на пестик до тех пор, пока не образуется пластичная масса, которая отстает от стенок ступки. Если в состав суппозиторной массы входит много порошкообразных веществ, масса трудно формируется и крошится, то для придания пластичности необходимо добавить небольшое количество ланолина безводного (в среднем из расчета 1–1,5 г ланолина на 30,0 г массы). Количество ланолина безводного зависит от свойств

сыпучих веществ и температуры в помещении (в летнее время добавляют меньше, чем зимой). Если в состав суппозиторной массы входят вязкие вещества, густые экстракты и др., то ланолин безводный не добавляют. Полученную массу выбирают из ступки с помощью парафинированной бумаги, сжимают в комок и взвешивают, результат указывают на рецепте или сигнатуре и в ППК. После этого массу переносят на пластмассовую пластинку или стекло пилюльной машинки, покрытое белой бумагой, и с помощью дощечки, также покрытой гладким белым листом бумаги, выкатывают ровный четырехгранный брусок (или цилиндрический стержень) одинаковой толщины на всем протяжении. Длина стержня должна равняться числу делений резака пилюльной машинки (или удвоенному количеству делений), которые отвечают прописанному или кратному числу свечей или шариков. Брусок помещают на нижний резак пилюльной машинки и, придавливая его верхним резак, наносят деления, по которым с помощью тонкого ножа стержень разрезают на прописанное количество свечей или шариков и проверяют точность дозирования массы. Затем дощечкой придают каждой отдельной порции массы форму шарика, из которого с помощью наклонно поставленной под углом 30° дощечки выкатывают свечи конической или иной формы. Готовые свечи, каждую отдельно, заворачивают в целлофан, алюминиевую фольгу или тонкую парафинированную бумагу, которые должны быть в виде треугольника (косынки) размером 7,5–12 см. Завернутые свечи кладут в картонные или пластмассовые коробки.

Приготовление суппозиторий методом выливания.

При использовании метода выливания, получаются суппозитории одинаковой формы, внешний вид лучше, а также можно использовать разнообразные основы, что невозможно при других способах. Недостатком этого метода является нарушение однородности смеси при застывании, особенно за счет жидкостей, не смешивающихся с основами и твердой фазой.

Метод выливания состоит из следующих стадий: приготовление и плавление соответствующей основы; смешивание прописанных лекарственных веществ с расплавленной основой; подготовка форм и выливание приготовленной полуостывшей массы в формы; охлаждение; упаковка; оформление.

Если в качестве основы прописано какое-то одно вещество, например бутирол, то для смешивания с лекарственными веществами ее расплавляют в ковшике или фарфоровой чашке на водяной бане. Если основа состоит из нескольких веществ, то соответственно готовят сплав, а потом добавляют лекарственные вещества в виде раствора или тончайшего порошка. Массу следует нагревать осторожно, не допуская повышения температуры выше $38\text{--}40^\circ\text{C}$. При перегревании увеличивается время, необходимое для ее дальнейшего застывания в форме, ухудшается качествоготавливаемых суппозиторий. В случае необходимости нагрева основы до более высокой температуры целесообразно нагревать не все количество основы, а только часть (70–80%), а остальное количество добавить в твердом виде к расплавленной массе после того, как ее температура понизится до $37\text{--}38^\circ\text{C}$.

Приготовленную суппозиторную массу быстро выливают из фарфоровых чашек в подготовленные формы. Для выливания используют специальные

металлические или пластмассовые формы с числом гнезд 30, 50, 200 и более, вместимостью 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6.

Перед сборкой ячейки формы протирают марлевым тампоном, смоченным в простерилизованном вазелиновом масле, если суппозитории приготовлены на водорастворимых основах, если на жировых основах – мыльным спиртом. Наполнение формы массой должно быть постепенным, иначе суппозитории получаются неоднородными и хрупкими. Наполненную форму слегка встряхивают для удаления из нее пузырьков воздуха и помещают в морозильную камеру холодильника на 10–15 минут, после чего соскребают ножом застывшую массу, выступающую из ячеек форм. Застывшие суппозитории освобождают (после разъема элементов формы) путем нажима на их основания по направлению к вершине. При приготовлении суппозитория методом выливания их масса зависит от величины гнезда формы (объема), плотности используемых лекарственных веществ и основы.

В тех случаях, когда лекарственные вещества выписаны в количестве до 5 %, можно не брать во внимание незначительный объем, который они занимают в формах. Если же лекарственные вещества входят в суппозитории в количествах более 5% (в этом случае объем, который они занимают, вытесняет значительное количество основы), то необходимо найти точное соотношение между объемом, занимаемым прописанным лекарственным веществом, и основой. Иначе точность дозирования нарушается.

Это соотношение выражается «**коэффициентом замещения**» или «**обратным коэффициентом замещения**».

Коэффициентом замещения (Еж) называют количество лекарственного вещества, которое замещает одну весовую часть жировой основы с плотностью 0,95. То есть данное количество лекарственного вещества занимает такой же объем, как и одна весовая часть жировой основы.

Обратным коэффициентом замещения (1/Еж) называют количество жировой основы, которое замещает одну весовую часть лекарственного вещества. То есть количество жировой основы эквивалентно по объему 1,0 г лекарственного вещества. При расчетах количества основы удобнее пользоваться обратным коэффициентом замещения.

Приготовление суппозитория на гидрофильных основах.

Свечи приготавливают на мыльно-глицериновой основе, а желатино-глицериновую основу используют чаще для приготовления вагинальных суппозитория. Готовят их только методом выливания. Мыльно-глицериновые свечи используют как слабительное средство, поэтому в состав их другие лекарственные вещества не вводятся.

Желатино-глицериновая основа в сравнении с жировыми имеет более высокую плотность (1,15), поэтому при одинаковой массе занимает меньший объем. В связи с этим при приготовлении суппозитория на желатино-глицериновой основе ее следует брать больше, чем жировой, учитывая, что плотность ее выше жировой в 1,21 раза (1,15/0,95).

Приготовление суппозиторий методом прессования.

Метод прессования всегда используется для суппозиторных масс, имеющих необходимую пластичность. Основы в виде глицерогелей прессованию не поддаются, так как имеют значительную упругость. Прессы, используемые для приготовления свечей, могут быть недозирующие и с механическим или автоматическим дозированием. В аптечных условиях свечи получают при помощи специально изготовленного суппозиторного прессы и ручных недозирующих прессов. Приготовленную суппозиторную массу сначала развешивают на прописанное количество доз, каждую отдельную порцию помещают в гнездо прессы и с помощью поршня прессуют. Получаются свечи с гладкой поверхностью и одинаковой формы. Однородность массы в момент прессования не нарушается. Преимуществами этого метода является точность дозирования и гигиеничность, но при работе с недозирующими прессами много времени затрачивается на разделение доз.

Приготовление палочек.

Палочки готовят на пластичных жировых основах методом выкатывания или прессования, на желатино-глицериновой основе – методом выливания. При прописывании палочек указываются длина и диаметр, не указывая массы основы, или же масса основы и один из упомянутых показателей. В тех случаях, где количество основы в рецепте не указано, ее определяют по следующим формулам:

а) для жировой основы: $x = 3,14 (d/2)^2 \cdot 0,95 \cdot l \cdot n$;

б) для желатино-глицериновой основы: $x = 3,14 (d/2)^2 \cdot 1,15 \cdot l \cdot n$;

где x – количество основы, г; d – диаметр палочек, см; l – длина палочек, см; n – количество палочек.

Для пластичности добавляют незначительное количество ланолина безводного и уминают до тех пор, пока образуется однородная масса, отстающая от стенок ступки. Полученную массу выкатывают в виде стержня и делят на одинаковые части с помощью резака пилульной машинки. Каждую отдельную порцию массы выкатывают до образования ровной цилиндрической палочки указанной длины с одним заостренным концом. Длину палочки измеряют с помощью линейки, а диаметр ее определяется сам собой, если количество основы было взято правильно.

При наличии специального прессы, который состоит из цилиндра, поршня и набора матриц, имеющих отверстия разного диаметра, можно из полученной массы приготовить палочки прессованием, продавливая поршнем массу через матрицу диаметром 4 мм. Полученный длинный стержень разрезают на 10 одинаковых частей и делают один конец заостренным. Можно приготовить палочки из этой массы выливанием ее в специальные формы, которые имеют каналы определенной длины и диаметра. Перед выливанием расплавленной массы формы подогревают до 50 °С, иначе масса может застыть в верхней части канала.

Готовые палочки отпускают в картонных коробках с гнездами из гофрированной бумаги.

Вопросы по теме.

1. Охарактеризуйте суппозитории как лекарственную форму и как дисперсную систему.
2. Как классифицируются суппозитории?
3. Какие существуют способы прописывания суппозиторий?
4. Перечислите суппозиторные основы и требования, предъявляемые к ним.
5. Каковы правила введения лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами в основы для суппозиторий?
6. Охарактеризуйте технологические стадии приготовления суппозиторий методом выкатывания?
7. Охарактеризуйте технологические стадии приготовления суппозиторий методом выливания, как рассчитывают количество суппозиторной основы для них?
8. Укажите особенности прописывания палочек и расчет основы для них.
9. Дайте сравнительную оценку методов приготовления суппозиторий (выкатывание, выливание, прессование).
10. Каковы методы контроля качества суппозиторий, упаковка, оформление к отпуску и правила их хранения.
11. Назовите направления совершенствования технологии суппозиторий.

Рецептура по теме.

1. Возьми: Ихтиола 0,2
Экстракта красавки 0,05
Масла какао достаточное количество,
чтобы образовались суппозитории.
Дай такие дозы № 10.
Обозначь: По 1 свече на ночь.

2. Возьми: Экстракта красавки 0,15.
Папаверина гидрохлорида 2,0.
Масло какао достаточное количество.
Смешай,
чтобы получились свечи числом 10.
Обозначь. По одной свече 2 раза в день.

3. Возьми: Новокаина 0,1.
Стрептоцида 0,2.
Бутирола достаточное количество,
чтобы получилась свеча.
Дай такие дозы числом 10.
Обозначь. По одной свече 2 раза в день.

4. Возьми: Новокаина 0,25
Димедрола 0,1
Раствора
адреналина гидрохлорида 0,1% 5 капель

9. Возьми: Димедрола
Папаверина гидрохлорида поровну по 0,05
Новокаина 0,15
Масла какао достаточное количество.
Смешай, чтобы получилась свеча.
Дай такие дозы числом 10.
Обозначь: По 1 свече на ночь.

10. Возьми: Хинозола 0,03
Кислоты борной 0,1
Масла какао 1,5
Смешай, чтобы получился шарик
Дай такие дозы числом 6
Обозначь. По 1 шарiku на ночь.

11. Возьми: Этакридина лактата
Новокаина по 0,02
Масла какао достаточное количество
Смешай, чтобы получилась свеча
Дай такие дозы числом 10
Обозначь. По 1 свече 3 раза в день.

12. Возьми: Хинина гидрохлорида 0,2
Кислоты борной 0,25
Масла какао 2,0

Масла какао 3,0
Смешай, чтобы получилась свеча
Дай такие дозы числом 10
Обозначь. По 1 свече 2 раза в день.

5. Возьми: Хлоралгидрата 0,5
Масла какао 2,0
Смешай, чтобы получилась свеча
Дай такие дозы числом 10
Обозначь. По 1 свече при эпилептических припадках.

6. Возьми: Осарсола 0,1
Кислоты борной
Глюкозы по 0,25
Масла какао 4,0
Смешай, чтобы получился шарик
Дай такие дозы числом 10
Обозначь. По 1 свече 2 раза в неделю.

7. Возьми: Фенобарбитала
Папаверина гидрохлорида по
Экстракта красавки 0,015
Масла какао достаточное количество
Смешай, чтобы получилась свеча
Дай такие дозы числом 10
Обозначь. По 1 свече на ночь.

8. Возьми: Анестезина
Новокаина по 1,0
Дерматола 0,5
Основы достаточное количество,
чтобы получились свечи числом 12
Дай. Обозначь. По 1 свече в день.

Смешай, чтобы получился шарик
Дай такие дозы числом 12
Обозначь. По 1 шарiku на ночь.

13. Возьми: Фурациллина 0,02
Кислоты лимонной 0,05
Масла какао 2,0
Смешай, чтобы получился шарик
Дай такие дозы числом 10
Обозначь. По 1 шарiku на ночь.

14. Возьми: Платифиллина гидротарт-
рата 0,005
Папаверина гидрохлорида 0,01
Дибазола 0,02
Анестезина 0,1
Масла какао достаточное количество
Смешай, чтобы получилась свеча
Дай такие дозы числом 20
Обозначь. По 1 свече 3 раза в день.

15. Возьми: Норсульфазола 0,1
Стрептоцида 0,15
Масла какао достаточное количество
Смешай, чтобы получилась свеча
Дай такие дозы числом 10
Обозначь. По 1 свече на ночь.

ГЛАВА 13. СТЕРИЛЬНЫЕ И АСЕПТИЧЕСКИ ПРИГОТОВЛЯЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.

К лекарственным формам, которые должны готовиться в асептических условиях, относятся:

- лекарственные формы для инъекций;
- лекарственные формы для лечения глаз;
- лекарственные формы с антибиотиками;
- лекарственные формы для детей.

Стерильные и асептическиготавливаемые лекарственные формы характеризуются тем, что в них не должно содержаться микроорганизмов и их спор. Необходимость получения стерильных и асептическиготавливаемых лекарственных форм вызвано особым способом их применения, например, инъекции вводятся в организм через полую иглу с нарушением целостности

кожных и слизистых покровов. Лекарственные формы с антибиотиками требуют асептических условий приготовления, так как в присутствии микроорганизмов антибиотики теряют свою активность.

Перечисленные лекарственные формы независимо от того, подвергаются они дальнейшей стерилизации или нет, должны готовиться в асептических условиях.

13.1 Приготовление растворов для инъекций и инфузий.

К инъекционным лекарственным формам относятся стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и сухие твердые вещества (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением. Это специфические лекарственные формы, известные под общим названием инъекции (*injectiones*):

- Внутримышечные инъекции – *injectiones intramusculares*. При этом способе введения жидкость вводится в толщу крупной мышцы;
- Внутривенные инъекции – *injectiones intravenosae*. Раствор вводится в вену медленно и осторожно;
- Внутриаarterиальные инъекции – *injectiones intraarteriales*. Раствор вводится в артерию, медленно, осторожно, действие лекарств наступает уже в процессе введения;
- Спинномозговые инъекции – *injectiones cerebrospinales*. Жидкость вводится в субарахноидальное или перидуральное пространство позвоночного канала;
- Внутричерепные инъекции – *injectiones subarachnoidales*. Раствор вводится в расширенную часть субарахноидального пространства, и лекарства действуют мгновенно. Вводятся только истинные водные растворы нейтральной реакции.

Требования, предъявляемые к инъекционным лекарственным формам:

- отсутствие механических примесей,
- стерильность,
- стабильность,
- апиrogenность,
- к отдельным растворам – изотоничность, что указывается в соответствующих нормативных документах или рецептах. Инъекционные растворы могут быть изогидричными и изоионичными в соответствии с требованиями частных статей.

Растворители: при приготовлении инъекционных лекарственных форм в качестве растворителей применяют воду для инъекций, жирные масла, этилолеат, а также комплексные растворители.

Вода для инъекций (*Aqua pro injectionibus*) должна отвечать всем требованиям, предъявляемым к воде очищенной, и не содержать пирогенных веществ. Пирогенными веществами (от гр. *pyr* – огонь, лат. *generatio* – рождение) называют продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов, токсины,

погибшие микробные клетки. При попадании в организм они вызывают аллергические реакции, повышение температуры, озноб, цианоз, удушье, вплоть до анафилактического шока. При высоком содержании пирогенных веществ в растворах для инъекций может быть даже летальный исход. Пирогенные вещества не летучи и не перегоняются водяным паром, поэтому вода для инъекций может быть получена перегонкой питьевой воды в асептических условиях в аппаратах, конструкция которых позволяет освобождать водяные пары от мельчайших капель неперегонанной воды, попавших в пар.

Вода для инъекций может храниться в стерильных стеклянных сборниках (бутылях), которые плотно закрываются пробками (крышками) с двумя отверстиями: одно – для трубки, по которой поступает вода, другое – для стеклянной трубки, в которую вставляется тампон из стерильной ваты для фильтрования воздуха (меняется ежедневно). Воду для инъекций используют свежеприготовленной или хранят при температуре от 5 до 10 °С. При подготовке запаса воды для инъекций ее необходимо стерилизовать сразу же после перегонки в плотно закрытых сосудах при 120 °С в течение 20 минут или при 100 °С – в течение 30 минут, либо подогревать в сборнике до температуры 80–95 °С в процессе перегонки, сбора и затем сохранять в асептических условиях не более 24 часов.

Проверка качества воды для инъекций осуществляется:

- химическими методами ежедневно из каждого баллона в соответствии с требованиями ГФ на отсутствие хлоридов, сульфатов, солей кальция, восстанавливающих веществ, аммиака и угольного ангидрида;
- ежеквартально вода для инъекций направляется в контрольно-аналитическую лабораторию для полного химического анализа. В этом случае, кроме вышеупомянутых испытаний, в воде определяют рН, кислотность или щелочность, наличие сухого остатка, нитратов, нитритов, тяжелых металлов;
- бактериологический контроль проводится не реже двух раз в квартал. В 1 мл воды очищенной, используемой для приготовления растворов для инъекций сразу же после перегонки, предельно допустимое содержание микроорганизмов не должно превышать 10–15 колоний;
- ежеквартально вода для инъекций контролируется на пирогенность, так как исследование на восстанавливающие вещества с калия перманганатом не может указывать на отсутствие пирогенных веществ;
- вода для инъекций проверяется на отсутствие видимых механических включений.

Жирные масла (*Olea pinguis*). Для приготовления инъекционных растворов используют абрикосовое, миндальное и персиковое масла, которые имеют незначительную вязкость. Масла используют в тех случаях, когда лекарственное вещество не растворимо в воде или для пролонгированного действия лекарственных веществ.

Комплексные растворители применяют для приготовления инъекционных растворов применяют неводные растворители как индивидуальные, так

и смешанные. В качестве комплексных растворителей могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, спирт бензиловый, бензилбензоат и другие, разрешенные к медицинскому применению. Они позволяют приготовить инъекционные растворы нерастворимых или нестабильных в воде лекарственных веществ.

При приготовлении инъекционных растворов на неводном растворителе необходимо учитывать свойства растворителя, его способность смешиваться с водной средой, высвобождать лекарственные вещества, резорбцию его организмом, фармакологическое действие.

Для приготовления инъекционных растворов применяют смешанные неводные растворители, такие, как водно-глицериновые, спирто-водно-глицериновые, смеси растительных масел с бензилбензоатом, этилолеатом и др., которые обладают большей растворяющей способностью, чем каждый растворитель в отдельности. Соразтворители используются для растворения таких веществ, как гормоны, витамины, антибиотики, и др.

Стерилизация от лат. *sterilis*, (бесплодный) – это процесс полного уничтожения микроорганизмов и их спор в лекарственных веществах, лекарственных формах, на посуде, вспомогательных материалах, инструментах и аппаратах. Стерильность достигается соблюдением асептики и применением методов стерилизации. При выборе метода и продолжительности стерилизации необходимо учитывать свойства, объем или массу стерилизуемых материалов.

Методы стерилизации можно разделить на:

- физические,
- механические,
- химические.

К физическим методам стерилизации относятся:

- термическая или тепловая стерилизация,
- стерилизация ультрафиолетовыми лучами,
- радиационная стерилизация,
- стерилизация токами высокой частоты.

Из перечисленных методов в условиях аптек применяются термическая стерилизация, а также стерилизация ультрафиолетовыми лучами. Остальные методы стерилизации в условиях аптек пока не нашли применения.

Физические методы стерилизации.

Термическая стерилизация. При этом методе стерилизации происходит гибель микроорганизмов под влиянием высокой температуры за счет коагуляции белков и разрушения ферментов микроорганизмов. Наиболее широко в аптечной практике применяется стерилизация сухим жаром и паром.

Стерилизация сухим жаром осуществляется сухим горячим воздухом в воздушных стерилизаторах при температуре 180–200 °С. Эффективность стерилизации зависит от температуры и времени. Равномерность прогрева объектов обуславливается степенью их теплопроводности и правильностью расположения внутри стерилизационной камеры для обеспечения свободной циркуляции горячего воздуха. Стерилизуемые объекты должны быть расфасованы в

соответствующую тару, плотно укупорены и свободно размещены в сушильных шкафах, чтобы обеспечить быстрое и равномерное проникновение к ним горячего воздуха. Загрузка должна производиться в ненагретые сушильные шкафы или когда температура внутри шкафа не превышает 60 °С. В связи с тем, что горячий воздух обладает невысокой теплопроводностью, прогрев стерилизуемых объектов происходит довольно медленно. Время, рекомендуемое для стерилизации, должно отсчитываться с момента нагрева воздуха в сушильном шкафу до температуры 180–200 °С. Воздушный метод используется для стерилизации термостойких порошкообразных лекарственных веществ (натрия хлорид, цинка оксид, тальк, глина белая и др.). Порошки массой более 200,0 г стерилизуют при 180 °С в течение 60 минут или при 200 °С – 30 минут. При этом толщина слоя порошка должна быть не более 6–7 см. Время стерилизационной выдержки порошков массой менее 200,0 г соответственно уменьшают до 30–40 минут при 180 °С и до 10–20 минут – при 200 °С. Минеральные и растительные масла, жиры, ланолин безводный, вазелин, воск стерилизуют горячим воздухом при 180 °С в течение 30–40 минут или при 200 °С – 15–20 минут с учетом количества вещества. Изделия из стекла, металла, силиконовой резины, фарфора, установки для стерилизующего фильтрования с фильтрами и приемники фильтрата стерилизуют при 180 °С в течение 60 минут. Мелкие стеклянные и металлические предметы (воронки, пипетки и др.) помещают в сушильные шкафы в специальных биксах. Растворы лекарственных веществ нельзя стерилизовать в сушильных шкафах, так как из-за плохой теплопроводности воздух, имеющий температуру 100–120 °С, не обеспечивает быстрый нагрев растворов до температуры стерилизации. Так, например, раствор натрия хлорида (объем 200 мл), помещенный в сушильный шкаф с температурой 120 °С, через час прогревается всего лишь до 60 °С. Горячий воздух более высокой температуры может вызвать разложение лекарственных веществ и разрыв склянок вследствие разницы давлений внутри и снаружи флаконов.

Стерилизация паром основана на сочетании высокой температуры и влаги. Коагуляция белковых веществ в этих условиях начинается при температуре 56 °С. В фармацевтической практике применяют несколько методов стерилизации паром, из которых наиболее надежный, быстрый и экономичный – стерилизация насыщенным водяным паром под давлением 0,11 МПа (1,1 кгс/см²) и температуре 120 °С; 0,20 МПа (2 кгс/см²) и температуре 132 °С. В этих условиях погибают не только вегетативные, но и споровые формы микроорганизмов. Паровой метод стерилизации при 120 °С рекомендуется для воды и водных растворов лекарственных веществ. Время стерилизационной выдержки не более 30 минут в зависимости от физикохимических свойств препарата и объема раствора. Растворы объемом до 100 мл стерилизуют в течение 8 минут, объемом 101–500 мл – 8–12 минут и объемом от 501 до 1000 мл – 12–15 минут. Стерилизация воды и водных растворов производится в герметично укупоренных и предварительно простерилизованных флаконах или ампулах. Жиры и масла в герметично укупоренных сосудах стерилизуют при 120 °С в течение 2 часов. Этим методом стерилизуют также изделия из стекла, фарфора,

металла, резины, перевязочные и вспомогательные материалы. Время стерилизационной выдержки 45 минут. Стерилизацию паром под давлением проводят в паровых стерилизаторах (автоклавах) различной конструкции.

Стерилизация текущим паром осуществляется насыщенным водяным паром температуры 100 °С. Текущий пар находит применение в тех случаях, когда требуется убить только вегетативные формы микроорганизмов. При наличии в объекте споровых форм этот метод неэффективен. Стерилизация текущим паром производится в стерилизаторах, представляющих собой металлические сосуды цилиндрической формы, закрывающиеся крышкой с двумя отверстиями – для термометра и выхода пара. На дно сосуда наливается вода, поверх которой находится металлическая подставка с отверстиями. Иногда аппарат снабжается двойными стенками, и пар, выходя из паровой камеры, направляется в промежуток между ними. Такая конструкция обеспечивает сохранение постоянства температуры при стерилизации. Нагревание текущим паром производят в течение 30–60 минут. Продолжительность стерилизации зависит от физикохимических свойств лекарственных веществ и объема раствора. Стерилизация растворов объемом более 1 л запрещается.

Тиндализация – дробная стерилизация, которая заключается в нагревании при температуре 60–65 °С по 1 часу в течение 5 дней или при температуре 70–80 °С в течение 3 дней. Стерилизуемую жидкость хранят в промежутках между нагреваниями при температуре 25–37 °С. Этот метод стерилизации используют для лекарственных веществ и их растворов, которые не выдерживают нагревания при 100 °С. При этом в ходе стерилизации гибнут не только микроорганизмы, но и их споры, которые прорастают в интервалах между нагреваниями. Метод тиндализации в аптечной практике используется редко. Чаще его применяют в заводских условиях при приготовлении ампулированных растворов. Тиндализация по конечному эффекту не уступает автоклавированию, но длительная.

Пастеризация – однократное нагревание раствора при температуре 80 °С в течение 30 минут. Она дает возможность уничтожить вегетативные формы микроорганизмов, но не споры. Способ недостаточно надежен. ГФ Х разрешает пользоваться этим методом при приготовлении растворов термолабильных веществ с добавлением антисептиков (0,5 % фенола или 0,3% трикрезола). В присутствии антисептика понижается вирулентность и жизнеспособность микробов, приостанавливается рост и размножение микробных клеток. Споры микробов не уничтожаются, но в присутствии антисептиков не прорастают. Действие антисептиков значительно усиливается при повышении температуры раствора.

Пастеризация и тиндализация допускаются только в исключительных случаях в соответствии с указанием частных фармакопейных статей.

Контроль эффективности термических методов стерилизации осуществляется с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов:

- бактериологические методы – самые точные и осуществляются с помощью биотеста стерилизации. Биотест стерилизации – объект из

установленного материала, обсемененный тестмикрорганizмами, предназначенный для контроля эффективности стерилизации. В качестве биотеста могут быть использованы тестмикрорганizмы: чистые культуры, спорообразующих микрорганizмов типа *B. subtilis*, *B. Stearothermophilus* и другие нанесенные на стерилизуемый материал.

- химический тест стерилизации основан на свойстве ряда веществ изменять свое физическое состояние или цвет под воздействием определенной температуры. Обычно пользуются следующими веществами: сера (температура плавления – 111–120 °С), антипирин (110 °С), антифибрин (115 °С), резорцин (110 °С), кислота бензойная (121–122 °С), β-нафтол (120–122 °С), мочеви́на (132 °С), фенацетин (134–135 °С). Для контроля сухожаровой стерилизации используются: тиомочеви́на (180 °С), кислота янтарная (180–184 °С) и др.

Стерилизация ультрафиолетовыми лучами. УФ-излучение – мощный стерилизующий фактор, способный убивать вегетативные и споровые формы микрорганizмов. В настоящее время УФ-лучи широко применяют в различных отраслях народного хозяйства для обеззараживания воздуха помещений, воды и др. Применение их в аптеках имеет большое практическое значение и существенные преимущества по сравнению с применением дезинфицирующих веществ. Ультрафиолетовая радиация – невидимая коротковолновая часть солнечных лучей с длиной волны меньше 300 нм. Предполагают, что УФ-радиация вызывает фотохимическое нарушение ферментных систем микробной клетки, действует на протоплазму клетки с образованием ядовитых органических перекисей и приводит к фотодимеризации тиаминов. Эффективность бактерицидного действия УФ-излучения зависит от ряда факторов: длины волны излучателя, дозы и времени облучения, вида инактивируемых микрорганizмов, запыленности и влажности среды. Наибольшей стерилизующей способностью обладают лучи с длиной волны 254–257 нм. В качестве источников УФ-излучения в практике аптек применяются специальные лампы.

Радиационная стерилизация – высокоэффективный метод стерилизации, который в последние годы получает все более широкое распространение для стерилизации медицинской продукции. Изучается возможность радиационной стерилизации лекарственных средств (солевые инфузионные растворы, лечебные глазные пленки и др.). Бактерицидный эффект ионизирующего излучения проявляется в результате воздействия на метаболические процессы в клетке. Чувствительность микрорганizмов к ионизирующему излучению зависит от многих факторов: наличия влаги, кислорода, рН среды, температуры и др. Основные достоинства метода: высокая степень инактивации микрорганizмов, эффективность при низкой температуре, возможность автоматизации процесса, стерилизация изделий в упаковке.

Стерилизация токами высокой частоты. Токами высокой частоты называются токи, образующие электромагнитное поле, которое меняется с высокой частотой, вызывает изменение ориентации молекул и поглощение части энергии поля веществом. В результате происходит быстрый нагрев вещества и его стерилизация.

Механические методы стерилизации.

Для растворов лекарственных веществ, чувствительных к тепловым и радиационным воздействиям, может быть использован метод стерилизации фильтрованием через мелкопористые фильтры. В отличие от других способов стерилизации, при которых микроорганизмы только теряют жизнеспособность, при стерилизующем фильтровании они полностью удаляются из раствора, тем самым обеспечивая его стерильность и апиrogenность. Метод стерилизации фильтрованием – разновидность фильтрования растворов (микрофильтрация). При стерилизующем фильтровании более тонкая очистка достигается использованием соответствующих фильтрующих сред в виде глубинных и мембранных фильтров. Использование стерилизации фильтрованием имеет смысл только в том случае, если сам разлив раствора во флаконы осуществляется в строго асептических условиях с использованием оборудования с ламинарным потоком воздуха. Контроль стерилизации этим методом проверяют прямым посевом проб фильтрата на питательные среды.

Химические методы стерилизации.

Для изделий из резины, полимерных материалов, стекла, коррозионно-стойких металлов в настоящее время применяют химические методы стерилизации газами и растворами.

Для *газовой стерилизации* используют этилена оксид чистый или с различными флегматизаторами (бромистый метил, углерода диоксид, фреоны и др.). Стерилизацию осуществляют в газовых стерилизаторах. Эффективность стерилизации этим методом зависит от дозы стерилизующего агента, температуры, относительной влажности воздуха. Стерилизуемые объекты предварительно упаковывают в пакеты из полиэтиленовой пленки или пергаментную бумагу. Изделия, простерилизованные газовым методом, выдерживают в вентилируемом помещении в течение одних или нескольких суток в зависимости от вида изделий и их назначения. Стерилизацию газами можно также применять и для стерилизации воздуха в боксах, вспомогательных материалов (особенно термолабильных), посуды, пробок; перевязочного материала, предметов ухода за больными и т. д. Газы легко проникают через упаковочные материалы (бумагу, целлофан, полиэтилен), а после стерилизации легко улетучиваются. Необходимо помнить об их ядовитости, раздражающем действии и при работе с ними соблюдать меры защиты (специальная одежда, маски и др.).

Упаковка инъекционных лекарственных форм. Для упаковывания инъекционных лекарственных форм используется два вида тары: ампулы и флаконы из стекла, полиэтилена или другого материала, который не изменяет свойств лекарственных веществ.

Ампулы – форма упаковки, позволяющая сохранять стерильность лекарственного препарата вплоть до момента его применения. Это заводская форма упаковки.

Флаконы – форма упаковки, представляющая собой широкогорлую стандартную (могут быть градуированной) емкость, разной вместимости со стандартной каучуковой пробкой, закрепляемой обжатым алюминиевым колпачком под обкатку.

Профильтрованные растворы для инъекций после разлива их во флаконы проверяют визуально на отсутствие механических включений. Растворы просматриваются невооруженным глазом. Расстояние глаз контролирующего должно быть в пределах 25 см от флакона. Контролирующий должен иметь остроту зрения 1 (компенсируется очками). В стерильных растворах для инъекций не должно обнаруживаться видимых механических загрязнений. При обнаружении механических включений растворы повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают (проверяют герметичность), маркируют и стерилизуют.

Флаконы с растворами для инъекций маркируются путем надписи или штамповки на крышке, использования металлических жетонов или другими методами.

Стерилизация растворов для инъекций должна осуществляться не позднее трех часов от начала приготовления.

Контроль готовой продукции. После стерилизации проводят *вторичный контроль* на отсутствие механических включений, качественный и количественный анализ. Для анализа отбирают один флакон раствора от каждой серии (за одну серию раствора считают продукцию, полученную в одной емкости от одной загрузки лекарственного вещества). Одновременно проводится проверка качества укупорки флаконов (алюминиевый колпачок не должен прокручиваться при повороте вручную) и объем наполнения флаконов ($\pm 5\%$). Контроль растворов для инъекций на стерильность и пирогенные вещества осуществляется в соответствии с требованиями действующих нормативно-технической документации.

Контрольные вопросы по теме.

1. Значение асептики для обеспечения стерильности и апирогенности растворов для инъекций, создание асептических условий в аптеке. (согласно действующей нормативной документации).
2. Характеристика лекарственных форм для инъекций, требования, предъявляемые к ним, их обоснование; оценка качества и оформление к отпуску.
3. Пути введения инъекционных растворов. Преимущества и недостатки инъекционного способа введения лекарств.
4. Характеристика растворителей, используемых для приготовления инъекционных растворов. Требования к воде для инъекций.
5. Классификация и характеристика способов стерилизации инъекционных растворов.
6. Технологические стадии приготовления растворов для инъекций и контроль их качества.
7. Характеристика методов стерилизации вспомогательных материалов при приготовлении растворов для инъекций согласно действующей нормативной документации.

13.2 Стабилизация инъекционных растворов.

Инъекционные растворы с каждым годом находят все более широкое применение в медицине. К лекарственным формам для инъекций предъявляется ряд требований, одним из которых является стабильность. Стабильность

лекарственных препаратов имеет особое значение, так как она во многом определяет экономику и рентабельность заводского и аптечного производства. Кроме того, стабильность при хранении является важнейшим условием успеха лечения и главнейшей характеристикой качества лекарственных препаратов.

Получение стойких растворов предусматривает максимальное устранение факторов, способствующих разложению лекарственных веществ, что достигается путем применения вспомогательных веществ – стабилизаторов, а также использования комплекса технологических приемов в процессе приготовления лекарственных форм. Рациональный подбор стабилизатора позволит приготовить высококачественную и терапевтически эффективную лекарственную форму.

Стабильность – это способность препаратов сохранять физико-химические свойства и фармакологическую активность в течение определенного срока хранения, предусмотренного требованиями нормативной документации. Изучение вопросов стабилизации – важная технологическая задача, так как 90% лекарственных веществ, требует применения стабилизаторов или особых условий приготовления.

Стабильность лекарственных препаратов зависит от:

- температуры хранения;
- освещенности;
- состава окружающей среды;
- способа приготовления;
- вспомогательных веществ;
- вида лекарственной формы (особенно агрегатного состояния);
- упаковки.

Основной принцип стабилизации препаратов предусматривает максимальное устранение факторов, способствующих изменению свойств лекарственных веществ.

Стабилизация проводится:

- физическими методами;
- химическими методами;
- комплексными методами.

Физические методы стабилизации.

Физические процессы, происходящие в лекарственных препаратах:

- укрупнение частиц дисперсной фазы;
- расслаивание;
- изменение консистенции;
- испарение;
- сублимация.

Методы физической стабилизации:

- защита лекарственных веществ от неблагоприятных воздействий:
 - насыщение воды для инъекций углерода диоксидом;
 - заполнение флаконов раствором в токе инертного газа.

- применение лекарственных и вспомогательных веществ высокой степени очистки:
- кипячение воды с последующим быстрым ее охлаждением;
- перекристаллизация исходных веществ;
- обработка растворов адсорбентами.
 - использование современного технологического оборудования.
 - применение результатов научных исследований:
- использование неводных растворителей;
- использование концентратов;
- использование лиофилизированных растворов обезвоженных лекарственных препаратов (путем сублимации или вакуумной сушки); – использование замороженных инфузионных растворов.

Химические методы стабилизации.

Химическая стабильность растворов зависит от:

- качества растворителей и лекарственных веществ;
- класса и марки стекла флаконов;
- наличия кислорода в воде и растворах;
- pH растворов;
- температуры и времени стерилизации;
- наличия ионов тяжелых металлов;
- условий хранения препаратов.

Химические процессы, протекающие в лекарственных препаратах:

- гидролиз;
- омыление;
- реакция окисления-восстановления;
- декарбоксилирование;
- изомеризация;
- рацемизация;
- полимеризация;
- фотохимическая деструкция.

Химические методы предусматривают повышение стабильности лекарственных веществ и препаратов в целом путем добавления веществ – стабилизаторов.

Выбор стабилизатора зависит от:

- природы лекарственных веществ;
- характера процессов, происходящих в растворе.

Стабилизаторы – это вещества, повышающие химическую устойчивость лекарственных веществ в растворах для инъекций.

Требования, предъявляемые к стабилизаторам:

- должны быть безопасными для больного как в чистом виде, так и в сочетании с компонентами лекарственного препарата (фармакологическая индифферентность);
- должны быть разрешены к применению в медицинской практике;

- должны быть эффективными в применяемых концентрациях (выполнять свое функциональное назначение);
- химическая чистота;
- доступность.

Механизм действия стабилизаторов:

- перевод нерастворимых активных веществ в растворимые соль или комплексные соединения;
- создание определенного значения pH среды;
- подбор соответствующих систем растворителей;
- предупреждение окислительно-восстановительных процессов.

Классификация лекарственных веществ и стабилизаторов:

- Стабилизаторы препятствующие гидролизу, используют для стабилизации:

– солей слабых оснований и сильных кислот;

– солей сильных оснований и слабых кислот.

- Стабилизаторы, препятствующие окислению, используют для стабилизации:

– легкоокисляющиеся веществ.

Наименование стабилизатора и его количество, указанное в нормативно-технической документации, а также действующих приказах МЗ и инструкциях, отмечаются на обратной стороне рецепта и в лицевой стороне ППК.

Стабилизация растворов лекарственных веществ, подвергающихся гидролизу.

Гидролиз – реакция ионного обмена между различными веществами (соли, эфиры и др.) и водой.

Схема процесса гидролиза: $BA + HON \rightarrow HA + BON$, где: BA – гидролизующееся вещество; HA и BON – продукты гидролиза.

Факторы, влияющие на степень гидролиза:

- химическая природа соли,
- температура;
- концентрация соли.

Схема гидролиза соли сильного основания и слабой кислоты: $BA + HON \leftrightarrow B^+ + OH^- + HA$, где: BA – гидролизующееся вещество; HA – слабодиссоциируемая кислота.

Растворы солей сильных оснований и слабых кислот (натрия тиосульфата; кофеин-бензоата натрия; натрия нитрита) стабилизируют добавлением натрия гидрокарбоната или раствора натрия гидроксида 0,1 М.

Схема гидролиза соли слабого основания и сильной кислоты: $BA + HON \leftrightarrow BON + H^+ + A^-$; где: BA – гидролизующееся вещество; BON – слабодиссоциируемое основание.

Растворы солей слабых оснований и сильных кислот стабильны:

- без добавления стабилизаторов (димедрол, папаверина гидрохлорид, тримекаин, эфедрина гидрохлорид);

- при добавлении раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М (атропина сульфат, дибазол, дикаин (0,1%; 0,2%; 0,3%), новокаин (0,25%; 0,5%; 1%; 2%), скополамина гидробромид, спазмолитин, стрихнина нитрат)
- при добавлении раствора кислоты хлористо-дородной 0,1 М и антиоксидантов (апоморфина гидрохлорид, новокаин (5%; 10%)).

Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ.

Окисление лекарственных веществ в процессе приготовления инъекционных растворов происходит в присутствии кислорода, содержащегося в воде и над раствором. Процесс окисления значительно усиливается под влиянием сенсibiliзирующих факторов:

- свет;
- тепло;
- значение рН среды и др.

Схема процесса окисления: $RH \rightarrow R \cdot \rightarrow RO_2 \cdot \rightarrow ROOH \rightarrow R$, где: RH – окисляемое вещество; $R \cdot$ – алкильный радикал; $RO_2 \cdot$ – перекисный радикал; $ROOH$ – гидроперекись.

- Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ осуществляется путем: введения антиоксидантов;
- введения комплексонов для связывания ионов тяжелых металлов;
- создание оптимальных границ рН;
- уменьшение содержания кислорода в растворителе и над раствором (насыщение CO_2 , заполнение в токе инертного газа);
- использование светонепроницаемой тары для уменьшения иницирующего влияния света.

Характеристика антиоксидантов. Для стабилизации растворов легкоокисляющихся веществ в фармацевтической практике применяют вспомогательные вещества, препятствующие окислению – антиоксиданты.

Требования, предъявляемые к антиоксидантам:

- безвредность в применяемых дозах как самих антиоксидантов, так и продуктов их метаболизма и образующихся ингредиентов (отсутствие раздражающего и алергизирующего действия);
- эффективность при минимальных концентрациях;
- хорошая растворимость в дисперсионной среде.

Классификация антиоксидантов

По действию:

- прямые (сильные восстановители);
- косвенные («отрицательные катализаторы» или антикатализаторы).

По растворимости:

- растворимые в воде;
- растворимые в маслах.

К прямым антиоксидантам относятся сильные восстановители, обладающие более высокой способностью к окислению, чем стабилизируемые ими лекарственные вещества.

К косвенным антиоксидантам относятся вещества, которые связывают в практически недиссоциируемые соединения катионы металлов, попадающие в растворы лекарственных веществ как примеси из лекарственных препаратов и являющиеся катализаторами окислительных процессов.

Характеристика консервантов.

Микробиологическая нестабильность – изменения в лекарственных препаратах окислительного, гидролитического и другого характера под воздействием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности (токсинов или ферментов). Предотвратить микробиологическую нестабильность растворов для инъекций возможно путем добавления к ним различных химических веществ антибактериального действия – противомикробных стабилизаторов (консервантов).

Консерванты – вспомогательные вещества, применяемые для предотвращения контаминации и размножения микроорганизмов в лекарственных препаратах.

Выбор консерванта определяется:

- составом лекарственного препарата;
- рН среды;
- режимом применения препарата.

Лекарственные средства для внутримышечных, внутривенных или других инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл, не должны содержать консервантов.

Требования, предъявляемые к консервантам:

- фармакологическая индифферентность в используемой концентрации (отсутствие общетоксического, алергизирующего и местнораздражающего действия);
- широкий спектр антимикробного действия при низких концентрациях;
- хорошая растворимость в дисперсионной среде;
- химическая индифферентность (отсутствие химического взаимодействия с лекарственными и вспомогательными веществами, упаковочным материалом);
- стабильность в широком интервале рН и температуры в течение срока годности лекарственного препарата;
- отсутствие влияния на органолептические свойства лекарственных препаратов;
- поддержание стерильности лекарственных форм в течение всего времени их применения (надежная антимикробная активность);
- отсутствие способности к образованию устойчивых форм микроорганизмов.

Классификация консервантов.

По виду действия на микроорганизмы:

- бактерицидного действия (фенол, трикрезол, крезол, хлоркрезол);
- бактериостатического действия (нипагин, нипазол, бутабен, бензойная

и сорбиновая кислоты, хлорбутанолгидрат, мертиолат, цефиран, цефирол, фенилэтиловый спирт).

Комплексные методы стабилизации.

Стабилизация растворов для инъекций комплексными методами осуществляется введением нескольких стабилизаторов различного типа:

- несколько прямых антиоксидантов;
- прямой и косвенный антиоксидант;
- антиоксидант и вещество, обеспечивающее рН среды;
- антиоксидант и консервант.

13.3 Частная технология растворов для инъекций.

Растворы глюкозы. Выпускаются растворы глюкозы для инъекций в концентрации 5, 10, 25 и 40 % в аптечных и промышленных условиях. Растворы глюкозы сравнительно нестойки при длительном хранении. Основным фактором, определяющим устойчивость глюкозы в растворе, является рН среды. В щелочной среде происходит ее окисление, карамелизация и полимеризация. При этом наблюдается пожелтение, а иногда побурение раствора. В этом случае под влиянием кислорода образуются гликолевая, уксусная, муравьиная и другие, а также ацетальдегид и оксиметилфурфурол. Для предотвращения этого процесса растворы глюкозы стабилизируют 0,1М раствором кислоты хлористоводородной до рН = 3,0–4,0, так как в этой среде происходит минимальное образование 5-оксиметилфурфурола, обладающего нефрогепатотоксическим действием.

ГФ Х предписывает стабилизировать растворы глюкозы смесью натрия хлорида 0,26 г на 1 л раствора и 0,1М раствора кислоты хлористоводородной до рН = 3,0–4,0. В условиях аптеки для удобства работы этот раствор (стабилизатор Вейбеля) приготавливают заранее по следующей прописи:

Натрия хлорида 5,2 г

Кислоты хлористоводородной разбавленной (8,3%) 4,4 мл

Воды для инъекций до 1 л

При приготовлении растворов глюкозы (независимо от ее концентрации) стабилизатора Вейбеля добавляют 5% от объема раствора.

Большое значение для стабильности приготавливаемых растворов имеет качество самой глюкозы, которая может содержать кристаллизационную воду. В соответствии с нормативно-технической документацией производится глюкоза безводная, содержащая 0,5 % воды (вместо 10 %). Она отличается растворимостью, прозрачностью и цветом раствора. Срок ее годности 5 лет. При использовании глюкозы водной ее берут больше, чем указано в рецепте.

Rp.: Solutionis Glucosi 40% 100 ml

Sterilisa!

Da. Signa. По 10 мл внутривенно

Например, глюкоза содержит 9,8 % воды. Тогда водной глюкозы необходимо взять 44,3 г (вместо 40,0 г безводной).

В асептических условиях в мерной колбе емкостью 100 мл в воде для инъекций растворяют глюкозу (44,3 г) «годен для инъекций», добавляют ста-

билизатор Вейбеля (5 мл) и доводят объем раствора до 100 мл. Проводят первичный химический анализ, фильтруют, укупоривают резиновой пробкой, проверяют на отсутствие механических примесей. В случае положительного контроля флаконы, укупоренные пробками, обкатывают алюминиевыми колпачками и маркируют, проверяют герметичность укупорки. Ввиду того, что глюкоза – хорошая среда для развития микроорганизмов, полученный раствор стерилизуют немедленно после приготовления при 100 °С в течение 1 часа или при 120 °С в течение 8 минут. После стерилизации проводят вторичный контроль качества раствора и оформляют к отпуску. Срок хранения раствора – 30 суток.

Растворы натрия гидрокарбоната. Растворы натрия гидрокарбоната в концентрации 3, 4, 5 и 7% применяются для капельного внутривенного введения при гемолизе крови, ацидозах, для реанимации (при клинической смерти), для регулирования солевого равновесия.

Rp.: Solutionis Natrii hydrocarbonatis 5% 100 ml

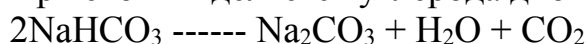
Sterilisa!

Da. Signa. Для внутривенного введения

При использовании натрия гидрокарбоната «годен для инъекций» не всегда удастся получить прозрачные и устойчивые растворы. Если натрия гидрокарбонат содержит влагу, то делают пересчет на сухое вещество. По данной прописи 5,0 г натрия гидрокарбоната (в асептических условиях) помещают в мерную колбу на 100 мл, растворяют в части воды для инъекций, затем доводят объем раствора до 100 мл. Ввиду потенциальной нестабильности натрия гидрокарбоната его растворяют при возможно более низкой температуре (15–20 °С), избегая сильного взбалтывания раствора. Проводят первичный химический анализ, фильтруют, укупоривают и проверяют на отсутствие механических примесей. При положительном анализе флакон, укупоренный резиновой пробкой, закрывают металлическим колпачком и обкатывают. Во избежание разрыва флаконов при стерилизации их заполняют раствором не более чем на 80 % объема. Раствор стерилизуют при 120 °С 8 минут.

Во время стерилизации натрия гидрокарбонат подвергается гидролизу.

При этом выделяется углерода диоксид и образуется натрия карбонат:



При охлаждении идет обратный процесс, углекислота растворяется и образуется натрия гидрокарбонат. Поэтому для достижения равновесия в системе простерилизованные растворы можно использовать только после их полного охлаждения, не ранее чем через 2 часа, перевернув их несколько раз с целью перемешивания и растворения углекислоты, находящейся над раствором. После стерилизации проводят вторичный контроль качества раствора и оформляют к отпуску. Полученный раствор должен быть бесцветным и прозрачным, рН = 9,1–8,9. При внутриаптечной заготовке срок хранения раствора при комнатной температуре 30 суток.

Контрольные вопросы по теме.

1. Укажите виды нестабильности и причины вызывающие изменения в инъекционных растворах.

2. Перечислите физические процессы, происходящие в инъекционных растворах и методы физической стабилизации.

3. Перечислите химические процессы, происходящие в растворах для инъекций, от чего они зависят.

4. Перечислите требования, предъявляемые к стабилизаторам и их классификация.

5. Перечислите особенности технологии растворов натрия гидрокарбоната для инъекций.

6. Укажите особенности стабилизации глюкозы.

7. Перечислите требования, предъявляемые к консервантам и их классификация.

Рецептура по теме.

1. Возьми:

Раствора кальция хлорида 10 % - 500 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 5 мл внутривенно

2. Возьми:

Раствора натрия бензоата 15 % - 100 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для внутривенного введения по 10 мл

3. Возьми:

Раствора димедрола 1 % - 50 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 1 мл внутримышечно

4. Возьми:

Раствора натрия хлорида 0,9% - 100 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для внутривенного капельного введения

5. Возьми:

Раствора глюкозы 5% - 200 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для внутривенного капельного введения

6. Возьми:

Раствора новокаина 1% - 50 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 1 мл внутримышечно

7. Возьми: Раствора стрептоцида растворимого 0,5% - 100 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 10 мл внутривенно

8. Возьми: Раствора натрия гидрокарбоната 3% - 100 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 2 мл внутривенно

9. Возьми:

Раствора прозерина 0,05 % - 50 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 1 мл подкожно 1-2 раза в день

10. Возьми: Раствора кислоты аскорбиновой 5% - 100 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 5 мл внутривенно

11. Возьми: Раствора кислоты никотиновой 1% - 100 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 10 мл внутримышечно

12. Возьми: Раствора атропина сульфата 0,1% - 50 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 1 мл подкожно

13. Возьми: Раствора кофеин - бензоата натрия 10% - 50 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 5 мл внутримышечно

14. Возьми: Раствора дибазола 1% - 50 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 2 мл 4 раза в день

15. Возьми: Раствора дикаина 1 % - 20 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для аппликационной анестезии

13.4 Приготовление растворов для инъекций с изотонирующими агентами. Комбинированные растворы для инфузий.

Изотонические растворы – это растворы, которые имеют осмотическое давление, равное осмотическому давлению жидкостей организма (крови, плазмы, лимфы, слезной жидкости и др.). Название изотонический происходит от гр. *isos* – равный, *tonus* – давление. Осмотическое давление плазмы крови и слезной жидкости организма в норме находится на уровне 7,4 атм ($72,82 \cdot 104$ Па). При введении в организм всякий раствор индифферентного вещества, который отклоняется от естественного осмотического давления сыворотки, вызывает резко выраженное чувство боли, которое будет тем сильнее, чем больше отличается осмотическое давление вводимого раствора и жидкости организма. Плазма, лимфа, слезная и спинномозговая жидкости имеют постоянное осмотическое давление, но при введении в организм инъекционного раствора осмотическое давление жидкостей изменяется.

При введении раствора с высоким осмотическим давлением (гипертонический раствор) в результате разности осмотических давлений внутри клетки или эритроцитов и окружающей их плазмой начинается движение воды из эритроцита до выравнивания осмотических давлений. Эритроциты при этом, лишаясь части воды, теряют свою форму (сморщиваются) – происходит плазмолиз. Гипертонические растворы в медицинской практике используются для снятия отеков. Гипертонические растворы натрия хлорида в концентрациях 3, 5, 10% применяют наружно для оттока гноя при лечении гнойных ран. Гипертонические растворы также оказывают противомикробное действие.

Если в организм вводится раствор с низким осмотическим давлением (гипотонический раствор), жидкость при этом будет проникать внутрь клетки или эритроцита. Эритроциты начинают разбухать, и при большой разнице в осмотических давлениях внутри и вне клетки оболочка не выдерживает давления и разрывается – происходит гемолиз. Клетка или эритроцит при этом погибают и превращаются в инородное тело, которое может вызвать закупорку жизненно важных капилляров или сосудов, в результате чего наступает паралич отдельных органов или же смерть. Поэтому такие растворы вводятся в небольших количествах. Целесообразно вместо гипотонических растворов прописывать изотонические. Изотоническая концентрация прописанного лекарственного вещества не всегда указывается в рецепте. Например, врач может выписать рецепт таким способом:

Rp.: Solutionis Glucosi isotonicae 200 ml

Sterilisa!

Da. Signa. Для внутривенных вливаний

В этом случае провизор-технолог должен рассчитать изотоническую концентрацию.

Способы расчета изотонических концентраций:

- метод, основанный на законе Вант-Гоффа или уравнении Менделеева–Клапейрона. По закону Авогадро и Жерара 1 грамм-молекула газообразного вещества при 0°C и давлении 760 мм рт. ст. занимает

объем 22,4 л. Этот закон можно отнести и к растворам с невысокой концентрацией веществ. Чтобы получить осмотическое давление, равное осмотическому давлению сыворотки крови 7,4 атм, необходимо 1 грамм-молекулу вещества растворить в меньшем количестве воды: $22,4 : 7,4 = 3,03$ л. Но учитывая, что давление возрастает пропорционально абсолютной температуре (273 К), необходимо внести поправку на температуру тела человека (37 °С) ($273 + 37 = 310$ К). Следовательно, для сохранения в растворе осмотического давления в 7,4 атм 1 грамм-моль вещества следует растворить не в 3,03 л растворителя, а в несколько большем количестве воды. Из 1 грамм-моля недиссоциирующего вещества нужно приготовить 3,44 л раствора. Однако в аптечных условиях целесообразно вести расчеты для приготовления 1 л раствора: 1 г/моль – 3,44 л

$$x \text{ г/моль} - 1 \text{ л}$$

Следовательно, для приготовления 1 л изотонического раствора какого-либо лекарственного вещества (неэлектролита) необходимо взять 0,29 г/моль этого вещества, растворить в воде и довести объем раствора до 1 л.

- метод, основанный на законе Рауля (по криоскопическим константам). По закону Рауля давление пара над раствором пропорционально молярной доле растворенного вещества. Следствие из этого закона устанавливает зависимость между понижением давления пара, концентрацией вещества в растворе и его температурой замерзания, а именно: понижение температуры замерзания (депрессия) пропорционально понижению давления пара и, следовательно, пропорционально концентрации растворенного вещества в растворе. Изотонические растворы различных веществ замерзают при одной и той же температуре, то есть имеют одинаковую температурную депрессию 0,52 °С.
- метод с использованием изотонических эквивалентов по натрия хлориду. Фармакопейный (принят ГФ XI) метод расчета изотонических концентраций основан на использовании изотонических эквивалентов лекарственных веществ по натрия хлориду. Изотонический эквивалент (Е) по натрия хлориду показывает количество натрия хлорида, создающее в одинаковых условиях осмотическое давление, равное осмотическому давлению 1,0 г лекарственного вещества. Зная эквиваленты по натрия хлориду, можно изотонировать любые растворы, а также определить изотоническую концентрацию.

Технология приготовления изотонических растворов. Изотонические растворы готовят по всем правилам приготовления растворов для инъекций. Наиболее широкое применение получил изотонический раствор натрия хлорида.

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9% 100 ml

Sterilisa!

Da. Signa. Для внутривенного введения

Для приготовления раствора натрия хлорид предварительно нагревают в

суховоздушном стерилизаторе при температуре 180 °С в течение 2 часов с целью разрушения возможных пирогенных веществ. В асептических условиях на стерильных весочках отвешивают простерилизованный натрия хлорид, помещают в стерильную мерную колбу вместимостью 100 мл и растворяют в части воды для инъекций, после растворения доводят водой для инъекций до объема 100 мл. Раствор фильтруют в стерильный флакон, контролируют качество, герметически укупоривают стерильной резиновой пробкой под обкатку металлическим колпачком. Стерилизуют в автоклаве при температуре 120 °С в течение 8 минут. После стерилизации проводят вторичный контроль качества раствора и оформляют к отпуску. Срок годности раствора, приготовленного в условиях аптек, – 1 месяц.

Плазмозаменяющие растворы – это растворы, которые по составу растворенных веществ способны поддерживать жизнедеятельность клеток и органов и не вызывают существенных сдвигов физиологического равновесия в организме. Классификация плазмозаменяющих растворов:

- Регуляторы водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия (растворы Рингера, Рингера–Локка, лактасоль, ацесоль, дисоль, трисоль, хлосоль, квартасоль и др.); солевые растворы, осмодиуретики. Осуществляют коррекцию состава крови при обезвоживании.
- Гемодинамические (противошоковые) кровезаменители (полиглюкин, реополиглюкин, желатиноль, декстран). Предназначены для лечения шока различного происхождения и восстановления нарушений гемодинамики.
- Дезинтоксикационные кровезаменители (гемодез, полидез). Способствуют выведению токсинов при интоксикациях различной этиологии.
- Препараты для парентерального питания (гидролизин, аминокислоты, полиамин). Служат для обеспечения энергетических ресурсов организма, доставки питательных веществ к органам и тканям.
- Кровезаменители с функцией переноса кислорода. Предназначены для восстановления дыхательной функции крови.
- Кровезаменители комплексного действия. Обладают широким диапазоном действия, могут включать несколько групп плазмозаменяющих растворов.

Требования, предъявляемые к плазмозаменяющим растворам. В зависимости от назначения различают и требования к отдельным группам инфузионных растворов, но общее для них то, что они должны полностью выводиться из организма, не нарушая функций органов, обладать постоянными физико-химическими свойствами, быть нетоксичными, апирогенными, стерильными, стабильными при длительном хранении. Одно из основных требований к инфузионным растворам, вводимым в значительных количествах при кровопотерях, – это соблюдение физиологического соответствия между составом жидкости организма и инъекционной жидкостью. Такое соответствие достигается при условии, если вводимая в организм жидкость будет иметь:

- соответствие осмотического давления вводимого раствора осмотическому давлению жидкостей организма (изотония);
- определенную концентрацию, состав и соотношение ионов (изоиония);
- определенное рН раствора (изогидрия);
- определенную вязкость.

Плазмозамещающими растворами называют такие растворы, которые по своему осмотическому давлению, ионному составу и значению рН близки к кровяной плазме.

Изоиония. Плазмозамещающие растворы должны содержать в своем составе ионы жизненно важных веществ в том соотношении, в котором они находятся в плазме крови (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , PO_4^{3-} и др.). Ионы кальция обеспечивают общее стимулирующее действие, ионы калия оказывают возбуждающее действие на блуждающий нерв и тем самым на сердечную мышцу, угнетая работу сердца. Ионы магния вызывают перистальтику кишечника, что особенно важно при полостных операциях. В настоящее время разработаны методы приготовления плазмозамещающих растворов, обогащенных микроэлементами, поскольку в крови содержится более 40 элементов, выполняющих важную физиологическую роль. С целью обеспечения питания клеток и создания необходимого окислительно-восстановительного потенциала в физиологические растворы вводят глюкозу. В крови содержится глюкоза в количестве 5–6 ммоль. С ее помощью в печени, сердечной мышце и других органах осуществляется окисление различных вредных продуктов обмена веществ и превращение их в безвредные для организма продукты. Поэтому глюкоза необходима для выравнивания в физиологическом растворе восстановительного потенциала.

Изогидрия. Изогидричными называют такие растворы, в которых рН соответствует рН плазмы крови или других жидкостей организма, в которые вводят этот раствор. Концентрация водородных ионов в разных жидкостях организма различна, например, кровяная сыворотка имеет слабощелочную реакцию, рН находится в пределах от 7,34 до 7,36, а спинномозговая жидкость – от 7,71 до 7,85. При напряженной мышечной работе рН в тканевой жидкости снижается до 6,6. Для стабильности изотонических растворов концентрация водородных ионов играет существенное значение как в роли консерванта, так и стабилизатора растворов.

Для поддержания определенного значения рН (равное значению рН плазмы крови) применяют:

1. Карбонатную систему ($\text{NaHCO}_3 + \text{CO}_2$).
2. Фосфатную систему ($\text{Na}_2\text{HPO}_3 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$).
3. Белковые системы амфолитов (амфолиты – вещества, обладающие в водном растворе одновременно свойствами кислот и оснований).

Вязкость. Обычные плазмозамещающие растворы имеют существенный недостаток: их действие кратковременно и приблизительно через 2 часа этот раствор выводится из сосудов. В результате этого количество жидкости в кровяном русле резко уменьшается и артериальное давление падает. У плазмозамещающих растворов вязкость должна быть, близкой вязкости крови (1,5–

1,6 сантипуаз). Для обеспечения вязкости инфузионных растворов необходимо добавление специальных веществ. Такими веществами являются высокомолекулярные соединения. Они очень мало изменяют значение осмотического давления (большая молекулярная масса) и, вследствие того, что не переходят в мочу, задерживают выделение воды и растворение в ней соли. Поиски веществ, которые могли бы обеспечить жидкостям необходимую вязкость, продолжались в течение длительного времени. Так, предлагалось для этой цели использовать растворы гуммиарабика, абрикосовой камеди. Однако, эти вещества не усваиваются организмом и, оставаясь в русле крови, склеивают эритроциты. Растворы казеина, желатина, желатозы и некоторых белков, выделенных (без специальной обработки) из крови животных, также не могли быть использованы для указанных целей, так как многие из них являются чужеродными белками и вызывают анафилаксию и другие осложнения. В настоящее время плазмозамещающие (инфузионные) растворы с вязкостью, близкой вязкости крови, готовятся с добавлением следующих компонентов: человеческой крови, гетерогенного белка, высокомолекулярных соединений растительного происхождения, синтетических высокополимеров. Декстран – водорастворимый высокополимер глюкозы, который получают из свекловичного сахара путем ферментативного гидролиза, то есть воздействием микроорганизмов (*Leuconostoc mesenteroides*), превращающих в соответствующих условиях сахарозу в высокомолекулярное соединение «декстран», с молекулярной массой 50000 ± 10000 , из которого готовят полиглюкин, реополиглюкин, рондекс, реоглюман.

Плазмозамещающие растворы, содержащие вещества, повышающие вязкость, используют в качестве противошоковых и дезинтоксикационных.

Растворы-регуляторы водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия. В условиях аптек готовят растворы Рингера, Рингера–Локка, ацесоль, дисоль, трисоль, квартасоль, хлосоль и др.

Противошоковые растворы. Введение плазмозамещающих растворов, действие которых направлено на нормализацию кровообращения, оказалось недостаточно эффективным в борьбе с шоком. Для получения противошоковых растворов к плазмозамещающим жидкостям добавляют лекарственные вещества, способствующие повышению кровяного давления, нормализации функций центральной и вегетативной нервных систем, восстановлению химизма крови и тканей. К противошоковым жидкостям относятся глюкозо-спиртовые растворы, так называемые стимуляторы, и растворы со снотворными и наркотическими веществами.

Противошоковые жидкости можно разделить на три группы:

- простые противошоковые растворы, содержащие соли, глюкозу и спирт этиловый;
- сложные противошоковые растворы, содержащие глюкозу, спирт этиловый, бромиды и наркотики;
- сложные противошоковые растворы, содержащие глюкозу, спирт этиловый, бромиды, наркотики, плазму крови.

Спирт обладает обезболивающим, снотворным действием, а также повы-

шает окислительно-восстановительные процессы. Механизм действия противошоковых жидкостей сводится к нормализации процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе, устранению потока нервно-болевых ощущений, что достигается введением бромидов и наркотиков. Снотворные и наркотические вещества, вызывая сон, предохраняют клетки от истощения. Противошоковые растворы с изотонической концентрацией, как правило, быстро выводятся из кровяного русла, поднимают артериальное давление и увеличивают массу циркулирующей крови на очень короткий срок. Более эффективны в этом отношении противошоковые растворы с гипертонической концентрацией.

Добавление спирта в растворы для инъекций можно проводить двумя способами:

- Необходимое количество спирта (в асептических условиях) добавляют к готовому простерилизованному раствору;
- В случае приготовления растворов в ампулах (или герметически закрываемых флаконах) спирт вводят в раствор до стерилизации.

При приготовлении спиртовых растворов флаконы заполняются на 3/4 объема, содержимое флакона не должно соприкасаться с пробкой при стерилизации. Пробки не должны иметь проколов. Укупоренные под обкатку металлическими колпачками флаконы обязательно следует проверять на герметичность.

Растворы для инъекций на неводных растворителях.

Rp.: Protargoli 2,0

Glycerini 100,0

Misce. Sterilisa!

Da. Signa. Для орошения голосовых связок

Вначале рассчитывают количество стерильной воды очищенной, необходимой для разведения «х.ч.» глицерина до плотности 1,225–1,235. Неразведенный глицерин (98–100 %) стерилизуют горячим воздухом при 150 °С в течение часа или при 140 °С – 3 часа. Протаргол растирают в ступке с небольшим количеством охлажденного глицерина, затем растворяют при перемешивании в рассчитанном объеме воды, после чего добавляют полученный раствор к стерильному глицерину в асептических условиях. При необходимости раствор процеживают.

Rp.: Sulfuris praecipitati 1,0

Olei Persicorum 100,0

Misce. Sterilisa!

Da. Signa. Для внутримышечных инъекций

Масло персиковое (100,0 г) предварительно стерилизуют в сушильном шкафу при температуре 180 °С в течение 30 минут. В теплом масле растворяют серу очищенную (1,0 г) и раствор фильтруют в нагретом сушильном шкафу в стерильный флакон для отпуска, укупоривают и стерилизуют при 110 °С 30 минут. Раствор представляет собой прозрачную маслянистую жидкость желтого цвета.

Rp.: Solutionis Camphorae oleosae 20% 100,0

Sterilisa!

Da. Signa. По 2 мл под кожу

Это масляный инъекционный раствор. Камфору (20,0 г) растворяют в теплом (40–45 °С) профильтрованном и стерилизованном (персиковом, абрикосовом или миндальном) масле (80,0 г). Фильтруют в нагретом сушильном шкафу в стерильный флакон для отпуска, укупоривают и стерилизуют при 110 °С 30 минут.

Суспензии для инъекций. Суспензии для инъекций должны иметь не только химическую, но и физическую стабильность. Физическая стабильность определяется способностью гетерогенных систем оставаться в высокодисперсном состоянии на протяжении установленного срока хранения. Поэтому в их состав, при необходимости, вводят стабилизаторы. При стерилизации суспензий для инъекций является при воздействии высоких температур в суспензиях может происходить укрупнение размера частиц дисперсной фазы. В связи с этим суспензии для парентерального применения, как правило, приготавливают из стерильных порошков (если они выдерживают стерилизацию) непосредственно перед введением (в асептических условиях).

В настоящее время в виде суспензий для инъекций производятся кортизона ацетат 2,5 % во флаконах по 10 мл, гидрокортизона ацетат 2,5% в ампулах по 2 мл и др.

Rp.: Streptocidi 6,0

Olei Persicorum 30,0 pro injectionibus

Misce. Da. Signa. Для внутримышечных инъекций

Суспензия для парентерального применения. При нагревании взвесей происходит укрупнение дисперсной фазы. В связи с этим их готовят с использованием простерилизованных ингредиентов в асептических условиях. В сухой стерильный флакон фильтруют 30,0 г масла персикового и стерилизуют в сушильном шкафу при 180–200 °С в течение 15– 30 минут. В стерильной ступке тщательно растирают 6,0 г стрептоцида (предварительно простерилизованного) с 30 каплями спирта этилового (трудноизмельчаемое вещество) до максимальной мелкости и в асептических условиях смешивают с 3,0 г (половинное количество от стрептоцида) масла стерильного до получения однородной взвеси. Далее смесь разбавляют оставшимся количеством масла и переносят в стерильный флакон с притертой пробкой.

Эмульсии для парентерального питания – это высокодисперсные гетерогенные системы, содержащие нейтральные жиры в водной среде. Эмульсии для парентерального питания играют важную роль в организме: они являются источником энергии в обменных процессах. По сравнению с другими препаратами они имеют более высокую калорийность при уменьшенном объеме жидкости, осмотическую неактивность, высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот, малую степень выведения субстрата с мочой и калом. Лекарственные препараты в форме жировых эмульсий не должны проявлять гемолитическую активность, токсичность и пирогенность. Оптимальный размер частиц в эмульсиях для парентерального питания должен быть не более 0,8–1 мкм. Получение эмульсий с заданной величиной частиц осуществляется с помощью методов механического и ультразвукового диспергирования. Для

приготовления жировых эмульсий используют жиры животного и растительного происхождения. Предпочтительнее использовать

растительные масла (соевое, хлопковое, подсолнечное, кунжутное). В качестве эмульгаторов часто используют фосфолипиды, выделенные из яичного желтка и мозга крупного рогатого скота (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, сфингомиелин). Термический метод стерилизации отрицательно сказывается на стабильности и сохранности препаратов. Более приемлемым является метод стерилизации ультрафильтрацией через мембранные фильтры.

Вопросы по теме.

1. Значение изотоничности инъекционных растворов, способы расчета изотонических концентраций. Принципы подбора изотонирующих веществ.

2. Технологические стадии приготовления растворов для инъекций и контроль их качества.

3. Инфузионные растворы, их классификация, назначение, требования, предъявляемые к ним, технология.

4. Как выбрать изотонирующий компонент для гипотонического раствора определенного состава и рассчитать необходимую концентрацию?

5. Опишите механизм окислительно-восстановительного процесса и возможности его ингибирования. Приведите примеры.

6. Каким требованиям должны соответствовать инъекционные и инфузионные растворы?

7. Что такое осмолярность (изоосмолярность, изотоничность) растворов для инъекций? Обоснуйте и приведите примеры расчетов.

8. Какие требования предъявляют к физиологическим растворам? Каковы их функции при введении в организм?

9. Какие требования предъявляют к изотоническим растворам? Какие основные физиологические показатели крови, плазмы, слезной жидкости учитывают при разработке и изготовлении препаратов?

10. Какие неводные растворители применяют при изготовлении растворов для инъекций? Дайте их краткую характеристику.

11. Какие требования предъявляют к лекарственным веществам, применяемым для изготовления комбинированных инъекционных растворов?

12. Каковы особенности упаковки, укупорки и маркировки стерильных препаратов?

13. В чем состоят особенности контроля качества растворов для инъекций?

14. Технология растворов для инъекций с термолабильными веществами и суспензий для инъекций.

Рецептура по теме.

1. Возьми:

Раствора папаверина гидрохлорида 2% - 50 мл

Натрия хлорида достаточное количество, чтобы образовался изотонический раствор

11. Возьми:

Раствора кислоты аскорбиновой изотонического 100 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 1 мл внутривенно

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 2 мл внутримышечно 2 раза в день

2. Возьми: Раствора эфедрина гидрохлорида изотонического 20 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 1 мл подкожно

3. Возьми:

*Раствора атропина сульфата 0,1 % -50 мл
Натрия хлорида достаточное количество чтобы образовался изотонический раствор*

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для внутривенного введения по 0,25 мл

4. Возьми:

*Раствора глюкозы изотонического 200 мл
Простерилизуй!*

Дай. Обозначь. Для внутривенного капельного введения

5. Возьми:

Раствора новокаина 1% изотонического 100 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 20 мл для проводниковой анестезии

6. Возьми:

Раствора гексаметилентетрамина изотонического 400 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для инъекций по 10 мл

7. Возьми:

*Раствора кальция хлорида 0,25% - 200 мл
Глюкозы достаточное количество, чтобы образовался изотонический раствор*

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для внутривенных инъекций

8. Возьми:

*Кислоты аминапроновой 5,0
Натрия хлорида достаточное количество, чтобы образовался изотонический раствор*

Воды для инъекций до 100 мл

Простерилизуй!

12. Возьми:

Натрия хлорида 2,5

Натрия гидрокарбоната 2,0

Калия хлорида 0,5

Воды для инъекций до 500 мл

Смешай. Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Раствор Филиппа № 1

13. Возьми:

Натрия хлорида 3,0

Натрия ацетата 1,0

Воды для инъекций до 500 мл

Смешай. Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Раствор «Дисоль»

14. Возьми:

Натрия хлорида 0,95

Калия хлорида 0,3

Натрия ацетата 0,72

Воды для инъекций до 200 мл

Смешай. Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Хлосоль

15. Возьми:

Натрия хлорида 3,5

Калия хлорида 0,1

Магния сульфата 0,02

Глюкозы 27,1

Спирта этилового 96% 40 мл

Жидкости Вейбеля 1,65 мл

Воды для инъекций до 500 мл

Смешай. Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Противошоковая жидкость ЦОЛИПК

16. Возьми:

Натрия гидрокарбоната 1,0

Натрия ацетата 2,6

Натрия хлорида 4,75

Калия хлорида 1,5

Воды для инъекций до 1 000 мл

Смешай. Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Раствор «Квартасоль»

17. Возьми:

Натрия хлорида 9,0

Калия хлорида 0,2

Кальция хлорида 0,2

Натрия гидрокарбоната 0,2

Воды для инъекций до 1000 мл

Смешай. Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Раствор Рингера

Дай. Обозначь. Для внутривенного капельного введения

9. Возьми: Раствора новокаина 1 % изотонического 100 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. По 20 мл для проводниковой анестезии

10. Возьми:

Раствора глюкозы 3% изотонического 400 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для внутривенного капельного введения

18. Возьми:

Натрия хлорида 5,26

Натрия ацетата 4,1

Кальция хлорида 0,28

Магния хлорида 0,14

Калия хлорида 0,37

Кислоты

хлористоводородной разведенной 0,2 мл

Воды для инъекций до 1000 мл

Смешай. Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Раствор Рингера- ацетата

ГЛАВА 14. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С АНТИБИОТИКАМИ.

14.1 Приготовление глазных лекарственных форм.

В практической офтальмологии для лечения глазных заболеваний применяют инстилляцию растворов, закладывание в конъюнктивальный мешок мазей, глазных пленок, таблеток, ламелей, инъекционное введение лекарственных веществ, а также с помощью контактных линз и электрофореза. В экстермпоральной рецептуре аптек наиболее частоготавливаются глазные капли, примочки и мази.

Глазные капли (guttae ophthalmicae) – это жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные или масляные растворы, а также тончайшие суспензии лекарственных веществ, предназначенные для инстилляции в глаз. Наносят их на слизистую оболочку глаза с помощью стерильной глазной пипетки. Глазные капли прописывают в небольших количествах (5–10 мл) с расчетом их использования в течение непродолжительного времени.

Особенно часто назначают глазные капли с витаминами (кислотой аскорбиновой, тиамин бромидом, рибофлавином), солями алкалоидов (атропина сульфатом, пилокарпина гидрохлоридом и др.), антибиотиками (бензилпенициллином, левомицетином, неомицином и др.), цинка сульфатом, кислотой борной, натрия-сульфацилом.

Требования, предъявляемые к глазным каплям: стерильность, отсутствие механических примесей, стабильность, комфортность, (изотоничность, оптимальное значение pH), пролонгированность действия.

Стерильность. Глазные капли, а также концентрированные растворы, применяемые для их приготовления, должныготавливаться в асептических условиях с последующей стерилизацией. Способ стерилизации глазных капель зависит от устойчивости лекарственных веществ в растворах к температурному воздействию.

По этому признаку лекарственные вещества можно разделить на три группы:

- Лекарственные вещества, растворы которых могут подвергаться тепловой стерилизации без добавления стабилизаторов (кислота борная, кислота никотиновая, натрия хлорид, фурацилин и др.);
- Лекарственные вещества, растворы которых могут подвергаться тепловой стерилизации после добавления стабилизаторов (сульфацил-натрия, этилморфина гидрохлорид, физостигмина салицилат, ПАС-натрий, салюзид растворимый и др.);
- Лекарственные вещества, растворы которых не выдерживают тепловой стерилизации (протаргол, колларгол, лидаза, химопсин, трипсин, пенициллин и др.) и приготавливаются асептически без последующей стерилизации.

Глазные капли могут содержать: консерванты, буферные растворы, пролонгаторы. Консервирование глазных капель предусматривает предупреждение развития микроорганизмов в лекарственной форме в процессе ее хранения и использования. Механизм действия консервантов сводится к нарушению клеточной мембраны, коагуляции белка, блокированию свободных сульфгидрильных групп, химическому антагонизму

Консерванты для приготовления офтальмологических лекарственных форм:

- неорганические консерванты – кислота борная в концентрации 1,9–2 % с рН около 5,0 (оптимальный рН офтальмологических растворов 4,5–9,0).
- органические консерванты – спирт β -фенилэтиловый – 0,3–0,5 %, спирт бензиловый – 0,9%, сложные эфиры кислоты п-гидроксibenзойной: нипагин – 0,05–0,23 %, нипазол – 0,03–0,08 % или их смесь (нипагина – 0,18%, нипазола – 0,02%), левомецетин 0,15%, соли четвертичных аммониевыхоснований (бензалкония хлорид, цетилпиридиния хлорид) в концентрации 1:10000.
- сорбиновая кислота, которая не оказывает раздражающего и аллергического действия на кожу и слизистые оболочки. Наиболее эффективна при рН = 3,0–4,0; обладает очень сильным фунгицидным свойством, применяется в концентрации 0,05–0,2%.

Консерванты добавляются в лекарственную форму перед стерилизацией раствора. Вследствие малой растворимости нипагин и нипазол растворяют в горячей воде при температуре 30–90°C и энергичном взбалтывании.

Стабильность. В глазных каплях должна быть обеспечена устойчивость лекарственных веществ. Тепловая стерилизация и длительное хранение глазных растворов в стеклянной таре ведут к разрушению многих лекарственных веществ (алкалоидов, анестетиков и др.). Приготовление глазных капель и особенно их стерилизация, должно осуществляться с учетом химической устойчивости стекла, так как щелочное стекло (наличие силиката натрия) придает воде щелочную реакцию, при стерилизации рН может достигать 10,0.

Выбор буферного растворителя зависит от физико-химических свойств лекарственного вещества, по этому признаку их можно разделить:

- препараты, в растворах которых должно поддерживаться рН около 5,0 – изотонический раствор кислоты борной (концентрация 1,9 %), рН которого ниже 5,0. Раствор при этом обладает малой кислотностью, хорошо нейтрализует щелочь, которая извлекается из стекла. Такой буферный растворитель рекомендуется при приготовлении растворов: пилокарпина гидрохлорида, дикаина, совкаина, мезатона и солей цинка. Глазные капли, приготовленные на 1,9%-ном растворе кислоты борной, могут автоклавироваться при 100 °С в течение 15 минут.
 - препараты, в растворах которых должно поддерживаться рН около 6,8 – фосфатный буфер с рН = 6,8, изотонированный хлоридом натрия. На таком фосфатном буфере можно готовить растворы солей атропина, пилокарпина и скополамина;
- боратный буфер, используется только при приготовлении глазных капель *ex tempore*, так как стабильность медикаментов в нем сохраняется в течение 5–10 суток;
- боратно-ацетатный (1,9 %-ный раствор кислоты борной и 1,5 % раствор натрия ацетата) и боратно-пропионатный (1,9 %-ный раствор кислоты борной и 2% раствор натрия пропионата) буферные растворы. Приготовление глазных капель с использованием буферных растворителей проводится путем выбора такого буферного раствора, состав и рН которого обеспечивал бы стабильность лекарственного препарата.

Пролонгирование терапевтического действия глазных капель.

Многие препараты, применяемые в виде водных растворов, имеют короткий период терапевтического действия. Поэтому, необходимо введение веществ, способствующих пролонгированию (удлинению) терапевтического действия глазных капель. Рекомендуемая вязкость глазных капель 15–30 сантипуаз при температуре, соответствующей температуре тела. Для пролонгирования действия лекарственных веществ, применяемых в глазных каплях, в состав растворителя могут быть включены производные целлюлозы – метилцеллюлоза (0,5–2 %), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (0,5–2 %), поливинил (1,5 %), и др. Эти вещества не раздражают слизистую оболочку глаза, в ряде случаев ускоряют эпителизацию эрозированной роговицы, а также совместимы со многими лекарственными веществами и консервантами. Введение пролонгирующих компонентов в глазные капли, может осуществляться только по указанию врача. Удлинение действия глазных капель при использовании ВМС объясняется увеличением вязкости раствора и его контакта со слизистой оболочкой глаза. Значительные преимущества по сравнению с производными метилцеллюлозы имеет поливиниловый спирт, который не раздражает слизистую оболочку глаза, не нарушает целостности эпителия роговицы и в отличие от раствора метилцеллюлозы ускоряет эпителизацию эрозированной роговицы, а также растворы поливинилового спирта совместимы с большим количеством лекарственных веществ, применяемых в офтальмологии (антибиотиками, сульфаниламидами, солями алкалоидов, цинка сульфатом).

Полиакриламид, рН 1%-ного раствора которого равен 5,0–7,0, выдерживает стерилизацию, совместимы со многими лекарственными веществами, не обладают раздражающими свойствами. 1%-ный раствор полиакриламида может быть использован как растворитель для глазных капель пилокарпина гидрохлорида, атропина сульфата, дикаина, сульфапиридазин-натрия, скополамина гидробромида. Полиакриламид способствует продукции интерферона (эффективное средство противовирусной терапии) при отсутствии токсического действия на макроорганизм.

Полиэтиленоксида-400 25 %-ный раствор пролонгированного действия, продлевает период терапевтического эффекта и увеличивает биологическую доступность лекарственных веществ (дикаина, новокаина и др.).

Изотоничность. Глазные капли при инстилляции вызывают неприятные ощущения (жжение или боль). Это обусловлено несоответствием осмотического давления и значения рН глазных капель с осмотическим давлением и значением рН слезной жидкости. Глазные капли должны быть изотоничны слезной жидкости человека и соответствовать осмотическому давлению растворов натрия хлорида концентрации $0,9 \pm 0,2$ % (0,7–1,1 %), которое составляет приблизительно 286 мосмоль/кг. В отдельных случаях допускается применение гипертонических или гипотонических растворов, о чем должно быть указано в частных статьях.

В зависимости от величины осмотического давления глазные капли можно разделить на три группы:

- Глазные капли, осмотическое давление которых ниже 0,7% эквивалентной концентрации натрия хлорида – гипотонические растворы, обязательно изотонируются рассчитанным количеством натрия хлорида.
- Глазные капли, осмотическое давление которых выше 1,1% эквивалентной концентрации натрия хлорида, не изотонируются, так как являются гипертоническими.
- Глазные капли, осмотическое давление которых находится в пределах 0,7–1,1% эквивалентной концентрации натрия хлорида, не изотонируются, так как являются изотоничными.

Глазные капли не изотонируются в случае, если прописаны коллоидные лекарственные вещества (колларгол, протаргол), так как изотонирующие вещества, являясь сильными электролитами, могут вызвать коагуляцию.

Для изотонирования глазных капель применяют натрия хлорид, натрия сульфат, натрия нитрат, кислоту борную, глюкозу с учетом их совместимости с лекарственными веществами. Кислоту борную для изотонирования целесообразно использовать при приготовлении растворов лекарственных веществ, являющихся солями сильных кислот и слабых оснований, так как она не только подавляет их гидролиз, но и оказывает консервирующее действие. Иногда целесообразно для изотонирования применять глюкозу, поскольку она совместима с большим количеством лекарственных веществ.

Изотонирование глазных капель натрием хлоридом, натрием сульфатом и

натрия нитратом проводится фармацевтом без указания врача, а борной кислотой и другими веществами – только по согласованию с врачом.

Изотоническая концентрация глазных капель может быть рассчитана всеми теми же методами, что и в растворах для инъекций.

Отсутствие механических включений. Глазные капли в виде водных растворов лекарственных веществ должны быть тщательно профильтрованы после приготовления. Глазные капли в аптечных условиях фильтруют через бумажные фильтры из беззольной фильтровальной бумаги, которая не изменяется при стерилизации. При приготовлении глазных капель в больших

объемах (внутриаптечные заготовки) их можно фильтровать через стеклянный фильтр № 3 или мембранные – с одновременной стерилизацией.

Технология глазных капель. Все лекарственные формы, для лечения заболеваний глаз, готовят с учетом требований, предъявляемым к ним: в асептических условиях и с соблюдением требований действующих нормативно-технических документов о санитарном режиме в аптеках. Но так как асептические условия приготовления не обеспечивают полной стерильности лекарств, глазные капли и примочки с термостабильными веществами подлежат стерилизации.

Глазные капли должны быть не только стерильно приготовленными, но и сохраняться стерильными в процессе их использования.

Соблюдение точности концентрации растворенных веществ, при приготовлении глазных капель, связано с тем, что глазные капли прописываются в небольших количествах. При приготовлении глазных капель, и главным образом при фильтровании, происходят значительные потери вещества за счет адсорбции его на фильтрующих материалах. Для того, чтобы максимально уменьшить потерю лекарственного вещества, при приготовлении глазных капель используют следующие технологические приемы:

- лекарственное вещество, хорошо растворимое в воде, растворяют в части (половинном количестве) растворителя и фильтруют раствор во флакон для отпуска через промытый стерильной водой для инъекций складчатый фильтр и вату, а затем фильтр промывают оставшимся количеством растворителя.
- случаях, когда для растворения лекарственного вещества недостаточно половинного количества растворителя, тогда вещество растворяют во всем прописанном количестве растворителя и фильтруют в мерный цилиндр через сухой фильтр и вату, а недостающее количество воды добавляют через тот же фильтр и вату до требуемого объема раствора.
- если сухие лекарственные вещества прописаны в количестве менее 0,05 г, то используют их концентрированные растворы, рассчитанные количества концентрированных растворов и воды отмеривают во флакон для отпуска, соблюдая условия асептики.

Глазные растворы применяются в виде примочек, ирригационных растворов (для орошения в офтальмологии), растворов для очистки, дезинфекции и хранения мягких контактных линз. Требования к глазным растворам такие

же, как и к глазным каплям: они должны быть стерильны, стабильны, не содержать механических включений. Требование изотоничности примочек и ирригационных растворов имеет еще большее значение, чем для капель, так как с глазом соприкасается большее количество жидкости.

Технология глазных примочек и промываний аналогична глазным каплям. Для обработки и хранения контактных линз используются растворы, в состав которых вводят антисептические вещества, неионогенные поверхностно-активные вещества, поливинол, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, изотонические буферные растворители и другие вещества.

Суспензии и эмульсии. Глазные суспензии – это тонкие взвеси лекарственных веществ в водной или масляной среде. Получают их дисперсионным или конденсационным способом. Основное требование как для водных, так и масляных эмульсий – необходимые размеры частиц. Они не должны превышать 30 мкм. Глазные суспензии приготавливают в заводских условиях. При приготовлении в аптеках готовые суспензии разводят водой.

Глазные эмульсии готовят путем эмульгирования водных растворов лекарственных веществ в стерильных неводных растворителях. Для стабилизации глазных эмульсий используют эмульгаторы смешанного типа.

Глазные мази (*unguenta ophthalmica seu oculenta*) предназначены для нанесения на конъюнктиву глаза закладыванием за нижнее веко при помощи специальных шпателей.

Применяют глазные мази для обезболивания, расширения или сужения зрачка, уменьшения воспалительных процессов и снижения внутриглазного давления, мази с антибиотиками, сульфаниламидными препаратами, ртути оксидом.

Глазные мази выделяются в отдельную группу, и к ним предъявляют дополнительные требования:

- глазные мази должны готовиться в асептических условиях;
- мазевая основа не должна содержать каких-либо посторонних примесей, должна быть нейтральной, стерильной, равномерно распределяться по слизистой оболочке;
- лекарственные вещества в глазных мазях должны находиться в оптимальной степени дисперсности во избежание повреждения слизистой оболочки;
- глазные мази должны легко и самопроизвольно распределяться по влажной слизистой оболочке.

В качестве основы для глазных мазей используют вазелин сорта «для глазных мазей». Он устойчив к воздействию внешней среды, индифферентен по отношению к лекарственным веществам, не обладает раздражающими свойствами. Однако как самостоятельная основа он не удобен, так как плохо смешивается со слезной жидкостью. Если в рецепте не указана основа, то в соответствии с ГФ XI применяют основу, состоящую из 10 частей ланолина безводного и 90 частей вазелина («Для глазных мазей»), не содержащего восстанавливающих веществ. Ланолин способствует фиксации мази на слизистой, а также более полному всасыванию лекарственных веществ.

Компоненты сплавляют в фарфоровой чашке при нагревании на водяной бане. Расплавленную основу процеживают через несколько слоев марли (в сушильном шкафу при температуре 90–100 °С) и фасуют по 10,0 г в сухие простерилизованные банки, укупоривают и стерилизуют в воздушном стерилизаторе при 180 °С в течение 30 минут или при 200 °С в течение 15 минут. Готовую глазную основу хранят в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С в течение 2 суток или при 3–5 °С – 30 суток.

При отсутствии вазелина «Для глазных мазей» очищают обычный вазелин: к расплавленному вазелину в эмалированной посуде добавляют 2% активированного угля и нагревают смесь до 150 °С при периодическом помешивании в течение 1–2 часов. Горячий вазелин фильтруют через бумажный фильтр и разливают в стерильные банки. Проводят химический анализ на отсутствие органических примесей.

В качестве основ для глазных мазей могут быть использованы гели некоторых высокомолекулярных соединений (камеди, натрия альгинат, натрия-карбоксиметилцеллюлоза и др.). Эти основы гидрофильны, поэтому хорошо распределяются по слизистой оболочке глаза, легко отдают лекарственные вещества, но быстро подвергаются микробной порче, и поэтому нуждаются в добавлении консервантов.

Технология глазных мазей аналогична технологии обычных мазей, но с соблюдением условий асептики. Все вспомогательные материалы, мазевую основу, лекарственные вещества, выдерживающие действие высокой температуры, банки для отпуска стерилизуются.

При приготовлении глазных мазей добиваются оптимальной степени дисперсности вводимых лекарственных. Необходимую дисперсность веществ достигают путем предварительного растворения или тщательного растирания их с небольшим количеством жидкости, подходящей к основе.

Вещества, растворимые в воде (соли алкалоидов, новокаин, протаргол, колларгол, резорцин, цинка сульфат и др.), растворяют в минимальном количестве свежеприготовленной стерильной воды для инъекций, а затем смешивают с мазевой основой. Для ускорения растворения протаргол целесообразно предварительно смочить несколькими каплями глицерина.

Вещества, нерастворимые или труднорастворимые в воде и основе (ртути оксид желтый, каломель, ксероформ, цинка оксид, меди цитрат и др.), вводят в состав глазных мазей в виде мельчайших порошков после тщательного растирания их с небольшим количеством жидкого парафина, глицерина, воды или части расплавленной основы, если лекарственных веществ больше 5%. Выбор жидкости зависит от применяемой основы.

Вещества, растворимые в основе, растворяют в подходящей к основе жидкости или в части расплавленной основы, если их более 5%.

14.2 Приготовление лекарственных форм с антибиотиками.

Антибиотики являются основными средствами для лечения бактериальных инфекций и широко применяются в медицинской практике в виде различных лекарственных форм.

Антибиотики – низкомолекулярные химиотерапевтические вещества, продуцируемые микроорганизмами или полученные из природных источников, а также их синтетические аналоги или производные, обладающие способностью подавлять в организме больного возбудителей заболевания или задерживать развитие злокачественных новообразований.

Практическое применение нашли около 70, а наиболее часто встречаются в экстемпоральной рецептуре аптек пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, левомецетин, гризеофульвин, эритромицин, канамицин и др.

Лечение инфекционных заболеваний антибиотиками основано на их способности избирательно подавлять размножение патогенных микроорганизмов, не оказывая токсического действия на клетки макроорганизмов.

Антибиотики, имеют особенности физико-химических свойств:

- обладают недостаточно высокой стабильностью при хранении; недостаточной кислотоустойчивостью (в особенности пенициллины);
- имеют сравнительно короткий период полураспада;
- взаимодействуют со многими вспомогательными веществами;
- плохо растворяются в воде (а водные растворы некоторых антибиотиков недостаточно стабильны);
- термолабильны (что полностью исключает их термическую стерилизацию);
- способны проявлять химическую или фармакологическую несовместимость при сочетании с другими лекарственными веществами.

Указанные свойства влияют на технологию лекарственных форм с антибиотиками.

Требования, предъявляемые к антибиотикам:

- быть активными в отношении одного или нескольких патогенных микроорганизмов;
- хорошо всасываться и распределяться в организме, то есть достаточно долго сохраняться в очаге инфекции в концентрациях, превышающих минимально подавляющие концентрации;
- быть нетоксичными, не проявлять отрицательного побочного действия.

При выборе и назначении антибиотиков должны обязательно учитываться свойства выделенного возбудителя. Выбор антибиотика определяется клиническими особенностями течения заболевания и его тяжестью.

Технология порошков с антибиотиками. Сложные порошки с антибиотиками находят применение в хирургической, дерматологической и стоматологической практике. Их готовят по общим правилам приготовления сложных порошков с учетом свойств, входящих ингредиентов. Антибиотики добавляют к простерилизованному и охлажденному порошкам в асептических условиях.

Rp.: Ephedrini hydrochloridi 0,2
Benzylpenicillini-natrii 200 000 ED
Streptocidi
Sulfadimezini aa – 2,0
Misce fiat pulvis subtilissimus

Da. Signa. Для вдвудания в полость носа каждые 2 часа

В стерильной ступке растирают 2,0 г стрептоцида с 20 каплями спирта, затем добавляют 2,0 г сульфадимезина. Смесь высыпают на капсулу, оставив в ступке примерно 0,2 г. Затем в ступку вносят 0,2 г эфедрина гидрохлорида, тщательно перемешивают и в несколько приемов при тщательном растирании смешивают с ранее отсыпанной на капсулу смесью. Полученную смесь стерилизуют при 150°C в течение 1 часа, после чего в асептических условиях добавляют 0,12 г бензилпенициллина натрия (термолабильное вещество), соблюдая правила смешивания.

Технология жидких лекарственных форм. Жидкие лекарства с антибиотиками назначают для внутреннего (растворы, суспензии, реже – эмульсии) и наружного (капли в нос, примочки, глазные капли) применения. Из лекарств для наружного применения 1/3 приходится на глазные капли. В качестве растворителей используют воду очищенную, спирт, глицерин, растительные масла. Растворы готовят по общим правилам приготовления. Особенность – соблюдение асептических условий. Необходимо избегать фильтрования растворов через обычную фильтровальную бумагу.

В большинстве случаев в аптеках готовят только стерильный растворитель, а растворение производят непосредственно перед употреблением.

Водные растворы. Для приготовления растворов бензилпенициллина натрия. в качестве растворителей используют: изотонический раствор натрия хлорида; раствор глюкозы изотонический; растворы новокаина (0,25 и 0,5 %). Необходимо учитывать, что растворы новокаина со стабилизаторами имеют $pH = 3,8-4,5$, растворы глюкозы $pH = 3,0-4,0$. При указанных величинах pH растворы бензилпенициллина инактивируются и при обычной температуре. Поэтому бензилпенициллин необходимо растворять непосредственно перед введением. Неизрасходованный раствор дальнейшему использованию не подлежит, так как при его хранении бензилпенициллин инактивируется.

Для приготовления растворов полимиксина сульфата в качестве растворителя используют изотонический раствор натрия хлорида (непосредственно перед применением из расчета 10000 – 20000 ЕД на 1 мл изотонического раствора натрия хлорида) или 0,5–1% раствор новокаина. Полимиксин по химическому строению – это сложное соединение, включающее остатки полипептидов. Применяют полимиксин-сульфат местно (при вяло заживающих ранах, некротических язвах, пролежнях, гнойных отитах, воспалительных заболеваниях глаз и уха) и внутрь; парентеральное введение не допускается (оказывает нефротоксическое и ототоксическое действия). Полимиксина сульфат устойчив в кислой среде и разлагается в щелочной. Активность антибиотика составляет 8000 ЕД в 1 мг.

Глазные капли. Глазные капли с левомицетином готовят на свежей воде для инъекций или изотоническом растворе натрия хлорида в асептических условиях. Растворение антибиотика можно проводить при нагревании. Применяют левомицетин для лечения тифа и паратифов, пневмонии, дизентерии, бруцеллеза, гонореи, трахомы и других заболеваний, вызванных чувстви-

ными к нему микроорганизмами. Он эффективен в отношении риккетсий, спирохет, возбудителей трахомы, венерической лимфогранулемы и др. Действует на штаммы бактерий, устойчивые к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам. Применяют антибиотик в таблетках и капсулах, ректально в суппозиториях и местно в виде водных растворов.

В офтальмологии левомецетин часто комбинируют с рибофлавином, аскорбиновой кислотой и глюкозой. Для улучшения растворимости левомецетина и изотонирования капель с левомецетином можно использовать стерильный борнобуферный раствор. Водный раствор левомецетина длительно сохраняет свою устойчивость (около 2 лет), если хранится при температуре +5°C.

Глазные капли со стрептомицином готовят в асептических условиях на стерильном изотоническом растворе натрия хлорида в концентрации 10000–100000 ЕД стрептомицина на 1 мл раствора. Стрептомицин часто комбинируют с пенициллином и биомицином. Стрептомицин стабилен при pH = 7–8; при нагревании до 100°C он инактивируется, поэтому его растворы нельзя стерилизовать. Капли со стрептомицином не теряют активности в течение одного месяца при комнатной температуре.

Капли для носа с неомицина сульфатом. Это активный антибиотик, но он находит ограниченное применение, поскольку обладает высокой нефро- и ототоксичностью. Через неповрежденные кожные покровы препарат не всасывается. Неомицина сульфат – химически стойкое вещество, растворы препарата выдерживают стерилизацию. Препарат представляет собой белый или желтовато-белый порошок, легко растворим в воде, очень малорастворим – в спирте, гигроскопичен.

Rp.: Neomycini sulfatis 200000 ED
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 0,1 % qttis X
Sol. Natrii chloridi isotonicae 20 ml
Misce. Da. Signa. Капли для носа

Растворы антибиотика (0,5 %) готовят на воде для инъекций или изотоническом растворе натрия хлорида (из расчета 5000 ЕД в 1 мл).

Неомицина сульфат можно комбинировать с грамицидином и эритромицином при приготовлении лекарственных препаратов для местного применения. Его не следует применять совместно с такими антибиотиками, как стрептомицин, мономицин, канамицин, гентамицин.

Инъекционные растворы с антибиотиками готовят на апирогенной воде для инъекций или изотоническом растворе натрия хлорида. Несмотря на нестойкость водных растворов антибиотиков, поиски водорастворимых антибиотиков интенсивно продолжаются, так как такие антибиотики не инактивируются белками крови, тканей, органов и не образуют с ними антигенных комплексов.

Спиртовые растворы. Левомецетин применяют также в виде спиртовых растворов, часто в сочетании с сульфаниламидными препаратами.

Суспензии. Более стабильными в сравнении с водными растворами антибиотиков являются масляные суспензии, предназначенные для внутримышеч-

ных инъекций. При приготовлении суспензий решающее значение имеет степень дисперсности твердой фазы.

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 1000000 ED

Olei Persicorum 100,0

Sterilisa!

Misce. Da. Signa. По 1–2 мл внутримышечно 2 раза в сутки

Во флакон для отпуска отвешивают 100,0 г масла персикового, закрывают ватным тампоном и стерилизуют при 180°C в течение 30–40 минут. Затем в асептических условиях натриевую соль бензилпенициллина растирают в стерильной ступке с небольшим количеством стерильного масла, постепенно добавляя все масло. Приготовленную суспензию помещают в стерильный флакон для отпуска.

Технология мягких лекарственных форм.

При приготовлении мазей с антибиотиками особое внимание следует обращать на состав основы и способ введения антибиотиков. Наиболее стабильны мази, приготовленные на безводных основах. Считается, что наиболее подходящая основа для глазных мазей смесь, состоящая из вазелина – 9,0 г («Для глазных мазей») и ланолина безводного – 1,0 г. Есть и другие сочетания: смесь из 4 частей ланолина безводного и 6 частей вазелина («Для глазных мазей»); основа состава: парафина 30,0 г, масла подсолнечного 70,0 г. Все основы для мазей с антибиотиками используются только после их стерилизации. Хранятся в баночках по 10,0 г.

Для приготовления мазей с антибиотиками рекомендуют применять безводную гидрофобную или гидрофильную основу или же эмульсионные основы типа М/В или В/М. Например, стрептомициновая мазь с сульфаниламидами может быть приготовлена на эмульсионной основе такого состава: самоэмульгирующегося глицерина моностеарата 12,0 г, воска белого 3,0 г, глицерина 5,0 г, парафина жидкого 10,0 г, пропилгидроксibenзоата 0,035 г, воды до 100 мл.

Мази с антибиотиками готовят в асептических условиях с соблюдением общих правил приготовления мазей. Мази с солями бензилпенициллина готовят по типу тритурационных мазей, так как в водном растворе антибиотик быстро инактивируется. Срок хранения мази 10 дней. Пенициллиновые мази на одном вазелине готовить не рекомендуется, так как они малоэффективны из-за плохой всасываемости пенициллина кожей.

Мази тетрациклиновые глазные (тетрациклиновая 1%, дитетрациклиновая 10 % и др.) готовят в асептических условиях на стерильной основе. Применяют их при лечении трахомы, кератитов, язв роговицы, острых конъюнктивитов и других воспалительных заболеваниях глаз. При лечении кожных заболеваний, например, угревой сыпи, стрептостафилодермии, фурункулеза, фолликулитов, экзем, трофических язв, рекомендуется применение 3% тетрациклиновой мази.

Хранение и отпуск лекарственных форм с антибиотиками.

Лекарственные формы с антибиотиками проверяют на правильность оформления документации, упаковку (укупорку); органолептический контроль

(цвет, запах, наличие осадка); отсутствие механических примесей (жидкие лекарства), отклонение в объеме или массе, однородность смешивания (порошки, мази), температуру плавления, время полной деформации (суппозитории).

Хранение лекарственных форм с антибиотиками основывается, прежде всего, на физико-химических свойствах каждого антибиотика в отдельности. Общим требованием к хранению лекарственных форм с антибиотиками является температура в условиях холодильника, защищенное от света место, pH среды. В буферном растворе с pH = 6,5 устойчивость солей бензилпенициллина повышается до 15–20 дней при температуре до +5 °С.

Лекарства с антибиотиками отпускают в стерильной посуде, максимально исключая попадание микрофлоры, оформляют этикетками «Приготовлено асептически», «Хранить в прохладном месте».

Контрольные вопросы по теме.

1. Глазные лекарственные формы; классификация, требования к ним и способы их реализации.
2. Проблема стерильности и стабильности глазных капель в процессе их приготовления, использования и хранения.
3. Особенности технологии глазных капель в зависимости от физико-химических свойств, входящих лекарственных веществ.
4. Способы обеспечения пролонгированного действия глазных капель и отсутствия в них механических включений.
5. Требования к глазным мазям и их обоснование. Основы для глазных мазей; состав, хранение.
6. Особенности технологии глазных мазей с различными лекарственными веществами, контроль качества и оформление к отпуску.
7. Антибиотики, наиболее часто встречающиеся в лекарственных формах,готавливаемых в условиях аптек. Особенности введения их в порошки и жидкие лекарственные формы.
8. Обоснование необходимости соблюдения асептических условий при приготовлении глазных лекарственных форм и лекарственных форм с антибиотиками.
9. Методы достижения стабильности лекарственных форм с антибиотиками.
10. Правила приготовления мазей с антибиотиками: применяемая основа, правила введения лекарственных веществ, оформление к отпуску.
11. Оценка качества глазных лекарственных форм (капель, примочек, мазей) и лекарственных форм с антибиотиками.

Рецептура по теме.

1. Возьми: Мезатона 0,05

Раствора цитраля 0,01% - 10 мл

Смешай. Дай. Обозначь. По 1 капле 4 раза в день в левый глаз

2. Возьми: Новокаина

10. Возьми: Раствора эфедрина гидрохлорида 2 % - 5 мл

Раствора фурацилина (1:5000) 5 мл

Бензилпенициллина

натриевой соли 200 000 ЕД

Резорцина по 0,5
Раствора кислоты борной 2% - 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 2 капли в оба
глаза 3 раза в день

3. Возьми: Раствора пилокарпина гидрохлорида 1% - 10 мл
Дай. Обозначь. По 2 капли в оба глаза 3 раза в день

4. Возьми: Рибофлавина 0,001
Кислоты аскорбиновой 0,02
Раствора глюкозы 2% - 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 2 капли в оба
глаза 3 раза в день

5. Возьми: Мази атропина сульфата 1 % - 10,0
Дай. Обозначь. Закладывать за веко на ночь

6. Возьми: Танина 0,1
Основы для глазных мазей 10,0
Смешай. Выдай. Обозначь. Закладывать за веко

7. Возьми: Мази фурацилина 0,2 % - 10,0
Дай. Обозначь. Закладывать за нижнее веко 2 раза в день

8. Возьми: Мази танина 1 % - 10,0
Дай. Обозначь. Закладывать за веко на ночь

9. Возьми: Стрептомицина сульфата 500 000 ЕД
Раствора новокаина 1 % - 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 6-8 капель в слуховой проход

Смешай. Дай. Обозначь. Капли для носа

11. Возьми: Тетрациклина гидрохлорида 500 000 ЕД
Стрептоцида 2,0
Смешай. Дай. Обозначь. Присыпка

12. Возьми: Экстракта красавки 0,015
Эритромицина 100 000 ЕД
Новокаина
Анестезина по 0,2
Масла какао 2,0
Смешай, чтобы получилась свеча
Дай такие дозы числом 20
Обозначь. По 1 свече 2 раза в день

13. Возьми: Раствора натрия хлорида изотонического 100 мл
Полимиксина-М сульфата 1 000 000 ЕД
Смешай. Дай. Обозначь. Примочка

14. Возьми: Неомицина сульфата 0,1
Раствора адреналина гидрохлорида 0,1%
капель X
Раствора натрия хлорида изотонического 20 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Капли в нос

15. Возьми: Левомецетина 0,2
Масла какао 2,0
Смешай, чтобы получился суппозиторий
Дай такие дозы числом 10
Обозначь. По 1 свече 2 раза в день

ГЛАВА 15. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ И НАЗНАЧЕНИЯ.

К детским лекарственным препаратам относятся лекарственные препараты, разрешенные к применению в детской практике в соответствующих возрасту дозах и лекарственных формах, обеспечивающих терапевтический эффект и удобство применения. Анатомо-физиологические особенности детского организма требуют создания лекарственных форм, обладающих высокой биодоступностью, фармако-терапевтической эффективностью и минимальным побочным эффектом. Лекарственная терапия в детском возрасте отличается от

лечения взрослых не только в количественном, но и в качественном отношении.

Различают следующие периоды детства: период новорожденности (первые 28 дней жизни), грудной (до 1–1,5 лет), дошкольный (до 7 лет), школьный (до 17 лет). В детском возрасте лекарственная терапия должна учитывать все анатомо-физиологические особенности организма, определяющие его реакцию на введение лекарственных препаратов. Организм ребенка, особенно в раннем возрасте, характеризуется малой массой при большой поверхности тела, большим объемом внеклеточной жидкости, своеобразным связыванием белков с лекарственными веществами, незрелостью

и недостаточностью ферментных систем, метаболизирующих лекарства в крови, незрелостью регуляторных механизмов (нервной системы, дыхательного центра, центра терморегуляции и т. д.).

Для новорожденных детей характерно быстрое проникновение лекарственных препаратов в органы и ткани, а повышенная проницаемость слизистой органов пищеварения может усилить и ускорить всасывание лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, побочные явления могут быть обусловлены недостаточным выделением и обезвреживанием токсических веществ почками (выделительная способность которых у новорожденных детей на 50 % ниже, чем у взрослых). Ввиду функциональной незрелости новорожденного надо избегать назначения лекарственных веществ, обладающих ингибирующим действием или вызывающих поражение дыхательного центра.

Не рекомендуется назначать новорожденным салицилаты, тетрациклины, канамицин, неомицин, полимиксин, препараты группы морфина, фенацетин, антипирин, индометацин.

Из-за повышенной кожной проницаемости следует с осторожностью применять ментол, калия перманганат, анестезин, деготь.

Период грудного возраста характеризуется быстрым ростом, прибавлением массы ребенка, а также интенсивным водным обменом. В этот период надо особенно осторожно применять лекарственные препараты детям в возрасте до 3 месяцев жизни. Важно правильно определять дозировку. Целесообразно использовать лекарственные средства в диапазоне минимальных и средних терапевтических доз и по возможности короткими курсами. У детей первых трех месяцев жизни доза лекарственных веществ должна составлять $1/3$ или $1/2$ дозы детей старше 3 месяцев жизни. Дозу подбирают строго индивидуально.

В дошкольный и школьный периоды важно правильно выбрать способ введения и лекарственную форму с учетом массы и возраста ребенка, характера заболевания и физико-химических свойств лекарственных веществ. В раннем возрасте у детей часто используется инъекционное введение лекарственных препаратов, преимущество которого – быстрота наступления терапевтического эффекта, полнота всасывания лекарственных веществ, возможность регулирования содержания лекарственного вещества в кровяном русле. Из-за не-

достатков (травматический (болевой) фактор, повреждение нервно-мышечного аппарата, высокие концентрации лекарственных средств, способные вызвать интоксикацию при быстром введении препарата), предпочитают пероральный прием лекарств. Для детей до 5 лет лучше использовать жидкие лекарственные формы. При пероральном приеме важное значение имеет вкус и запах лекарственного препарата, поэтому добавляют корригенты.

В настоящее время широко используется ректальное назначение лекарственных препаратов, что снимает проблему вкуса и запаха, а также способствует уменьшению побочных действий и особенно аллергических реакций.

При назначении лекарственных средств детям необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

- проводить тщательное предварительное анамнестическое или, при необходимости, специальное обследование ребенка и матери с целью выяснения повышенной чувствительности или непереносимости к назначенному лекарственному средству.
- обязательно учитывать состояние и изменение функций жизненно важных органов и систем (печени, почек, системы крови, желудочно-кишечного тракта), имеющих большое значение в биотрансформации лекарственных веществ.
- антибактериальные средства, особенно антибиотики и сульфаниламиды, наиболее часто вызывающие побочные эффекты, необходимо назначать с учетом этиологии болезни, вида и свойств микроорганизмов, а также их чувствительности к лекарственным средствам.
- назначать оптимальные дозы лекарственных средств, избегая (по возможности) инъекционного способа введения.
- не допускать усиленной лекарственной терапии при легких формах заболеваний, применять лекарственные препараты по возможности короткими курсами.
- не использовать одновременно несколько веществ с одинаковым механизмом действия.
- применять метод «прикрытия» побочного действия лекарственных средств другими лекарственными препаратами.

Особенности технологии, контроля, хранения и отпуска лекарственных препаратов для детей.

Лекарственные препараты для новорожденных детей выписываются на бланках рецептов с обозначением «Для новорожденных» и указанием точного возраста ребенка и массы. При приеме рецепта необходимо проверять дозы ядовитых и сильнодействующих веществ, а также совместимость прописанных ингредиентов. Дозы ядовитых и сильнодействующих веществ, прописанные в суппозиториях и клизмах, сравнивают с дозами для перорального приема.

Все лекарственные формы для новорожденных, в том числе растворы для внутреннего применения, должны быть стерильными независимо от указания врача, прописавшего лекарство. Растворы для внутреннего применения приго-

тавливают массообъемным способом без добавления стабилизаторов или консервантов. В качестве корригентов используют фруктовые сиропы: вишневый, лимонный, малиновый, черносмородиновый и др., мед, эфирные масла (мятное, лимонное, апельсиновое, анисовое) и фруктовые эссенции (яблочная, грушевая, абрикосовая и др.). Растворы фильтруют, разливают во флаконы из нейтрального стекла, укупоривают резиновыми пробками и металлическими колпачками «под обкатку». Стерилизуют насыщенным водяным паром под давлением при температуре 120°C. Стерилизация текучим паром при 100°C допускается только в том случае, когда в действующей НТД этот метод указан как единственно возможный. Термолабильные вещества добавляют в лекарственные формы асептически, а растворы подвергают бактериальной фильтрации.

Растворы глюкозы 5, 10 и 25 % для внутреннего применения готовят независимо от концентрации без стабилизатора, без учета влажности вещества, стерилизуют при 120°C 8 минут. Фасовку растворов для внутреннего применения новорожденным и грудным детям проводят в объеме не более 100 мл в индивидуальной упаковке.

Для жидких детских лекарственных форм внутреннего применения в банках и флаконах с сиропами, суспензиями и растворами предусматривается комплектация их дозирующими ложечками, крышками с мерными стаканчиками или капельницами.

Растворы для наружного применения, содержащие термолабильные вещества, готовят на воде стерильной очищенной и разливают в асептических условиях в стерильные флаконы (растворы калия перманганата 5 %, колларгола 2% и перекиси водорода 3%). Сроки годности растворов калия перманганата и перекиси водорода – 15, а колларгола – 30 суток. Растворы термостабильных веществ (этакридина лактата 0,1 %, фурациллина 0,02 % на изотоническом растворе натрия хлорида, натрия тетрабората 10 % на глицерине) стерилизуют в автоклаве при температуре 120°C в течение 8 минут.

Фасовку лекарственных форм для наружного применения производят в количестве не более 30 мл для индивидуального пользования. Вскрытие и разлив растворов в отделениях лечебно-профилактических учреждений должны осуществляться в стерильные флаконы в асептических условиях и использоваться немедленно. Хранение вскрытых флаконов с остатками питьевых растворов и лекарственных форм наружного применения категорически запрещается.

По амбулаторным рецептам растворы для новорожденных детей отпускаются из аптек в объеме не более 100 мл.

Масляные растворы. Для обработки кожных покровов новорожденных детей или приготовления масляных растворов используются масла персиковое, оливковое, подсолнечное и вазелиновое. Отпускаются они в фасовке не более 30,0 г для одноразового использования. Кислотное число жирных масел должно быть не выше 2,5. Стерилизуют их при температуре 180°C в течение 30 минут во флаконах для вместимостью 50 мл, герметично укупоренных резиновыми пробками марки ИР-21 под обкатку. Хранятся масла 30 суток (при комнатной температуре).

Порошки для внутреннего применения готовят в асептических условиях в соответствии с требованиями фармакопеи. Присыпки готовят путем измельчения порошков с последующей их стерилизацией. Для приготовления присыпок с термостабильными веществами (цинка оксид, тальк, глина белая и др.) их стерилизуют. Термолабильные вещества добавляют асептически. Флаконы с присыпкой ксероформа по 10,0 г стерилизуют в воздушных стерилизаторах в открытых биксах, затем в асептических условиях укупоривают стерильными пробками и хранят в течение 15 суток.

Мази для детей, если нет других указаний в рецепте, приготавливают, используя стерильную глазную основу, состоящую из смеси 10 частей ланолина безводного и 90 частей вазелина «Для глазных мазей».

Суппозитории для детей приготавливаются с теми же вспомогательными веществами, что и для взрослых: природные и нейтральные полусинтетические и синтетические жировые основы. Полиэтиленоксидные и желатино-глицериновые основы вследствие их прижигающего действия (поглощают влагу слизистой оболочки прямой кишки, сушат и вызывают перемещение жидкости из тканей в просвет кишки) применять не рекомендуется.

Растворы для инъекций, для новорожденных детей готовятся в соответствии с требованиями нормативно-технической документации.

Контроль качества лекарств. Все лекарственные формы, приготавливаемые для детей, особенно для новорожденных, подвергаются полному химическому контролю. При контроле лекарственных форм для детей особое внимание обращают на лекарственные формы, применяемые в глазной практике, содержащие наркотические и ядовитые вещества, а также растворы для лечебных клизм. При отпуске лекарств для детей обращают внимание родителей на время и особенности их приема, а также условия хранения.

Контрольные вопросы по теме.

1. Анатомо-физиологические особенности детского организма.
2. Требования, предъявляемые к детским лекарственным формам.
3. Значение вкуса, вида, запаха лекарств, применяемых в педиатрии.
4. Вспомогательные вещества, применяемые для приготовления детских лекарств, их краткая характеристика.
5. Особенности изготовления лекарств для новорожденных и детей в возрасте до 1 года.
6. Упаковка лекарств для детей.

Рецептура по теме.

*1. Возьми: Кислоты аскорбиновой 0,1
Глюкозы 0,2*

Смешай, пусть будет порошок.

Дай таких доз № 15.

Обозначь. По 1 порошку 3 раза в день, (ребенку 2 мес.).

2. Возьми: Эуфиллина 0,01

Глюкозы 0,2

*7. Возьми: Натрия тетрабората 10,0
Глицерина 50,0*

Смешай. Дай. Обозначь. Для обработки слизистых.

8. Возьми: Настоя алтейного корня из 3,0 – 100 мл

Натрия бензоата

Натрия гидрокарбоната по 2,0

Нашатырно-анисовых капель 2 мл

*Смешай, пусть будет порошок.
Дай таких доз № 20.
Обозначь. По 1 порошку 2 – 3
раза в день. (Ребенку 12 дней).*

*3. Возьми: Дибазола 0,001
Глюкозы 0,2
Смешай, пусть будет порошок.
Дай таких доз № 20.
Обозначь. По 1 порошку 1 раз
в день. (Ребенку 5 мес.).*

*4. Возьми: Фенобарбитала 0,005
Глюкозы 0,3
Смешай, пусть будет порошок.
Дай таких доз № 20.
Обозначь. По 1 порошку на
ночь новорожденному.*

*5. Возьми: Раствора колларгола 2% – 10 мл
Дай. Обозначь. Капли для носа.
По 1 – 2 капли 3 раза в день.*

*6. Возьми: Раствора фурациллина 1:5000 –
40 мл
Дай. Обозначь. Для обработки новорож-
денных.*

*Пертуссина 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 чайной ложке
5 раз в день. (Ребенку 11 мес).*

*9. Возьми: Экстракта термопсиса 0,6 –
200 мл
Натрия бензоата
Натрия гидрокарбоната по 4,0
Пертуссина 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 чайной ложке
3 – 4 раза в день. (Ребенку 2 месяца).*

*10. Возьми: Раствора натрия бромиды
1% – 100 мл
Дай. Обозначь. По 1 чайной ложке 3 раза в
день. (Ребенку 2 месяца).*

*11. Возьми: Раствора глюкозы 10% – 200 мл
Кислоты глютаминовой 2,0
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 чайной ложке
3 раза в день ребенку пятнадцати дней.*

*12. Возьми: Кофеина бензоата натрия 0,5
Натрия бромиды 1,0
Воды для инъекций 200 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 чайной
ложке 3 раза в день новорожденному*

ГЛАВА 16. НЕСОВМЕСТИМЫЕ СОЧЕТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

Фармацевтическими несовместимостями (*Incompatibilita pharmaceutica*) называются такие сочетания ингредиентов, в которых в результате взаимодействия лекарственных веществ между собой и со вспомогательными веществами существенно изменяются их физико-химические свойства, а тем самым и терапевтическое действие. Эти изменения, не предусмотренные врачом, могут происходить в процессе приготовления и хранения лекарственных препаратов.

Рецепт, содержащий несовместимые лекарственные вещества, а также неясные, нечеткие и неточно выписанные рецепты, считаются недействительным, и лекарственный препарат по нему отпускать нельзя. В этом случае, провизор должен поставить на рецепте штамп «Рецепт недействителен» и вернуть больному, а также об этом можно поставить в известность врача, который должен выписать больному другой рецепт.

За неправильно выписанный рецепт врач несет ответственность. Контроль правильности рецептов, которые поступают в аптеку, – обязанность провизора. В случае отпуска лекарства, приготовленного по несовместимой прописи, провизор отвечает так же, как и за неправильно приготовленные лекарства.

Универсального способа преодоления несовместимостей в лекарственных препаратах не существует. В каждом конкретном случае фармацевт должен сам изыскать способы и средства для решения задачи, исходя из знаний физико-химических свойств компонентов лекарственной формы.

Основные мероприятия, используемые в этих случаях: изменение состава и количества растворителя; добавление или исключение ингредиентов, которые существенно не изменяют терапевтического действия препарата; замена одних лекарственных средств другими; замена лекарственной формы. Эти действия должны обязательно согласовываться с врачом.

Замена лекарственных веществ и изменение растворителя: калия бромид – 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), жидкий фенол – фенолом кристаллическим, эуфиллин – теофиллином (1,0–0,8 г).

В некоторых случаях лекарственные вещества могут быть нерастворимы или малорастворимы в прописанных растворителях. Путем замены растворителя можно регулировать их растворимость.

Rp.: Picis liquidae
Sulfuris praecipitati ana 10,0
Tincturae Capsici 1 ml
Acidi salicylici 1,0
Olei Ricini 1,5
Spiritus aethylici 70% 50 ml
Misce. Da. Signa. Наносить на пораженные участки кожи.

Деготь и касторовое масло растворимы в спирте крепостью не ниже 90 %. При смешивании порошка серы с касторовым маслом, обволакивающим серу, образуется нерастворимая тягучая масса, выпадающая в осадок. Для устранения несовместимости необходимо 70 % спирт заменить 90 %. Серу растирают в ступке с настойкой стручкового перца. Салициловую кислоту, деготь и касторовое масло растворяют в 90% спирте и при постоянном растирании смывают серу полученным спиртовым раствором из ступки во флакон для отпуска.

Замена лекарственной формы. Этот способ при условии терапевтической эквивалентности заменяемых форм весьма эффективен. Имеются примеры преодоления несовместимостей путем замены микстур порошками, капель микстурами, порошков микстурами и т. д. Например, смесь камфоры с фенилсалицилатом или хлоралгидратом не совместимы в порошках, вполне совместимы в пилюлях и в жидкой форме – зубных каплях.

Выделение одного из компонентов препарата. При реализации этого способа возникают некоторые трудности, так как ядовитые, наркотические и сильнодействующие средства запрещается отпускать не в составе приготовленного препарата.

Rp.: Iodi 0,1
Kalii iodidi 1,0
Chloroformii 5,0

Olei Vaselini 5,0

Misce. Da. Signa. Растирание

В данной прописи вводить калия йодид нерационально, так как йод хорошо растворяется в хлороформе. Следует указать врачу об исключении из прописи калия йодида (для растворения которого необходимо добавлять воду, не смешивающуюся с хлороформом и маслом вазелиновым).

Классификация несовместимостей.

Несовместимости лекарственных веществ можно разделить на два вида:

- взаимодействия, проявляющиеся до приема лекарств (фармацевтические несовместимости);
- взаимодействия, происходящие после приема лекарства, то есть протекающие в организме (фармакологические несовместимости).

Фармацевтические несовместимости, в зависимости от характера изменений, которые возникают в прописях при сочетании лекарственных средств, разделяют на:

- физические (физико-химические);
- химические.

Несовместимости могут встречаться во всех лекарственных формах, но проявляются они по-разному: более выраженно и быстрее - в жидких, меньше выраженно и медленнее – в твердых и мягких.

16.1 Физические (физико-химические) несовместимости.

Физические (физико-химические) несовместимости – это несовместимости, при которых происходит изменение только физического состояния лекарственных веществ, входящих в препарат. Причинами физических несовместимостей могут быть:

- влияние света; влияние высоких или низких температур;
- нерастворимость лекарственных веществ или ухудшение условий их растворимости;
- несмешиваемость ингредиентов;
- коагуляция коллоидных систем и ВМС;
- отсыревание и расплавление сложных порошков;
- адсорбция лекарственных веществ;
- расслоение эмульсий;
- летучесть ингредиентов.

Очень часто наряду с физическими явлениями протекают и химические реакции:

- коагуляция коллоидных растворов под влиянием электролитов и образование солей металлов с белковыми кислотами одновременно;
- отсыревание порошковых смесей в результате реакции нейтрализации между веществами кислотного и щелочного характера и т. д.

Поэтому более правильно эти несовместимости называть физико-химическими. Иногда изменения протекают без внешних проявлений (например, в

случае адсорбции действующих веществ) и обнаруживаются только по снижению лечебного эффекта.

В жидких лекарственных формах наиболее часто встречаются физико-химические несовместимости.

Нерастворимость ингредиентов или ухудшение условий растворимости наблюдается в том случае, если:

- прописано нерастворимое лекарственное вещество,
- превышен предел растворимости,
- неправильно подобран растворитель.

Случаи превышения предела растворимости часто встречаются при приготовлении капель, поскольку они представляют собой сравнительно высококонцентрированные растворы веществ.

Нерастворимость лекарственных веществ в жидких средах рассматривают как несовместимость в следующих случаях:

- в осадке находятся ядовитые или сильнодействующие вещества;
- грубодисперсная взвесь или осадок пристает к стенкам и дну флакона;
- невозможно точное дозирование препарата.

Фармацевтическая суспензия, подлежащая приготовлению и отпуску больному, имеет место быть в том случае, если осадок легко ресуспендируется, дозируется и не ядовит.

Rp.: Sol. Acidi borici 2% 50 ml

Spiritus camphorati 10 ml

Misce. Da. Signa. Смазывать пораженные участки кожи.

После смешения двух жидкостей образуется примерно 10 % спирт, в котором камфора очень плохо растворяется и выпадает в осадок. С согласия врача необходимо камфорный спирт отпустить отдельно.

Rp.: Chinini hydrochloridi 3,0

Ammonii chloridi 10,0

Aquae purificatae 150 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

От добавления к раствору хинина гидрохлорида аммония хлорида растворимость хинина гидрохлорида значительно понижается и он выпадает в осадок. С согласия врача аммония хлорид следует отпустить отдельно.

Rp.: Ichthyoli 10,0

Acidi salicylici 2,0

Spiritus aethylici 40 ml

Misce. Da. Signa. Смазывать пораженный участок кожи.

Спустя некоторое время после приготовления лекарства по приведенной прописи наблюдается выделение осадка, прилипающего к стенкам флакона. Это объясняется тем, что ихтиол плохо растворим в спирте. Образование осадка можно избежать, если в качестве растворителя взять по согласованию с врачом смесь равных объемов спирта и эфира, в которой ихтиол растворяется полностью.

Несмешиваемость ингредиентов может быть причиной несовместимости в случаях комбинирования веществ разнородных по консистенции, агре-

гатному состоянию, при сочетании гидрофобных веществ. Встречается в жидких лекарственных формах, мазях, реже в пилюлях и суппозиториях. Наиболее часто они имеют место при сочетании водных растворов с гидрофобными жидкостями.

Rp.: Natrii bromidi 4,0

Validoli 2,0

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 2–3 раза в день.

Валидол – жидкость, нерастворимая в воде. При самом тщательном взбалтывании нельзя получить однородную жидкость: микстура будет расслаиваться, обеспечить правильную дозу валидола невозможно. С согласия врача валидол следует отпустить отдельно (в каплях или таблетках).

Rp.: Sulfuris praecipitati 4,0

Picis liquidae 2,0

Olei Ricini 15,0

Vaselini 10,0

Misce. Da. Signa. Смазывать ногу.

Касторовое масло не смешивается с вазелином и другими нефтепродуктами. Мазь расслаивается (выделяется касторовое масло), но если по согласованию с врачом часть вазелина заменить ланолином безводным, то мазь длительное время не расслаивается.

Rp.: Zinci oxydi

Talci ana 10,0

Aquae purificatae 100 ml

Naphthalani Liquidi 10,0

Acidi salicylici

Resorcini ana 1,5

Misce. Da. Signa. Втирание

В суспензиях явления несовместимости редки, так как вещества находятся в нерастворимом состоянии, что затрудняет их взаимодействие. В данном случае нафталанская нефть не смешивается с водой (прописана в большом количестве), кислота салициловая также не растворяется в водной среде. Получить гомогенную систему невозможно.

Коагуляция коллоидных растворов и растворов ВМС. Различают две стадии коагуляции:

- скрытая, которая заключается в потере системой агрегативной устойчивости и слипании частиц;
- явная, когда агрегаты частиц выпадают в осадок или всплывают.

Скрытая коагуляция не всегда переходит в явную, часто этот процесс продолжается длительное время.

Процессы коагуляции коллоидных частиц в растворах могут происходить под влиянием различных факторов: при старении коллоидов, гидролизе, высаливании и др. В аптечной практике чаще всего встречаются случаи высаливания коллоидных частиц, происходящих под влиянием концентрированных растворов электролитов, кислот, оснований, спирта, различных сиропов. Эти процессы зависят от природы вещества и концентрации коллоидного раствора.

Например, высаливающее действие можно наблюдать при сочетании растворов протаргола, колларгола, ихтиола с электролитами. Коагуляция в этом случае сопровождается реакцией обмена.

Rp.: Sol. Natrii chloridi 3% 100 ml

Ichthyoli 5,0

Misce. Da. Signa. Для тампонов

Ихтиол, растворяясь в воде, образует коллоидный раствор. Под влиянием электролита – натрия хлорида происходит сначала скрытая коагуляция, которая через некоторое время переходит в явную. Лекарственный препарат приобретает неоднородный вид (прилипает к стеклу) и отпуску не подлежит. Еще более выраженное коагулирующее действие оказывают щелочнореагирующие соли натрия и соединения тяжелых металлов.

Rp.: Aluminis 0,06

Novocaini 0,2

Collargoli 0,1

Aquae purificatae 10 ml

Misce. Da. Signa. По 3 капли в левый глаз.

При добавлении к коллоидному раствору колларгола квасцов и новокаина быстро происходит явная коагуляция. Образуется почти черный осадок. Лекарственный препарат отпуску не подлежит.

Rp.: Sol. Collargoli 3% 10 ml

Dimedroli 0,1

Misce. Da. Signa. Капли в нос.

Коагуляция колларгола происходит быстро и энергично. Осадок образуется грубодисперсный, и размер частиц увеличивается при стоянии. Отмеривать лекарственный препарат каплями затруднительно, поэтому его больному не отпускают. Под влиянием соединений тяжелых металлов коагулируют и растворы протаргола.

Расслоение эмульсий. О расслоении эмульсий, говорят в тех случаях, когда сама эмульсия приготовлена плохо, с крупными каплями масла и когда мы имеем дело именно с коагуляцией эмульсий, а именно с коагуляцией защитного коллоида-эмульгатора. Коагуляция (расслаивание) эмульсий происходит под влиянием электролитов, температурных условий, кислот, спирта и других веществ. Из кислот более сильное воздействие оказывают органические кислоты.

Rp.: Emulsi olei Ricini 200,0

Natrii sulfatis 20,0

Misce. Da. Signa. По 2 чайных ложки 3–4 раза в день.

При добавлении в эмульсию электролита натрия сульфата происходит коагуляция эмульсии. Створоженная масса всплывает и плохо распределяется при взбалтывании. Лекарственный препарат по рецепту не отпускается.

Высаливание высокомолекулярных соединений происходит при добавлении больших количеств электролитов, которое вызывается тем, что ионы нейтральных солей, гидролизуясь, отнимают воду у названных соединений. Чем выше заряд ионов, тем большее высаливающее действие. Преодолеть несовместимость этой группы полностью не представляется возможным – удастся лишь замедлить коагуляцию. Замедлить коагуляцию высокомолекулярных соединений и коллоидов можно:

- предварительным растворением коагулянта в воде;
- добавлением коагулянта порциями при тщательном взбалтывании;
- выделением коагулянта из лекарственной формы.

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5% 200 ml

Ext. Polygoni hydropiperis fluidi 20 ml

Misce. Da. Signa. Через 1 час по 1 столовой ложке.

При разбавлении экстракта водяного перца водой сначала происходит скрытая коагуляция, которая через некоторое время переходит в явную. Под влиянием электролита кальция хлорида выпадает хлопьевидный смолистый осадок, прилипающий к стенкам флакона. В таком виде лекарственный препарат не подлежит отпуску.

Отсыревание и потеря сыпучести часто обнаруживается, при приготовлении сложных порошков, которое происходит:

- вследствие повышения влажности смеси, особенно при наличии в прописи щелочных или щелочно-реагирующих веществ,
- за счет адсорбции водяных паров из воздуха;
- образования эвтектики;
- образования молекулярных соединений (чаще всего в порошках с антипирином);
- выделения кристаллизационной воды при сочетании в порошках кристаллических форм препаратов.

Гигроскопичность веществ зависит от относительного давления пара насыщенного раствора этого вещества. В тех случаях, когда это давление пара будет меньше, чем давление водяного пара при обычной влажности воздуха, то приготовленная смесь порошков притягивает влагу воздуха, причем смесь становится более гигроскопичной, чем каждый ее компонент в отдельности. К числу гигроскопических веществ и препаратов относятся соли алкалоидов, гликозиды, антибиотики, ферменты, органопрепараты, сухие экстракты, гидролизующиеся вещества, соли азотной, азотистой, фосфорной кислот, кальция хлорид и др.

На отсыревание сложных порошков оказывают влияние количественные соотношения ингредиентов, характер их смешивания, влажность исходных ингредиентов, относительная влажность воздуха в помещении, продолжительность хранения порошков, упаковочный материал. Из перечисленных факторов самое существенное влияние оказывает относительная влажность воздуха в помещении. Большинство отсыревающих смесей теряет сыпучесть и увлажняется при относительной влажности воздуха 50–60 % и выше. При относительной влажности 30–40 % и менее многие смеси порошкообразных веществ остаются сыпучими.

Существуют и такие сочетания лекарственных веществ, которые настолько гигроскопичны, что притягивают влагу и отсыревают при любых значениях относительной влажности воздуха. Такой смесью, например, является сочетание гексаметилентетрамина с кислотой аскорбиновой, которые при совместном назначении отсыревают даже в эксикаторе.

Степень измельчения также влияет на отсыревание. Чем мельче измельчено вещество, тем оно более гигроскопично.

Rp.: Coffeini-natrii benzoatis 0,05

Hexamethylentetramini 0,3

Natrii salicylatis 0,5

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 10

Signa. По 1 порошку 3 раза в день

Порошки, приготовленные по этой прописи из сухих компонентов, отсыревают только на другой день. Если же в пропись ввести гексаметиленetetрамин с влажностью 3–5 %, то смесь теряет сыпучесть уже в ступке.

Rp.: Dimedroli 0,05

Natrii hydrocarbonatis 0,25

Glucosi 0,2

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 12

Signa. По 1 порошку 2 раза в день

Если в затертой глюкозой ступке растереть димедрол, натрия гидрокарбонат и глюкозу, то масса увлажнится через 10–15 минут. Так как основной компонент, вызывающий отсыревание, натрия гидрокарбонат, то рационально димедрол растереть с глюкозой, а затем осторожно смешать с натрия гидрокарбонатом. В этом случае порошки сохраняют сыпучесть в течение 3–4 суток.

Существенное влияние на скорость процесса отсыревания оказывает упаковочный материал, поскольку порошки, помещенные в вощеную бумагу, в меньшей степени подвергаются воздействию влаги.

В практической работе необходимо учитывать, что многие сложные порошки, в состав которых входит эуфиллин, отсыревают. Эуфиллин гигроскопичен и при сочетании с веществами, имеющими кислый характер, вступает с ними во взаимодействие (реакция нейтрализации). Смеси при этом расплываются и часто желтеют (реакция окисления-восстановления). В таких случаях необходимо эуфиллин по согласованию с врачом отпускать отдельно.

Rp.: Phenobarbitali 0,025

Dibazoli 0,02

Euphyllini 0,15

Rutini 0,02

Acidi ascorbinici 0,2

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 12

Signa. По 1 порошку 3 раза в день

Сразу после приготовления порошки отсыревают, образуя липкую массу. Если с согласия врача заменить эуфиллин на эквивалентное количество теофиллина (0,12 г), порошки не отсыревают в течение 10 дней даже при относительной влажности 75–80%.

Потеря сыпучести порошками может происходить за счет образования *эвтектики*, которая характеризуется тем, что она более низкоплавкая, чем близкие по составу к ней сплавы данных компонентов. Постоянство и низкий уровень температуры плавления эвтектики по сравнению с температурами

плавления исходных веществ обусловлены искажениями кристаллической решетки и наличием дефектов (вакансий, дислокаций и др.) у тонкого граничного слоя на поверхности раздела компонентов.

Легко образуют эвтектические смеси ментол, тимол, камфора, бромкамфора, антипирин, хлоралгидрат, фенилсалицилат, резорцин.

В случае прописывания веществ, образующих эвтектику, рецепты не подлежат выполнению, за исключением тех случаев, когда эвтектика предусматривается врачом (например, в стоматологической практике) или используется для совершенствования технологической операции.

Например, явление эвтектики может быть использовано для получения жидкого сплава:

Rp.:Thymoli 0,1
Mentholi 1,5
Acidi borici 10,0
Boli albae
Talci ana 15,0
Misce, fiat pulvis
Da. Signa. Присыпка

При приготовлении присыпки по этому рецепту тимол и ментол в виде жидкого сплава более равномерно распределяются в смеси порошков, чем при введении их в кристаллическом виде. Малое количество образующейся жидкости в результате эвтектики не повлияет на сыпучесть порошков. Кроме того, ментол и тимол в кристаллическом виде могут оказывать раздражающее действие на кожу или слизистые оболочки.

Выделение воды кристаллизационной. При смешивании некоторых лекарственных веществ, содержащих воду кристаллизационную, разрушается кристаллизационная решетка, образуются новые вещества, не содержащие или содержащие в меньшем количестве воду кристаллизационную. Выделяется вода, смесь отсыревает.

Rp.: Dibasoli 0,005
Thiaini bromidi 0,005
Natrii phosphatis 0,3
Misce, fiat pulvis
Da tales doses № 20
Signa. По 1 порошку 3 раза в день

Если натрия фосфат взять кристаллический, содержащий 12 молекул воды кристаллизационной, смесь будет отсыревать за счет разрушения кристаллической решетки и выделения воды. Необходимо брать высушенный натрия фосфат.

С целью устранения несовместимости в порошковых смесях рекомендуются следующие технологические приемы:

- выделение из лекарственной формы одного из взаимодействующих компонентов (кроме ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ), выписав его на отдельном рецептурном бланке;
- замена по согласованию с врачом реакционноспособного компонента его фармакологическим аналогом;

- введение в смесь вспомогательных веществ – влагорегуляторов, цель которых адсорбировать влагу: глинистые минералы, аэросил, магнезия карбонат, крахмал подсушенный. Количество и вид влагорегулятора подбирают экспериментально с учетом совместимости ингредиентов. Наиболее часто используют аэросил. Добавление 0,02–0,03 г его на один порошок увеличивает срок хранения отдельных смесей в 3–10 раз. Аэросил не взаимодействует с лекарственными веществами, не влияет на скорость и полноту их диффузии. При влажности 70–80 % и ниже аэросилом удается предотвратить отсыревание даже солей алкалоидов с эуфиллином;
- фракционное смешивание;
- подсушивание кристаллогидратов перед приготовлением порошков;
- подбор упаковочного материала;
- замена лекарственной формы на другую.

Адсорбция лекарственных средств – концентрирование вещества из окружающей среды (газа или раствора) на поверхности твердого тела (адсорбента). Происходит под влиянием молекулярных сил поверхности адсорбента и ведет к уменьшению свободной поверхностной энергии. При распределении на поверхности образуются адсорбционные слои толщиной в одну, две или несколько молекул в зависимости от интенсивности поля на поверхности адсорбента.

Адсорбция может быть физической или химической (хемосорбция). При физической молекулы адсорбирующего вещества (адсорбата) сохраняют свою индивидуальность, при хемосорбции – образуют поверхностное, химическое соединение с адсорбентом. При постоянной температуре физическая адсорбция увеличивается с возрастанием концентрации раствора – это явление обратимое. Явление адсорбции чаще всего происходит в порошках, суспензиях, пилюлях. Она может наблюдаться при выделении в микстурах неядовитых осадков, которые на своей поверхности могут адсорбировать входящие в состав микстуры лекарственные вещества.

В качестве адсорбентов, как правило, могут быть высокодисперсные вещества, нерастворимые и не всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте. Наиболее сильные адсорбенты – активированный уголь, кальция карбонат, алюминия гидроксид, бентонит, в меньшей степени тальк, крахмал, висмута нитрат основной, растительные порошки и другие подобные им вещества. Поэтому сочетания алкалоидов, ферментов, некоторых антибиотиков, гликозидов и других лекарственных веществ с адсорбентами нерациональны, так как в результате адсорбции теряются лечебные свойства прописанных ингредиентов.

Адсорбция относится к латентным (скрытым, визуально не проявляющимся) несовместимостям. Основной метод преодоления несовместимости – выделение адсорбирующегося вещества из лекарственной формы.

Rp.: Extracti Belladonnae 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,03
Carbonis activati 0,5
Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 6

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Активированный уголь почти полностью адсорбирует папаверина гидрохлорид и алкалоиды из экстракта красавки. Следует отпустить (по согласованию с врачом) активированный уголь отдельно (в таблетках), а в качестве формообразующего компонента ввести в пропись другое вещество, например сахар. Необходимо также учитывать возможную адсорбцию алкалоидов углем в организме больного. Поэтому прием порошков, отпущенных раздельно, должен быть разграничен по времени (сначала принимают папаверин с экстрактом красавки, а через некоторое время – после их всасывания – активированный уголь).

В жидких лекарственных формах адсорбентами могут быть лекарственные вещества, растворяющиеся в желудочном соке, но в самом лекарственном препарате находящиеся в виде взвеси. К таким веществам относится, например, кальция карбонат.

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,36

Mucilaginis seminis Lini ex 8,0 - 180,0

Calcii carbonatis 6,0

Natrii sulfatis 10,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Кальция карбонат адсорбирует папаверина гидрохлорид. При отмеривании дозы осадок равномерно не распределяется, что может привести к неравномерной дозировке папаверина гидрохлорида.

Rp.: Codeini 0,2

Infusi rhizomatis cum

radicibus Valerianae ex 6,0 - 200 ml

Calcii chloridi 10,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В данном случае в результате взаимодействия кальция хлорида с органическими кислотами, содержащимися в настое корня валерианы, выпадает осадок и, кроме того, происходит коагуляция экстрактивных веществ сильным электролитом. Осадок объемистый, рыхлый, сам по себе не ядовитый, но может частично адсорбировать кодеин, выводя его из раствора. Поэтому лекарственный препарат представляет собой несовместимость, так как нарушается дозировка сильнодействующего наркотического вещества кодеина. Лекарственный препарат отпуску не подлежит.

Контрольные вопросы по теме.

1. Несовместимые сочетания в прописях лекарственных препаратов и их классификация.

3. Права и обязанности провизора в отношении рецептов с несовместимыми сочетаниями в прописях лекарственных препаратов, согласно нормативной документации.

4. Затруднительные прописи лекарственных средств, их классификация и способы преодоления.

5. Определение физических несовместимостей и причины их возникновения в различных лекарственных формах.

6. Физические несовместимости в порошках, возможные варианты их преодоления.

7. Физические несовместимости в жидких лекарственных формах, возможные варианты их преодоления.

8. Физические несовместимости в мягких лекарственных формах, возможные варианты их преодоления.

Рецептура по теме.

1. Возьми: Экстракта красавки 0,015
Фенилсалицилата
Угля активированного по 0,2
Смешай, чтобы получился порошок
Дай такие дозы числом 6
Обозначь. По 1 порошку 3 раза в день.

2. Возьми: Раствора протаргола 2% –
10 мл
Раствора адреналина гидрохлорида
(1:1000) 30 капель
Смешай. Дай. Обозначь. По 2 капли в каж-
дую половину носа 2-3 раза в день.

3. Возьми: Раствора натрия бензоата
2% – 200 мл
Кальция хлорида 2,0
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой
ложке 3 раза в день.

4. Возьми: Кодеина фосфата 0,2
Настоя корня валерианы из 10,0 – 200 мл
Кальция хлорида 10,0
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой
ложке 3 раза в день.

5. Возьми: Анестезина
Фенола жидкого по 0,5
Масла подсолнечного 10,0
Смешай. Дай. Обозначь. По 5 капель в
больное ухо в теплом виде.

6. Возьми: Димедрола 0,05
Натрия гидрокарбоната 0,3
Смешай, чтобы получился порошок
Дай такие дозы числом 10
Обозначь. По 1 порошку 3 раза в день.

7. Возьми: Хлоралгидрата
Камфоры по 0,5
Смешай, чтобы получился порошок

Эуфиллина 0,15
Кислоты аскорбиновой 0,2
Смешай, чтобы получился порошок
Дай такие дозы числом 20
Обозначь. По 1 порошку 4 раза в день.

10. Возьми: Отвара листьев толокнянки
200 мл
Гексаметилентетрамина 4,0
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой
ложке 3 раза в день.

11. Возьми: Ментола 0,1
Глицерина 10,0
Смешай. Дай. Обозначь. По 2–3 капли в
каждую половину носа 3 раза в день.

12. Возьми:
Кодеина фосфата 0,2
Настоя корня валерианы из 10,0 – 200 мл
Кальция хлорида 10,0
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой
ложке 3 раза в день.

13. Возьми: Раствора йода спиртового
5% – 10 мл
Раствора кислоты борной 2% – 100 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Примочка.

14. Возьми: Камфоры 1,5
Кордиамин
Настойки валерианы по 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 15 капель 3
раза в день.

15. Возьми: Раствора натрия бромид
2% – 200 мл
Валидола 4 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой
ложке 3 раза в день.

16. Возьми: Эмульсии масляной 100,0

*Дай такие дозы числом 6
Обозначь. По 1 порошку 3 раза в день.*

*8. Возьми: Эмульсии масла касторового
200,0*

Натрия сульфата 20,0

*Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой
ложке 4 раза в день.*

*9. Возьми: Фенобарбитала 0,025
Дибазола 0,02*

Сиропа вишневого 10 мл

*Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой
ложке 3 раза в день.*

17. Возьми: Серы 0,1

Дегтя 0,5

Масла касторового 5,0

Спирта этилового 70 % 20 мл

*Смешай. Дай. Обозначь. Втирать в пора-
женный сустав.*

16.2 Химические несовместимости.

Химические несовместимости – это такие несовместимости, которые сопровождаются непредвиденными химическими реакциями одновременно прописанных лекарственных средств.

В основе этого вида несовместимостей лежат различной интенсивности химические реакции, в результате которых образуются вещества неактивные или малоактивные, а часто и ядовитые. Характер взаимодействия между лекарственными веществами может быть самым различным и зависит от физико-химических свойств веществ, вида лекарственной формы, pH дисперсионной среды и ее способности реагировать с лекарственными веществами или способствовать реакции взаимодействия.

Химические несовместимости могут быть обусловлены самыми разнообразными реакциями, скорость протекания которых зависит особенно от вида лекарственной формы и температурного режима. Наибольшую сложность вызывает приготовление многокомпонентных инъекционных растворов и глазных капель, требующих тепловой стерилизации, что ускоряет медленно протекающие реакции в сотни раз и нередко делает совместимые при комнатной температуре сочетания несовместимыми.

Классификация химических несовместимостей:

по визуальным признакам протекающих реакций:

- с видимыми внешними проявлениями – образование осадка, изменение цвета, запаха и выделение газов, изменения,
- протекающие без видимых внешних проявлений.

по типу химической реакции:

- окислительно-восстановительные,
- обмена,
- гидролиза,
- вытеснения,
- нейтрализации.

Образование осадков. Эта группа несовместимостей – самая распространенная и в основном проявляется в жидких лекарственных формах. Различают образование осадков ядовитых и неядовитых. Часто выделившиеся неядовитые осадки не обладают терапевтической активностью исходных веществ и

значительно изменяют характер воздействия лекарства на организм. Выпадение осадков из растворов может привести к неправильной дозировке, что особенно важно для осадков, представляющих ядовитые или сильнодействующие вещества. Поэтому такие лекарственные препараты отпускать нельзя.

Причины образования осадков могут быть самые различные:

- осаждение алкалоидов, азотистых оснований, сердечных гликозидов, дубильных веществ, производных барбитуровой кислоты, сульфаниламидных препаратов, соединений тяжелых металлов, антибиотиков;
- вытеснение слабых кислот (оснований) из солей более сильными кислотами (основаниями), реакции окисления-восстановления, нейтрализации, обмена.

Образование осадков алкалоидов и азотистых оснований происходит под влиянием щелочей, аммиака и водорастворимых карбонатов, гидрокарбонатов, боратов, барбитуратов, солей сульфаниламидов, двузамещенных фосфатов, солей тяжелых металлов, соединений йода с калия йодидом, дубильных веществ. Большая часть алкалоидов в виде солей хорошо растворяется в воде, поэтому используется всегда в водных растворах. В щелочной среде многие слабые основания малорастворимы в воде и выпадают в осадок.

Следует учитывать, что некоторые алкалоиды и азотистые основания (*кодеин*, *эфедрин*) не осаждаются щелочами (или веществами, обуславливающими в результате их гидролиза щелочную среду) вследствие значительной растворимости их оснований в воде.

Легко растворимо в воде и основание *пилокарпина*, но в щелочной среде образуется изопилокарпин, который терапевтически значительно менее активен.

Хинин и *кодеин* не осаждаются аммиаком, а морфин растворим в избытке щелочей. Не осаждаются щелочами также основания термопсина, эфедрина, платифиллина вследствие значительной растворимости в воде.

Обычно чувствительны к щелочной среде соли *морфина*, *атропина*, *папаверина*, *никотина*, *димедрол*, *дибазол*.

Слабыми кислотами, из солей которых могут выделяться газы, являются *азотистая*, *тиосерная* и *угольная*. При взаимодействии этих солей с более сильными кислотами образуются соответственно оксиды азота, диоксиды серы или углерода.

Rp.: Natrii nitritis 2,0

Ac. hydrochlorici 5 ml

Tincturae Strychni 4 ml

Aq. purificatae 20 ml

Misce. Da. Signa. По 20 капель 3 раза в день.

В результате взаимодействия между ингредиентами выделяются красно-бурые пары оксида азота с неприятным запахом. Лекарственный препарат окрашивается в светло-желтый цвет. Пропись нерациональна и лекарственный препарат по ней не отпускается.

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxydi concentrati 6 ml

Resorcini

Natrii tetraboratis ana 2,0

Lanolini

Vaselini ana 15,0

Misce fiat unguentum

Da. Signa. Смазывать участки поражения кожи

Перекись водорода разрушается в присутствии щелочей (натрия тетраборат), окисляет фенолы (резорцин). Резорцин в свою очередь окисляется в щелочной среде даже кислородом воздуха. В результате пергидроль разлагается с бурным выделением хлороформ. Лекарственный препарат мутнеет и появляется характерный запах. Пропись нерациональна, отпускать нельзя. С согласия врача можно исключить натрия гидрокарбонат, тогда пропись станет рациональной.

Изменение консистенции лекарственного препарата сопровождается изменением его активности в связи с изменением дисперсности лекарственных и вспомогательных веществ. Это наблюдается в водосодержащих мазях с *цинка оксидом и кислотой салициловой* (образуется труднодиспергируемая масса цинка салицилата), при сочетании в мазях раствора метилцеллюлозы с резорцином и йодом.

Изменение консистенции происходит и при сочетании *натрийкарбоксиметилцеллюлозы с солями тяжелых и поливалентных металлов*. Для устранения этой несовместимости используется замена лекарственной формы или выделение одного из компонентов.

Изменения, протекающие без видимых проявлений, могут возникать в лекарственных препаратах, содержащих *антибиотики, сердечные гликозиды, ферменты, витамины, соли алкалоидов и азотистых оснований*, в результате реакций гидролиза, окислительно-восстановительных и других.

Несовместимые сочетания лекарственных веществ очень часто встречаются с *антибиотиками*. Эти вещества довольно чувствительны к pH среды. Незначительное уменьшение или увеличение значения pH сильно влияет на степень инактивации антибиотика.

Бензилпенициллин-натрия в водных растворах инактивируется перекисью водорода, спиртом этиловым и другими реагентами. Инактивация сопровождается разрывом лактамного кольца с образованием пенициламина и пеницилальдегида – продуктов неактивных, но растворимых в воде, поэтому данная реакция протекает без видимых внешних изменений.

Водные растворы *стрептомицина сульфата* наиболее стойкие при pH = 3–7, а в щелочной среде легко инактивируются. Активность стрептомицина сульфата снижается в присутствии глюкозы, нуклеиновых кислот, пептона, сыворотки крови. Он осаждается алкалоидными реактивами, красителями, а также легко подвергается окислению.

Тетрациклины, в основном, стабильны в кислой и нейтральной среде и легко разрушаются в щелочной, однако, окситетрациклины разрушаются в кислой среде. Тетрациклины легко подвергаются окислению, не совместимы с кислотами аскорбиновой и никотиновой, сульфацил-натрием, натрия тетраборатом, кальция хлоридом, эфедрина гидрохлоридом, тиамин бромидом, цинка сульфатом.

Во всех случаях, когда инактивируется какое-либо лекарственное вещество, лекарственный препарат не отпускается, о чем немедленно ставят в известность врача.

В препаратах сердечных гликозидов под влиянием кислот и щелочей происходит гидролиз, снижается их активность.

Rp.: Infusi foliorum Digitalis ex 0,5 – 200 ml

Acidi hydrochlorici 4 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Под влиянием кислоты хлористоводородной в лекарственном препарате происходит гидролиз сердечных гликозидов, содержащихся в настое наперстянки. Уже спустя несколько часов активность сердечных гликозидов снижается на 50–60, а через сутки – на 80%.

Сочетания настоев наперстянки и горицвета с натрия гидрокарбонатом, натриевыми солями барбитуровой кислоты и сульфаниламидных препаратов несовместимые.

Жирорастворимые витамины легко окисляются кислородом воздуха (витамины А, Е, D).

Водорастворимые витамины В1 (тиамина хлорид и бромид) разрушаются в щелочах и нейтральных растворах, инактивируются под влиянием окислителей и восстановителей, особенно в щелочной среде; может разлагаться в растворах с никотиномидом и кислотой никотиновой, окисление тиамин хлоридом воздуха значительно ускоряется в присутствии рибофлавина.

Рибофлавин в нейтральной среде – слабый окислитель и сильный восстановитель. На свету, особенно в щелочной среде, разлагается. При нагревании раствора рибофлавина (при рН = 7,2–7,9) в течение часа его активность уменьшается на 50 %. Наиболее он устойчив в растворах при рН = 5,0. В водных растворах (особенно на свету) ускоряет реакцию окисления аскорбиновой и фолиевой кислот, тиамин. При инъекциях рибофлавин нельзя вводить в одном шприце с тиамин бромидом (окисление тиамин), с цианокобаламином (разрушение рибофлавина ионом кобальта), совместное введение с никотиновой кислотой приводит к нарушению обмена никотиновой кислоты.

Цианокобаламин (витамин В12) не совместим в растворах с окислителями (перекисью водорода, калия перманганатом), восстановителями (кислотой аскорбиновой, натрия тиосульфатом, хлоралгидратом, цистеином и др.) – инактивация цианокобаламина, который разлагается под действием солей тяжелых металлов и никотинамида.

В водных растворах витамин С инактивируется витаминами В12, РР, В2. Витамин В1 разлагается витамином В6, а витамин В12 усиливает аллергические реакции, вызванные витамином В1.

В лекарственных препаратах, содержащих ферменты, не совместимые сочетания с другими лекарственными веществами образуют в основном пепсин и панкреатин.

Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 2% 200 ml

Pepsini 4,0

Ac. ascorbinici 2,0

Tinc. Absinthii 5 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Экспериментально установлено, что 1/10 часть кислоты аскорбиновой от прописанного пепсина не снижает его переваривающую способность. В данной прописи максимальное количество кислоты аскорбиновой может составлять 0,4 г, а так как она выписана в большем количестве, то при приготовлении лекарственного препарата по данной прописи будет происходить инактивация пепсина. Пепсин полностью инактивируется натрия гидрокарбонатом.

Панкреатин нельзя сочетать с кислотами аскорбиновой, никотиновой и другими, которые его инактивируют даже в порошках.

Встречаются также случаи взаимодействия *солей алкалоидов и азотистых оснований с другими веществами*, которые протекают без видимых изменений. Чаще всего это щелочи и щелочнореагирующие вещества.

Rp.: Pilocarpini hydrochloridi 0,1

Solutionis Sulfacyli-natrii 20% 10 ml

Misce. Da. Signa. Глазные капли.

Сульфацил-натрия в растворе создает щелочную среду, в которой пилокарпина гидрохлорид постепенно превращается в изопилокарпин, физиологическая активность которого в несколько раз меньше. Внешне лекарственный препарат не изменится, так как вновь образующиеся вещества растворимы в воде. Необходимо поставить врача в известность о происходящих изменениях в лекарственном препарате.

Окислительно-восстановительные процессы в лекарственных формах происходят в том случае, если в их состав входят вещества с выраженными окислительными (серебра нитрат, калия перманганат, перекись водорода, йод, натрия нитрит) и восстановительными (танин, растительные порошки и экстракты, органические кислоты и др.) свойствами. Иногда эти процессы происходят настолько активно, что могут причинить ожоги, травмы и другие повреждения. Наиболее часто окислительно-восстановительные процессы наблюдаются в жидких лекарственных формах, реже – в мазях, порошках, суппозиториях и пилюлях.

- калия перманганат не совместим: в жидких лекарственных формах с восстановителями – взаимное разложение; с органическими веществами – окисление, его окисляющее действие основано на переходе марганца из семивалентного состояния в. Калия перманганат не совместим с бромидами, йодидами, хлоридами – выделение свободных галогенов: водорода пероксидом (выделение кислорода в кислой среде); с солями трехвалентного железа и др. При растирании или даже смешивании калия перманганата с серой, глицерином, спиртом этиловым, танином, скипидаром, сахаром, активированным углем может произойти взрыв.
- серебра нитрат не совместим с хлоридами, сульфатами, бромидами, йодидами, арсенатами, боратами, карбонатами – выпадает осадок; с кодеином (в щелочной среде, создаваемой последним) выделяется осадок серебра оксида; с адреналином – окисление последнего с образованием окрашенных в розовый, постепенно переходящий в бурый цвет продуктов; с танином и растительными экстрактами – восстановление

до металлического серебра; с антибиотиками – инактивация последних с выделением осадка бензилпенициллиновой кислоты; с цинка сульфатом (в глазных каплях) и натрия тиосульфатом – осадок серебра сульфата.

- Перекись водорода подобно калию перманганату, не совместим со многими органическими веществами – танином (выделение кислорода), спиртом этиловым (медленное окисление в уксусный альдегид и кислоту); веществами щелочного характера (карбонатами, боратами и др.).
- йод не совместим с натрия тиосульфатом – образуется натрия тетратионат; с сульфидами – выделение серы; с аммиаком – нерастворимый и взрывоопасный йодистый азот; с эфиром и скипидаром возможна вспышка; с раствором формальдегида – окисление до муравьиной кислоты; с солями ртути, серебра и свинца – образует труднорастворимые осадки йодидов; с солями алкалоидов и других азотосодержащих оснований – малорастворимые соединения; с гексаметилентетрамином – труднорастворимый осадок; с аскорбиновой кислотой и ихтиолом – окисление; с пенициллином – инактивация антибиотика; в линиментах с новокаином образуется вязкое вещество бурого цвета, прилипающее к стенкам и дну флакона. Пары йода могут действовать на многие лекарственные вещества, приводящие к их порче.
- натрия нитрит не совместим с кислотами и кислореагирующими веществами, в том числе с солями некоторых алкалоидов, аммония хлоридом и др. (разложение с выделением оксидов азота), йодидами (выделение йода).
- фенолы (фенол, резорцин) легко подвергаются окислению, а так же вещества, имеющие фенольные группы (адреналина гидрохлорид, натрия салицилат, физостигмина салицилат, танин, морфина гидрохлорид, апоморфин и др.), поэтому их нельзя совмещать с окислителями. Адреналина гидрохлорида, раствор легко окисляется особенно в щелочной среде. Он не совместим с солями тяжелых металлов – происходит окисление адреналина, жидкость приобретает вначале красноватую, а затем бурую окраску; с протарголом и колларголом – окисление адреналина и коагуляция коллоидных растворов; инактивирует антибиотики.
- кислота аскорбиновая легко окисляется является сильным восстановителем. При окислении образуется дегидроаскорбиновая кислота – нейтральное вещество лактонного характера, обладающее аналогичными аскорбиновой кислоте витаминными свойствами. Кислота аскорбиновая дает отсыревающие смеси в порошках с бутадионом, дибазолом, димедролом, ацетилсалициловой и никотиновой кислотами, натрия гидрокарбонатом, натрия салицилатом, панкреатином, пахикарпином, рутином, фенолом, эуфиллином, спазмолитином, кофеинбензоатом натрия, железа лактатом, кальция глицерофосфатом.

16.3 Фармакологические несовместимости.

Фармакологические несовместимости – это такое сочетание лекарственных веществ, которое в одних случаях приводит к снижению или полной потере лечебного эффекта, в других – к усилению его до токсического или проявлению нежелательного побочного действия. Фармакологическое действие проявляется в виде синергизма и антагонизма.

Синергизм – одновременное действие в одном направлении двух или нескольких лекарственных средств, обеспечивающих более выраженный, чем каждое в отдельности, лечебный эффект. Синергизм проявляется в двух формах – суммирования (когда общий эффект равен сумме эффектов) и потенцирования (когда общий эффект превышает сумму эффектов). В сложных лекарственных препаратах, содержащих несколько лекарственных средств, врач предусматривает их действие в одном направлении (синергическое действие).

Антагонизм – действие лекарственных средств с явно выраженным противоположным направлением (антагонистическое действие). При комбинации лекарственных средств не исключена возможность ослабления или даже полной потери лечебного эффекта в результате фармакологической несовместимости лекарственных веществ.

Классификация фармакологических несовместимостей:

- фармакодинамические,
- фармакокинетические,
- метаболические.

Существенное значение имеют дозы, время и пути введения препарата. Определенную роль играет физическое и химическое взаимодействие лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте.

Взаимодействие лекарственных веществ может проявляться на этапах:

- всасывания,
- распределения,
- выделения из организма.

Терапевтическая рациональная комбинация лекарственных веществ, действующих антагонистически на организм – *микстура Павлова*. В пропись входят кофеин-бензоат натрия, действующий возбуждающе на кору головного мозга, и натрия бромид – угнетающе на центральную нервную систему. Поэтому, меняя дозировку бромидов и кофеина в зависимости от типа высшей нервной деятельности, можно поставить нарушенные процессы в правильное соотношение. Так, содержание бромидов в микстуре может быть в пределах от 0,01 до 1,0 г, а кофеин-бензоата натрия – от 0,001 до 0,3–0,5 г.

Для местной анестезии обычно используется новокаин с адреналином, причем новокаин, кроме анестезирующего действия, проявляет также сосудорасширяющий эффект. Чтобы устранить это действие, добавляют раствор адреналина с выраженным сосудосуживающим действием. Такое сочетание пролонгирует анестезирующее действие новокаина.

Антагонистами являются: лобелин и морфин – лобелин возбуждает дыхательные центры, а морфин их угнетает; стрихнин и хлоралгидрат – стрихнин возбуждает двигательный отдел нервной системы, а хлоралгидрат – угнетает и парализует его; ионы K^+ и Ca^{2+} , использованные в виде растворимых солей, – ионы K^+ тормозят деятельность сердца, замедляют выделение глюкозы почками, возбуждают гладкую мускулатуру, а ионы Ca^{++} наоборот, усиливают сердечную деятельность, увеличивают выделение глюкозы и расслабляют гладкие мышечные волокна.

Различают несколько видов антагонизма:

- прямой,
- косвенный,
- односторонний,
- двухсторонний,
- конкурентный,
- частичный.

Прямой односторонний и двухсторонний антагонизм отражает результат противоположных влияний различных веществ на одни и те же рецепторы. *Конкурентный антагонизм* демонстрирует различную степень сродства различных веществ с одними и теми же рецепторами.

Прямой, или истинный, антагонизм можно назвать односистемным, так как при этом противоположное действие лекарственных веществ реализуется в пределах одной и той же системы.

Разновидность прямого антагонизма – *конкурентный антагонизм*, проявляющийся в том случае, если в организме одновременно находятся два соединения, близкие по химической природе и пространственной структуре, вследствие чего оба вещества могут связываться с одним и тем же рецептором клетки. В такой конкурентной борьбе побеждает вещество, которое либо имеет большее химическое сродство к рецепторам, либо находится в организме в большей концентрации. Примером могут служить взаимоотношения между морфином и налорфином – веществом, применяемым для лечения острого отравления морфином. Они являются структурными антагонистами, однако, налорфин имеет большее сродство к опиатным рецепторам и связывается с ними, тем самым ослабляя токсическое действие морфина на дыхательный центр.

При косвенном антагонизме лекарственных веществ предполагается, что они действуют на различные фармакорецепторы и действуют при этом целенаправленно. Примером может служить сочетание кураре со стрихнином для купирования судорог при остром отравлении стрихнином. Судорожная реакция, вызванная возбуждением одной системы (внутрирецепторные связи спинного мозга), снимается за счет угнетения другой системы (непосредственная передача импульса с нерва на мышцу).

Нецелесообразно вводить одновременно атропина сульфат с промедолом из-за уменьшения анальгезирующего действия промедола под влиянием атро-

пина сульфата; аминазин не следует назначать больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, получающими гликозидосодержащие препараты, так как аминазин снижает силу действия сердечных гликозидов, снижается артериальное давление, появляется тахикардия, возможна ишемия миокарда. При сочетании со снотворными снижается диурез, поскольку изменяется обратное всасывание жидкости канальцевым аппаратом почек.

При двухстороннем антагонизме лекарственных препаратов эффект ослабляется независимо от очередности их приема. Особенно ярко это выражено на примере веществ, возбуждающих и угнетающих центральную нервную систему, при отравлении снотворными применяют для лечения кофеин, коразол, фенамин. В условиях предварительного приема возбуждающих средств эффект ослабляется, что подтверждает двусторонность антагонизма указанных средств.

В случае одностороннего антагонизма применение одного лекарственного вещества исключает возможность последующего действия другого. Например, аминазин полностью устраняет эффекты норадреналина и адреналина. Дополнительное введение этих веществ на фоне предварительного введения аминазина не будет сопровождаться повышением артериального давления, тем самым подтверждается односторонняя фармакологическая несовместимость указанных веществ.

Частичный антагонизм такое влияние, когда одно из веществ снимает не все, а только отдельные эффекты другого вещества. Это положительный момент медицинской практики для снижения побочных эффектов некоторых лекарственных препаратов, так называемый синерго-антагонизм. Например, при лечении шока широко применяется морфина гидрохлорид, который, снимая явления перевозбуждения центральной нервной системы, угнетает также и дыхательный центр, что крайне нежелательно. Одновременно введение атропина сульфата предупреждает угнетение дыхательного центра, не снижая противошокового влияния морфина гидрохлорида на головной мозг.

Причины фармакологических несовместимостей зависят не только от неправильного сочетания лекарственных средств, которые входят в состав лекарственного препарата, а также и от химической среды желудочно-кишечного тракта, куда попадает лекарственный препарат, принятый *per os*. Например, натрия гидрокарбонат часто применяется при повышенной кислотности желудка, но при этом не учитывается, что образующаяся при этом углекислота раздражает слизистую желудка и еще больше повышает кислотность.

Особенно осторожный подход должен быть при смешивании нескольких

лекарственных веществ в одном шприце.

Вопросы по теме.

1. Назовите типы химических несовместимостей с ярко выраженными проявлениями. Объясните причину их возникновения, исходя из физико-химических свойств ингредиентов.

2. Укажите действия фармацевта в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами при наличии в рецепте химических несовместимостей.

3. Классификация химических несовместимостей. Типы реакций, приводящие к химическим несовместимостям и их проявления в различных лекарственных формах.

4. Химические несовместимости в порошках, возможные варианты, их преодоления.

5. Химические несовместимости в жидких лекарственных формах, возможные варианты их преодоления.

6. Химические несовместимости в мягких лекарственных формах.

7. Фармакологические несовместимости, их классификация.

8. «Кажущиеся» несовместимости, их классификация и применение в медицинской практике.

9. Несовместимости в лекарственных формах с антибиотиками и витаминами

возможные варианты, их преодоления.

Рецептура по теме.

1. Возьми: Цинка сульфата

Натрия тетрабората по 0,05

Воды очищенной 10 мл

Смешай. Дай.

Обозначь. По 1–2 капли 2–3 раза в день в оба глаза.

2. Возьми: Раствора свинца ацетата 2% – 100 мл

Танина 0,6

Кислоты борной 2,0

Смешай. Дай. Обозначь. Глазная примочка.

3. Возьми: Дикаина 0,1

Раствора сульфацил-натрия 30% – 10 мл

Смешай. Дай. Обозначь. По 1 капле 2–3 раза в день в оба глаза.

4. Возьми: Бензилпенициллина натриевой соли 100 000 ЕД

Раствора Люголя 30 мл

Смешай. Дай. Обозначь. Для смазывания зева.

5. Возьми: Экстракта красавки 0,12

Отвара листьев

толокнянки из 6,0 – 180 мл

Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 2–3 раза в день.

6. Возьми: Бензилпенициллина натриевой

10. Возьми: Раствора кислоты хлористоводородной 2% – 200 мл

Панкреатина 4,0

Кислоты аскорбиновой 2,0

Настойки полыни 10 мл

Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3–4 раза в день во время еды.

11. Возьми: Мази ртутной желтой 10,0

Резорцина 0,2

Смешай, чтобы получилась мазь

Дай. Обозначь. Закладывать за веки

1–2 раза в день.

12. Возьми: Бензилпенициллина натриевой соли 300 000 ЕД

Раствора перекиси водорода

Спирта этилового по 5 мл

Смешай. Дай. Обозначь. По 3 капли в ухо 2 раза в день.

13. Возьми: Настоя листьев наперстянки из 0,25 – 100 мл

Кислоты хлористоводородной 2 мл

Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 2 раза в день.

14. Возьми: Иода 0,05

Калия иодида 0,1

Цинка оксида 0,5

соли 125 000 ЕД
Раствора серебра нитрата 2% – 100 мл
Смешай. Дай. Обозначь. Для спринцеваний.

7. Возьми: Настоя травы горюцвета
из 8,0 – 200 мл
Калия бромида 5,0
Экстракта боярышника 5 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой
ложке 3 раза в день.

8. Возьми: Кофеин-бензоата натрия 1,0
Раствора натрия
салицилата из 5,0 – 150 мл
Кислоты аскорбиновой 2,0
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой
ложке 3 раза в день.

9. Возьми: Барбитал-натрия 2,0
Раствора натрия бромида 3% – 200 мл
Кислоты аскорбиновой 1,0
Настойки валерианы 10 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой
ложке 3 раза в день.

Ихтиола 0,1
Масла какао сколько потребуется
Смешай, чтобы получилась свеча
Дай такие дозы числом 10
Обозначь. По 1 свече 2 раза в день.

15. Возьми: Бензилпенициллина натриевой
соли 200 000 ЕД
Норсульфазола 2,0
Настойки ландыша
Настойки валерианы по 10 мл
Мази цинковой 20,0
Смешай, чтобы получилась мазь
Дай. Обозначь. При фурункулезе.

16. Возьми: Барбитал-натрия 3,0
Кофеин-бензоата натрия 1,0
Настоя травы горюцвета из 6,0 200 мл
Натрия бромида 6,0
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой
ложке 3 раза в день.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учеб. для студ. учрежд. ВПО, обуч. по спец. 060301.65 «Фармация» по дисц. «Фармацевт. Технология» / под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 648 с. : ил. – Библиогр.: с. 640–643. – Предм. указ.: с. 644–648. – Клиническая фармакология; Стандартизация качества лекарств. – ISBN 978-5-9704-2694-4: 930. Р28 – Ф 247

2. Краснюк И. И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : рук. к практ. занятиям : учеб. пособие для студ. учрежд. ВПО, обуч. по спец. 060301.65 «Фармация» по дисц. «Фармацевтическая технология» / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 544 с. – Библиогр.: с. 543–544. – Клиническая фармакология; Стандартизация качества лекарств. – ISBN 978-5-9704-2529-9 : 896. Р28 – К 783

3. Фармацевтическая технология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие : учеб.-метод. пособие для студ. учреждений высш. проф. образования, обуч. по спец. 060108.65 «Фармация» дисц. «Фармац. Технология» / В. А. Быков [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 301 с. : ил. – Фармацевтическая технология. – ISBN 978-5-9704-1560-3 : 410. Р282 – Ф 247.

Дополнительная литература

1. Грецкий В. М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств / В. М. Грецкий, В. С. Хоменок. – М., 2002. – С. 301.

2. Государственная фармакопея СССР : Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 334 с.

3. Государственная фармакопея СССР : Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.

4. Государственная фармакопея СССР / МЗ СССР. – 10-е изд., – М. : Медицина, 1968. – 1079 с.

5. Тихонов А. И. Технология лекарств / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных. – Харьков : НФАУ, Золотые страницы, 2002. – 704 с.

6. Технология лекарственных форм : учебник : в 2 т. ; под ред. Л. А. Ивановой. – М. : Медицина, 1991. – 544 с.

7. Приказ МЗ РФ № 308 от 21. 10. 1997 г. «Об утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм» // (fs.main.vsu.ru / consultant).

8. Приказ МЗ РФ № 305 от 16. 10. 1997 г. «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовки промышленной продукции в аптеках» // (fs.main.vsu.ru / consultant).

9. Приказ МЗ РФ № 309 от 21. 10. 1997 г. «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» // (fs.main.vsu.ru / consultant).

10. Приказ МЗ РФ № 214 от 16. 07. 1997 г. «По контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)» // (fs.main.vsu.ru / consultant).

11. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств».

12. Федеральный закон № 323-ФЗ Федеральный закон от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

13. Федеральный закон № 102-ФЗ от 26.06.2008 "Об обеспечении единства измерений" (требования при реализации МИ).

14. Постановление № 1081 от 22.12.2011 «О лицензировании фармацевтической деятельности».

15. Постановление № 964 от 29.12.2007 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для ст. 234 и других статей УК РФ, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей ст. 234 УК РФ».

16. Постановление № 599 от 20.07.2011 «О мерах контроля в отношении препаратов,

которые содержат малые количества наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, включенных в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

17. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 770 от 28.10.15 «О внесении изменений в Приказ МЗ РФ от 21.11.14 №768 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».

18. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 771 от 29.10.2015 «Об утверждении общих фармакопейных статей».

19. Приказ Министерства здравоохранения РФ 647н от 31.08.16 «Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения».

20. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 706н «Об утверждении правил хранения лекарственных средств».

21. Приказ Министерства Здравоохранения РФ от 16.07.1997 № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптека)».

22. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.02.2007 № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».

23. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 26 февраля 2013 г. № 94н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 февраля 2007 г. № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».

24. Приказ Минздрава РФ № 1175н от 20.12.2012 «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

П Р И Л О Ж Е Н И Я

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1.

Лекарственные вещества, измельчаемые со вспомогательными жидкостями

Вещество	Количество спирта, капль	Количество эфира медицинского, капль	Примечание
Йод	10	15	Труднопорошкующее (спекается)
Камфора	10	15	То же
Ментол	10	15	То же
Тимол	10	15	То же
Фенилсалицилат	10	15	Чешуйчатое строение
Натрия тетраборат (бура)	5	8	То же
Кислота салициловая	5	8	По технике безопасности (пылит, раздражает слизистые оболочки носа, глаз)
Стрептоцид	5	8	Труднопорошкующее
Мышьяковистый ангидрид	5	8	По технике безопасности (особо ядовитое)
Ртутный дихлорид	5	8	То же

Параметры аптечных ступок

№ ступки	Диаметр, мм	Рабочая поверхность		Рабочий объем, см ³	Время измельчения, с	Загрузка, г	
		см ³	коэффициент			Максимальная	Оптимальная
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	42,0

**Потери твердых лекарственных веществ
при растирании их в ступке № 1**

Препарат	Потери, мг	Препарат	Потери, мг
Аммония хлорид	12	Натрия бензоат	20
Анальгин	22	Натрия гидрокарбонат	11
Анестезин	24	Натрия салицилат	23
Антипирин	10	Норсульфазол	22
Барбитал	13	Омнопон	11
Барбитал-натрий	12	Осарсол	15
Бромизовал	19	Папаверина гидрохлорид	10
Бромкамфора	15	Полленаза	11
Бутадион	36	Пахикарпина гидроиодид	12
Висмута нитрат основной	42	Резорцин	10
Гексаметилентетрамин	26	Ртуті оксид желтый	26
Гексамидин	15	Ртуті амидохлорид	22
Глина белая	14	Ртуті моноклорид	44
Глюкоза	7	Сахар	21
Диакарб	24	Сера очищенная и осажденная	24
Дибазол	18	Стрептоцид	23
Кислота аскорбиновая	12	Стрептоцид растворимый	41
Кислота бензойная	34	Уросульфат	31
Кислота никотиновая	15	Фенацетин	19
Кислота салициловая	55	Фенилсалицилат	24
Кодеин	7	Фенобарбитал	18
Кодеина фосфат	7	Фенольный гидрофильный препарат прополиса	26
Кофеин	15	Фенольный гидрофобный препарат прополиса	28
Кофеин-бензоат натрия	16	Фитин	18
Ксероформ	57	Фталазол	19
Левомецетин	29	Хинидин	21
Магния карбонат основной	19	Хинина хлорид и сульфат	12
Магния оксид	16	Цинка оксид	36
Ментол	17	Этазол	18
Метиленовый синий	16		

На 10,0 г масла добавляют:

Эмульгатора	Воды для приготовления первичной эмульсии
5,0 желатозы	7,5 мл воды
2,0 твина-80	2-3 мл воды
1,0 метилцеллюлозы	в виде 5% раствора 20,0
0,5 г натрий- карбоксиметилцеллюлозы	в виде 5% раствора – 10,0
5,0 г крахмала	в виде 10% раствора – 50,0

**Плотности и объемные массы
некоторых лекарственных веществ**

Лекарственное вещество	Объемная масса, г/см ³	Плотность, г/см ³
Висмута нитрат основной	1,735	—
Глюкоза	0,600	—
Гексаметиленetetрамин	0,3514	—
Кальция глицерофосфат	0,949	—
Кальция карбонат	0,942	2,93
Кислота ацетилсалициловая	0,640	—
Магния карбонат	0,296	1,85
Магния оксид	0,387	3,65
Натрия гидрокарбонат	0,8714	2,20
Сахар	0,985	1,48
Тальк	0,613	2,79
Стрептоцид	0,704	2,70
Фенацетин	0,642	—

Количество стабилизатора на 1,0 г гидрофобного вещества

Количество стабилизатора, г	На 1,0 г вещества	
	с резко выраженными гидрофобными свойствами: камфора, ментол и др.	с нерезко выраженными гидрофобными свойствами: терпингидрат, фенилсалицилат и др.
Абрикосовая камедь	0,5	0,25
Желатоза	1,0	0,5
5% раствор метилцеллюлозы	2,0	1,0
Твин-80	0,2	0,1

Вид сырья	Коэффициент водопоглощения
Кора дуба	
Кора калины	
Кора крушины	
Корень солодки	
Корневище лапчатки	
Корневище и корень кровохлёбки	
Корневище с корнями валерианы	
Корневище змеевика	
Листья крапивы	
Листья мать-и-мачехи	
Листья мяты	
Листья сенны	
Листья толокнянки	
Листья шалфея	
Плоды шиповника	
Трава горицвета	
Трава зверобоя	
Трава полыни	
Трава пустырника	
Трава сушеницы	

**Технологические особенности приготовления настоев из сырья,
содержащего слизи**

Наименование сырья содержащего слизи	Место локализации слизи в сырье	Особенности технологии	Соотношение сырья и экстрагента
Корень алтея	внутри клетки	настаивают при комнатной температуре	1:20
Семена льна	в поверхностном слое семени	взбалтывают с горячей водой $t=95^{\circ}\text{C}-98^{\circ}\text{C}$	1:30
Семена айвы	в эпидермисе	встряхивают с холодной водой	1:50
Семена подорожника	в поверхностном слое семени	взбалтывают с горячей водой $t=95^{\circ}\text{C}-98^{\circ}\text{C}$	1:10

Расходные коэффициенты для настоев корня алтея

Соотношение сырья и водного извлечения	$K_{\text{расх.}}$
1 : 100	1,05
2 : 100	1,10
3 : 100	1,15
4 : 100	1,20
5 : 100	1,30

Исключения при изготовлении спиртовых растворов



СМЕШИВАЕМОСТЬ НЕКОТОРЫХ КОМПОНЕНТОВ МАЗЕВЫХ ОСНОВ С ЖИДКОСТЯМИ г.

Мазевые основы и их компоненты	Вода	Глицерин	Димек сид	Раствор метилцеллю- лозы 5 %	Спирт 70%	Спирт 90%
Вазелин	4,9	40,0	4,0	125,0	8,0—15,0	2,6
Вазелин с ланолином безводным (95:5)	100,0—140,0	110,0	40,0	700,0	20,0—25,0	45,0
Вазелин с ланолином безводным (1:1)	230,0	300,0	23,0	1000,0	80,0	13,3
Вазелин с ланолином безводным (9:1)	375,0	440,0	60,0	620,0	50,0	40,0
Воск желтый	—	—	67,0	—	—	—
Воск с подсолнечно м маслом (30:70)	20,0—40,0	60,0—105,0	35,0	200,0	12,0—20,0	30,0
Консистентна я эмульсионная основа	115,0	150,0	35,0	1000,0	26,0	27,0
Ланолин безводный	180,0—220,0	120,0— 140,0	45,0	10,0—50,0	30,0—40,0	16,5
Ланолин водный	110,0—140,0	60,0	30,0	10,0—35,0	20,0—25,0	—
Нафталан	100,0	200,0	40,0	1000,0	35,0	11,5
Сало свиное	5,0	130,0	8,5	10,0—50,0	5,0—20,0	17,0
Спермацет	45,0	75,0	56,0	105,0	100,0	130,0
Эмульгатор №1	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	1000,0	100,0
Эмульгатор МГД	340,0	1000,0	320,0	1000,0	168,0	280,0

Примечание: «—» не смешивается

**КОЭФФИЦИЕНТ ЗАМЕЩЕНИЯ ЖИРОВЫХ ОСНОВ И ЖЕЛАТИНО-
ГЛИЦЕРИНОВОЙ ОСНОВЫ ДЛЯ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

№ п.п.	Лекарственное вещество	$E_{ж}$	$1/E_{ж}$	$E_{ж/г}$	$1/E_{ж/г}$
1	Ампиокс	1,14	0,88	0,94	1,06
2	Ампицилин	1,0	1,0	0,82e	1,21
3	Анальгин	1,27	0,79	1,05	0,95
4	Анестезин	1,33	0,75	1,1	0,91
5	Антипирин	1,23	0,80	1,03	0,97
6	Апилак	1,48	0,68	1,22	0,82
7	Варбитал	1,06	0,94	0,875	1,14
8	Барбитал натрия	1,81	0,55	1,50	0,67
9	Бензилпенициллина натриевая соль	1,2	0,83	0,99	1,01
10	Висмута нитрат основной	4,8	0,21	3,96	0,25
11	Глюкоза	1,23	0,81	1,02	0,98
12	Дерматол	2,6	0,38	2,15	0,465
13	Диклосацилин	1,1	0,91	0,91	1,1
14	Железа лактат	1,59	0,63	1,31	0,76
15	Ихтиол	1,1	0,91	0,91	1,1
16	Кальция глюконат	2,01	0,50	1,66	0,60
17	Кальция лактат	1,53	0,65	1,26	0,70
18	Камфора	0,98	1,02	0,81	1,23
19	Квасцы алюмокалиевые	1,8	0,56	0,49	0,67
20	Кислота аскорбиновая	1,73	0,58	1,43	0,70
21	Кислота борная	1,60	0,62	1,32	0,76
22	Кислота виннокаменная	1,03	0,97	0,85	1,17
23	Кислота лимонная	1,27	0,79	1,05	0,95
24	Коканна гидрохлорид	1,18	0,85	0,975	1,025
25	Ксероформ	4,8	0,21	3,96	0,25
26	Левомецетин	1,59	0,63	1,31	0,76
27	Линкомицин	1,20	0,83	0,99	1,01
28	Листья наперстянки (порошок)	1,81	0,55	1,50	0,67
29	Масло касторовое	1,0	1,0	0,826	1,21
30	Ментол	1,09	0,92	0,90	1,11
31	Метациклин	1,14	0,88	0,94	1,06
32	Метацилин	1,08	0,93	0,89	1,12
33	Морфина гидрохлорид	1,18	0,85	0,97	1,03
34	Натрия бромид	2,22	0,45	1,83	0,546
35	Натрия гидрокарбонат	2,12	0,47	1,73	0,57
36	Натрия салицилат	2,50	0,40	2,06	0,48
37	Новобеоцин натрия	1,20	0,83	0,99	1,01
38	Новокаин	1,40	0,71	1,156	0,865
39	Оксацалин	1,04	0,96	0,86	1,16
40	Осарсол	1,45	0,69	1,20	0,83
41	Папаверина гидрохлорид	1,59	0,63	1,31	0,76
42	Парафин	1,0	1,0	0,826	1,21
43	Протаргол	1,40	0,71	1,156	0,865
44	Резорцин	1,41	0,71	1,165	0,858
45	Сера осажденная	1,41	0,71	1,165	0,858
46	Стрептоцид	1,61	0,62	1,33	0,75
47	Сульфадиметоксин	1,36	0,74	1,12	0,67
48	Танин	0,90	1,10	0,74	1,35
49	Теофиллин	1,23	0,81	1,02	0,98
50	Фенилсалицилат	1,40	0,72	1,16	0,86
51	Фенобарбитал	1,40	0,72	1,16	0,86
52	Фенол	1,12	0,91	0,91	1,10
53	Фуразолидон	1,81	0,55	1,50	0,89
54	Хинина гидрохлорид	1,20	0,83	0,99	1,01
55	Хинозол	1,36	0,74	1,12	0,67
56	Хлоралгидрат	1,20	0,83	0,99	1,01
57	Цинка оксид	4,0	0,25	3,30	0,30
58	Цинка сульфат	2,0	0,50	1,65	0,61
59	Этакридина лактат	1,50	0,63	1,31	0,76
60	Эуфиллин	1,25	0,80	1,03	0,87

Примечание: Для веществ с коэффициентом $E_{ж}$ менее 1,1 расчеты по замещению нецелесообразны.

СМЕШИВАЕМОСТЬ ДИМЕКСИДА С НЕКОТОРЫМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Вещество	Соотношение		
	1:1	1:10	10:1
Ацетон	С	С	С
Бальзам Шостаковского	НС	НС	НС
Глицерин	С	С	С
Деготь	НС	НС	С
Ихтиол	НС	НС	С
Кислота молочная	С	С	С
Кислота уксусная	С	С	С
Масло вазелиновое	НС	НС	НС
Масло касторовое	С	С	С
Масло подсолнечное	НС	НС	НС
Масло оливковое	НС	НС	НС
Метилсалицилат	С	С	С
Нафталан	НС	НС	С
Полиэтиленгликоль-400	С	С	С
Хлороформ	С	С	С
Этанол	С	С	С
Эфир этиловый	С	С	С

Примечание: С — смешивается до образования гомогенной смеси; НС — не смешивается.

ОСНОВЫ ДЛЯ ВЫЛИВАНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ

Наименование	Состав
Витепсол	Смесь триглицеридов жирных кислот C_{12} — C_{18} с моно - и диглицеринами этих же кислот
Желатино-глицериновая основа	Пропись: Желатина медицинского 1,0 Глицерина 5,0 Воды очищенной 2,0
Жировая основа	Масло какао 30,0 Гидрогенизат подсолнечного масла 60,0 Парафин 10,0
Ланолевая основа	Ланоль 70,0 Гидрогенизат хлопкового масла 20,0 Парафин 10,0
Ланоль	Смесь средних эфиров фталевой кислоты и насыщенных спиртов кашалотового жира
Мыльно-глицериновая основа	На 20 суппозиториях: Глицерина 60,0 Натрия карбоната кристаллического 2,6 Кислоты стеариновой 5,0
Твердый жир, типы (А, Е, С)	Смесь твердого кондитерского жира и эмульгаторов

РАСТВОРИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ПОЛИЭТИЛЕНОКСИДЕ-400

Лекарственные вещества	Растворимость, % (по массе)
Анестезин	345
Барбитал	12,7
Бутадион	4,4
Камфора	11
Кислота ацетилсалициловая	19
Кислота бензойная	26,1
Кислота глутаминовая	не растворяется
Кислота никотиновая	0,65
Кислота салициловая	31,8
Кодеин основание	9,1
Новокаин	5,8
Норсульфазол	28
Резерпин	0,3
Рибофлавин	не растворяется
Синтомицин	14,5
Сульфацил-натрий	19,9
Сульфадимезин	10,4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА МАЗЕЙ ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ, ВХОДЯЩИМ В РАЗНЫЕ ОСНОВЫ

№ п./п.	Основы	Лекарственные средства, входящие в состав мази, образуют тип мази					
		с вещества ми, нерас- творимыми ни в воде, ни в жира	с вещества- ми, рас- творимыми в воде	с вещества- ми, рас- творимыми в жирах	с густыми экстрактам	с маслами, и спермаце- том, воском и т. п.	с ядовитыми растительными материалами
1	Жиры и жироподобные вещества	Тритurationsионные	Эмульсионные	Раствор	Эмульсионные	Сплавы	Экстракционные
2	Глицерогели и гелеподобные основы	Тритurationsионные	Раствор	Тритurationsионные	Раствор	Эмульсионные	Экстракционные
3	Минеральные основы	Тритurationsионные	Эмульсионные	Раствор	Эмульсионные	Сплавы	Экстракционные

ПРИКАЗ
№ 305 от 16.10.97.
О НОРМАХ ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫХ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ФАСОВКЕ ПРОМЫШЛЕННОЙ ПРОДУКЦИИ
В АПТЕКАХ (ИЗВЛЕЧЕНИЕ)

2.5. Отклонения, допустимые в общем объеме жидких
лекарственных форм при изготовлении массо – объемным способом

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
До 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 50	± 4
Свыше 50 до 150	± 3
Свыше 150 до 200	± 2
Свыше 200	± 1

ИЗВЛЕЧЕНИЕ ИЗ ПРИКАЗА № 305 ОТ 16.10.97 г.
«О НОРМАХ ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫХ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ФАСОВКЕ ПРОМЫШЛЕННОЙ
ПРОДУКЦИИ В АПТЕКАХ».

I. Отклонения, допустимые в общей массе мазей

Прописанная масса	Отклонения %
До 5	± 15
Свыше 5 до 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 30	± 7
Свыше 30 да 100	± 5
Свыше 100	± 3

II. Отклонения, допустимые при фасовке по массе мазей и линиментов
(для одной упаковки)

Измеряемая масса	Отклонения %
До 5	± 5
Свыше 5 до 50	± 4
Свыше 50 до 100	$\pm 2,5$
Свыше 100 до 5000	± 1

**ДАННЫЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ 1 Л КОНЦЕНТРИРОВАННОГО РАСТВОРА
НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

Наименование	Концен – трация, %	Плотность, г/мл или г/см ³	Количества	
			Лекар – ственного вещества, г	Воды очищенной, мл
Аммония хлорид	20	1,055	200,0	855
Барбитал натрия	10	1,035	100,0	935
Гексаметиленetetрамин	10	1,021	100,0	921
Гексаметиленetetрамин	20	1,042	200,0	842
Гексаметиленetetрамин	40	1,088	400,0	688
Глюкоза (безводная)	5	1,018	50,0	968
Глюкоза (безводная)	10	1,034	100,0	934
Глюкоза (безводная)	20	1,068	200,0	868
Глюкоза (безводная)	40	1,050	400,0	749
Глюкоза (безводная)	50	1,186	500,0	685
Калия бромид	20	1,144	200,0	944
Калия йодид	20	1,148	200,0	848
Кальция глюконат	10	1,044	100,0	944
Кальция хлорид	5	1,020	50,0	970
Кальция хлорид	10	1,041	100,0	941
Кальция хлорид	20	1,078	200,0	878
Кальция хлорид	50	1,207	500,0	707
Кислота аскорбиновая	5	1,018	50,0	968
Кислота борная	3	1,008	30,0	978
Кислота борная	4	1,010	40,0	970
Кофеин – бензоат натрия	10	1,034	1000,0	934
Кофеин – бензоат натрия	20	1,073	200,0	873
Мгния сульфат	10	1,048	100,0	948
Мгния сульфат	20	1,093	200,0	893
Мгния сульфат	25	1,116	250,0	866
Мгния сульфат	50	2,221	500,0	721
Натрия бензоат	10	1,038	100,0	938
Натрия бромид	20	1,149	200,0	949
Натрия гидрокарбонат	5	1,033	50,0	988
Натрия салицилат	10	1,030	100,0	940
Натрия салицилат	20	1,083	200,0	883
Натрия салицилат	40	1,160	400,0	760
Сульфацил – натрий	20	1,072	200,0	872
Натрия салицилат	30	1,108	300,0	808
Хлоралгидрат	20	1,086	200,0	886

Примечание. Данные таблицы не рекомендуется использовать для перерасчета концентраций, которые в ней не приведены.

Пример расчета (с использованием таблицы)

Приготовить 1 л 10% раствора натрия бензоата.

Масса 1 л равна $1000 \times 1,038 = 1038,0$ г, что соответствует 1000 мл. Следовательно, для приготовления 1 л 10% раствора натрия бензоата следует взять:

Натрия бензоата 100,0

Очищенной воды 938 мл.

**КОЭФФИЦИЕНТЫ УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ВОДНОГО РАСТВОРА ПРИ
РАСТВОРЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

Название лекарственных веществ	Коэффициент увеличения объема, мл/г
1	2
Амизил	0,80
Аммония хлорид	0,72
Анальгин	0,68
Антипирин	0,85
Барбамил	0,76
Барбитал-натрий	0,64
Бензилпенициллина натриевая соль	0,68
Гексаметиленetetрамин	0,78
Глюкоза (безводная)	0,64
Глюкоза (влажность 10%)	0,69
Дибазол	0,82
Дикаин	0,86
Димедрол	0,86
Желатин	0,75
Желатоза	0,73
Изониазид	0,72
Йод (в растворе калия йодида)	0,23
Калия бромид	0,27
Калия йодид	0,25
Калия перманганат	0,36
Калия хлорид	0,37
Кальция глюконат	0,50
Кальция лактат	0,67
Кальция хлорид	0,58
Карбамид	0,73
Кислота аминкапроновая	0,79
Кислота аскорбиновая	0,61
Кислота борная	0,68
Кислота глютаминовая	0,62
Кислота лимонная	0,62
Колларгол	0,61
Кофеин-бензоат натрия	0,65
Крахмал	0,68
Магния сульфат	0,50
Мезатон	0,77
Метилцеллюлоза	0,61
Натрия ацетат	0,71
Натрия ацетат (безводный)	0,52
Натрия бензоат	0,60
Натрия бромид	0,26
Натрия гидрокарбонат	0,30
Натрия гидроцитрат	0,46
Натрия йодид	0,38
Натрия нитрат	0,38
Натрия нитрит	0,37
Натрия нуклеинат	0,55
Натрия парааминосалицилат	0,64
Натрия салицилат	0,59
Натрия сульфат (кристаллический)	0,53
Натрия тетраборат	0,47
Натрия тиосульфат	0,51
Натрия хлорид	0,33
Натрия цитрат	0,48

<i>продолжение таблицы № 2</i>	
1	2
Новокаин	0,81
Новокаиномид	0,83
Норсульфазол-натрий	0,71
Осарсол (в растворе натрия гидрокарбоната)	0,67
Папаверина гидрохлорид	0,77
Пахикарпина гидрохлорид	0,70
Пепсин	0,61
Пилокарпина гидрохлорид	0,77
Пиридоксина гидрохлорид	0,71
Поливинилпирролидон	0,81
Протаргол	0,64
Резорцин	0,79
Сахароза	0,63
Свинца ацетат	0,30
Серебра нитрат	0,18
Спазмолитин	0,86
Спирт поливиниловый	0,77
Стрептомицина сульфат	0,58
Стрептоцид растворимый	0,54
Сульфацил-натрий	0,62
Танин	0,65
Тиамин бромид	0,61
Тримексин	0,89
Фенол кристаллический	0,90
Фетанол	0,79
Хинина гидрохлорид	0,81
Хлорамин Б	0,61
Хлоралгидрат	0,76
Холина хлорид	0,89
Цинка сульфат (кристаллический)	0,41
Экстракт-концентрат горьцвета сухой стандартизированный 1:1	0,60
Экстракт-концентрат корня алтея сухой стандартизированный 1:1	0,61
Этазол-натрий	0,66
Этилморфина гидрохлорид	0,76
Эуфиллин	0,70
Эфедрин гидрохлорид	0,84

*Коэффициент увеличения объема (мл/г) показывает прирост объема раствора в 1 мл при растворении 1,0 г лекарственного вещества при 20°C.

**ИЗОТОНИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ ПО НАТРИЯ ХЛОРИДУ,
НАТРИЯ НИТРАТУ, НАТРИЯ СУЛЬФАТУ, ГЛЮКОЗЕ,
КИСЛОТЕ БОРНОЙ (Г) И ДЕПРЕССИИ ТЕМПЕРАТУР ЗАМЕРЗАНИЯ
1 % РАСТВОРОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ (В °С)**

Название лекарственного вещества	Эквивалент по					Δt° 1% раствора лекарственного вещества
	NaCl	NaNO ₃	Na ₂ SO ₄	глюкозе	кислоте-борной	
1	2	3	4	5	6	7
Адреналина гидротартрат	0,17	0,26	0,74	0,94	0,32	0,098
Адреналина гидрохлорид	0,27	0,41	1,17	1,50	0,51	0,155
Амизил	0,19	0,29	0,83	1,06	0,36"	0,110
Аминазин	0,10	0,15	0,44	0,56	0,19	0,057
Аммония хлорид	1,13	1,71	4,91	6,28	2,13	0,650
Анальгин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Антипирин	0,13	0,20	0,57	0,72	0,25	0,074
Акрихин	0,11	0,17	0,48	0,61	0,21	0,063
Апоморфина гидрохлорид	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Атропина сульфат	0,10	0,15	0,44	0,56	0,19	0,057
Ацетилхолина хлорид	0,32	0,48	1,38	1,70	0,60	0,183
Барбитал-натрий (мединал)	0,29	0,44	1,26	1,61	0,55	0,167
Бемегрид	0,20	0,30	0,87	1,11	0,38	0,115
Бензилпенициллина калиевая соль	0,16	0,24	0,70	0,89	0,30	0,100
Бензилпенициллина натриевая соль	0,15	0,23	0,65	0,83	0,28	0,101
Ганглерон	0,15	0,23	0,65	0,83	0,28	0,086
Гексаметиленetetрамин	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47	0,144
Гексенал	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43	0,132
Глицерин	0,35	0,53	1,52	1,94	0,66	0,201
Глюкоза (безводная)	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Гоматропина гидробромид	0,16	0,24	0,67	0,89	0,30	0,092
Дикаин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Димедрол	0,20	0,30	0,78	1,11	0,38	0,115
Дипразин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,074
Дитилин	0,11	0,17	0,48	0,61	0,24	0,063
Изониазид (тубазид)	0,42	0,64	1,83	2,33	0,79	0,242
Имизин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Калия йодид	0,35	0,53	1,52	1,94	0,66	0,201
Калия лактат	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47	0,144
Калия нитрат	0,55	0,83	2,39	2,39	1,04	0,317
Калия перманганат	0,39	0,59	1,70	2,14	0,74	0,224
Калия фосфат	0,43	0,65	0,87	2,39	0,81	0,248
однозамещенный						
Калия хлорид	0,76	1,15	3,30	4,22	1,43	0,437
Калия цитрат	0,32	0,48	1,37	1,75	0,60	0,184
Кальция глюконат	0,16	0,24	0,70	0,89	0,30	0,092
Кальция лактат	0,20	0,32	0,90	1,15	0,38	0,115
Кальция хлорид (6H ₂ O)	0,36	0,55	0,57	2,00	0,68	0,207
Квасцы алюмокалиевые	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Кислота аминокaproновая	0,27	0,41	1,17	1,50	0,51	0,149
Кислота аскорбиновая	0,18	0,27	0,78	1,00 -	0,34	0,104
Кислота борная	0,53	0,80	2,30	2,94	1,00	0,305
Кислота виннокаменная	0,12	0,18	0,52	0,69	0,23	0,069
Кислота глютаминовая	0,39	0,59	1,70	2,17	0,71	0,224
Кислота лимонная	0,17	0,26	0,75	0,96	0,32	0,098
Кислота никотиновая	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47	0,144
Кодеина фосфат	0,12	0,18	0,52	0,67	0,23	0,069
Кокаина гидрохлорид	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Коразол	0,42	0,64	1,83	2,33	0,79	0,242
Кофеин	0,08	0,12	0,35	0,44	0,15	0,046
Кофеин-бензоат натрия	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43	0,132

1	2	3	4	5	6	7
Ксикаин	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40	0,121
Лактоза	0,07	0,11	0,30	0,39	0,13	0,040
Левометицин	0,097	0,15	0,42	0,54	0,18	0,056
Лобелина гидрохлорид	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Магния сульфат	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Магния хлорид (6H ₂ O)	0,42	0,64	0,83	2,34	0,79	0,242
Меди сульфат	0,13	0,20	0,57	0,72	0,25	0,074
Мезатон	0,28	0,42	0,22	0,56	0,53	0,161
Морфина гидрохлорид	0,15	0,23	0,65	0,83	0,28	0,086
Мочевина	0,54	0,82	2,34	3,00	1,02	0,311
Натрия арсенат	0,25	0,38	1,09	1,39	0,47	0,144
Натрия ацетат	0,46	0,69	2,00	2,55	-	0,265
Натрия бензоат	0,40	0,61	1,74	2,22	0,76	0,230
Натрия бисульфит	0,60	0,91	2,61	3,33	1,13	0,345
Натрия бифосфат безводный	0,46	0,70	2,00	2,56	0,87	0,259
Натрия бромид	0,62	0,94	2,70	3,44	1,17	0,357
Натрия гидрокарбонат	0,65	0,99	2,83	3,61	1,23	0,374
Натрия йодид	0,38	0,58	1,65	2,11	0,72	0,219
Натрия метабисульфит	0,65	0,99	2,83	3,61	1,23	0,374
Натрия нитрат	0,66	1,00	2,87	3,67	1,25	0,380
Натрия нитрит	0,83	1,26	3,61	4,61	1,57	0,478
Натрия салицилат	0,35	0,53	1,52	1,94	0,66	0,201
Натрия сульфат	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43	0,132
Натрия тетраборат	0,34	0,52	1,48	1,89	0,64	0,195
Натрия тиосульфат	0,30	0,46	1,30	1,67	0,57	0,172
Натрия фосфат	0,40	0,61	0,74	2,22	0,76	0,230
Натрия хлорид	1,00	1,52	4,35	5,56	1,89	0,575
Натрия цитрат для инъекций	0,30	0,46	1,30	1,67	0,57	0,172
Неомицина сульфат	0,11	0,17	0,48	0,61	0,21	-
Новокаин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Норадреналина гидротартрат	0,17	0,26	0,74	0,94	0,32	0,098
Норсульфазол-натрий	0,19	0,29	0,83	1,06	0,36	0,110
Оксадиллина натриевая соль	0,22	0,33	0,96	1,22	0,42	0,126
Папаверина гидрохлорид	0,10	0,15	0,44	0,56	0,19	0,057
Пилокарпина гидрохлорид	0,22	0,33	0,96	1,22	0,42	0,126
Пиридоксина гидрохлорид	0,28	0,42	1,22	1,56	0,53	0,161
Платифиллина гидротартрат	0,13	0,20	0,57	0,72	0,25	0,074
Полимиксина сульфат	0,09	0,14	0,39	0,50	0,17	-
Прозерин	0,19	0,29	0,83	1,06	0,36	0,110
Промедол	0,22	0,33	0,96	1,22	0,42	0,126
Пропазин	0,18	0,27	0,78	1,00	0,34	0,104
Протаргол	0,17	0,26	0,74	0,94	0,32	-
Резорцин	0,27	0,41	0,17	1,50	0,51	0,155
Ртут дихлорид	0,13	0,20	0,57	0,72	0,25	0,074
Сахар	0,08	0,12	0,35	0,44	0,15	0,047
Сахар молочный	0,07	0,11	0,30	0,38	-	0,040
Серебра нитрат	0,33	0,50	1,44	1,83	0,62	0,190
Скополамина гидробромид	0,11	0,17	0,48	0,61	0,21	0,063
Сорбитол	0,19	0,29	0,83	1,06	0,36	0,109
Стрептоцид растворимый	0,20	0,30	0,87	1,11	0,38	0,115
Стрихнина нитрат	0,12	0,18	0,52	0,67	0,23	0,069
Сульфатиазол-натрий	0,19	0,28	0,82	1,05	0,40	0,110
Сульфадиазин-натрий	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40	0,121
Сульфацил-натрий	0,23	0,35	1,00	1,28	0,43	0,132
Танин	0,03	0,05	0,13	0,17	0,06	0,017
Тетрациклина гидрохлорид	0,14	0,21	0,61	0,78	0,26	0,081
Тиамин бромид	0,24	0,36	1,04	1,33	0,45	0,138
Тиамин хлорид	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40	0,121
Тиопентал-натрий	0,26	0,39	1,13	1,44	0,49	0,1498
Теofilлин	0,04	0,06	0,18	0,22	0,08	0,023
Тримекан	0,21	0,32	0,91	1,17	0,40	0,121
Трифтазин	0,16	0,24	0,70	0,89	0,30	0,092

1	2	3	4	5	6	7
Уретан	0,31	0,47	1,35	1,72	0,59	0,178
Фенобарбитал	0,23	0,53	1,00	1,28	0,43	0,132
Фенол	0,31	0,48	1,39	1,78	0,43	0,184
Физостигмина салицилат	0,32	0,24	0,70	0,89	0,30	0,092
Флоримидин	0,16	0,12	0,35	0,44	0,15	-
Флюоресцеин растворимый	0,08	0,47	1,34	1,72	0,28	0,178
Хинозол	0,31	0,23	0,65	0,83	0,43	0,086
Хинина дигидрохлорид	0,15	0,35	1,00	1,28	0,26	0,132
Хинина гидрохлорид	0,23	0,21	0,61	0,78	0,23	0,081
Хлорэтон	0,14	0,36	0,11	0,13	0,53	0,012
Цинка сульфат	0,02	0,18	0,52	0,67	0,19	0,069
Цистеин	0,12	0,42	1,22	1,56	0,45	0,161
Этилендиамин	0,28	0,66	1,88	2,40	0,28	0,248
Эметина гидрохлорид	0,43	0,15	0,44	0,56	0,32	0,057
Этаминал-натрий	0,10	0,36	1,04	1,33	0,53	0,138
Этилморфина гидрохлорид	0,24	0,23	0,65	0,83		0,086
Эуфиллин	0,15	0,26	0,74	0,94		0,098
Эфедрина гидрохлорид	0,17	0,42	1,22	1,56		0,161
	0,28					

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ МАССОЙ И ЕДИНИЦАМИ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ АНТИБИОТИКОВ

Наименование антибиотиков	Единицы действия (ЕД), млн	Масса, г
Ампициллин	1	0,58
Бензилпенициллина калиевая соль	1	0,65
Бензилпенициллина натриевая соль	1	0,65
Канамицин	1	1,23
Леворин	1	0,1
Линкомицина гидрохлорид	1	1,0
Неомицина сульфат	1	1,564
Окситетрациклина гидрохлорид	1	1,0
Олеандомицина основание	1	1,0
Олеандомицина фосфат	1	1,1
Олететрин	1	1,0
Полимексин	1	0,125
Стрептомицина основание	1	1,0
Стрептомицина сульфат	1	1,25
Феноксиметилпенициллин	1	0,65
Эритромицин	1	1,11

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2. Примерные вопросы для тестового контроля.

Выберите правильный(ные) ответ(ы):

1. Государственная фармакопея:
 - а) имеет законодательный характер;
 - б) имеет рекомендательный характер;
 - в) это сборник инструкций по контролю качества;
 - г) это сборник обязательных стандартов и положений;
 - д) является НД только для аптек.
2. Государственной регламентации подлежат:
 - а) условия изготовления лекарственных препаратов;
 - б) научный поиск в области создания лекарственных препаратов
 - в) контроль качества лекарственных препаратов;
 - г) изобретательская работа;
 - д) состав препаратов.
3. Аптечное изготовление отличается от промышленного производства:
 - а) объемом изготавливаемой продукции;
 - б) требованиями к качеству вспомогательных веществ;
 - в) сроками годности готовой продукции;
 - г) требованиями к качеству лекарственных форм.
4. Эфедрина гидрохлорид может быть отпущен по одному рецепту в массе не более, г:
 - а) 0,2;
 - б) 0,25;
 - в) 0,6;
 - г) 1,0;
 - д) той, которая выписана в рецепте.
5. Регламентируют норму единовременного отпуска:
 - а) кодеина;
 - б) экстракта термопсиса;
 - в) фенобарбитала;
 - г) этакридина лактата;
 - д) эфедрина гидрохлорида.
6. Метрологическое свойство весов, выведенных из состояния равновесия, возвращаться после нескольких колебаний к первоначальному положению называют:
 - а) чувствительностью;
 - б) постоянством показаний;
 - в) верностью;
 - г) устойчивостью.
7. При изготовлении порошков по прописи, в которой выписано 0,24 г экстракта белладонны разделительным способом на 12 доз, сухого экстракта взвесили, г:
 - а) 0,24;
 - б) 2,88;
 - в) 0,48;
 - г) 0,12.
8. Выписанный в прописи рецепта экстракт белладонны соответствует
 - а) густому экстракту
 - б) раствору густого экстракта
 - в) жидкому экстракту
 - г) раствору жидкого экстракта
 - д) сухому экстракту
9. Тип эмульсии обусловлен, главным образом:
 - а) массой масла;
 - б) массой воды очищенной;
 - в) природой и свойствами эмульгатора;
 - г) природой вводимых лекарственных веществ;
 - д) размером частиц дисперсной фазы.
10. Мазям присущи такие положительные свойства:
 - а) возможность введения в их состав различных по агрегатному состоянию лекарственных средств;
 - б) возможность введения в их состав различных лекарственных средств по фармакологическому действию;
 - в) обеспечение высокой концентрации лекарственных средств в месте нанесения, органах и тканях организма;
 - г) возможность легко контролировать их физико-химические свойства.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3. Эталон выполнения рецептурного задания.

<p>Рецепт № 1 <i>Rp.: Acidi borici 15,0</i> <i>Da. Signa. По 1 чайной ложке на 1 стакан воды. Полоскание.</i></p>	<p>Фармацевтическая экспертиза рецепта Форма рецептурного бланка (Приказ № 110 от 12.02.07г.) - N 107-1/y Проверка фармацевтической (физико-химической, химической и фармакологической) совместимости ингредиентов прописи. Вывод. Проверка не проводится, т.к. в прописи одно лекарственное вещество. Проверка доз веществ списков А и Б, НЕО учетных веществ. Дозы не проверяют, т.к. ЛП для наружного применения. Учетные ЛВ отсутствуют. Вывод. <u>Препарат изготавливать можно.</u> Оформление основной этикетки «Наружное. Порошки» и предупредительных надписей «Беречь от детей», «Хранить в сухом, прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте»</p>
--	--

Физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ.

Acidum boricum (кислота борная) - бесцветные, блестящие, слегка жирные на ощупь чешуйки или мелкий кристаллический порошок без запаха. Летуч с парами воды и спирта. Водные растворы имеют слабо-кислую реакцию. Растворим в 25 ч. холодной воды, в 4 ч. кипящей воды, в 25 ч. Спирта и медленно в 7 ч. глицерина. Хранение. В хорошо укупоренной таре. Антисептическое средство.

<p>Данная лекарственная форма – не дозированный, простой порошок. Расчеты проводить не требуется. Оборотная сторона ППК $m_{\text{кислоты борной}} = 15,0 \text{ г}$ $M_{\text{общ}} = 15,0 \text{ г} \pm 0,45(\pm 3\%)$ (допустимое отклонение Приказ №305 $\pm 3\%$ от 10,0 до 100,0)</p>	<p>Лицевая сторона ППК заполняется после изготовления порошка. Лицевая сторона ППК Дата _____ ППК к рецепту № 1 <i>Acidi borici 15,0</i> $M_{\text{общ}} = 15,0$ Подписи: Изготовил _____ Проверил _____ Отпустил _____</p>
--	---

Технология изготовления (с указанием названия стадий)

- 1. Измельчение.** Порошки для приготовления растворов в домашних условиях, готовятся в аптеке без дополнительного измельчения.
- 2. Смешивание.** По составу порошок является простым, состоит из одного ингредиента.
- 3. Упаковка с укупоркой.** Упаковывают в бумажный пакет или картонную коробочку.
- 4. Оформление (маркировка).** Основная этикетка: «Наружное. Порошки», предупредительные надписи: «Хранить в сухом, прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», «Беречь от детей». Заполнить информацию о сроке годности – 2 суток и способе применения: По 1 чайной ложке на 1 стакан воды. Полоскание.

Теоретическая основа технологического процесса и обоснование его стадий.

В прописи рецепта выписан простой, не дозированный порошок, для приготовления растворов в домашних условиях, непосредственно самим пациентом. Отвешивают на ВР-20 15,0 г кислоты борной. Дополнительное измельчение не проводится. При приготовлении раствора борной кислоты необходимо учитывать медленную растворимость данного лекарственного вещества в воде, которая обусловлена прочностью кристаллической решетки и

относительно плохой смачиваемостью лекарственного вещества растворителем. Для усиления растворения используют дополнительный технологический прием – растворение в горячем растворителе. Кислота борная растворима в воде очищенной 1:25 при 20°C. Упаковывают в бумажный пакет или картонную коробочку.

Контроль препарата на стадиях изготовления.

Порошковая масса однородная, мелкокристаллическая, бесцветная, без запаха, без механических включений. Весы для дозирования выбраны верно. Упаковка выбрана с учетом физико-химических свойств лекарственного вещества. Основная этикетка и предупредительные надписи соответствуют НД. Заполнена информация о сроке годности – 2 суток и способе применения: По 1 чайной ложке на 1 стакан воды. Полоскание.

Контроль готового препарата.

1. Анализ документации. Фармацевтическая экспертиза проведена верно. Номера препарата, рецепта, паспорта соответствуют. Правильно сделаны расчеты. ППК оформлен верно.

2. Оформление. Основная этикетка с указанием номера аптеки, номера рецепта, Ф.И.О. больного, способа применения, даты изготовления, число, месяц, год, цены. Имеются предупредительные надписи и отдельный рецептурный номер.

3. Упаковка с укупоркой. Упаковка выбрана с учетом физико-химических свойств лекарственного вещества.

4. Органолептический контроль. Порошковая масса однородная, мелкокристаллическая, бесцветная, без запаха, сыпучая, без механических включений.

5. Физический контроль. Отклонения в массе порошка укладываются в норму допустимых отклонений (Приказ №305 $\pm 3\%$ от 10,0 до 100,0)

15,0 г – 100%

x – 3%, $x=0,45\text{г}$; $15,0\text{ г} \pm 0,45(\pm 3\%)$.

Вывод. Препарат изготовлен удовлетворительно.

Контроль при отпуске

ФИО пациента и № рецепта на этикетке, рецепте и квитанции соответствуют. Имеются указания о способе приема и предупредительные надписи. Основная этикетка оформлена верно.

Вывод. Препарат может быть отпущен пациенту.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4. Глоссарий.

Аккредитация – процедура, посредством которой авторитетный орган официально признает правомочность лица или органа выполнять конкретные работы.

Активный фармацевтический ингредиент – Вещество (или соединение), которое предназначено для использования в производстве фармацевтического препарата в качестве фармакологически активного ингредиента.

Ампула – Разовая потребительская тара с цилиндрическим корпусом и вытянутой горловиной (стеблем), герметично запаиваемой после наполнения продукцией с плоским или выпуклым дном. Вскрывается разрушением горловины.

АМФП – Ассоциация Международных Фармацевтических Производителей – Association of International Pharmaceutical Manufacturers, APM. – Некоммерческая организация, которая представляет профессиональные и деловые интересы более 50 крупнейших мировых компаний – производителей оригинальных лекарственных средств, осуществляющих операции в России. Основана в сентябре 1994 г.

Анализ – Метод научного исследования, состоящий в мысленном или фактическом разложении целого на составные части. Химический анализ – совокупность операций, имеющих целью установить, из каких веществ состоит исследуемый объект (качественный анализ) или в каких количественных соотношениях входят в него те или иные вещества (количественный анализ).

Аналитический паспорт продукта – Документ предприятия-производителя, содержащий необходимые сведения о выпускаемой им продукции, результаты испытания данной серии продукции по всем показателям качества, предусмотренным спецификацией, вывод о соответствии (несоответствии) качества продукта и его срока годности, подписанный уполномоченным лицом.

Антисептика – Способ биологического и химического обеззараживания помещений, оборудования, предметов и т. д. в контролируемой среде.

Аптека (от греч. *apothēke* – склад) – учреждение (или подразделение больницы), осуществляющее изготовление и отпуск лекарств.

Асептика – Комплекс мер, направленных на предупреждение микробной контаминации лекарственных средств в процессе их производства и хранения.

Асептическое производство – Включает все операции лекарственных средств в контролируемых производственных условиях.

АФП – Ассоциация фармацевтических предприятий. Некоммерческое объединение участников фармацевтического рынка – Фармамир (зарегистрирована 15.05.2000 г.).

Аэрозоли – лекарственная форма, в которой лекарственные и вспомогательные вещества находятся под давлением газа-вытеснителя (пропеллента) в аэрозольном баллоне, снабженном клапаном распылительной системой (дозировочной или недозировочной).

Биодоступность – показатель степени и скорости поступления в кровь лекарственного вещества от суммарной введенной дозы.

Биологически активное вещество – название органических соединений, участвующих в регуляции каких-либо функций организма, оказывающих специфическое действие (ферменты, гормоны, витамины, медиаторы и др.).

Биофармация – раздел фармации, изучающий влияние физико-химических свойств, лекарственной формы и технологии приготовления лекарств на биологическое действие лекарственных веществ.

ВАЗ – Всемирная Ассамблея Здравоохранения – высший руководящий орган ВОЗ

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения (World Health Organization, WHO). Одна из специализированных организаций системы ООН, являющаяся полномочным руководящим и координирующим органом в сфере международной деятельности по охране здоровья. Организация была основана в 1948 г.

Гели – Мази вязкой консистенции, способные сохранять форму и обладающие упругостью и пластичностью.

Гомеопатия – система лечения болезней, заключающаяся в применении минимальных доз веществ, которые в больших дозах вызывают явления, сходные с признаками болезни.

Государственный реестр лекарственных средств – Официальное издание Министерства здравоохранения РФ, включающее перечень отечественных и зарубежных лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. В реестре приведены номера и даты регистрации лекарственных средств, а также их международные названия.

Гранулы – Твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения в виде агломератов (крупинки) шарообразной, цилиндрической или неправильной формы, содержащих смесь активно действующих и вспомогательных веществ.

ГСКЛС – Государственные стандарты качества лекарственных средств. К ГСКЛС относятся Общая фармакопейная статья (ОФС) и Фармакопейная статья (ФС). – Они должны обеспечивать гарантированное качество и безопасность лекарственного средства.

ГСО – Государственный стандартный образец.

ГФ – Государственная фармакопея. Сборник государственных стандартов качества лекарственных средств, имеющий законодательный характер.

Дженерик – Лекарственное средство, являющееся аналогом оригинального препарата и поступившее в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальное лекарственное средство.

Дистрибуция, или дистрибуция – это вид деятельности по оптовой закупке и последующей реализации товаров на региональном рынке.

Доза – Определенное количество лекарственного средства, вводимого в организм больного и выражающееся в весовых, объемных и других единицах.

Доказательная медицина – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравне-

нию, обобщению и широкому распространению для использования в интересах больных.

Допинг – фармакологические и другие средства, которые при введении в организм временно усиливают физическую и психическую активность.

Драже – твердая дозированная лекарственная форма, полученная путем наложения действующих и вспомогательных веществ. Имеет правильную сферическую форму, масса покрытия составляет свыше 20 % от массы самого драже. Особенность технологии получения драже состоит в том, что действующие и вспомогательные вещества наносятся путем многоразового наложения (создается вся масса драже), в то время как у таблеток наслаивается лишь оболочка.

Дурулы – Таблетки желудочно-резистентные, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, не разрушающейся в желудке.

Капли – Жидкая лекарственная форма, содержащая одно или несколько активных действующих веществ, растворенных, суспендированных или эмульгированных в соответствующем растворителе и дозируемая каплями.

Капсулы – Дозированная лекарственная форма, состоящая: из твердой или мягкой желатиновой оболочки, содержащей одно или несколько активных действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ.

Лекарственное вещество – Вещество, обладающее лечебными или профилактическими свойствами и предназначенное для изготовления готовых лекарственных средств.

Лекарственные формы для инъекций – Стерильные лекарственные формы для парентерального применения в виде растворов, суспензий, эмульсий, а также твердых лекарственных веществ (порошки, таблетки, пористые массы), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением.

Лекарственное средство – вещество, применяемое для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся также вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для производства и изготовления лекарственных средств.

Лекарственные формы – удобные для применения и рациональные для лечебного эффекта формы, придаваемые лекарственным препаратам. Различают жидкие (напр. растворы, настои, отвары), мягкие (мази, пасты) и твердые (порошки, таблетки) лекарственные формы.

Лекарственный препарат – дозированное лекарственное средство, готовое к применению.

Линименты – Мази в виде вязкой жидкости.

Мазь – мягкая лекарственная форма для наружного применения, имеющая вязкую консистенцию, способная образовывать на поверхности кожи и слизистых оболочек сплошную пленку.

Маркировка лекарственных средств – Информация о лекарственных средствах, которая наносится на первичную или вторичную упаковку.

Народная медицина – часть *нетрадиционной медицины*, которая включает в себя знания о болезнях, методах и средствах лечения, которые передаются в народе из поколения в поколение.

Настойки – Спиртовые и водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.

Нетрадиционная медицина (альтернативная медицина, неконвенциональная медицина) – способы диагностики, предупреждения и лечения болезней человека, которые по тем или иным причинам не получили всеобщего признания у врачей.

НЦ ЭГКЛС МЗ РФ – Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации. Организован Приказом Министерства здравоохранения РФ – 58 от 22.02.99 (изменения – Приказ – 85 от 16.03.99) с целью обеспечения организационно-методического руководства, координации действий, исключения дублирования в работе учреждений, входящих в государственную систему контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств.

Обращение лекарственных средств – Обобщенное понятие деятельности, включающей разработку, исследования, производство, изготовление, хранение, упаковку, перевозку, государственную регистрацию, стандартизацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение лекарственных средств, уничтожение лекарственных средств, пришедших в негодность или с истекшим сроком годности, и иные действия в сфере обращения лекарственных средств.

ОКК – Отдел контроля качества. В соответствии с ОСТ 42-510-98 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» предприятия производители лекарственных средств должны иметь в своей структуре Отдел контроля качества. ОКК должен быть самостоятельным и независимым структурным подразделением фармацевтического предприятия и возглавляться квалифицированным специалистом с достаточным стажем работы.

Пасты – Мази плотной консистенции, содержание порошкообразных веществ в которых превышает 25%.

Производственный регламент – Документ или ряд документов, в которых установлены все виды исходного сырья (с указанием их количества) и упаковочные материалы, а также подробное описание методик производства, контроля качества для каждого активного фармацевтического ингредиента и требуемых мер предосторожности для производства определенного количества готовой продукции.

Провизор (от лат. *provisor* – заготовляющий) – аптечный работник с высшим фармацевтическим образованием. Квалификация провизора дает возможность вести самостоятельную фармацевтическую работу или управлять аптекой.

Растворы – Жидкая лекарственная форма, полученная растворением

жидких, твердых или газообразных веществ в соответствующем растворителе. Растворы используют для внутреннего и наружного применения, а также для инъекций.

Регистрация лекарственных препаратов (фармацевтических продуктов) – Установленная законом система одобрения, необходимая в качестве предварительного условия для введения лекарственных препаратов (фармацевтических продуктов) в продажу (на рынок).

Сборы лекарственные – Смесь нескольких видов резаного или крупноизмельченного растительного лекарственного сырья (кроме сильнодействующих растений), иногда с добавлением солей или эфирных масел.

Сертификат – Документ о качестве товара, выдаваемый государственными инспекциями и другими уполномоченными организациями.

Сиропы – Жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой концентрированный, густой, водный раствор различных Сахаров с лекарственными веществами, экстрактами, настойками, плодово-ягодными соками или без них.

Спрей – Аэрозоль, обеспечивающий высвобождение содержимого упаковки с помощью воздуха.

Субстанция (лекарственная) – Вещество растительного, животного, микробного или синтетического происхождения, обладающее фармакологической активностью и предназначенное для производства и изготовления лекарственных препаратов.

Суппозитории – Твердая дозированная лекарственная форма, состоящая из основы и лекарственных веществ, расплавляющаяся (растворяющаяся, распадающаяся) при температуре тела.

Суспензии – Жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых лекарственных веществ, суспендированных в соответствующей жидкости.

Таблетка – (от франц. *tablette*), твердая дозированная лекарственная форма, получаемая путем прессования лекарственных веществ, измельченных до состояния порошка; круглые, овальные или иной формы пластинки с плоской или двояковыпуклой поверхностью.

Традиционная медицина – (классическая медицина, официальная медицина) научно обоснованная, практическая медицина, называемая так в противовес *нетрадиционной (альтернативной) медицине*.

Требования ГСКЛС являются обязательными для всех предприятий и организаций, занятых в сфере обращения лекарственных средств.

Фармакогнозия (от греч. *pharmakon* – лекарство и *gnosis* – знание) – раздел *фармации*, изучающий лекарственное сырье растительного и животного происхождения и некоторые продукты его первичной переработки.

Фармакодинамика – раздел фармакологии, изучающие биологические эффекты веществ, локализация и механизм их действия. Фармаколог – ученый, специалист по фармакологии.

Фармакокинетика – раздел клинической фармакологии, предметом которого является изучение процессов всасывания, распределения, связывания с белками, биотрансформации и выведения лекарственных веществ.

Фармакология (от греч. *pharmakon* – лекарство и *logos* – слово, учение) – наука, изучающая действие лекарственных веществ на организм человека и животных.

Фармакологический комитет – Фармакологический комитет является экспертным органом Министерства здравоохранения РФ и работает под руководством Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники. Основной задачей Фармакологического комитета является рассмотрение вопросов эффективности и безопасности лекарственных средств.

Фармакопейная статья – Государственный стандарт лекарственного средства, содержащий перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства.

Фармакопейный комитет – Фармакопейный комитет является экспертным органом Министерства здравоохранения РФ и работает под руководством Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники. Основной задачей Фармакопейного комитета является подготовка и издание Государственной фармакопеи Российской Федерации.

Стандартный образец, параметры качества которого регламентируются ФС, утвержденной в установленном порядке.

Фармакопея – сборник стандартов и положений, регламентирующих требования к качеству лекарственных средств.

Фармацевт – (от греч. *pharmakeutes* – приготавливающий лекарства), аптечный работник с высшим или средним фармацевтическим образованием. В России термином фармацевт принято называть специалистов со средним фармацевтическим образованием, в Европе – с высшим.

Фармацевтика – часть *фармации* связанная с производством лекарственных средств.

Фармация (от греч. *pharmakeia* – лекарство, применение лекарства) – научно-практическая отрасль, занимающаяся вопросами изыскания, добывания, исследования, хранения, изготовления и отпуска лекарственных средств. вместе с *фармокологией* составляет науку о лекарствах.

Экстракт – Лекарственный препарат в форме концентрированного извлечения, вытяжки (водной, спиртовой и пр.) из растительного (реже животного) лекарственного сырья.

Эликсиры – Жидкая лекарственная форма, представляющая собой прозрачную смесь спиртоводных извлечений из лекарственного растительного сырья с добавлением лекарственных веществ, сахаров и ароматизаторов.

Эмульсии – Жидкая лекарственная форма, представляющая собой дисперсную систему, содержащая две или несколько взаимонерастворимых или несмешивающихся жидкостей, одна из которых эмульгирована в другой.

СРМР – Комитет по патентованным лекарственным препаратам (Committee for Proprietary Medicinal Products). Комитет входит в состав Европейского агентства по оценке лекарственных препаратов (EMA), однако пользуется значительной самостоятельностью.

ЕМЕА – Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Агентство – независимое учреждение ЕС, хотя его деятельность осуществляется в тесном сотрудничестве с другими институтами Союза. Учреждено в 1995 г. Постановлением Совета ЕС от 22 июля 1993 г. Одновременно были введены общеевропейские процедуры лицензирования и контроля за лекарственными препаратами для применения у человека и в ветеринарии. ЕМЕА проводит оценку лекарственных препаратов, осуществляет надзор за ними и отвечает за координированное использование научного потенциала. На основании заключения Агентства Комиссия ЕС утверждает торговые лицензии на новые перспективные лекарственные препараты, а в случае разногласий между странами ЕС по вопросам, касающимся лекарственных препаратов, выносит арбитражные решения.

FIP – Federation International Pharmaceutique – Международная фармацевтическая федерация, МФФ.

GCP – Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice). Стандарт для клинических испытаний, охватывающий планирование, проведение, завершение, проверку, анализ результатов, составление отчетов и ведение документации, обеспечивающий научную значимость исследований, этическую приемлемость и полную документированность клинических характеристик терапевтического (диагностического, профилактического) продукта.

GLP – Надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice). Набор критериев, соблюдение которых необходимо в качестве основы оценки результатов и выводов лабораторных исследований.

GMP – Надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice). Часть системы обеспечения качества, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, соответствующим ее назначению и требованиям лицензии. Это система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок и активных ингредиентов.

ICH – Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Основной целью ИЧН является разработка рекомендаций по достижению согласованности технических руководств и требований для регистрации лекарственных препаратов, чтобы снизить или устранить необходимость повторного тестирования в разработке и при усовершенствовании новых лекарств.

IFPMA – Международная федерация ассоциаций производителей фармацевтической продукции (international Federation of Pharmaceutical Manufacturers' Associations). Международная неправительственная организация, созданная в 1968г. Представляет интересы глобальной фармацевтической промышленности, производство которой основано на научных исследованиях и разработках.

ISO (ИСО) – Международная организация по стандартизации

(International Organization for Standardization,). Международная, неправительственная организация.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5. Ссылки на полезные интернет-ресурсы.

Органы государственной власти Российской Федерации

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ:
<http://www.minzdravsoc.ru/>
- Министерство промышленности и торговли РФ:
<http://www.minpromtorg.gov.ru/>
- Министерство экономического развития РФ:
<http://www.economy.gov.ru/mines/main>
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития: <http://www.roszdravnadzor.ru/>
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ: <http://rospotrebnadzor.ru/>
- Комитет Государственной Думы Федерального Собрания РФ по охране здоровья: <http://www.komitet2-2.km.duma.gov.ru/>
- Совет по развитию фармацевтической и медицинской промышленности при Правительстве РФ: <http://www.government.ru/gov/agencies/146/>
- Федеральная Служба Государственной Статистики:
<http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat/rosstatsite/main/>
- Совет при Президенте России по реализации национальных приоритетных проектов и демографической политике: www.rost.ru
- ФГБУ НЦ ЭСМП: <http://www.regmed.ru/>

Российская Медицина

- Здоровая Россия: <http://www.takzdorovo.ru/>
- Российский медицинский Журнал: <http://www.rmj.net/>
- Информационный портал «Медицина РФ» - <http://www.medicinarf.ru/>

Отраслевые объединения

- Ассоциация российских фармацевтических производителей (АРФП):
<http://www.arfp.ru/>
- Союз профессиональных фармацевтических организаций (СПФО):
<http://www.spfo.ru/>
- Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ):
<http://acto-russia.org/>
- Российская Ассоциация Фармацевтического Маркетинга (РАФМ):
<http://www.rafm.ru/>
- Ассоциация производителей фармацевтической продукции и изделий медицинского назначения (АПФ): <http://www.pharmapf.ru/>
- Ассоциация аптекных учреждений "СоюзФарма":
<http://www.souzfarma.ru/>

- Ассоциация медицинских и фармацевтических вузов:
<http://www.amedpharm.ru/ru/>
- Российская Ассоциация Аптечных Сетей: <http://www.raas.ru/>

Международные отраслевые объединения и организации

- Ассоциация разработчиков и производителей фармацевтической продукции США: www.phrma.org
- Европейская ассоциации производителей безрецептурных лекарственных препаратов: <http://www.aesgp.be/>
- Ассоциация производителей безрецептурных лекарственных средств:
<http://www.ndmainfo.org/>
- Международная федерация фармацевтических производителей и ассоциаций: <http://www.ifpma.org/>
- Ассоциация международных фармацевтических производителей Японии: <http://www.jpma.or.jp/>
- Ассоциация фармацевтической промышленности Великобритании:
<http://www.abpi.org.uk/>
- Международная фармацевтическая федерация:
<http://www.industrialpharmacy.org/>
- Всемирная Организация Здравоохранения: <http://www.who.int/ru/>
- Всемирный альянс профессионального здравоохранения:
<http://www.whpa.org/>
- Европейская Ассоциация исследования фармацевтического рынка:
<http://www.ephmra.org/>
- Всемирная ассамблея здравоохранения:
<http://apps.who.int/gb/r/index.html>
- Глобальный Совет по вопросам здравоохранения:
<http://www.globalhealth.org/>
- Общественный институт здоровья: <http://dialogue4health.ning.com/>
- Представительство ООН в Российской Федерации:
<http://www.unrussia.ru/>
- Американский международный союз здравоохранения:
<http://www.aiha.com/ru/>

Оглавление.

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ КАК НАУЧНАЯ ДИСЦИПЛИНА	4
ГЛАВА 2. ИЗМЕРЕНИЯ ПО МАССЕ И ОБЪЕМУ В АПТЕЧНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВ	31
ГЛАВА 3. ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ПОРОШКОВ	45
3.1 Частная технология приготовления порошков	57
ГЛАВА 4. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ	70
4.1 Общие вопросы технологии жидких лекарственных форм	70
4.2 Общая характеристика растворов (Solutiones). Понятие о растворимости	82
4.3 Концентрированные растворы для бюреточной установки	91
4.4 Стандартные фармакопейные растворы	98
4.5 Неводные растворы	104
ГЛАВА 5. КАПЛИ. ХАРАКТЕРИСТИКА КАПЕЛЬ	111
ГЛАВА 6. РАСТВОРЫ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	116
6.1 Коллоидные растворы, характеристика коллоидных растворов	129
ГЛАВА 7. СУСПЕНЗИИ. ХАРАКТЕРИСТИКА СУСПЕНЗИЙ	134
ГЛАВА 8. ЭМУЛЬСИИ. ХАРАКТЕРИСТИКА ЭМУЛЬСИЙ	145
ГЛАВА 9. НАСТОИ И ОТВАРЫ. ХАРАКТЕРИСТИКА ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ	157
9.1 Особенности экстрагирования, обусловленные химической природой действующих веществ	162
9.2 Характеристика и технология слизей	163
ГЛАВА 10. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ. МАЗИ. ХАРАКТЕРИСТИКА И НАЗНАЧЕНИЕ МАЗЕЙ	167
10.1 Частная технология мазей	175
ГЛАВА 11. ЛИНИМЕНТЫ. ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИНИМЕНТОВ	184
ГЛАВА 12. РЕКТАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ. ХАРАКТЕРИСТИКА СУППОЗИТОРИЕВ	193
ГЛАВА 13. СТЕРИЛЬНЫЕ И АСЕПТИЧЕСКИ ПРИГОТОВЛЯЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ	203
13.1 Приготовление растворов для инъекций и инфузий	204
13.2 Стабилизация инъекционных растворов	211
13.3 Частная технология растворов для инъекций	217
13.4 Приготовление растворов для инъекций с изотонирующими агентами. Комбинированные растворы для инфузий	220
ГЛАВА 14. ПРИГОТОВЛЕНИЕ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С АНТИБИОТИКАМИ	229
14.1 Приготовление глазных лекарственных форм	229
14.2 Приготовление лекарственных форм с антибиотиками	235
ГЛАВА 15. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ И НАЗНАЧЕНИЯ	241
ГЛАВА 16. НЕСОВМЕСТИМЫЕ СОЧЕТАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	246
16.1 Физические (физико-химические) несовместимости	248
16.2 Химические несовместимости	258
16.3 Фармакологические несовместимости	264
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	269
ПРИЛОЖЕНИЯ	271

