

**Министерство здравоохранения Украины
Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра технологии лекарств**



Аптечная технология лекарств

**Пособие к практическим занятиям и самостоятельной работе
студентов 3-го курса фармацевтического факультета заочной
формы обучения специальности «Фармация»**

Модуль 2



Запорожье-2016

Аптечная технология лекарств. Пособие к практическим занятиям и самостоятельной работе студентов 3 курса II-го фармацевтического факультета заочной формы обучения специальности «Фармация». Модуль 2.

Авторы: проф. Гладышев В.В., доц. Пухальская И.А., доц. Литвиненко Т.Н., ст. преп. Малецкий Н.Н., асс. Лисянская А.П., асс. Романина Д.М., асс. Ал Зедан Фади.

Под общей редакцией профессора Гладышева В.В.

Рецензенты: доктор фарм. наук, проф. Кныш Е.Г.
доктор фарм. наук, проф. Доля В.С.

Аптечная технология лекарств. Пособие к практическим занятиям и самостоятельной работе студентов 3 курса II-го фармацевтического факультета специальности «Фармация». Модуль 2. разработано улучшения уровня подготовки студентов фармацевтического факультета к практическим занятиям по технологии лекарств экстенпорального изготовления. Закрепления полученных знаний и практических навыков. Пособие разработано в соответствии с требованиями приказа МЗ Украины №812 от 17.10.2015 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках. В програму пособия второго модуля включены разделы по приготовлению мягких, асептически изготавливаемых, глазных лекарственных форм, лекарственных форм с антибиотиками. Рассмотрены частные примеры несовместимых прописей.

Рассмотрено и утверждено на заседании кафедры технологии лекарств протокол № _____ от _____

Рассмотрено и утверждено на заседании цикловой методической комиссии фармацевтических дисциплин протокол № _____ от _____

Утверждено на заседании центрального методического совета Запорожского государственного медицинского университета, протокол № _____ от _____

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая технология — основная часть фармацевтической науки, комплекс научных знаний об исследовании, свойствах, производстве, анализе лекарственных средств и препаратов, а также об организации фармацевтической службы и маркетинга.

В последнее время теория и практика производства лекарств достигли значительных успехов. В медицинскую практику внедрены новые группы лекарственных средств, значительно расширилась номенклатура вспомогательных веществ, которые используются в технологии лекарств, повысились требования к качеству лекарственных форм.

Вместе с появлением новых эффективных лекарственных средств повысилась необходимость в современном научном обосновании способов приготовления и совершенствования технологии врачебных форм с целью получения стабильных лекарственных препаратов с оптимальным терапевтическим эффектом.

Хотя ассортимент готовых лекарственных препаратов постоянно увеличивается, изготовление лекарств в аптечных условиях, как и раньше, весьма актуально для производственных аптек, лечебно-профилактических учреждений и, особенно, для аптек, которые осуществляют приготовление лекарственных форм для новорожденных и детей первого года жизни.

В связи с этим в отрасли разработки лекарственных препаратов, их производства и контроля качества, должны работать специалисты высокой квалификации, которые хорошо владеют теоретическими основами фармацевтической технологии и необходимыми для работы практическими умениями и навыками. Фармацевтическая технология как одна из профильных дисциплин имеет огромное значение в системе подготовки провизоров. Ввиду ее специфики как дисциплины, объединяющей технологию изготовления лекарственных форм в аптеке и в условиях промышленного производства лекарственных препаратов.

Учебный материал изложен с учетом современных требований нормативной документации, приказов, которые действуют, и другой документации, по вопросам технологии лекарственных форм и фармацевтического порядка в аптечных учреждениях.

Структура модуля 2 аптечной технологии лекарств

Главной целью технологии лекарств как научной дисциплины является разработка и приготовление научно обоснованных, технически совершенных, стабильных и безопасных лекарственных средств, отличающихся высокой эффективностью.

Основными задачами технологии лекарств является – формирование знаний и умений провизора по приготовлению, контролю, стандартизации, хранению и отпуску лекарств.

При изучении дисциплины «**Аптечная технология лекарств**» студент приобретает необходимые знания и практические навыки по приготовлению лекарственных препаратов, осуществлению постадийного контроля, усовершенствования технологии с целью подготовки специалиста к деятельности в сфере практической фармации. Объем учебной дисциплины составляет 324 часа (9 кредитов) и включает лекции, практические (семинарские) занятия, а также самостоятельную работу студента, распределенные на 2 модуля с учетом комплексной цели и анализа взаимосвязанных частей ее содержания.

Данное пособие составлено в соответствии с утвержденной программой модуля 2 по кредитно-модульной системе и включает темы по изготовлению нестерильных жидких, мягких и асептических лекарственных форм в условиях аптеки. Модуль 2 распределен на 2 тематических модуля, по изучении которых студент набирает до 120 баллов. Количество баллов по результатам итогового контроля составляет максимально 80 баллов.

Формы текущего контроля включают контрольную работу, решение расчетных и ситуационных задач, тестовых заданий, устный опрос, контроль практических навыков.

Формы итогового контроля включают, решение расчетных и ситуационных задач, устный опрос, контроль практических навыков, решение тестовых заданий.

Текущий контроль осуществляется на практических занятиях в соответствии с конкретными целями и во время индивидуальной работы преподавателя со студентами.

Самостоятельная работа студента контролируется на практических занятиях, во время контроля тематического модуля и/или на итоговом модульном контроле.

Контроль тематических модулей проводится на практических занятиях путем написания контрольной работы, решения ситуационных задач, рекомендуется также компьютерное тестирование, оценивания практических навыков.

Итоговый контроль модуля осуществляется по его окончании и предусматривает решение ситуационных, расчетных и тестовых заданий, устное собеседование, контроль практических навыков.

Текущий контроль тематических модулей 1 – 2

(максимальное количество баллов за контроль тематического модуля – 20 баллов)

Традиционная оценка	Баллы
5 – отлично	19-20
4 – хорошо	17-18
3 – удовлетворительно	15-16
2 – неудовлетворительно	14 и менее

Темы пособия представлены в логической последовательности и взаимосвязи с учетом их значения для практической деятельности провизора-технолога. В пояснительных введениях к каждой теме представлены общие сведения по технологии, контролю качества и отпуску экстемпорально изготавливаемых лекарственных средств. При этом учтены современные представления по технологии лекарств, положения и общие статьи Государственной Фармакопеи Украины I издания.

В предлагаемых лабораторных занятиях определены: цель обучения с указанием, что должен знать и уметь студент при освоении данной темы; учебные вопросы по определению исходного уровня знаний студентов; перечень рецептов для выполнения индивидуальных занятий с включением эталонов приготовления лекарственных форм. Рецепты для выполнения индивидуальных заданий приведены на русском языке, что способствует при самостоятельном переводе закреплению знаний по латинскому языку.

Технологический процесс изготовления лекарственных форм по экстемпоральным прописям предусматривает проверку разовых и суточных доз ядовитых, наркотических и сильнодействующих лекарственных веществ и соответствие нормам отпуска наркотических веществ, расчет количеств ингредиентов прописи рецепта. Студент при оформлении дневника с протоколами занятий должен представить теоретическое обоснование технологии и ее описание по соответствующим стадиям; дать оценку качества лекарственных форм по технологическим показателям в соответствии с требованиями нормативной документации и ГФУ I изд.; составить паспорт на приготовленную лекарственную форму по прописи. Такая последовательность при ведении работы позволяет студентам ознакомиться с различными лекарственными веществами, их сочетаниями и выработать навыки научно обоснованного подхода к технологии лекарственных форм.

С целью активизации самостоятельной подготовки в пособие включены ситуационные задачи и эталоны их решения. Решение таких задач способствует развитию у студентов умений критически оценивать правильность приготовления лекарственных форм, выявлять допущенные ошибки и обосновывать пути и способы их устранения.

Правила по технике безопасности при работе в учебной аптеке кафедры технологии лекарств

К практической работе в лабораториях и помещениях кафедры допускаются лица, изучившие свойства лекарственных и вспомогательных веществ, химических реактивов, а также владеющие методами безопасной работы с ними: знакомые с устройством используемых в лаборатории аппаратов и приборов и владеющие техникой их эксплуатации; знакомые с характером возможных травм, отравлений и владеющие приемами оказания первой медицинской помощи при несчастных случаях; прошедшие инструктаж.

Категорически запрещается пробовать на вкус лекарственные препараты, готовые лекарства, а также использовать для лечения лекарства, приготовленные в учебной аптеке.

Препараты, относящиеся к ядовитым, наркотическим, психотропным, прекурсорам, должны храниться в соответствующим образом оборудованных сейфах, согласно действующей нормативно-технической документации.

При приготовлении водных и спиртовых растворов йода и концентрированных растворов калия перманганата во избежание ожогов остерегаться попадания их кристаллов на кожу. Во избежание ожогов рук следует пользоваться резиновыми перчатками.

При приготовлении спиртовых растворов, а также при работе с эфиром, хлороформом, ацетоном следует отмеривать и взвешивать данные растворители вдали от огня.

При работе с электрооборудованием и электроприборами строго запрещается:

- работать на незаземленном электрооборудовании и приборах;
- проверять наличие напряжения пальцами и касаться токоведущих частей электросхемы;
- переносить включенные приборы, находящиеся под напряжением;
- пользоваться неисправным электрооборудованием и электропроводкой;
- вешать на штепсельные розетки, выключатели и электропровода различные вещи, укреплять провода веревкой и проволокой;
- работать с электрооборудованием, не прошедшем очередной проверки, сведения о которой фиксируются в паспорте;
- работать без защитных средств, прошедших техническую проверку; оставлять без надзора электрические приборы под напряжением;

При приготовлении настоев и отваров следует следить за правильным нагревом водяных бань, соблюдать осторожность во избежание возможных ожогов водяным паром.

Стерилизация приготовленных лекарств для инъекций и глазных капель проводится в текучепаровых стерилизаторах и автоклавах и должна осуществляться лаборантом со специальным образованием, имеющим допуск к работе с аппаратами под давлением.

При изучении темы “Несовместимые сочетания лекарственных препаратов” нельзя готовить лекарства по тем рецептам, где возможно выделение ядовитых соединений и газов (хлор, окислы азота, аммиак и др.).

Вышеизложенные правила по технике безопасности обязательны для всех работающих в учебных аптеках кафедры технологии лекарственных форм.

Организация и методика выполнения практических занятий

Лабораторные занятия проводятся в условиях, максимально приближенных к аптечной обстановке, по индивидуальным заданиям - рецептам.

В учебных лабораториях студенты работают в белых халатах, шапочках или косынках и в сменной обуви, каждый студент имеет свое рабочее место. На рабочем месте не должно быть ничего лишнего, мешающего изготовлению лекарственных форм. Одним из необходимых условий работы в лаборатории является строгое соблюдение студентами правил личной и производственной гигиены, техники безопасности. Для общего наблюдения за порядком и соблюдением требований по технике безопасности при работе в учебных лабораториях назначаются дежурные студенты.

Методика проведения практических занятий. Проверка исходного уровня знаний студентов проводится с использованием технических средств обучения (ТСО) и тестового контроля. Путем устного опроса разбираются основные вопросы занятия как с места, так и у доски с привлечением всех студентов академической группы. Используются графики, таблицы, схемы. Разбираются наиболее типовые и сложные прописи рецептов.

Практическая работа выполняется по заданию преподавателя (см. раздел “Практическая работа” по соответствующим темам).

Отчет о выполнении работы. Результаты практической работы предоставляются преподавателю в виде оформленного протокола и приготовленных лекарственных форм с оформлением их к отпуску.

Методика выполнения контрольной работы. По полученному рецепту студент полностью оформляет протокол. Оформление протокола контрольной работы проводится по форме, принятой для практических занятий на двойном тетрадном листе. На титульном листе пишется: “Контрольная работа по технологии лекарственных форм аптечного производства”, указывается фамилия, инициалы и номер группы. Рецепт в протоколе выписывается на второй странице по полной форме без сокращений на латинском языке. Технология рецепта описывается с полным теоретическим обоснованием и с обязательным оформлением паспорта. В конце протокола указывается оформление лекарственной формы к отпуску. Протоколы предоставляются ассистенту на проверку. К выполнению практической работы допускаются только те студенты, которые дали правильный ответ. В период выполнения практической части работы учитывается правильность приемов и навыков, применяемых студентами при изготовлении лекарственной формы. По мере окончания работы студенты сдают приготовленные лекарственные формы ассистенту. При этом контролируется оформление, внешний вид, паспорт письменного контроля приготовленной лекарственной формы.

УИРС. Учебно-исследовательская работа выполняется студентами согласно методическим разработкам по УИРС.

Тема 1. Водные извлечения. Приготовление водных извлечений из сырья, содержащего несильнодействующие вещества, эфирные масла, дубильные вещества, антрахиноны

В зависимости от способа приготовления и состава различают следующие группы водных извлечений: настои – **infusa**, отвары – **decocta** и слизи – **mucilagines**. Настои и отвары представляют собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья или водные растворы экстрактов, специально приготовленных для этой цели. По своей физико-химической природе водные вытяжки являются сочетанием истинных, коллоидных растворов и растворов высокомолекулярных соединений (ВМС), извлеченных из лекарственного растительного сырья. Отвары и настои предназначаются для внутреннего и реже для наружного применения (полоскания, промывания и т.п.). Наиболее широко в медицинской практике применяются настои. В аптеках получают преимущественно водные вытяжки. Готовят их **ex tempore**, т.к. вода является хорошей средой для развития микроорганизмов. Спиртовые и другие извлечения производят на фармацевтических заводах и фабриках.

Водные извлечения, наряду с другими лекарственными формами, обладают рядом *положительных сторон*. Сюда прежде всего необходимо отнести:

- сравнительная простота изготовления;
- доступность исходного лекарственного растительного сырья;
- дешевизна и индифферентность экстрагента, обеспечивающие преимущество водных извлечений перед другими лекарственными формами;
- наличие в водных извлечениях комплекса действующих веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье;
- по отношению к другим лекарствам, водные извлечения быстрее всасываются;
- изготовление отдельных настоев из специально приготовленных для этой цели экстрактов-концентратов.

Недостатки водных извлечений:

- нестойкость и нестандартность водных вытяжек;
- несовершенство существующих аптечных методов приготовления водных вытяжек.

Характеристика и состав лекарственного сырья. В качестве исходного растительного материала для получения водных извлечений применяют различные высушенные части лекарственных растений – кора, корни, корневища, листья, травы, стебли и т.д. Лекарственное растительное сырье необходимо рассматривать как комплекс разнообразных веществ, который условно можно разделить на действующие и балластные вещества. К действующим веществам, от которых главным образом, зависит лечебное

действие относятся – алкалоиды, гликозиды, дубильные вещества, эфирные масла, витамины, органические кислоты, фитонциды и др. К балластным (сопутствующим) веществам, обычно не имеющим существенного значения для лечебного действия, относятся – клетчатка, белки, пектиновые вещества, соли, крахмал, смолы, воски, и др.

Необходимо отметить, что, как и действующие, так и балластные вещества, обладают различными свойствами (растворимостью, устойчивостью, и т.д.), что зачастую приходится учитывать при приготовлении извлечений.

Процесс извлечения проходит в три стадии:

Первая стадия – смачивание растительного материала и проникновение извлекателя внутрь него. Проникновение извлекателя внутрь клетки носит название эндоосмоса, т.е. движение воды через пористую перегородку. После проникновения воды внутрь растительной клетки первая стадия заканчивается.

Вторая стадия – образование "первичного сока". Внутри клеток извлекатель взаимодействует с находящимися в них веществами: вещества, способные образовывать истинные растворы, растворяются; неограниченно набухающие ВМС набухают и пептизируются; ограниченно набухающие ВМС набухают, образуя гели. Образование внутри клеток концентрированного раствора растворимых веществ – "первичного сока" – заканчивается вторая стадия извлечения.

Третья стадия – переход вещества из растительного материала в жидкую среду – называется массообменом. В результате высокой концентрации "первичного сока" внутри клеток создается осмотическое давление вызывающее диффузионный обмен между содержимым клеток и окружающей их жидкостью с меньшим осмотическим давлением. Этот обмен идет до момента уравнивания осмотического давления по обе стороны клеточных оболочек. Процессы экзо- и эндоосмоса протекают самопроизвольно, пока концентрации растворов снаружи и внутри клетки не станут одинаковыми. При этом происходит молекулярная и конвективная диффузия. Молекулярная диффузия осуществляется за счет хаотического движения молекул и зависит от запаса кинетической энергии частиц (молекул). Скорость молекулярной диффузии зависит от температуры извлечения, величины поверхности разделяющей вещества, толщины слоя, через который проходит диффузия. Наконец, перемещение вещества требует определенного времени: чем длительнее диффузия, тем большее количество вещества переходит из одной среды в другую.

Конвективная диффузия – перенос вещества в результате причин, вызывающих перемещение жидкости: сотрясение, изменение температуры, перемешивание.

Таким образом, извлечение действующих веществ из растительного лекарственного сырья зависит от ряда условий: стандартности растительного сырья, измельченности сырья, соотношения количества

сырья и экстрагента, кинетики экстракции, химической природы лекарственных веществ и применяемой аппаратуры.

Стандартность сырья. Качество водных вытяжек в значительной степени зависит от количественного содержания действующих веществ в исходном сырье, которое может колебаться в зависимости от условий и места произрастания, режима сушки, времени сбора и других причин. Лекарственное растительное сырье должно поступать в аптеки с указанием содержания в нем действующих веществ и его биологической активности. Стандартным называется сырье, соответствующее требованиям нормативно-технической документации. Для получения водных извлечений может применяться только стандартное сырье или сырье с повышенным содержанием (повышенной кондиции) действующих веществ. При использовании сырья повышенной кондиции его следует брать в меньших количествах. Расчет массы сырья проводят по формуле:

$$X = \frac{A' \cdot B}{B}$$

где: **X** - количество сырья с повышенным содержанием действующих веществ, в граммах;

A - прописанное количество растительного сырья в рецепте, в граммах;

B - фактическое количество единиц действия в 1,0 сырья или действующих веществ в %;

B - стандартное содержание действующих веществ в тех же единицах.

Применять сырье, содержащее действующих веществ меньше, чем предусмотрено в ГФ, не рекомендуется, потому, что при этом увеличивается количество балластных веществ в вытяжке.

Степень измельчения растительного сырья. Необходимость измельчения растительного сырья, подлежащего извлечению, обусловлено стремлением облегчить проникновение экстрагента внутрь клетки. С увеличением степени измельчения сырья увеличивается также и поверхность его соприкосновения с экстрагентом, что ускоряет процесс извлечения. Однако, очень тонкое измельчение растительного сырья не рационально, т.к. такое сырье, во-первых, легко слеживается; во-вторых, содержание в таком сырье пектиновых веществ, слизи, крахмала, способствует быстрому растворению и набуханию этих веществ и образованию в извлечениях осадков. В связи с этим для различного вида растительного сырья установлена определенная, наиболее рациональная степень измельчения (ГФ XI, стр. 147). Листья, цветки и травы измельчают до частиц размером не более 5мм (листья толокнянки, эвкалипта и другие плотные, кожистые листья измельчают до частиц размером не более 1мм), стебли, кору, корневища, корни – не более 3 мм, плоды и семена – не более 0,5мм. Измельчение сырья производят без остатка. Измельченное сырье отсеивают от пыли через сито с диаметром 0,16-0,2 мм.

Соотношение количества сырья и экстрагента. На качество извлечений большое влияние оказывает количественное соотношение между сырьем и извлекающей жидкостью. В рецепте обычно указывается количество растительного материала и количество готового водного извлечения. В соответствии с ГФ XI при отсутствии указаний в рецепте о количестве лекарственного растительного сырья настои и отвары готовят:

- из сильнодействующего лекарственного растительного сырья (листья наперстянки, трава термопсиса) водные извлечения готовят в соотношении 1:400;
- из корневищ с корнями валерианы, корней истода, травы горичвета, травы ландыша, спорыньи – 1:30;
- из корня алтея – 1:20;
- из остальных видов не сильнодействующего лекарственного растительного сырья – 1:10.

При приготовлении водных вытяжек растительное сырье после его отжатия всегда удерживает часть экстрагента, поглощенного разбухшими клетками. Чтобы избежать потери действующих веществ и нежелательного последующего разбавления вытяжки чистым экстрагентом, согласно приказа №197 от 7.10.93г. рекомендуется для извлечения растительного сырья брать экстрагента больше, т.е. с учетом коэффициента водопоглощения. Коэффициент водопоглощения показывает, какое количество жидкости удерживается 1 г растительного сырья после его отжатия в перфорированном стакане инфундирки (пресс-цедилке). Дополнительное количество экстрагента рассчитывают путем умножения прописанной массы растительного сырья на соответствующий коэффициент. В тех случаях когда для растительного сырья не установлен коэффициент водопоглощения, то следует руководствоваться условно принятыми коэффициентами: для корней и корневищ – 1,5; для коры, цветков и трав – 2,0; для семян – 3,0.

Кинетика извлечения. Режим настаивания играет важную роль при получении водных извлечений. Все водные извлечения (за небольшим исключением) получают путем настаивания на кипящей водяной бане в инфундирном аппарате, причем настои в течение 15 мин, отвары – 30 мин. При этом повышается растворимость дубильных веществ, алкалоидов, крахмала, пектиновых веществ и др., увеличивается диффузия.

Воздействие температуры приводит к гибели микроорганизмов. Растительное сырье значительно обсеменено ими, а водное извлечение является хорошей питательной средой. Очень важно, что при настаивании температура в инфундирке повышается постепенно. Это приводит к тому, что пектиновые вещества, камеди, протеины успевают раствориться и продиффундировать раньше, чем свернутся и набухнут. Но длительное нагревание имеет и отрицательные стороны: возможно разрушение термолабильных веществ (гликозидов, эфирных масел) и увеличение выхода балластных веществ.

Для изготовления водных извлечений используют несколько способов экстрагирования, отличающихся режимом настаивания. Это изготовление настоев, отваров и слизей.

Как правило, из рыхлого растительного сырья (листья, трава, цветки) готовят настои, т.е. настаивают в инфундирке 15 минут. Исключение составляет лист толокнянки. Из более плотного растительного сырья (корни, корневища, кора, а также лист толокнянки) готовят отвары (30 мин.), так как диффузия идет медленно. Исключение составляют корни с корневищами валерианы (эфирное масло) из них готовят настои. После настаивания на кипящей водяной бане следует продолжить настаивание при комнатной температуре. Настой настаивают не менее 45 мин, отвары – 10 мин., при охлаждении происходит дальнейшее извлечение. В это время настои и отвары обогащаются веществами с крупными молекулами, которые медленно диффундируют (ВМС). Гликозиды наперстянки коагулируют при нагревании и растворяются при охлаждении.

Разное время охлаждения у настоев и отваров определено экспериментально. Считают, что отвары, длительно настаиваемые при нагревании, очень загустевают при продолжительном охлаждении, поскольку извлекаются ВМС (крахмал, пектин), поэтому их процеживают горячими после 10 мин охлаждения. Исключением служат отвары из растений, содержащих дубильные вещества (кора дуба, корневище змеевика), которые процеживают горячими, без охлаждения, так как растворимость дубильных веществ зависит от температуры. При изготовлении водных извлечений в больших объемах от 1 до 3 литров увеличивают настаивание на водяной бане для настоев до 25 мин., для отваров до 40 мин. Готовить водные извлечения объемом более 3 л нерационально, так как не происходит полного извлечения действующих веществ. Если настои готовят по рецептам с пометкой "Cito", то нагревание производят в течение 25 мин, после чего извлечения охлаждают искусственно (под струей холодной воды или на льду).

Аппаратура для приготовления водных извлечений. В аптечных условиях приготовление водных вытяжек производят в специальных инфундирных аппаратах. Эти аппараты устроены в виде водяных бань с электрическим или другим подогревом и бывают различной конструкции. Они имеют специальной формы сосуды (инфундирки), в которых происходит экстракция из лекарственного растительного сырья действующих веществ. Выпускаются инфундирки различной емкости и из различного материала. Следует отметить, что скорость нагревания жидкости в инфундирке зависит от материала из которого она изготовлена. Например, фарфоровые инфундирки менее теплопроводны, чем металлические, и поэтому экстрагент в них нагревается медленнее. При использовании фарфоровой инфундирки ее необходимо, еще до внесения растительного сырья, подогреть в течение 15 минут на кипящей водяной бане.

Для отделения полученного водного извлечения от отработанного лекарственного растительного сырья наиболее часто пользуется пресс – цединкой.

Технология водных извлечений. При приготовлении настоев и отваров измельченное лекарственное растительное сырье помещают в предварительно прогретую в течение 15 мин фарфоровую инфундирку. Заливают рассчитанным количеством воды комнатной температуры, закрывают крышкой и настаивают на кипящей водяной бане при частом помешивании: отвары – в течение 30 мин., настои – 15 мин., затем инфундирку снимают с водяной бани и охлаждают при комнатной температуре: отвары – 10 мин., а настои не менее 45 мин. после этого процеживают в мерный цилиндр через двойной слой марли с ватным тампоном, отжимают с помощью пресс-цединки остаток растительного сырья и добавляют воду (в случае необходимости) через отжатое растительное сырье до требуемого объема вытяжки.

Особенности технологии водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего **эфирные масла**. Из сырья, содержащего эфирные масла (корневище с корнями валерианы, листья мяты, трава чабреца, цветки ромашки и т.д.), готовят преимущественно настои, потому что эфирные масла летучи, особенно при нагревании. Процесс извлечения проводят в инфундирках, плотно закрытых крышками. Содержимое инфундирки не перемешивают в процессе настаивания, процеживают только после полного охлаждения настоя.

Особенности технологии водных извлечений из растительного сырья, содержащего **дубильные вещества**. Из сырья, содержащего дубильные вещества, готовят отвары, а не настои. К данной группе сырья относятся: кора дуба, корневища лапчатки, змеевика, листья толокнянки. Особенностью изготовления отваров из сырья, содержащего дубильные вещества, является процеживание непосредственно после нагревания, минуя охлаждение. Листья толокнянки содержат не менее 6% гликозида арбутина, который, гидролизуясь, образует гидрохинон, обладающий антисептическими и диуретическими свойствами. Гликозиду сопутствуют дубильные вещества, которые адсорбируют на своей поверхности арбутин. При охлаждении в течение 10 мин вместе с дубильными веществами осаждается и арбутин, который удаляется вместе с листьями.

Особенности технологии водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего **антрахиноны**. К этой группе сырья относятся корень ревеня, кора крушины, лист сенны, ягоды жостера и др.

Из них готовят отвары. Отвары из листьев сенны процеживают после полного охлаждения, чтобы освободиться от смолистых веществ, оказывающих побочное действие.

В корне ревеня содержатся фармакологические антагонисты: антрагликозиды (которые определяют послабляющее действие), манногликозиды, обуславливающие закрепляющее действие. Отвары корня ревеня следует процеживать немедленно после снятия с водяной бани, иначе происходит уменьшение количества оксиметил-антрахинонов.

Действующие вещества крушины (глюкофрангулин и франгулин) хорошо растворяются в воде и отвары процеживают немедленно после снятия с водяной бани.

Введение лекарственных веществ в настои и отвары. Лекарственные вещества (соли, сиропы, настойки, экстракты и т.п.) следует прибавлять к процеженному извлечению. После растворения сухих веществ, полученный раствор необходимо еще раз процедить. Сиропы, ароматные воды, настойки и жидкие экстракты вводят в последнюю очередь, отмеривая их по объему. Использование концентрированных растворов при приготовлении микстур (усложненной прописи), в состав которых входят водные извлечения, не допускается, т.к. вытяжку пришлось бы готовить на уменьшенном количестве воды, что привело бы к уменьшению содержания действующих веществ. В том случае, когда используют экстракты-концентраты, то солевые препараты вводят в виде концентрированных растворов. Нерастворимые вещества вводят в водные вытяжки путем суспендирования или эмульгирования.

Приготовление водных извлечений с использованием экстрактов – концентратов. Согласно приказу МЗ № 197 от. 7.9.93г. настои и отвары можно готовить не только из лекарственного растительного сырья, но и растворением специально приготовленных соответствующих экстрактов – концентратов.

Экстракты–концентраты – это особая группа экстрактов, основное назначение которых заключается в том, чтобы служить исходным материалом для приготовления аптечных извлечений (настоев и отваров). Фармацевтической промышленностью выпускается особая группа стандартизированных экстрактов-концентратов для изготовления настоев и отваров. Они могут быть сухими (*extracta sicca standartisata 1:1* или *1:2*) и жидкими (*extracta fluida standartisata 1:2*). В таблице приведена номенклатура таких экстрактов для изготовления настоев и отваров.

Стандартные экстракты-концентраты для изготовления настоев и отваров

Экстракт	Разведение
Алтея сухой	1:1
Валерианы жидкий	1:2
Горицвета сухой	1:1
Горицвета жидкий	1:2
Ландыша сухой	1:2
Наперстянки сухой	1:1
Пустырника жидкий	1:2

Экстракты–концентраты хорошо растворяются в воде с образованием прозрачных растворов. Применение их в условиях аптеки не только ускоряет процесс приготовления лекарств, улучшает их качество, а также

стандартизацию. Использование готовых экстрактов позволяет применять концентрированные растворы солей.

Но наряду с преимуществами, применение экстрактов концентратов имеет и отрицательные стороны. Некоторые сухие экстракты концентраты гигроскопичны. При хранении они часто отсыревают, что нарушает правильность дозирования и затрудняет взвешивание.

Водные вытяжки, приготовленные из экстрактов концентратов и непосредственно из лекарственного растительного сырья, часто имеют внешние отличия по интенсивности окраски и степени прозрачности, особенно настои из корня алтея и экстракта-концентрата алтея сухого (1:1).

Согласно с указаниями приказа МЗ № 197 от. 7.9.93г при приготовлении настоя или отвара путем растворения экстракта концентрата берут в количестве, соответствующему лекарственному растительному сырью, указанного в рецепте.

Приготовление настоев из экстрактов – концентратов не отличается от технологии жидких препаратов из сухих и жидких лекарственных средств. В этом случае другие лекарственные вещества могут прибавляться как в сухом виде, так и в виде концентрированных растворов.

При этом необходимо сухой экстракт–концентрат сначала растворить в воде и лишь после этого смешивать с концентрированными растворами солей. В том случае, если непосредственно смешивать концентрированные растворы солей с сухими экстрактами-концентратами, возможно выпадение осадка или образование мути (высаливание экстрактивных веществ).

Упаковка, хранение и отпуск водных извлечений. Оценка качества. Водные вытяжки, а также все жидкие лекарства, которые содержат водные вытяжки, вследствие их малой стойкости, отпускаются только свежеприготовленными с предупредительными этикетками: “Хранить в прохладном месте” и “Перед употреблением взбалтывать”. В случае, если они не были своевременно получены больными, хранятся в аптеках не более 2 суток.

Контроль качества проводят по тем же показателям, что и для других жидких лекарственных форм: соответствие прописи, цвет, вкус, запах, отсутствие механических вкраплений (прозрачность), отклонения в объеме, упаковка, оформление к отпуску.

Отпускают их в простерилизованных флаконах бесцветного или оранжевого стекла, укупоренных полиэтиленовыми пробками и навинчивающимися пластмассовыми крышками.

Хранят настои и отвары в соответствии с физико-химическими свойствами веществ, входящих в их состав, при температуре не выше 25°C или в холодильнике (3-5°C).

Цель обучения

Студент должен:

- расширить знания нормативной документации, регулирующей производство жидких лекарственных форм (ДФУ I, Наказ МЗ Украины № 197 від 07.09.93 р. "Про затвердження інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем");
- научиться самостоятельно решать вопросы о возможности изготовления лекарственных форм, совместимости ингредиентов и отпуска;
- уметь обосновать оптимальную технологию водных извлечений в зависимости от вида лекарственного растительного сырья;
- научиться готовить водные извлечения из лекарственного растительного сырья (таниносодержащего, эфиросодержащего, антрахиносодержащего) и экстрактов–концентратов;
- уметь рассчитать количество лекарственного растительного сырья и экстракта с учетом коэффициента водопоглощения ;
- самостоятельно осуществлять основные технологические приемы при приготовлении настоев и отваров (измельчения, просеивания, отвешивания, экстрагирования, охлаждения, процеживания, отжатия, доведения до объема);
- уметь пользоваться аппаратурой: инфундирными аппаратами, пресс-цедилкой;
- уметь вводить лекарственные вещества с различными физико-химическими свойствами в водные извлечения;
- упаковывать и оформлять лекарственные формы к отпуску, в состав которых входят водные извлечения к отпуску;
- оценивать качество лекарственных форм в состав которых входят водные извлечения на стадии приготовления и отпуска, руководствуясь положениями ДФУ I, приказа МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».

Учебные вопросы

1. Водные вытяжки как лекарственная форма. Положительные и отрицательные стороны.
2. Характеристика и состав лекарственного растительного сырья. Понятие о действующих и сопутствующих веществах.
3. Теоретические основы процесса экстракции веществ из лекарственного растительного сырья (процессы диализа, диффузии, растворения, адсорбции и др.)
4. Факторы, влияющие на полноту и скорость извлечения действующих веществ при изготовлении водных извлечений: стандартность растительного сырья, степень измельчения, соотношение количества сырья и извлекателя, кинетика извлечения, химическая природа

- лекарственных веществ, рН среды.
5. Аппаратура для приготовления настоев и отваров.
 6. Технологические стадии приготовления водных извлечений.
 7. Особенности технологии водных извлечений в зависимости от химической природы действующих веществ:
 - а) приготовление настоев и отваров из сырья, содержащего эфирные масла;
 - б) приготовление отваров из сырья, содержащего дубильные вещества;
 - в) приготовление отваров из сырья, содержащего антрахиноны.
 8. Введение лекарственных веществ в настои и отвары.
 9. Приготовление водных извлечений с использованием экстрактов – концентратов.
 10. Упаковка, хранение и отпуск водных извлечений. Оценка качества.

Практическая работа

Студенты готовят и оформляют к отпуску 2 лекарственных формы по ниже перечисленным прописям:

1. Возьми: Этилморфина гидрохлорида 0,1
Настоя травы пустырника из 5,0- 100мл
Калия бромида 2,0
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.
2. Возьми: Настоя листьев шалфея 80мл
Натрия тетрабората 2,5
Смешай. Дай. Обозначь. Для полоскания.
3. Возьми: Настоя корневища с корнями валерианы из 5,0-150 мл
Кофеина бензоата натрия 1,0
Натрия бромида
Магния сульфата поровну по 2,0
Адонизида 2мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.
4. Возьми: Настоя травы тысячелистника 100 мл
Натрия гидрокарбоната 2,5
Настойки полыни 5мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.
5. Возьми: Отвара коры крушины 50мл
Натрия сульфата 2,0
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

6. Возьми: Отвара коры дуба из 5,0-150мл
Квасцов 2,0
Глицерина 5,0
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Эталон приготовления лекарственной формы

3. Rp: Infusi rhizomatis cum radicibus
Valerianae ex 5,0-150ml
Coffeini- natrii benzoatis 1,0
Natrii bromidi
Magnesii sulfatis aa 2,0
Adonisidi 2ml
Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Характеристика лекарственной формы. Сложная жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, водное извлечение из сырья, содержащего эфирное масло и вещества списка “Б”.

Технология и её обоснование. Проверяем дозы вещества списка “Б” – адонизида и кофеина бензоата натрия.

Технология настоя из лекарственного растительного сырья. В инфундирку, прогретую 15 минут на кипящей водяной бане, помещают 5,0 измельченных до 3 мм корневищ с корнями валерианы, прибавляют 165мл очищенной воды с учетом коэффициента водопоглощения, который равен 2,9 (5,0 x 2,9 = 14,5 мл). Ставят на кипящую водяную баню на 15 минут, затем снимают с водяной бани и оставляют при комнатной температуре на 45 минут.

Настой процеживают через двойной слой марли в подставку. Сырьё отжимают через пресс–цеделку с подложенным слоем марли. Затем растворяют 1,0 кофеина бензоата натрия, 2,0 магния сульфата и 2,0 натрия бромида. Раствор переносят в мерный цилиндр. Доводят водой до объема в 150 мл, из цилиндра раствор процеживают в отпускной флакон, туда же добавляют 2мл адонизида. Объем микстуры 152 мл, оформляют этикеткой «Внутреннее», предупредительными этикетками «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать». Выписывают паспорт.

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято: Rhizomatis cum radicibus Valerianae 5,0	
Aquae purificatae 165 ml	
Coffeini-natrii benzoatis 1,0	
Natrii bromidi 2,0	
Magnesii sulfatis 2,0	
Adonisidi 2 ml	
<hr/>	
V=152 ml	

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

Технология из экстракта–концентрата. В отпускной флакон вносят 116 мл [152-(10+10+4+2+10)=116] очищенной воды, 10 мл 10% раствора кофеина бензоата натрия, 10 мл 20% раствора натрия бромида, 4 мл 50% раствора сульфата магния, 2 мл адонизида и 10 мл жидкого экстракта (1:2) валерианы. Оформляют к отпуску. Эtiquетки: «Внутреннее», «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать». Выписывают паспорт

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято:	Aquae purificatae 116 ml Sol. Coffeini-natrii benzoatis (1:10) – 10ml Sol. Natrii bromidi (1:5) – 10ml Sol. Magnesii sulfatis (1:2) – 4 ml Adonisidi 2 ml <u>Extracti Valerianae fluidi (1:2) – 10 ml</u> V=152 ml

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах отражены вопросы технологии водных извлечений из лекарственного растительного сырья.

1. Возьми: Настоя цветков ромашки 100 мл.

Дай. Обозначь. Полоскание.

Ситуация: студент отвесил 10,0 цветков ромашки, измельчил до 0,5 см, поместил в инфундирку, залил 100мл очищенной воды. Настаивал 15 минут, охлаждал 45минут, процедил, оформил к отпуску.

Дайте критическую оценку технологии.

2. Возьми: Настоя листьев мяты перечной из 5,0 –100 мл

Магния сульфата 6,0

Глюкозы 2,5

Смешай. Дай.

Обозначь. По 1 столовой ложке 3раза в день.

Ситуация: Студент отвесил 5,0 измельченных листьев мяты до 5 мм, поместил в инфундирку, налил 100 мл воды очищенной. Настаивал 15 минут, периодически помешивал, охлаждал 45 минут. Растворил 6,0 магния сульфата и 2,5 глюкозы. Процедил в отпускную склянку. Оформил этикеткой «Внутреннее». Дайте критическую оценку технологии и оформления к отпуску.

3. Возьми: Отвара листьев толокнянки 6,0-100 мл

Гексаметилентетрамина 5,0

Смешай. Дай.

Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Ситуация: В инфундирку студент поместил измельченные листья толокнянки до 1 мм и залил 100 мл воды очищенной. Настаивал 30 минут, охлаждал 10 минут. Извлечения процедил в отпускную склянку и растворил в вытяжке 4,0 гексаметилентетрамина. Оформил этикетками «Внутреннее», «Хранить в прохладном месте». Правильно ли приготовил студент лекарственную форму?

4. Возьми: Настоя корней с корневищами валерианы из 6,0-180 мл
Настоя листьев мяты из 4,0 –200 мл
Амидопирин 0,6
Кофеина бензоата натрия 0,4
Магния сульфата 0,8
Натрия бромид 3,0
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.
(Микстура Кватера).

Ситуация: исходя из того, что микстура Кватера представляет собой водное извлечение из сырья с различной гистологической структурой, студент в технологии использовал две инфундирки, в одной проводил извлечение из корневищ с корнями валерианы, в другой – настоем из листьев мяты. Температурный режим и время настаивания были соблюдены правильно. После процеживания и отжатия сырья два настоя были слиты вместе. Для ускорения технологии студент использовал концентрированные растворы лекарственных веществ из бюреточной системы. Микстуру оформил к отпуску. Как вы оцениваете качество приготовления микстуры? Какую ошибку совершил студент?

Эталон решения ситуационной задачи

3. Rp.: Decocti foliorum Uvae ursi ex 6,0 – 100 ml
Hexamethylentetramini 4,0
Misc. Da. Signa. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Критическая оценка ситуации. Студент при приготовлении данной лекарственной формы допустил ошибки, которые заключаются в следующем: неправильно добавил количество воды очищенной без учета коэффициента водопоглощения; отвары из сырья, содержащего дубильные вещества, необходимо процеживать сразу же после приготовления, не охлаждая. Листья толокнянки содержат не менее 6% арбутина, который, гидролизуясь, образует гидрохинон, обладающий антисептическими и диуретическими свойствами. Гликозиду сопутствуют дубильные вещества, которые адсорбируют на своей поверхности гликозид. При охлаждении в течение 10 минут вместе с дубильными веществами осаждаются арбутин, который отцеживается вместе с листьями. Использование

концентрированных растворов при изготовлении водных извлечений из лекарственного растительного сырья не допускается. Кроме того, необходима дополнительная этикетка «Перед употреблением взбалтывать».

Технология и ее обоснование. 6,0 измельченных до 1 мм листьев толокнянки заливают в инфундирке 108 мл (100+6,0´1,4) воды очищенной, комнатной температуры. Ставят на кипящую водяную баню на 30 минут, периодически помешивая, затем снимают с водяной бани и процеживают, не охлаждая, через двойной слой марли в подставку, затем растворяют 6,0 гексаметилентетрамина, процеживают в цилиндр, если необходимо доводят до 100 мл водой очищенной. Переносят в отпускную склянку. Оформляют этикетками «Внутреннее», «Хранить в темном, прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать». Выписывают паспорт.

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято: Foliorum Uvae ursi 6,0	
Aquae purificatae 108 ml	
<u>Hexamethylentetramini 4,0</u>	
V=100 ml	
Изготовил – подпись	
Проверил – подпись	

Литература

1. Тихонов А.И., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. – Харків: РВП “Оригінал”, 1995 – С. 279- 296.
2. Кондратьева Т.С. “Технология лекарственных форм”, Т.1, – М.: “Медицина”, 1991.- С. 251-276.
3. Наказ МЗ України № 197 від 07.09.93 р. “Про затвердження інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем”.
4. Приказ МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».
5. Государственная фармакопея СССР – 11- М.: “Медицина”, 1990, вып.2 – С.147 – 148.
6. Державна Фармакопея України 1-е вид.-Харків:РІРЕГ, 2001. -556 с.

Тема 2. Приготовление водных извлечений из сырья, содержащего алкалоиды, сердечные гликозиды, слизи.

Приготовление настоев из лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды.

К растительному сырью, содержащему сердечные гликозиды, относятся листья наперстянки, трава горицвета, желтушника, клубни морского лука и др.

Особенности технологии этой группы:

- рН водной среды должно быть нейтральным, так как в кислой и щелочных средах сердечные гликозиды распадаются до генинов, которые менее терапевтически эффективны;
- соблюдение определенной степени измельчения лекарственного растительного сырья;
- строгое соблюдение температурного и временного режимов настаивания на кипящей бане – не больше 15 мин. и продолжительность охлаждения – не менее 45 мин.

Это объясняется тем, что сердечные гликозиды – довольно термолабильные вещества и отклонение от обозначенного температурного режима может привести к распаду гликозидов до генинов, которые имеют меньшую биологическую активность. Укорачивание срока охлаждения изготовленных настоев затрудняет переход в вытяжку наперстянки нерастворимого в воде дигитоксина (солюбилизированного сапонинами), а в вытяжку горицвета – адонивернозида, более трудно растворимого, чем другие гликозиды горицвета. Настои наперстянки и горицвета должны приготавливаться из сырья, по биологической активности отвечающего требованиям НТД. В случае более высокой биологической активности необходимо произвести перерасчет и сырья взять соответственно меньше.

Приготовление водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды. При приготовлении настоев и отваров из сырья, содержащего алкалоиды (трава термопсиса, листья беладонны, трава плауна (баранца), корень ипекакуаны, спорынья, кора хины и др.) их экстрагируют водой, подкисленной хлористоводородной кислотой. Обычно алкалоиды содержатся в растениях в виде оснований, танатов или солей органических кислот, мало растворимых в воде. Обработка сырья кислотой необходима для перевода алкалоидов в легко растворимые соли, которые обеспечивают максимальный переход их в вытяжку.

По указанию ГФ XI кислоты по массе берут столько, сколько содержится алкалоидов во взятом количестве растительного сырья в пересчете на хлористый водород. Для спорыньи кислоту хлористоводородную добавляют в 4-кратном количестве от содержания в ней алкалоидов. Что касается количества алкалоидов в лекарственном растительном сырье, то эти ведомости указаны в частных статьях на стандартное растительное сырье.

Слизи (mucilagines) – безазотистые вещества, близкие к полисахаридам. Настои из данного лекарственного растительного сырья применяют как смягчительные и обволакивающие лекарственные средства для наружного и внутреннего применения, например в микстурах от кашля при заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. Наиболее часто используют слизь корня алтея, реже семян льна и клубней салепы.

Слизь из семян льна (*Mucilago seminis Lini*) готовят в соотношении 1:30. Семена льна помещают в подставку, быстро обмывают холодной водой от пыли, затем добавляют горячую воду (около 95°C) и взбалтывают в течение 15 мин. Слизь процеживают через холст во флакон для отпуска. Семена льна не измельчают, так как слизь находится в эпидермисе семенной оболочки и быстро извлекается. Измельченные семена использовать нельзя, поскольку в извлечения будут переходить жирное масло, белковые и красящие вещества.

Слизь клубней салепы (*Mucilago Salep*) готовят в соотношении 1:100 (клубни салепы содержат 50% слизи). 1,0 г среднетонкого порошка клубней салепы смачивают в сухой подставке 1 мл этанола с целью вытеснения воздуха из массы порошка и лучшей его смачиваемости. Добавляют 10 мл холодной воды и немедленно прибавляют 88 мл кипящей воды. Взбалтывают до охлаждения, слизь процеживают через марлю во флакон. Слизь клубней салепы готовят только *ex tempore*, поскольку она быстро подвергается микробной порче и синерезису.

Особенности технологии водных вытяжек из корня алтея.

Корень алтея (*Radix Althaeae*) содержит до 35 % слизи и 38 % крахмала. Основным действующим веществом является слизь, которая обладает отхаркивающим и противовоспалительным действием. Необходимо получить извлечение с максимальным содержанием слизи и минимальным количеством крахмала, который в данном случае является балластным веществом. Учитывая, что слизь корня алтея представляет собой неограниченно набухающие и хорошо растворимы в холодной воде ВМС, а крахмал – ограниченно набухающее ВМС и растворяется только в горячей воде, настой готовят особым способом – настаиванием при комнатной температуре. С целью предотвращения механического перехода зерен крахмала, сырье после настаивания не отжимают. Поэтому при добавлении воды до заданного объема происходит значительное разбавление настоя. Отсюда возникла необходимость использования не коэффициента водопоглощения.

При отсутствии указания в рецепте количества корня алтея, на основании приказа № 197 от 7.9.93г. готовят 5% настой, т.е. берут 5 частей корня алтея и 100 частей воды очищенной. Изрезанный корень заливают холодной водой, настаивают при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего жидкость сливают, не выжимая остатка, и процеживают. Экспериментально установлено, что при настаивании 5,0 г корня алтея со 100 мл воды получается всего 77 мл извлечения без отжатия корня. Отсюда следует, что 5,0 г корня алтея удерживает 23 мл воды, а 1,0 г корня – 4,6 мл ($X = 1 \cdot 23 / 5 = 4,6$ мл). В данном случае необходимо использовать расходный коэффициент – это отношение выпущенного объема извлечения к объему

полученного извлечения, что для 5% настоя корня алтея составляет $100/77 = 1,3$.

Расходный коэффициент (K_p) можно рассчитать и на основании коэффициента водопоглощения, полученного экспериментально:

$$K_p = \frac{100}{100 - (5 \times 4,6)} = \frac{100}{77} = 1,3$$

Расходный коэффициент показывает, во сколько раз следует увеличить количество корня и воды, чтобы получить требуемое количество извлечения.

Таким образом, для получения 5% настоя корня алтея сырья необходимо взять 6,5 ($5,0 \times 1,3$) и воды 130 мл ($100 \times 1,3$). Для получения настоя из корня алтея в различных соотношениях применяют различные расходные коэффициенты: 1,05 при соотношении 1:100; 1,10 при соотношении 2:100; 1,15 при соотношении 3:100; 1,20 при соотношении 4:100; 1,30 при соотношении 5:100 приказ № 197 от 7.9.93г.

Технология сложных лекарственных форм, содержащих водные извлечения. Настои и отвары часто назначают в составе сложных лекарственных препаратов вместе с другими лекарственными веществами. Последние должны вводиться в готовые процеженные и охлажденные извлечения. При введении в настои и отвары растворимых веществ полученные растворы должны быть еще раз процежены. При изготовлении настоев и отваров из лекарственного растительного сырья использование бюреточной системы становится невозможным, так как в этом случае извлечение нужно было бы готовить на уменьшенном количестве воды, что является недопустимым. Использование концентрированных растворов при изготовлении микстур, в состав которых входят водные извлечения возможно только при использовании соответствующих экстрактов - концентратов. При этом экстракт - концентрат сухой сначала следует растворить в воде и лишь после этого смешивать с концентрированными растворами солей. В случае непосредственного смешивания концентрированных растворов солей с экстрактами - концентратами возможно выпадение осадков и образование мути.

Изготовление многокомпонентных водных извлечений из сырья, содержащего одну и ту же группу биологически активных веществ, независимо от гистологической структуры готовят одновременно в соответствии с приказом № 197 от 7.9.93г.

Если прописано извлечение из лекарственного растительного сырья, требующего различного режима настаивания, извлечения готовят отдельно с максимальным количеством воды, не меньше 10-кратного количества по отношению к сырью с учетом коэффициента водопоглощения.

Затруднительные случаи, встречающиеся при изготовлении настоев и отваров

Несовместимость лекарственных средств – ослабление, потеря лечебного эффекта лекарственных средств или усиление их побочного или токсического действия.

Фармацевтической несовместимостью называется такое сочетание ингредиентов, при котором в результате взаимодействия лекарственных веществ между собой или со вспомогательными веществами существенно изменяются их физико-химические свойства. Эти изменения, не предусмотренные врачом, могут происходить в результате изготовления и хранения лекарственных препаратов.

Фармацевтическую несовместимость по характеру процессов, ее вызывающих, делят на две группы: физическая и физико-химическая несовместимость; химическая несовместимость. Это разделение условно, в одном препарате могут совмещаться различные виды несовместимости.

В фармацевтической несовместимости иногда выделяют нерациональные и несовместимые сочетания. К нерациональным относятся сочетания, при которых происходит ослабление или потеря лечебных свойств, а к несовместимым – усиление побочного или токсического действия.

При изготовлении отдельных рецептов часто возникают затруднения, для преодоления которых провизору приходится применять особые технологические приемы.

Основные способы преодоления несовместимостей в жидких лекарственных формах

1. Использование технологических приемов без изменения состава прописи. Этот способ предусматривает раздельное растворение веществ, изменение последовательности растворения, раздельное смешивание компонентов.
2. Введение в пропись лекарственной формы вспомогательных веществ или изменение прописи. Большую часть случаев несовместимости предотвращают путем применения различных вспомогательных веществ в качестве растворителей, эмульгаторов, стабилизаторов в суспензиях, антиоксидантов, веществ регулирующих значение рН и т.д. Изменение состава вспомогательных веществ должны быть согласованы с врачом.
3. Замена некоторых лекарственных веществ может быть произведена также по согласованию с врачом. На практике осуществляются замены калия бромида – натрия бромидом, кодеина – кодеина фосфатом (1,0 – 1,33 г), кодеина фосфата – кодеином (1,0 – 0,75 г), кофеина – бензоата натрия – кофеином (1,0 – 0,4 г), натрия тетрабората – кислотой борной (1,0 – 0,65 г), фенола жидкого – фенолом кристаллическим и т.д.
4. Замена лекарственной формы. Этот способ при условии терапевтической эквивалентности заменяемых форм весьма эффективен. Имеются примеры замены микстур – порошками, каплей – микстурами, раствора – таблетками и т.д. Замена лекарственной формы должна быть согласована с врачом.
5. Выведение одного ингредиента из состава лекарственной формы, который отпускают отдельно. Способ применяется довольно часто для преодоления

несовместимости в жидких препаратах. При реализации этого способа возникают некоторые трудности, так как ядовитые, наркотические и сильнодействующие средства запрещаются отпускать вне состава изготовленного препарата. О выведении одного из компонентов препарата врач должен быть поставлен в известность.

Например:

1. Возьми: Кодеина фосфата 0,15
Настоя травы горичвета весеннего из 6,0 – 180 мл
Натрия бромида 6,0
Смешай. Дай.
Обозначь: По одной столовой ложке 3 раза в день.

Настой горичвета готовят с точным соблюдением всех указанных правил для настоев, содержащих сердечные гликозиды. Во избежание выпадения в осадок трудно растворимого кодеина бромида необходимо в начале в готовом настое растворить кодеина фосфат, а затем уже ввести натрия бромид или эти вещества растворить порознь, в отдельных частях настоя, потом последние слить.

2. Возьми: Отвара листьев толокнянки из 5,0 – 200мл
Гексаметилентетрамина 1,5
Смешай. Дай.
Обозначь: По одной столовой ложке 3 раза в день.

Находящиеся в листьях толокнянки дубильные вещества с гексаметилентетрамином образуют трудно растворимые в воде танаты. С целью получения тонкой, удобно дозируемой суспензии гексаметилентетрамин растворяют в той небольшой части воды, которая потребуется для доведения отвара до нужного объема. Полученный раствор процеживают через комочек ваты в склянку с готовым отваром и встряхивают.

Цель обучения

Студент должен:

- закрепить теоретические знания по приготовлению водных извлечений;
- уметь обосновать оптимальную технологию водных извлечений в зависимости от лекарственного растительного сырья;
- научиться готовить водные извлечения из лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды, сердечные гликозиды, слизи;
- уметь рассчитать количество лекарственного растительного сырья и экстрагента с учетом коэффициента водопоглощения или расходного коэффициента;
- научиться готовить водные извлечения с использованием сухих и жидких экстрактов-концентратов и концентрированных растворов;
- уметь пользоваться аппаратурой: инфундирными аппаратами, пресс – цедилкой;

- уметь вводить лекарственные вещества с различными физико – химическими свойствами в водные извлечения;
- упаковывать и оформлять лекарственные формы, в состав которых входят водные извлечения, к отпуску в соответствии с приказом МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки»..
- оценивать качество лекарственных форм, в состав которых входят водные извлечения на стадии приготовления и отпуска, руководствуясь требованиями ДФУ I, приложением 5 к приказа МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».

Учебные вопросы

1. Приготовление водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды.
2. Приготовление настоев из лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды. Значение стандартизации лекарственного сырья.
3. Приготовление водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего слизистые вещества.
4. Особенность технологии водной вытяжки из корня алтея.
5. Приготовление водных извлечений с использованием сухих экстрактов-концентратов и концентрированных растворов.
6. Приготовление водных извлечений на "cito!".
7. Технология сложных лекарственных препаратов, содержащих водные извлечения.
8. Затруднительные случаи, встречающиеся при изготовлении водных вытяжек.

Практическая работа

Студенты готовят и оформляют к отпуску 2 лекарственные формы по нижеперечисленным прописям:

1. Возьми: Настоя травы термопсиса 180мл
Натрия гидрокарбоната
Натрия бензоата поровну по 0,5
Капли нашатырно анисовые 1мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.
2. Возьми: Кодеина 0,12
Настоя травы горичвета из 6,0 – 200 мл
Калия бромида 6,0
Смешай. Дай. Обозначь. По одной столовой ложке 3 раза в день.
3. Возьми: Настоев листьев наперстянки 100 мл

Темисала 1,5

Смешай. Дай. Обозначь. По одной столовой ложке 3 раза в день.

4. Возьми: Настоя корня алтея 50 мл
Натрия бензоата 1,0
Сиропа сахарного 8 мл
Эликсира грудного 3 мл
Смешай. Дай. Обозначь. По одной столовой ложке 3 раза в день.
5. Возьми: Слизи семян льна 120мл
Фенилсалицилата 0,6
Смешай. Дай. Обозначь. По одной десертной ложке 3 раза в день.
6. Возьми: Слизи семян льна 120мл
Дай. Обозначь. По одной столовой ложке 3 раза в день.

Эталон приготовления лекарственной формы

1. Rp: Infusi herbae Thermopsidis 180 ml
Natrii hydrocarbonatis
Natrii benzoatis ana 0,5
Liquoris Ammonii anisati 1 ml
Misce. Da.
Signa. По одной столовой ложке 3 раза в день.

Характеристика лекарственной формы. Сложная лекарственная форма – водное извлечение для внутреннего применения, в состав которой входит растительное сырье, содержащее алкалоиды, нашатырно – анисовые капли и растворимые в воде соли.

Технология и ее обоснование. Данную лекарственную форму можно готовить двумя способами.

I способ. С использованием сухих лекарственных веществ.

В инфундирку, прогретую на протяжении 15 минут, помещают 0,45 г измельченной до 5 мм травы термопсиса (из расчета 1:400 и содержанием алкалоидов 1%) заливают 180 мл очищенной воды комнатной температуры (коэффициент водопоглощения ввиду малого количества сырья можно не учитывать), прибавляют 0,45 мл (9 капель) 1% раствора лимонной кислоты или 11 капель 10% раствора хлористоводородной кислоты.

Закрывают крышкой и ставят на кипящую водяную баню на 15 минут, затем снимают с бани и оставляют при комнатной температуре на 45 минут. Настой процеживают через двойной слой марли в подставку. Затем в подставке растворяют 0,5 г натрия бензоата и 0,5 г натрия гидрокарбоната. Раствор процеживают в мерный цилиндр, доводят водой до 180 мл и переливают в отпускной флакон. Небольшое количество процеженной

микстуры отливают в небольшую подставку и добавляют 1 мл нашатырно-анисовых капель, хорошо перемешивают и выливают в склянку для отпуска. Оформляют этикеткой "Внутреннее", предупредительными этикетками "Хранить в прохладном месте", "Перед употреблением взбалтывать". Выписывают паспорт.

Паспорт

Дата

№ рецепта

Взято: *Herbae Thermopsidis* 0,45
Aquae purificatae 180 ml
Solutionis Acidi hydrochlorici 10% gtt XI
Natrii hydrocarbonatis 0,5
Natrii benzoatis 0,5
Liquoris Ammonii anisati 1 ml
V=181ml

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

II способ. С использованием сухого экстракта-концентрата термопсиса. В подставку наливают 165 мл ($181 - (10 + 5 + 1) = 165$ мл) воды очищенной, растворяют 0,45г сухого экстракта-концентрата травы термопсиса (1:1), процеживают в отпускную склянку, туда же отмеривают из бюреточной системы 10 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната и 5 мл 10% раствора натрия бензоата. 1 мл нашатырно-анисовых капель вводят аналогично первому способу. Лекарственную форму оформляют к отпуску. Этикетки (см. первый способ). Выписывают паспорт.

Паспорт

Дата

№ рецепта

Взято: *Aquae purificatae* 165 ml
Extracti Thermopsidis sicci (1:1) – 0,45
Sol. Natrii hydrocarbonatis (1:20) – 10 ml
Sol. Natrii benzoatis (1:10) – 5 ml
Liquoris Ammonii anisati 1ml
=181ml

Изготовил – подпись

Проверил – подпись.

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах отражены вопросы технологии водных извлечений из лекарственного растительного сырья.

“Cito!”

1. Возьми: Настоя спорыньи 180 мл

Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Ситуация: Студент отвесил 6,0 цельных рожков спорыньи (водное извлечение спорыньи готовят в соотношении 1:30), залил 194 мл воды

очищенной с учетом водопоглощения и добавил 7 капель 10% раствора хлористоводородной кислоты разведенной. Процедил в склянку для отпуска. Оформил этикетками "Внутреннее", "Перед употреблением взбалтывать".

Дайте критическую оценку технологии приготовления.

2. Возьми: Слизь клубней сапеа 80мл
Фенилсалицилата 2,0
Сиропа сахарного 5мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Ситуация. Студент отвесил 0,8 г среднетонкого порошка корня ятрышника, залил кипятком 79,2 мл и взбалтывал на протяжении 15 минут. Смесь процедил через марлю в склянку для отпуска, добавил фенилсалицилат и сахарный сироп. Укупорил, оформил к отпуску. Ваше мнение о качестве приготовленной слизи? Теоретически обосновать технологию.

3. Возьми: Кодеина фосфата 0,2
Настоя травы термопсиса из 0,5 – 200 мл
Настоя корней алтея из 5,0 – 200 мл
Аммония хлорида 4,0
Нашатырно – анисовых капель 3 мл
Сахарного сиропа 5 мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По одной столовой ложке 3 раза в день.

Ситуация. При изготовлении данного комбинированного водного извлечения было произведено настаивание на водяной бане настоя травы термопсиса, из расчета 0,5 г измельченной до 3 мм травы, 10 капель 1% раствора лимонной кислоты и 200 мл воды очищенной в течение 15 минут, с последующими охлаждением 45 минут.

Для извлечения слизи из корня алтея настаивание производили при комнатной температуре из мелкоизмельченного сырья при перемешивании. Затем обе порции настоя слили вместе в мерный цилиндр, тщательно отжав сырье в пресс – цедилке. Объем довели до 400 мл, растворили 0,2 г кодеина фосфата, 4,0 г аммония хлорида, процедили в склянку для отпуска. Оформили с этикетками "Внутреннее", "Хранить в прохладном месте". Теоретически обоснуйте технологию прописи. Ваше мнение о качестве данной лекарственной формы? Правильно ли были введены остальные ингредиенты? Соответствует ли оформление лекарственной формы существующим нормативным документам?

4. Возьми: Настоя травы горичвета 1000 мл
Антипирина 10,0
Натрия бромида 20,0
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Ситуация. Студент приготовил настой травы горичвета по всем требованиям технологии, при расчётах исходил из того, что настой горичвета готовится в соотношении 1:30. Трава горичвета поступила со склада с содержанием сердечных гликозидов 80 ЛЕД. Оцените правильность действия студента в данной ситуации.

5. Возьми: Настоя листьев наперстянки из 1,0 – 100 мл
Натрия бромида 4,0
Настойки валерианы
Настойки пустырника поровну по 5 мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.
(Принимать 2 дня).

Ситуация. Студент отвесил 1,0 г листьев стандартного сырья наперстянки, залил 100 мл воды очищенной, настаивал в течение 15 минут на кипящей водяной бане, охлаждал 45 минут. Процедил настой в мерный цилиндр, растворил 4,0 г натрия бромида. Объём соответствовал 100 мл, процедил ещё раз в склянку для отпуска, добавил по 5 мл настоек валерианы и пустырника. Оформил к отпуску в соответствии с требованием. При проверке качества лекарственной формы и после проверки письменного контроля аналитик изъясил настой и не допустил к отпуску больному. Какую ошибку допустил студент?

Эталон решения ситуационной задачи

Cito!

1. Rp.: Infusi Secalis cornuti 180 ml

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

Критическая оценка ситуации. Студент допустил в технологии следующие ошибки. Сырьё спорыньи необходимо перед приготовлением измельчать для достижения более полного извлечения алкалоидов. Предварительно сырьё не измельчается, избегая прогоркания жирного масла, которое находится в сырьё в большом количестве. Другой ошибкой является то, что студент ввёл равное количество 10 % раствора хлористоводородной кислоты разведенной по отношению к алкалоидам в пересчёте на хлористый водород, а не 4-кратное количество, как это требует ГФ X издания.

Технология и её обоснование. Отвешивают 6,0 г спорыньи (готовится в соотношении 1:30), измельчают до 0,5 мм. В соответствии с требованием ГФ X для полноты извлечения алкалоидов необходимо добавить 4-кратное количество хлористоводородной кислоты разведенной. Исходя из содержания алкалоидов в сырьё 0,05 %, производят расчёт:

(10 % раствора хлористоводородной кислоты разведенной или 30 капель)

$$\frac{0,05 - 100,0}{x - 6,0}$$

$$x = \frac{0,05 \cdot 6}{100} = 0,003z$$

$$0,003 \times 4 = 0,012$$

$$\frac{0,83 - 100}{0,012 - x}$$

$$x = \frac{0,012 \cdot 100}{0,83} = 1,5 \text{мл}$$

В инфундиру, прогретую в течение 15 минут, помещают 6,0 г спорыньи, вносят 30 капель 10 % раствора хлористоводородной кислоты разведенной и заливают 194 мл воды очищенной с учётом коэффициента водопоглощения, который равен 2,3 (6,0 x 2,3 = 13,8 ≈ 14 мл), нагревают на водяной бане в течение 25 минут и искусственно охлаждают. Процеживают через двойной слой марли в мерный цилиндр, в случае необходимости доводят водой до требуемого объёма. Переносят в отпускную склянку. Оформляют этикетками "Внутреннее", "Хранить в защищенном от света, прохладном месте". Выписывают паспорт.

Паспорт

Дата

№ рецепта

Взято: Secalis cornuti 6,0

Sol. Acidi hydrochlorici diluti (1:10) gtts. XXX

Aquae purificatae 194 ml

V = 180 ml

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

Литература

1. Тихонов А.И., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. – Харків: РВП "Оригінал", 1995 – С. 279- 296.
2. Кондратьева Т.С. "Технология лекарственных форм", Т.1, – М.: "Медицина", 1991.- С. 251-276.
3. Наказ МЗ України № 197 від 07.09.93 р. "Про затвердження інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем".
4. Приказ МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».
5. Государственная фармакопея СССР – 11- М.: "Медицина", 1990, вып.2 – с.147 – 148.
6. Государственная фармакопея СССР – 10 – М.: "Медицина", 1968. – С. 370 – 372.
7. Державна Фармакопея України 1-е вид.-Харків:РІРЕГ, 2001.-556 с. изд.

Тема 3. Мягкие лекарственные средства для местного применения. Линименты

Мягкие лекарственные средства для местного применения в соответствии с требованиями ДФУ I изд. с. 507-511 классифицируются как:

- мази
- кремы
- пасты
- линименты
- гели

Предназначаются для нанесения на кожу, раны и определенные слизистые оболочки с целью местного терапевтического, смягчающего, защитного действия для проникновения лекарственных веществ сквозь кожу или слизистые оболочки. Они характеризуются специфическими реологическими свойствами при температуре хранения: неньютоновским типом текучести, определенной структурной вязкостью, псевдопластичными или пластичными и тиксотропными свойствам. По внешнему виду они должны быть однородными, кроме случаев, когда неоднородность является характерной особенностью препарата.

Мягкие лекарственные средства содержат действующие и вспомогательные вещества. Вспомогательные вещества образуют простую или сложную основу, которую можно приготавливать отдельно или получить в процессе приготовления мягкого лекарственного средства. Действующие вещества должны быть равномерно распределены в основе.

Лекарственные вещества в основе могут представлять собой одно-, дву-, или многофазные системы и включать природные или синтетические вещества.

Линименты (Linimenta) – мягкие лекарственные средства для местного применения, представляющие собой густые жидкости или студневидные массы, плавящиеся при температуре тела и предназначенные для втирания в кожу. С физико-химической точки зрения линименты представляют собой дисперсные системы, состоящие из дисперсионной среды (жирные масла, жироподобные вещества, мыла и др. жидкости) и дисперсной фазы (различные лекарственные вещества).

Классификация линиментов

По характеру дисперсионной среды (или вида основы); по медицинскому назначению; по типу дисперсной системы.

По характеру дисперсионной среды. По этому признаку, который придает линименту определенную консистенцию, можно разделить линименты на 4 группы: жирные, спиртовые, мыльно-спиртовые, вазолинименты.

Жирные линименты (Linimenta piquia seu Olimenta). Эта группа линиментов характеризуется наличием в их составе жирных масел: чаще подсолнечное, касторовое, льняное масло, реже свиной жир или

жироподобные вещества (ланолин и др.). Могут использоваться масло белены, камфорное масло, которые выполняют двоякую роль – как дисперсионная среда и как лекарственное средство. В жирные линименты могут входить разнообразные лекарственные вещества: жидкие (хлороформ, скипидар, метилсалицилат, эфир и др.), твёрдые (ментол, тимол, ксероформ, новокаин, дерматол), галеновые препараты (настойка стручкового перца и др.).

Спиртовые линименты (*Linimenta spirituosa*). В качестве спиртовых линиментов используются лекарственные спирты и их смеси, а также приготовленные по мере необходимости спиртовые растворы лекарственных веществ. Зачастую в состав этой группы линиментов входит настойка стручкового перца.

Мыльно–спиртовые линименты (сапонименты), (*Saponimenta*). В эту группу линиментов входят спиртовые растворы мыла, играющие роль дисперсионной среды. При втирании в кожу мыльно–спиртовые линименты вызывают эмульгирование кожного жира, эпидермис разрыхляется, лекарственное вещество быстро и глубоко проникает в толщу кожи. В зависимости от характера мыла сапонименты бывают:

- жидкие (содержаще калийное мыло);
- плотные студневидные (содержащие натриевое мыло).

В сапонименты могут входить различные лекарственные вещества – деготь, натрия салицилат, ихтиол, йод, фенол, пирогаллол и др.

Вазолименты (*Vasolimenta*). Это разновидность линиментов изготавливаемых на основе вазелинового масла. В силу того, что вазелиновое масло не прогоркает, такие линименты могут храниться длительное время. Вазолименты легко смешиваются с жирными маслами, эфиром, хлороформом. При смешивании с водой образуются эмульсии. Сложные вазолименты получают путем растворения лекарственных веществ в простом вазолименте состава: олеиновой кислоты 30,0 г; 10% спиртового раствора аммиака 10мл; вазелинового масла 60,0 г.

По медицинскому назначению. По этому признаку линименты классифицируются на: анальгезирующие, раздражающие, противовоспалительные, вяжущие, подсушивающие, дезинфицирующие;

По физико-химическим свойствам. С технологической точки зрения эта классификация имеет наиболее существенное значение. По этому признаку линименты разделяются на гомогенные и гетерогенные.

К гомогенным линиментам относятся: линименты–растворы и экстракционные линименты.

К гетерогенным линиментам относятся: линименты–суспензии, линименты–эмульсии и комбинированные (смешанные) линименты.

Линименты–растворы. Представляют собой смеси взаиморастворимых (взаимосмешивающихся) веществ. Это прозрачные смеси жирных масел с эфирными маслами, хлороформом, эфиром, скипидаром, метилсалицилатом и различными твердыми (камфора, ментол, анестезин и др.) веществами, растворимыми в прописанных жидкостях или их смесях. К этой группе относятся также и студневидные линименты

(растворы мыла в спирте с лекарственными веществами). Обычно это студневидные массы, при температуре тела превращающиеся в истинные или коллоидные растворы. Готовят линименты–растворы по общим правилам приготовления растворов (сначала вводят жидкости, прописанные в меньших количествах, а затем – в больших) непосредственно в сухой тарированной склянке для отпуска с учетом вязкости, плотности, летучести или пахучести жидкости. Если входят твердые лекарственные вещества, то их растворяют в том растворителе, в котором они лучше всего растворяются. Летучие и пахучие вещества добавляют в последнюю очередь.

К линиментам–растворам относятся: перцово–камфорный, перцово–аммиачный, капсин, хлороформный сложный, метилсалицилата сложный, капситрин и др.

Экстракционные линименты с физико-химической точки зрения представляют собой дисперсные системы, состоящие из одной фазы. Чаще всего это жирные масла, содержащие различные биологически–активные вещества, экстрагированные из лекарственного растительного материала. Готовят экстракционные линименты в основном в заводских условиях.

Линименты–суспензии – это тонкие взвеси нерастворимых порошкообразных веществ (цинка оксид, крахмал, сульфаниламидные препараты, дерматол, ксероформ, йодоформ и др.). В качестве дисперсионной среды в таких линиментах может быть глицерин, жирные масла, вода, спирт или смеси различных жидкостей.

Линименты–эмульсии – это гетерогенные системы, которые могут быть эмульсией типа м/в или в/м. В их состав входят жирные масла, растворы щелочей, мыла, эмульгаторы. Эмульгаторы могут вводиться в пропись или образовываться из прописанных в рецепте компонентов в результате химических реакций.

К линиментам–эмульсиям относятся: аммиачный или летучий линимент, линимент альбицтола, алоэ, линимент "Нафталгин".

Комбинированные линименты представляют собой комбинации суспензионных, эмульсионных линиментов и линиментов–растворов. Готовят их по правилам приготовления отдельных дисперсных систем. Порошкообразные лекарственные вещества вводят в состав эмульсий по общим правилам: растворимые в масле – в масляную фазу; растворимые в воде – в водную до получения эмульсии, не растворимые ни в воде, ни в масле вводят по типу суспензий в готовую эмульсию. К линиментам комбинированного типа относятся: линимент стрептоцида, синтомицина и др.

Отпуск и хранение линиментов. Все линименты готовятся на непродолжительный срок. Жидкие и легко подвижные линименты отпускаются в склянках из оранжевого стекла с этикеткой "Наружное". Густые линименты отпускаются в тубах или банках с широким горлом. При отпуске гетерогенных линиментов наклеивают этикетку "Перед употреблением взбалтывать". Хранят линименты в прохладном (температура 12–15°С) и защищенном от света месте.

Мази (Unguenta) – недозированная лекарственная форма для наружного применения, имеющая мягкую консистенцию и способная образовывать на поверхности кожи или слизистой оболочки ровную, сплошную, не сползающую пленку.

По своему агрегатному состоянию мази занимают промежуточное положение между жидкостями и твердыми телами и могут быть отнесены к дисперсным системам с пластично- или упруго- вязкой дисперсионной средой. От типичных жидкостей они отличаются отсутствием заметной текучести, что связано с наличием тонких внутренних мицеллярных или тонкокристаллических структур, которые образуют относительно прочный внутренний каркас, а от твердых тел – легкой деформируемостью.

Мази необходимо рассматривать как сложный комплекс лекарственных веществ с их носителем – мазевой основой. Мазевая основа придает мази определенную консистенцию, объем и требуемые физические свойства (вязкость, плавкость и др.). При отсутствии состава мазевой основы ДФУ I предписывает подбирать основу в зависимости от физико-химических свойств входящих ингредиентов.

Если врачом не указана концентрация лекарственных веществ, следует готовить 10% мазь, кроме мазей, содержащих препараты списка "А" и "Б". Мази наносят на кожу, раны и слизистые оболочки путем намазывания, втирания или в виде повязок. Иногда в полость тела вводят марлевые тампоны, пропитанные мазью.

Классификация мазей. Мази могут классифицироваться по: медицинскому назначению, месту применения, консистенции, составу ингредиентов, характеру распределения лекарственных веществ в мазевой основе.

В зависимости от медицинского назначения мази принято подразделять на мази поверхностного и глубокого действия.

Мази поверхностного действия. Это не всасывающиеся кожей мази, действие которых ограничивается преимущественно слоем эпидермиса или поверхностью слизистой оболочки. Предназначаются они в основном для сохранения правильной физиологической функции самого верхнего слоя кожи и слизистой оболочки, а также для лечения заболеваний и повреждения кожи.

К мазям поверхностного действия относятся следующие мази: покровные, защитные и косметические.

Покровные мази. Покровные мази могут назначаться:

- для смягчения и смазывания жиром сухого эпидермиса;
- для подсушивания кожи;
- для дезинфекции и лечения ран, ожогов и других повреждений кожи;
- для питания кожи лекарственными веществами;
- для удаления волос.

В качестве покровных мазей иногда применяют мазевую основу без лекарственного вещества.

Защитные мази. Защитные мази применяют в основном с профилактической целью, а именно:

- для защиты кожи от загрязнения пылью;
- для изолирования кожи от воздействия воздуха, ядовитых веществ, растворов кислот, щелочей, воды и т.п.;
- для защиты от инфицирования микроорганизмами.

Косметические мази (кремы). Применяют такие мази с целью:

- очищение, смягчение и охлаждение кожи;
- устранение косметических недостатков кожи;
- как антисептическое средство.

Мази глубокого действия. Это всасывающиеся кожей мази. Среди них различают: мази проникающего и мази резорбтивного действия.

Мази проникающего действия. К этой группе относятся мази, проникающие до относительно глубоких слоев кожи. Глубина и степень проникновения в кожу зависят от:

- вида мазовой основы;
- свойств входящих в состав мази лекарственных веществ;
- наличие эмульгатора;
- способа нанесения мази и других условий.

Необходимо отметить, что из мазевых основ проникают в кожу только те лекарственные вещества, которые растворимы в липоидах и близки по своему составу к жиру кожи человека (растительные и животные жиры). Жиры и углеводороды сами по себе не проникают в кожу.

Лекарственные вещества, содержащиеся в мазях, проникают в кожу в разной степени. Летучие вещества (йод, ртуть, эфирные масла), а также вещества, растворимые в липоидах (основания алкалоидов и др. вещества), обычно глубоко проникают в кожу. Не растворимые в липоидах лекарственные вещества проникают в кожу значительно хуже. Лекарственные вещества, содержащиеся в мазях в растворённом состоянии, действуют более интенсивно, чем содержащиеся в виде суспензий.

Мази резорбтивного действия. Мази такого действия отличаются тем, что содержащиеся в них лекарственные вещества всасываются в глубокие слои кожи, подкожной клетчатки, а также в кровяное и лимфатическое русло с места нанесения мази. Применяют их преимущественно в тех случаях, когда необходимо усилить или дополнить действие лекарства, принятого внутрь, или если другой способ введения неудобен или невозможен. К мазям резорбтивного действия относятся мази, содержащие витамины, некоторые гормоны, алкалоиды, йод, ртуть, серу и другие вещества.

По месту применения. В зависимости от места применения мази подразделяются на:

- собственно мази или дерматологические мази;
- мази для носа (Unguenta nosales);
- глазные мази (Unguenta ophtalmica);
- вагинальные мази (Unguenta vaginalia);
- уретральные мази (Unguenta uretralia);
- ректальные мази (Unguenta rectalia).

По консистенции. Консистенция мазей зависит от:

- характера мазовой основы;

- количества твёрдых и жидких лекарственных веществ, вводимых в мазевую основу;
- физико–химических свойств мази.

По консистенции мази подразделяются на кремы, собственно мази и пасты. Кремы по своей консистенции наиболее мягкие по сравнению с другими видами мазей. Пасты – наиболее плотные, так как содержат 25% и более твёрдых веществ. От консистенции мази зависит способ нанесения её на кожу. Кремы обычно втирают в кожу, собственно мази – намазывают на кожу, пасты – накладывают, для чего их предварительно намазывают на ткань.

По составу входящих ингредиентов. По этому признаку мази подразделяются на простые и сложные.

Простые мази. Эти мази состоят из двух ингредиентов – действующего (лекарственное вещество) и формирующего (мазевая основа).

Сложные мази. Это мази, в состав которых входит более двух лекарственных ингредиентов.

По характеру разделения веществ в мазевой основе. По этому признаку все мази разделены на две группы: гомогенные и гетерогенные.

Гомогенные мази в зависимости от способа их получения делятся на:

- мази–растворы;
- мази–сплавы;
- экстракционные мази.

Мази–растворы. Эти мази содержат лекарственные вещества, растворённые в основе. Приготовление таких мазей начинают с плавления мазевой основы или ее компонентов, после чего в полученном расплаве растворяют лекарственные вещества. Если лекарственные вещества летучие (ментол, тимол, камфора, фенол кристаллический), то их растворение производят в полуостывшей основе (45 – 50°C). К мазям–растворам относят камфорную, карболовую, ментоловую и др.

Мази–сплавы. Получают такие мази путем сплавления на водяной бане её составных частей, которыми могут быть жиры, воски, спермацет, углеводороды, парафин и др. вещества. Сплавление проводят на водяной бане в фарфоровой или эмалированной чашке. Гомогенизацию мази проводят в нагретой ступке путем перемешивания расплава до полного охлаждения. Во избежание перегрева и возможной денатурации жидких, а также легкоплавких ингредиентов или потери летучих веществ в первую очередь плавят наиболее тугоплавкие вещества, а затем остальные в порядке убывания их температуры плавления. Жидкие ингредиенты прибавляют в последнюю очередь.

К мазям–сплавам относятся: восковая мазь, нафталанная, диахильная, спермацетовая и др. мази. Эти мази могут служить основой для мазей более сложного состава.

Экстракционные мази. Это мази, получаемые путем экстрагирования (извлечения) биологически–активных веществ из лекарственного растительного сырья или материалов животного происхождения

расплавленной мазевой основой или жирным маслом. Готовятся они в основном в промышленных условиях.

Гетерогенные мази. По этому признаку мази подразделяют на:

- суспензионные (тритурационные) мази
- эмульсионные мази
- комбинированные мази

Основы для мазей. В настоящее время установлено и доказано, что мазевая основа не является пассивным компонентом мази, который обеспечивает только лишь определенный вид и её консистенцию. Мазевые основы необходимо рассматривать как активный компонент мази, который обеспечивает терапевтический эффект, активно влияет на скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из мази. Мазевые основы должны удовлетворять ряду требований:

- быть биологически индифферентными (наиболее существенное свойство);
- обеспечивать необходимую консистенцию мази;
- быть химически индифферентными, то есть не реагировать с входящими в состав мази лекарственными веществами;
- хорошо смешиваться с входящими в мазь лекарственными веществами;
- легко высвобождать инкорпорированные (включенные в состав) вещества;
- хорошо поглощать воду;
- легко проникать в кожу или образовывать на ней лишь покров;
- не должны ограничивать и изменять нормальную функцию кожи (раздражать её, вызывать аллергию, изменять рН и т.д.);
- легко удаляться с места нанесения;
- не должны изменяться при хранении.

В фармацевтической практике идеальной мазевой основы практически не существует. Для получения основы необходимого качества наряду с индивидуальными мазовыми основами все чаще применяют сложные комбинированные основы, которые представляют собой смесь различных компонентов. При выборе или образовании сложной мазевой основы необходимо иметь четкое представление о свойствах отдельных компонентов, о возможности взаимодействия, о способности высвобождения лекарственных веществ и т.д. Мазевые основы целесообразно классифицировать на следующие группы:

- гидрофобные мазевые основы;
- адсорбционные мазевые основы;
- водосмывные мазевые основы;
- водорастворимые мазевые основы.

Гидрофобные мазевые основы. К этой группе основ относятся: липогели, углеводороды, полиэтиленовые гели, силиконы, смеси этих веществ. Они применяются, главным образом, для образования смягчающих и покровных мазей, а также мазей с пролонгированным действием. Их не следует применять для лечения ряда дерматологических заболеваний, потому что они препятствуют резорбции лекарственных веществ, а также выходу жидкости на поверхность и устранению тепла с площади воспаления. Гидрофобные основы плохо смываются с кожи.

Адсорбционные мазевые основы. Эти основы представляют собой безводные композиции, содержащие вазелин, вазелиновое масло, растительные масла, животные жиры, силиконы и другие гидрофобные компоненты в сочетании с безводным ланолином и другими поверхностно-активными веществами (ПАВ). Адсорбционные основы не содержат воды, но благодаря наличию ПАВ способны смешиваться с водными растворами лекарственных веществ, образуя эмульсии. К таким основам относятся также смеси ПАВ, которые способны адсорбировать растительные, минеральные масла, силиконовые жидкости. В связи с этим термин "адсорбционная" означает лишь свойство основы инкорпорировать воду, масло и другие жидкости.

Водосмывные мазевые основы. Эти основы можно разделить на две группы:

- эмульсионные мазевые основы типа м/в;
- эмульсионно-суспензионные мазевые основы, стабилизированные бентонитами.

Эмульсионные мазевые основы типа м/в. Основы этого типа обладают хорошей консистенцией, отличным эстетическим видом, не оставляют на коже жирных следов, так как дисперсионной средой является вода. Они хорошо смешиваются с водой и водными растворами препаратов. В то же время эти основы склонны к потере воды при хранении за счет испарения, что приводит к изменению их консистенции. В силу этого мази на эмульсионной основе типа м/в хранят в герметической упаковке или готовят *ex tempore*. Для эмульсионных основ очень широко используются анионоактивные эмульгаторы, представителями которых являются мыла.

Для приготовления эмульсионных основ типа м/в также широко используются неионогенные эмульгаторы – твин 20, 40, 80. Неионогенные эмульгаторы совместимы с большинством лекарственных веществ, а приготовленные мазевые основы стабильны в широком диапазоне рН и хорошо высвобождают лекарственные препараты.

Большинство эмульгаторов, которые используются для получения эмульсионной мазевой основы типа м/в не образуют защитную пленку определенной механической прочности, поэтому для образования такой пленки вводят эмульгаторы противоположного типа – в/м. Наиболее часто для этой цели используют в определенных соотношениях алифатические спирты – лауриновый, лецитиловый, стеариновый. Такие смеси называют комплексными эмульгаторами.

При получении эмульсионных мазевых основ типа м/в большое внимание уделяют ее стабильности, консистенции, прилеганию к поверхности кожи, резорбции лекарственных веществ и др. Эти свойства регулируются эмульгаторами, а также добавлением таких веществ как сорбитол, пропиленгликоль, глицерин.

Эмульсионно–суспензионные основы, стабилизированные бентонитами. Для приготовления таких мазевых основ с успехом могут быть использованы глинистые минералы. Наиболее широкое применение для этой цели находят бентониты. Такие минералы обладают рядом положительных

сторон. Они доступны, недороги, имеют высокую адсорбционную способность, в небольших концентрациях дают устойчивые суспензии. При высыхании дают прочную воздушно- и влагопроницаемую пленку, которая легко смывается.

Ценным свойством бентонитов является их высокая индифферентность как по отношению к организму, так и по отношению к большинству лекарственных веществ. Бентониты способны удерживать 5 – 6 частей воды, образовывать с ней пасты различной консистенции. Пасты, содержащие 10–15% бентонита, имеют консистенцию вазелина, но быстро высыхают. Для уменьшения высыхания в состав бентонитовых основ вводят глицерин. Мази, приготовленные на глиняных основах, хорошо пристают к коже, не пачкают одежду, хорошо адсорбируют водянистые и жировые выделения кожи. На их основе можно готовить мази-концентраты. Некоторые дезинфицирующие вещества, введенные в бентонитовые основы, действуют лучше, нежели в жировых основах.

Водорастворимые мазевые основы. К таким мазевым основам относятся гидрофильные основы, приготовленные с использованием различных водорастворимых высокомолекулярных соединений, которыми могут быть синтетические, полусинтетические и природные материалы. К таким основам относятся: полиэтиленовые основы, эфиры целлюлозы, гидрофильно–коллоидные основы, глицеринстеарат и другие.

Введение лекарственных веществ в мазевые основы. При введении лекарственных веществ в мазевые основы руководствуются следующими общими правилами:

- легко растворимые в мазевой основе, жирах и жирных маслах лекарственные вещества в зависимости от их количества растирают с небольшим количеством масла или растворяют при нагревании в части мазевой основы, а затем добавляют основу до требуемой массы;
- лекарственные препараты, легко растворимые в воде, смешивают с основой, предварительно растворив их в минимальном количестве воды;
- лекарственные вещества, нерастворимые или труднорастворимые в основе, предварительно превращают в мельчайший порошок и в зависимости от их количества растирают или с небольшим количеством подходящей к мазевой основе жидкости – вода, вазелиновое или жирное масло (если твердых веществ до 5%), или с частью расплавленной основы (если твердых веществ от 5 до 25%), а затем прибавляют остаток основы до требуемой массы;
- лекарственные вещества, прописанные в больших количествах (более 25%), растирают в мельчайший порошок и тщательно смешивают с предварительно расплавленной основой;
- резорцин, пирогаллол, цинка сульфат прибавляют к мазевой основе, кроме глазных, в виде мельчайших порошков после растирания их с небольшим количеством жирного или вазелинового масла, но без растворения их в воде, так как водные растворы этих веществ оказывают токсическое воздействие на организм;

- протаргол, колларгол, танин вводят только в виде водных растворов, иначе они не окажут терапевтического действия;
- сухие и густые экстракты предварительно растирают с равным количеством спирто–глицерино–водной смеси (1:3:6). Летучие вещества вводят в мазевые основы в последнюю очередь. Для лекарственных веществ, растворы которых являются электролитами, нельзя использовать бентонитовые основы.

Оформление и отпуск мазей. Мази отпускаются в банках из фарфора, пластмассы или в тубах. Все мази следует хранить в прохладном, защищенном от света месте. Мази, содержащие соли ртути, йод, кислоты, дубильные вещества не должны соприкасаться с металлическими предметами. Оформляется этикетка с надписью «Наружное». Снабжается дополнительная этикетка «Хранить в прохладном месте». Мази со светочувствительными веществами отпускаются в темных банках.

Цель обучения

Студент должен:

- закрепить теоретические знания по теме, акцентируя внимание на классификацию лекарственных форм как дисперсных систем, вспомогательных веществ (ПАВ, эмульгаторы, стабилизаторы);
- научиться определять совместимость всех компонентов в линиментах и гомогенных мазях на основе знания физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ;
- уметь определять тип дисперсной системы, образующейся при смешивании прописанных в рецепте лекарственных веществ;
- уметь выбирать оптимальный способ изготовления линиментов и гомогенных мазей, используя технологические приемы приготовления растворов, суспензий, эмульсий;
- научиться готовить линименты и гомогенные мази в условиях аптеки;
- уметь подобрать таро-упорочный материал и оформить к отпуску с учетом физико-химических свойств ингредиентов;
- уметь осуществлять контроль качества приготовленных линиментов и гомогенных мазей;

Учебные вопросы

1. Характеристика линиментов как лекарственной формы.
2. Классификация линиментов. Способы приготовления.
3. Введение лекарственных веществ в линименты. Прописи официальных линиментов.
4. Технология гомогенных и гетерогенных линиментов.
5. Характеристика мазей как лекарственной формы. Классификация гомогенных мазей.
6. Основы для мазей. Требования, предъявляемые к ним. Классификация и их характеристика.

7. Технология гомогенных мазей.
8. Официальные прописи гомогенных мазей.
9. Введение лекарственных веществ в гомогенные мази.
10. Оформление, отпуск и хранение линиментов и мазей.

Практическая работа

Студенты готовят по 2–3 лекарственных формы из приведенных ниже рецептов:

1. Возьми: Ксероформа
Дегтя березового поровну по 3,0
Масла касторового до 100,0
Смешай. Дай.
Обозначь. Для повязок на ногу (линимент Вишневого)
2. Возьми: Камфары 0,5
Масла беленного 10,0
Раствора аммиака 10мл
Дай. Обозначь. Растирание.
3. Возьми: Масла подсолнечного 37,0
Раствора аммиака 12,5 мл
Кислоты олеиновой 0,5
Смешай. Дай.
Обозначь, Втирать в суставы (линимент аммиачный).
4. Возьми: Анестезина 0,1
Воска 1,0
Масла подсолнечного 9,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Втирать в суставы.
5. Возьми: Камфары 1,0
Ланолина безводного 3,0
Вазелина 6,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Втирать в плечевые суставы.
6. Возьми: Ментола 0,05
Камфары 0,1
Ланолина безводного 2,5
Вазелина 10,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Для втирания.

Эталон приготовления лекарственной формы

4. Rp: Xeroformii

Picis liquidae Betulae ana 3,0

Olei Ricini ad 100,0

Misce fiat linimentum

Da. Signa. Для повязок на ногу (линимент Вишневого).

Характеристика лекарственной формы. Данная лекарственная форма для наружного применения представляет собой гетерогенную систему – линимент-суспензию.

Технология и её обоснование. Известно несколько способов приготовления линимента Вишневого, из которого оправданным является следующий: 3,0 г ксероформа тщательно растирают в ступке примерно с половинным количеством дегтя (деготь отвешивают в фарфоровую чашку), после чего добавляют остальное количество дёгтя и смешивают. Затем при перемешивании добавляют частями касторовое масло. Готовый линимент переносят в склянку для отпуска с помощью целлулоидной капсулатурки. Оформляют к отпуску, снабжают этикетками: "Наружное", "Хранить в прохладном месте", "Перед употреблением взбалтывать".

Возможны и другие варианты состава линимента, в которых вместо ксероформа используют дерматол, а также йод, вместо дегтя – винилин (бальзам Шостаковского), вместо касторового масла – рыбий жир.

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято:	Xeroformii 3,0
	Picis liquidae Betulae 3,0
	<u>Olei Ricini 94,0</u>
	m=100,0

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

5. Rp: Camphorae 1,0

Lanolini anhydrici 3,0

Vaselini 6,0

Misce ut fiat unguentum

Da. Signa. Втирать в плечевой сустав.

Характеристика лекарственной формы. Мягкая лекарственная форма для наружного применения, представляет собой гомогенную систему – мазь-раствор.

Технология и её обоснование. В фарфоровую чашку отвешивают 6,0 г вазелина и 3,0 г ланолина безводного, помещают на горячую водяную баню и перемешивают до полного смешивания. В полученном сплаве, охлажденном до 45-50°C, растворяют 1,0 г камфары (камфара летуча!) и тщательно перемешивают до полного охлаждения.

Полученную мазь переносят в фарфоровую (стеклянную или пластмассовую) банку вместимостью 10,0 г, закрывают крышкой и

оформляют этикетками: "Наружное", "Мазь", "Хранить в прохладном месте", "Хранить в защищенном от света месте".

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято: Vaselinei 6,0	
Lanolini anhydrici 3,0	
<u>Camphorae 1,0</u>	
m=10,0	
Изготовил – подпись	
Проверил – подпись	

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматриваются вопросы технологии линиментов и гомогенных мазей.

1. Возьми: Метилсалицилата 5,0
Масла беленного 10,0
Масла подсолнечного 5,0
Смешай. Дай.
Обозначь. Растирание для ног.

Ситуация. Студент поместил в склянку для отпуска (отвесил) 10,0 г масла беленного и добавил 5,0 г метилсалицилата. Мерным цилиндром отмерил 5 мл масла подсолнечного и добавил к раствору метилсалицилата в масле беленном. Всё тщательно перемешал. Оцените его действия.

2. Возьми: Масла льняного
Воды известковой поровну по 20,0
Смешай. Дай. Обозначь. Растирание.

Ситуация. Так как масло льняное с водой не смешивается (нет эмульгатора), студент решил лекарственную форму не готовить. Оцените его действия.

3. Возьми: Новокаина 0,2
Хлороформа
Масла беленного поровну по 10,0
Раствора аммиака 15 мл
Смешай. Дай.
Обозначь. Втирать в суставы рук.

Ситуация. Студент поместил в склянку для отпуска ингредиенты в порядке, указанном в рецепте. Оформил к отпуску. Какие ошибки допустил студент при приготовлении линимента?

4. Возьми: Фенола 0,5
Масла оливкового 0,3
Жира свиного 20,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Наносить на пораженные участки кожи.

Ситуация. Студент смешал жир свиной с маслом оливковым, затем с помощью нормального каплемера добавил 18 капель жидкого фенола. Дайте критическую оценку данной технологии.

5. Возьми: Мази нафталанной 20,0
Парафина 3,0
Вазелина 20,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Смазывать пораженные участки кожи.

Ситуация. Студент отвесил в фарфоровую чашку 20,0 г вазелина и добавил 3,0 г парафина. Смесь поместил на горячую водяную баню. К расплавленной основе добавил 20,0 г мази нафталанной, перемешал и полученную мазь перенес в баночку, укупорил. Оформил соответствующими этикетками. Оцените действия студента при изготовлении данной прописи.

Эталон решения ситуационной задачи

1. Rp.: *Methylis salicylatis* 5,0
Olei Hyoscyami 10,0
Olei Helianthi 5,0
Misc. Da. Signa. Растирание для ног.

Критическая оценка ситуации. Студент нарушил технологию линимента-раствора. Необходимо смешать в склянке для отпуска масло беленное с маслом подсолнечным (масла отвешивают, а не отмеривают). Затем добавить 5,0 г метилсалицилата (так как пахучие и летучие вещества добавляются в последнюю очередь).

Технология и её обоснование. На тарирных весах взвешивают сухую склянку для отпуска емкостью 30 мл. Затем взвешивают в неё 10,0 г масла беленного и 5,0 г масла подсолнечного; потом вносят 5,0 г метилсалицилата (пахучее вещество!). Укупоривают, взбалтывают до полного растворения. Оформляют к отпуску этикетками "Наружное", "Хранить в прохладном месте", "Хранить в защищенном от света месте" (метилсалицилат летуч, масло беленное светочувствительно).

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято: <i>Olei Hyoscyami</i> 10,0 <i>Olei Helianthi</i> 5,0 <u><i>Methylis salicylatis</i> 5,0</u> m=20,0	

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

2. Rp.: Olei Lini

Aquae Calcis ana 20,0

Misce. Da. Signa. Растирание.

Критическая оценка ситуации. Студент не учел, что в процессе химического взаимодействия водного раствора гидрата окиси кальция со свободными высшими жирными кислотами образуется соль, которая является эмульгатором. Полученная соль способствует образованию эмульсии типа в/м.

Технология и её обоснование. В сухой отпускной флакон оранжевого стекла отвешивают 20,0 г льняного масла и добавляют 20 мл известковой воды (содержит 0,17 % гидрата окиси кальция). Смесь взбалтывают до получения однородной массы. Образуется эмульсия II рода (обратного типа) в/м. Роль эмульгатора в полученном эмульсионном линименте выполняет кальциевая соль высших жирных кислот. Линимент оформляют к отпуску этикетками "Наружное", "Хранить в защищенном от света месте", "Хранить в прохладном месте", "Перед употреблением взбалтывать".

Паспорт

Дата № рецепта

Взято: Olei Lini 20,0

Aquae Calcis 20,0

m=40,0

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

3. Rp.: Novocaini 0,2

Chloroformii

Olei Hyoscyami ana 10,0

Solutionis Ammonii caustici 15 ml

Misce. Da. Signa. Втирать в суставы рук.

Критическая оценка ситуации. Студент не учел физико-химических свойств входящих ингредиентов. Знание этих свойств необходимы для очередности введения веществ в основу.

Технология и её обоснование. Комбинированный линимент – эмульсия-раствор, в состав которого входят светочувствительные вещества – новокаин и хлороформ; летучие и пахучие вещества – раствор аммиака. Масло беленное с раствором аммиака образует эмульсию. Эмульгатором являются аммониевые соли высших жирных кислот масла беленного.

В склянке для отпуска в растворе аммиака растворяют новокаин и добавляют хлороформ (в хлороформе растворяется основание новокаина), затем добавляют масло беленное, тщательно взбалтывают. Оформляют к отпуску. снабжают этикетками "Наружное", "Хранить в прохладном месте", "Хранить в защищенном от света месте".

Паспорт

Дата _____ № рецепта _____
Взято: Solutionis Ammonii caustici 15 ml
Novocaini 0,2
Chloroformii 10,0
Olei Hyoscyami 10,0
m=35,2

Изготовил – подпись _____

Проверил – подпись _____

4. Rp: Unguenti Naphthalani 20,0
Paraffini 3,0
Vaselini 20,0
Misce fiat unguentum
Da. Signa. Смазывать пораженные участки кожи.

Критическая оценка ситуации. Студент не учел, что при изготовлении мазей – сплавов в первую очередь расплавляют наиболее тугоплавкие вещества и к полученной жидкости добавляют остальные ингредиенты в порядке снижения температуры плавления.

Технология и ее обоснование. В фарфоровой чашке на горячей водяной бане расплавляют 3,0г парафина и к полученной жидкости добавляют при перемешивании 20,0 г вазелина. Затем добавляют 20,0 г мази нафталанной и перемешивают до охлаждения. Полученную мазь переносят в банку вместимостью 50,0 г. Оформляют к отпуску и снабжают этикетками: "Наружное", "Хранить в прохладном месте", "Хранить в защищенном от света месте".

Паспорт

Дата _____ № рецепта _____
Взято: Paraffini 3,0
Vaselini 20,0
Unguenti Naphthalani 20,0
m= 43,0

Изготовил – подпись _____

Проверил – подпись _____

Литература

1. Тихонов О.И., Ярних Т.Г. - Аптечна технологія ліків. - Харків: РВП «Оригінал», 1995. -С.297-339.
2. Кондратьева Т.С. - Технология лекарственных форм. М.: «Медицина», 1991.-С.277-311.
3. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм (под редакцией проф. Т.С.Кондратьевой), М.: «Медицина», 1986.-С. 149-176.

4. Приказ МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».
5. Государственная фармакопея СССР. - XI изд. - М.: «Медицина», 1990, вып. 2.-С. 145-146.
6. Державна Фармакопея України 1-е вид.-Харків:РІРЕГ, 2001.-556 с..

Тема 4. Приготовление суспензионных (тритурационных) и эмульсионных мазей

Суспензионные (тритурационные) мази. Суспензионными называют мази, содержащие твердые лекарственные вещества, не растворимые в воде и основе, распределяемые в ней по типу суспензий. Кроме того, в мази по типу суспензий вводят ингредиенты водорастворимые, но выписанные в больших количествах, а также резорцин, пирогаллол и цинка сульфат (кроме глазных мазей). Предварительное растворение их в воде значительно усиливает всасываемость и может сопровождаться токсическим действием на организм (сильное раздражение, некроз кожи).

Диспергирование лекарственных веществ, также как в суспензиях, является наиболее важной стадией при изготовлении суспензионных мазей ибо их фармакологическая активность во многом зависит от дисперсности нерастворимой фазы.

Высокая вязкость среды в суспензионных мазях практически исключает седиментацию твердой фазы (закон Стокса). Поэтому, в отличие от жидких суспензий, в данном случае не требуется применения каких-либо стабилизаторов. Диспергирование твердых лекарственных веществ следует проводить в присутствии жидкостей, понижающих твердость частиц, облегчающих их измельчение за счет расклинивающего действия и изолирующих отдельные мелкие частицы друг от друга для предупреждения их флокуляции (слипания).

Содержание твердой фазы в суспензионных мазях может варьировать от долей процента до 50% и более. В зависимости от этого при изготовлении мазей используют различные технологические приемы. Если нерастворимые в воде и основе твердые лекарственные вещества выписаны в относительно небольшом количестве (менее 5% от общей массы мази), то их диспергирование проводят в присутствии вспомогательной жидкости, которую дополнительно вводят в состав мази примерно в половинном количестве от массы твердой фазы (правило Б.В.Дерягина). В зависимости от природы мазевой основы в качестве вспомогательной жидкости используют масла персиковое, миндальное или подсолнечное (при жировой основе), масло вазелиновое (при углеводородной основе), глицерин или воду (при гидрофильных основах).

Если содержание твердой фазы составляет 5 – 25% (от массы мази), то лекарственные вещества тщательно измельчают в ступке с частью расплавленной основы (1/2 от твердой фазы). Введение вспомогательной

жидкости в данном случае нецелесообразно, так как это повлечет за собой разжижение мази и значительное понижение концентрации лекарственного вещества, не укладывающееся в нормы допустимых отклонений. Суспензионные мази с высокой концентрацией твердой фазы – более 25% – называются пастами. Для обеспечения высокой дисперсности и однородности смешивания лекарственных веществ при изготовлении паст применяют следующий прием. Лекарственные вещества, а их в составе паст обычно несколько, помещают в теплую ступку и, руководствуясь правилом приготовления сложных порошков, растирают в мельчайший порошок. Измельчение порошков продолжают с частью расплавленной основы (1/2 от массы твердой фазы), затем добавляют остальное количество расплавленной основы, продолжают измельчение и одновременно смешивание до полного охлаждения пасты. При охлаждении резко возрастает вязкость и уменьшается возможность оседания и слипания частиц твердой фазы.

Эмульсионные мази характеризуются наличием жидкой дисперсной фазы, не растворимой в основе и распределенной в ней по типу эмульсии. В качестве дисперсной фазы могут быть как сами лекарственные вещества: водорода пероксид, линетол, глицерин, жидкость Бурова, винилин, деготь и др., так и растворы лекарственных веществ. Основную группу эмульсионных мазей составляют мази типа в/м. В виде водных растворов в мазевые основы вводят протаргол, колларгол, танин вне зависимости от выписанного количества (иначе они не оказывают терапевтического эффекта), а также большинство солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований, калия иодид, серебра нитрат и др., кроме ранее упоминавшихся резорцина, пирогалла и цинка сульфата. К числу этих исключений относятся антибиотики группы пенициллина, быстро разрушающиеся в присутствии воды. Растворение лекарственных веществ в воде обеспечивает их максимальное диспергирование до ионного и молекулярного состояния, что в свою очередь способствует более быстрому и сильному терапевтическому действию мази.

Лекарственные вещества, легко растворимые в воде, помещают в ступку и, исходя из растворимости и количества лекарственных веществ, растворяют в минимальном количестве воды. Иногда для этого используют воду, входящую в состав 30% ланолина водного, заменив его после соответствующего расчета ланолином безводным.

При смешивании водных растворов лекарственных веществ с основой образуется эмульсионная система, которая подчиняется общим законам, управляющим поведением эмульсий. Для образования стабильной эмульсионной системы необходимо применение эмульгатора, который располагается на межфазной поверхности и понижает запас свободной поверхностной энергии частиц. Иначе, несмотря на то, что основы обладают высокой вязкостью, образуются неустойчивые эмульсионные системы. В аптечной практике в качестве эмульгатора чаще всего принимают ланолин, спермацет, воск и др. Техника приготовления эмульсионных мазей заключается в тщательном смешивании в ступке эмульгатора с водным

раствором лекарственного вещества до полного его поглощения, после чего смешивают с мазевой основой.

Цель обучения

Студент должен:

- закрепить теоретические знания по суспензионным и тритурационным мазям;
- уметь определить способ введения лекарственных веществ в основу с учетом физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ;
- провести расчеты количеств лекарственных и вспомогательных веществ;
- рассчитать процентное содержание входящих в пропись нерастворимых лекарственных веществ с целью выбора рациональной технологии;
- уметь подобрать вспомогательные жидкости родственные основе (вазелиновое, жирное масло, вода, глицерин), если содержание лекарственных веществ в мази до 5%;
- уметь использовать в качестве эмульгирующих агентов поверхностно-активные вещества (ПАВ);
- уметь готовить эмульсионные мази в зависимости от природы эмульгатора и соотношения фаз;
- выбрать и обосновать оптимальный вариант технологии мазей по индивидуальным прописям;
- осуществить основные технологические операции по приготовлению суспензионных и эмульсионных мазей (отвесить, отмерить, растворить, измельчить, расплавить, эмульгировать, смешать и др.);
- уметь подобрать таро-упаковочный материал и оформить к отпуску с учетом физико-химических свойств ингредиентов.

Учебные вопросы

1. Характеристика суспензионных и эмульсионных мазей. Особенности приготовления суспензионных мазей в зависимости от процентного содержания твердой фазы.
2. Гидрофобные и гидрофильные основы, их характерные особенности, свойства.
3. Эмульгаторы, применяемые для изготовления эмульсионных мазей. Особенности приготовления мазей с колларголом, протарголом, танином, сухими и густыми экстрактами.
4. Официальные прописи суспензионных и эмульсионных мазей.
5. Правила упаковки и оформления мазей к отпуску.
6. Оценка качества мазей.

Практическая работа

Студенты готовят по 2-3 лекарственных формы из приведенных ниже рецептов:

1. Возьми: Фурацилина 0,05
Ланолина 2,0

- Вазелина 8,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Смазывать пораженные участки кожи.
2. Возьми: Кислоты салициловой 0,2
Цинка окиси 0,5
Вазелина 10,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Смазывать пораженные места.
3. Возьми: Цинка окиси
Крахмала поровну по 10,0
Вазелина 20,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Наносить на пораженные участки кожи.
4. Возьми: Новокаина
Калия иодида поровну по 0,5
Ланолина
Вазелина поровну по 5,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Смазывать пораженные участки кожи.
5. Возьми: Протаргола 0,1
Глицерина 0,1
Воды очищенной 1,5 мл
Ланолина 2,0
Вазелина 10,0
Смешай, чтобы образовалась мазь.
Дай. Обозначь. Мазь для носа.
6. Возьми: Калия иодида 2,5
Натрия тиосульфата 0,05
Воды очищенной 2,2 мл
Ланолина безводного 6,75
Жиры свиного 13,50
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Втирать в суставы. (Мазь калия иодида).

7. Возьми: Резорцина 0,4
Вазелина 10,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Мазь резорциновая.

Эталон приготовления суспензионной мази

2. Rp.: Acidi salicylici 0,2
Zinci oxydi 0,5
Vaselini 10,0
Misce ut fiat unguentum.
Da. Signa. Смазывать пораженные места.

Характеристика лекарственной формы. Мягкая лекарственная форма для наружного применения, представляет собой гетерогенную систему – суспензионную мазь, содержащую в своем составе нерастворимые порошкообразные лекарственные вещества в концентрации выше 5%.

Технология и ее обоснование. Если содержание твердой фазы составляет более 5% от массы мази, то лекарственные вещества тщательно растирают с частью расплавленной основы (приблизительно 1/2 от массы твердой фазы). Введение вспомогательной жидкости в данном случае нецелесообразно, так как это повлечет за собой разжижение мази и понижение концентрации лекарственных веществ, не укладывающихся в норму допустимых отклонений. Прописанные в рецепте салициловая кислота и цинка окись не растворимы в воде и основе, поэтому вводятся по типу суспензий. Их количество составляет 6,54% от общей массы мази:

$$\frac{10,7 - 0,7}{100,0 - x} \quad x = \frac{100,0 \cdot 0,7}{10,7} = 6,54\%$$

На ручных весах ВР-1 отвешивают 0,2 г салициловой кислоты, помещают в подогретую ступку, растирают с приблизительно половинным количеством расплавленного вазелина (0,1 г) до наимельчайшего состояния. Затем добавляют 0,5 г цинка окиси в присутствии 0,2-0,3 г расплавленного вазелина, растирают до получения тонкой пульпы. Затем в 2-3 приема добавляют вазелин до требуемой по рецепту массы, время от времени снимая со стенок ступки и пестика капсулатуркой до получения однородной массы.

Готовая мазь однородна по внешнему виду, без отдельных видимых частиц. Оформляют этикетками «Мазь», «Хранить в темном, прохладном месте».

Паспорт

Дата № рецепта

Взято: Acidi salicylici 0,2

Zinci oxydi 0,5

Vaselini 10,0

m = 10,7

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

Эталон приготовления эмульсионной мази

5. Rp: Protargoli 0,1
Glycerini 0,1
Aquae purificatae 1,5 ml
Lanolini 2,0
Vaselini 10,0
Misce ut fiat unguentum.
Da. Signa. Мазь для носа.

Характеристика лекарственной формы. Мягкая лекарственная форма для наружного применения, представляет собой гетерогенную систему – эмульсионную мазь, содержащую в своем составе коллоидный препарат серебра – протаргол.

Технология и ее обоснование. Протаргол вводят в мазевую основу в виде золя, для чего сначала растирают протаргол с небольшим количеством глицерина. Введение протаргола в виде порошка в мазевую основу не рекомендуется, так как при этом не оказывается терапевтическая эффективность лекарственной формы.

0,1 г протаргола помещают в ступку и добавляют 0,1 г глицерина (в виде капель), растирают. Затем полученный золь растворяют в 2,1 мл воды очищенной. Полученный раствор протаргола эмульгируют 1,4 г безводного ланолина, добавляя при помешивании 10,0 г вазелина. Полученную смесь перемешивают до однородной массы и переносят в банку для отпуска из темного стекла. Оформляют этикетками: «Наружное», «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», «Мазь».

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято:	Protargoli 0,1 Glycerini 0,1 Aquae purificatae 2,1 ml Lanolini anhydrici 1,4 <u>Vaselini 10,0</u> m=13,7

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматривается технология суспензионных и эмульсионных мазей, предлагается провести оценку ситуации и теоретически обосновать ее решение.

1. Возьми: Мази стрептоцидовой из 0,5 – 10,0
Дай. Обозначь. Мазь для рук.

Ситуация. Студент в качестве подходящей к основе жидкости для лучшего диспергирования стрептоцида использовал глицерин. Оценить ситуацию. Была ли соблюдена технология мази?

2. Возьми: Колларгола 0,1
Ланолина 3,0
Вазелина 10,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Мазь для носа.

Ситуация. Студент внес в ступку 0,1 г колларгола, добавил несколько капель вазелинового масла (правило Б.В.Дерягина) и в несколько приемов добавил сплав вазелина с ланолином. Какие ошибки допустил студент?

3. Возьми: Мази калия йодида 25,0
Йода 0,25
Дай. Обозначь. Втирать в суставы.

Ситуация. Студент растворил калия йодида 2,5 г в равном количестве воды и в нем растворил навеску йода 0,25 г. Навеску 0,05 г натрия тиосульфата растворил в воде, добавил к раствору йода в калия йодиде, заэмульгировал ланолином и добавил вазелин. Оцените ситуацию. Нарушил ли студент технологию мази калия йодида? Как оценить качество мази? Допущены ли ошибки?

Эталон решения ситуационной задачи

2. Rp.: Collargoli 0,1
Lanolini 3,0
Vasellini 10,0
Misce fiat unguentum.
Da. Signa. Мазь для носа.

Критическая оценка ситуации. Мягкая лекарственная форма для наружного применения, представляет собой гетерогенную систему – эмульсионную мазь, содержащую в своем составе коллоидный препарат серебра – колларгол.

Технология и ее обоснование. На ручных однограммовых весочках отвешивают 0,1 г колларгола, растирают в ступке с 18 каплями воды (ланолин водный содержит 30% воды), так как прижигающее действие колларгола проявляется в растворах, затем добавляют 2,1 г ланолина безводного и 10,0 г вазелина по частям, предварительно отвесив их в фарфоровой чашке. Приготовленную мазь переносят в склянку из темного стекла и оформляют к отпуску, снабдив этикетками «Мазь», «Хранить в прохладном, темном месте».

Паспорт

Дата № рецепта

Взято: Collargoli 0,1
Aquaе purificatae gtts XVIII
Lanolini anhydrici 2,1
Vaselini 10,0
m=13,1

Изготовил –подпись

Проверил –подпись

4. Rp.: Unguenti Kalii iodidi 25,0

Iodi 0,25

Misce. Da. Signa. Втирать в суставы.

Критическая оценка ситуации. Эмульсионная мазь. Если мазь калия йодида прописана вместе с йодом, то ее готовят без натрия тиосульфата. Мазь готовят на свином жире.

Технология и ее обоснование. В 2,2 мл воды растворяют 2,5 г калия йодида. В этом растворе растворяют 0,25 г кристаллического йода и добавляют 6.75 г ланолина безводного. Тщательно перемешивают до полного эмульгирования водной фазы, затем добавляют 13.5 г свиного жира или эмульсионной основы (30 мл воды очищенной, 10,0 г эмульгатора Т-2 и 60,0 г вазелина) Приготовленную мазь переносят в банку из темного стекла. Оформляют этикетками «Мазь», «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте».

Паспорт

Дата № рецепта

Взято: Kalii iodidi 2,5
Aquaе purificatae 2,2 ml
Iodi 0,25
Lanolini anhydrici 6,75
Axungiae porcinae 13.5
m = 25,2

Изготовил – Подпись

Проверил –Подпись

Литература

1. Тихонов О.И., Ярних Т.Г. - Аптечна технологія ліків. - Харків: РВП «Оригінал», 1995. -С.297-339.
2. Кондратьева Т.С. - Технология лекарственных форм. М.: «Медицина», 1991.-С.277-311.
1. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм (под редакцией проф. Т.С.Кондратьевой), М.: «Медицина», 1986.-С. 149-176.

2. Приказ МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».
3. Государственная фармакопея СССР. - XI изд. - М.: «Медицина», 1990, вып. 2.-С. 145-146.
4. Державна Фармакопея України I вид.-Харків:PIPEG, 2001-556 с.

Тема 5. Приготовление полидисперсных (комбинированных) мазей.

Комбинированные (полидисперсные) мази – это мази, представляющие собой сочетание нескольких дисперсных систем, в которых одновременно прописаны лекарственные вещества с различными физико-химическими свойствами. Зачастую такие мази называют мазями смешанного типа. Готовят комбинированные мази путем введения нерастворимой твердой фазы в мазевую основу с последующим приготовлением мази-эмульсии или по типу эмульсионных мазей с дальнейшим добавлением в них твердой фазы. При их приготовлении руководствуются технологическими стадиями и принципами, предусмотренными при приготовлении отдельных типов мази (мазей-растворов, мазей-сплавов, мазей-эмульсий, мазей-суспензий).

Например:

Rp.: Cocaini hydrochloridi 0,1
Mentholi 0,15
Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1% gtt X
Zinci oxydi 1,0
Lanolini 5,0
Vaselini 15,0
Misce ut fiat unguentum.
Da. Signa. Мазь Симоновского.

Комбинированная мазь, содержащая кокаина и адреналина гидрохлориды растворимые в воде, образующие мазь эмульсию; ментол растворимый в мазевой основе (мазь-раствор); цинка оксид (более 5%) не растворимый ни в мазевой основе, ни в воде (мазь-суспензия).

В первую очередь начинают готовить мазь-суспензию. В сухой ступке измельчают цинка оксид сначала в сухом виде, а затем в присутствии раствора ментола в расплавленном вазелине, добавляют немного вазелина, перемешивают и мазь отодвигают на стенку ступки. На дно ступки добавляют с помощью откалиброванного каплемера раствор адреналина гидрохлорида, в котором растворяют кокаина гидрохлорид, полученный у провизора-технолога, и эмульгируют водным ланолином. Затем мази объединяют, перемешивают до однородности.

Концентраты и полуфабрикаты для приготовления мазей

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 мазиобразной консистенции. Удобными для этой цели веществами оказались бентонитовые глины, алюминия гидроксид и некоторые другие вспомогательные вещества. Для получения мази к порошку следует добавить рассчитанное количество воды и перемешать.

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 намазываемая и легко смываемая 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.

При использовании полуфабрикатов должны полностью соблюдаться соответствующие требования к приготовлению мазей, установленные нормативной документацией.

Испытание качества мазей

В соответствии с положениями ДФУ I с.510-511, мягкие лекарственные средства контролируются по таким показателям качества: описание, идентификация, однородность, масса содержимого контейнера (баночки, флаконы), микробиологическая чистота и количественное определение действующих веществ.

При необходимости дополнительно контролируют размер частиц, рН, кислотное и перекисное числа, характерные свойства основы, сопровождающие примеси, герметичность контейнера.

Описание: Контролируют внешний вид и характерные фармакологические свойства. Мягкие лекарственные средства не должны иметь прогорклого запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегация частиц, коалесценция, коагуляция, расслаивание).

Размер частиц в суспензионных мазях определяют методом микроскопии.

pH определяют в зависимости от типа основы и состава препарата в водяной вытяжке из мази в водном растворе или в самом лекарственном средстве.

Однородность мази определяют по методике, изложенной в ДФУ I изд. с.511: пробы мази по 20-30 мг помещают на предметное стекло (по 2 пробы), накрывают другим предметным стеклом и плотно прижимают до образования пятен диаметром 2 см. При рассмотрении (на расстоянии 30 см от глаза) во всех пробах не должны находиться видимые частицы, посторонние включения и признаки физической нестабильности – агрегации, коагуляции, частиц коагуляции.

Цель обучения

Студент должен:

- закрепить теоретические знания по полидисперсным мазям;
- уметь оценить правильность прописывания рецепта с учетом совместимости ингредиентов;
- рассчитать процентное содержание входящих в пропись нерастворимых в основе ингредиентов с целью выбора рациональной технологии полидисперсной мази;
- уметь произвести расчеты количеств лекарственных и вспомогательных веществ для приготовления полидисперсной мази;
- осуществить основные технологические операции по приготовлению полидисперсных мазей (отвесить, измельчить, отмерить, растворить, сплавить, заэмульгировать, смешать);
- осуществить контроль качества приготовленных мазей (проанализировать документацию, проверить соответствие оформления назначению полидисперсной мази и свойствам ее ингредиентов, проверить качество упаковки и укупорки, проверить соответствие цвета, запаха мази свойствам ее компонентов, проверить однородность полидисперсной мази, проверить соответствие полидисперсной мази требованиям рецепта).

Учебные вопросы

1. Характеристика полидисперсных мазей. Их технология.
2. Порядок введения лекарственных веществ в полидисперсные мази.
3. Липофильно–гидрофильные основы, их свойства.
4. Полуфабрикаты и концентраты для приготовления мазей.
5. Оценка качества полидисперсных мазей.
6. Правила упаковки и оформления к отпуску.

Практическая работа

Студенты готовят по 2-3 лекарственных формы из приведенных ниже рецептов:

1. Возьми: Серы 0,5
Кислоты салициловой 0,2
Кислоты борной 0,1
Воды очищенной 3 мл
Ланолина
Вазелина поровну по 5,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай.
Обозначь. При воспалительных дерматозах
2. Возьми: Мази фурацилина (1:200) - 10,0
Натрия сульфацила 0,3
Новокаина 0,1
Воды очищенной 2 мл
Ланолина 3,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Мазь для носа.
3. Возьми: Мази серной 10,0
Фурацилина
Новокаина поровну по 0,05
Димедрола 0,1
Ланолина 2,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Смазывать пораженные участки кожи.
4. Возьми: Цинка сульфата
Висмута нитрата основного поровну по 0,05
Димедрола 0,1
Ланолина
Вазелина поровну по 5,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Мазь для носа.
5. Возьми: Новокаина
Фуразолидона поровну по 0,05
Сока каланхоэ 5 мл
Ланолина безводного
Вазелина поровну по 5,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Мазь для носа.
6. Возьми: Кокаина гидрохлорида
Ментола поровну по 0,05
Раствора адреналина гидрохлорида (1:1000) - 20 капель
Цинка окиси 0,5

Ланолина 2,0
Вазелина 8,0
Смешай, чтобы получилась мазь.
Дай. Обозначь. Мазь для носа.

Эталон приготовления лекарственной формы

Rp.: Cocaini hydrochloridi
Mentholi ana 0,05
Sol. Adrenalina hydrochloridi (1:1000) gtts XX
Zinci oxydi 0,5
Lanolini 2,0
Vaselini 8,0
Misce fiat unguentum.
Da. Signa. Мазь для носа.

Характеристика лекарственной формы. Данная лекарственная форма для наружного применения мягкой консистенции, для нанесения на слизистые оболочки носа, представляет собой полидисперсную мазь. В состав мази входит водорастворимое вещество – кокаина гидрохлорид (мазь-эмульсия); ментол – вещество, растворимое в основе (мазь-раствор); цинка оксид – вещество нерастворимое в вазелине и в воде, вводимый в основу по типу суспензии (мазь-суспензия). НЕО кокаина не превышена.

Технология и ее обоснование. В сплаве 8,0 г вазелина и 1,4 г ланолина безводного растворяют 0,05 г ментола, температура сплава не должна превышать 50°C, поскольку ментол летуч. В ступке тщательно растирают 0,5 г цинка оксида с частью раствора ментола в сплаве вазелина с ланолином и добавляют остальную основу. Мазь отодвигают на стенку ступки, в 12 каплях воды очищенной и 20 каплях раствора адреналина гидрохлорида (1:1000) растворяют 0,05 г кокаина гидрохлорида, полученного у провизора-технолога. Раствор эмульгируют сплавом ланолина с вазелином, постепенно примешивая мазь со стенок ступки. Все тщательно гомогенизируют до однородности. В результате технологического процесса образуется полидисперсная система, представляющая собой мазь-раствор, суспензию и эмульсию. Мазь переносят в широкогорлую банку с завинчивающейся крышкой и оформляют к отпуску. Опечатывают, выписывают сигнатуру, снабжают этикетками «Мазь», «Хранить в темном, прохладном месте», «Обращаться с осторожностью». Выписывают паспорт письменного контроля на обратной стороне рецепта.

Паспорт «А»

Дата _____ № рецепта _____
Выдал: Cocaini hydrochloridi 0,05
Подпись _____
Получил: Cocaini hydrochloridi 0,05
Подпись _____
Взято: Vaselini 8,0

Lanolini anhydrici 1,4
Mentholi 0,05
Zinci oxydi 0,5
Cocaini hydrochloridi 0,05
Aquae purificatae gtts XII
Sol. Adrenalini hydrochloridi (1:1000) gtts XX
m= 11,6

Изготовил – подпись

Проверил –подпись

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматривается технология полидисперсных мазей.

1. Возьми: Цинка сульфата
Анестезина поровну по 0,2
Ихтиола 1,0
Вазелина 8,0
Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай. Обозначь. Смазывать пораженные участки кожи.

Ситуация. Студент отвесил в ступку все входящие ингредиенты в порядке, прописанном в рецепте, перемешал, оформил к отпуску. Оцените правильность его действий. Какие допущены ошибки при приготовлении комбинированной мази?

2. Возьми: Ментола
Стрептоцида
Протаргола поровну по 0,2
Вазелина 10,0
Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай. Обозначь. Мазь для носа.

Ситуация. Студент измельчил ментол, стрептоцид, протаргол с несколькими каплями вазелинового масла, добавил вазелин по частям, смешал. Оцените ситуацию. Нарушил ли студент правила введения лекарственных веществ в основу?

3. Возьми: Фенола
Ментола поровну по 0,05
Глицерина 1,0
Цинка окиси 0,5
Воды свинцовой 6 мл
Ланолина 2,0
Вазелина 10,0
Смешай, чтобы получилась мазь.

Дай. Обозначь. Мазь для ног.

Ситуация. Студент отвесил в ступку 0,05 г фенола и столько же ментола, смешал с 1,0 г глицерина, добавил 0,5 г цинка окиси, добавил основу вазелина с ланолином и в конце свинцовую воду 5 мл. Оформил к

отпуску. Оцените ситуацию. Нарушил ли студент правила введения лекарственных веществ в основу? Какие допущены ошибки?

Эталон решения ситуационной задачи

Rp.: Phenoli
Mentholi ana 0,05
Glycerini 1,0
Zinci oxydi 0,5
Aquae Plumbi 5 ml
Lanolini 2,0
Vaselini 10,0
Misce fiat unguentum.
Da. Signa. Мазь для ног

Критическая оценка ситуации. Студент не учел физико-химические свойства ментола. Растворимость ментола в глицерине 1:500, а по рецепту соотношение ментола к глицерину 1:20.

Технология и ее обоснование. В ступку вносят 0,05 г ментола и растворяют в нескольких каплях вазелинового масла. После чего добавляют по частям 10,0 г вазелина и тщательно перемешивают. Полученную массу отодвигают на край стенки ступки, а в центр ступки помещают 0,05 г фенола и растворяют в 1,0 г глицерина. Затем добавляют 0,5 г цинка оксида и тщательно растирают, добавляют раствор ментола в вазелине, затем ланолин и в конце свинцовую воду. Тщательно перемешивают до однородности. Полученную полидисперсную мазь переносят в широкогорлую банку с завинчивающейся крышкой. снабжают этикетками «Мазь», «Хранить в темном, прохладном месте».

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято:	Mentholi 0,05 Olei Vaselini gtts III Vaselini 10,0 Phenoli puri 0,05 Glycerini 1,0 Zinci oxydi 0,5 Lanolini 2,0 <u>Aquae Plumbi 5 ml</u> m = 18,6

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

Литература

1. Тихонов О.И., Ярних Т.Г. - Аптечна технологія ліків. - Харків: РВП «Оригінал», 1995. -С.297-339.

2. Кондратьева Т.С. - Технология лекарственных форм. М.: «Медицина», 1991.-С.277-311.
3. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм (под редакцией проф. Т.С.Кондратьевой), М.: «Медицина», 1986.-С. 149-176.
4. Приказ МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».
5. Государственная фармакопея СССР. - XI изд. - М.: «Медицина», 1990, вып. 2.-С. 145-146.
6. Державна Фармакопея України I вид. - Харків:РІРЕГ, 2001.-556 с.

Тема 6. Суппозитории. Приготовление суппозиторий методом ручного формирования (выкатывания).

Ректальные суппозитории (Suppositoria) – твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при комнатной температуре тела дозированные лекарственные формы.

С физико-химической точки зрения суппозитории следует рассматривать как дисперсные системы, состоящие из дисперсионной среды (основы) и дисперсной фазы (различные лекарственные средства в твердом и жидком состоянии). В зависимости от свойств лекарственных средств суппозитории могут образовывать различные дисперсионные системы: гетерогенные системы в случаях, когда лекарственное вещество распределяется в основе по типу суспензии или эмульсии; гомогенные – когда лекарственное вещество растворяется в основе.

Классификация лекарственных средств для ректального применения

В соответствии с положениями ДФУ I изд. с. 502 лекарственные средства для ректального применения могут быть классифицированы как:

- ректальные суппозитории;
- ректальные капсулы;
- ректальные растворы и суспензии;
- порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов или суспензий;
- мягкие лекарственные средства для ректального применения;
- ректальные пены;
- ректальные тампоны;

Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом (или сигары) и утолщением посередине. Длина их может быть от 2,5 до 4 см, максимальный диаметр 1,5 см, масса - в пределах от 1,0 до 4,0 г, для детей – от 0,5 до 1,5 г. Если врачом масса не указана, то суппозитории изготавливаются массой 3,0 г. Для детской практики масса суппозиторий должна быть указана в рецепте.

Суппозитории прописывают в рецептах двумя способами: распределительным и разделительным (применяется крайне редко).

Распределительный способ – количество лекарственных веществ прописывают из расчета на один суппозиторий и даются указания, сколько их необходимо приготовить.

Количество основы обозначают (q.s.) или указывают ее количество.

Rp: Tannini 0,2

Amyli 0,3

Olei Cacao 2,0

Misce, fiat suppositorium.

Da tales doses. №10

Signa. По одному суппозиторию 2 раза в день.

Разделительный способ – количество лекарственных средств прописывают из расчета на всю массу и дается указание, сколько свечей или шариков приготовить из этой массы.

Rp: Tannini 2,0

Amyli 3,0

Olei Cacao 20,0

Misce, fiat suppositoria №10

Signa. По одной свече 2 раза в день.

Требования, предъявляемые к ректальным суппозиториям. Помимо указанной формы и массы, отклонения в массе отдельного суппозитория не должны превышать $\pm 5\%$ от средней массы суппозитория. Содержащиеся в них лекарственные вещества должны быть точно дозированные. Масса основы для суппозитория, указанная в рецепте, не должна уменьшаться без согласования с врачом, т.к. это приводит к повышению концентрации действующих веществ в суппозиториях. Суппозитории должны иметь правильную одинаковую форму, однородную массу, достаточную твердость (механическую прочность). Также суппозитории должны выдерживать испытания распадаемости по ДФУ I изд. метод 2.9.2. Испытания распадаемости позволяют установить размягчаются или распадаются ректальные суппозитории в пределах 30 мин. (на жировых основах) или 60 мин. (на гидрофильных основах) в воде при температуре 36-37⁰ С.

Суппозиторные основы. Для приготовления ректальных суппозиторий используются основы, имеющие специфические особенности.

К суппозиторным основам предъявляются следующие требования:

- должны быть достаточно твердыми при комнатной температуре и плавится (или растворяется) при температуре не выше, чем 37⁰С;
- 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 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 от способа введения лекарственных веществ в основу;
- должны обладать соответствующими реологическими показателями;

В настоящее время для приготовления суппозиториев применяется обширный ассортимент основ, различающихся по физико-химическим свойствам, которые можно разделить на две 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 (желатина – 1 ч., воды – 2 ч., глицерина – 5 ч.) и мыльно–глицериновые (глицерина – 10 ч., натрия карбоната кристаллического 2,6 ч., кислоты стеариновой 5,0 ч.) гели, сплавы полиэтиленоксидов различной молекулярной массы. Эти основы могут применяться для приготовления свечей, шариков и палочек только методом выливания.

Методы приготовления суппозиториев. Главная технологическая задача состоит в том, чтобы максимально диспергированные лекарственные средства равномерно распределить не только в суппозиторной массе, а и в каждом отдельном суппозитории, придав ему необходимую геометрическую форму.

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.

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 непосредственно до массы руками не рекомендуется, при необходимости ее берут с помощью кусочка целлофана или парафиновой 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.

1. Лекарственные вещества, растворимые в гидрофобной 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 (хлоралгидрат, фенол, камфора) вводятся в больших количествах, то образуются эвтектические сплавы с пониженной температурой плавления. В этих случаях необходимо добавлять

уплотнители (парафин, воск и др.) в количестве 4–5 % от массы жировой основы, которые повышают температуру плавления массы до 36–37°C.

2. Лекарственные вещества, растворимые в воде (соли алкалоидов, резорцин, хинозол, новокаин, протаргол, колларгол, танин и др.) и прописанные в количестве до 5%, сначала растворяют в нескольких капельках воды, глицерина, спирта или растирают с указанными жидкостями, а затем эмульгируют и смешивают с гидрофобной основой. В качестве эмульгатора используют ланолин безводный, который добавляют в минимальных количествах, чтобы устранить образование массы мазеподобной консистенции.

Если растворимого вещества больше 5% и оно требует значительного количества растворителя, то его тщательно растирают в ступке сначала в сухом виде, затем с небольшим количеством воды, а потом прибавляют по частям основу.

Колларгол, протаргол, танин всегда вводят только в виде водных или водно–глицериновых растворов не зависимо от их количества.

3. Лекарственные вещества, нерастворимые ни в основе, ни в воде (ксероформ, стрептоцид, висмута нитрат основной, теofilлин, цинка оксид, осарсол и др.) вводят в состав массы двойко. 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, миндалевого и др.), а потом смешивают с измельченной основой. Если эти лекарственные вещества прописаны в больших количествах, то есть больше 0,1 г на одну свечу, то тщательно измельчают с частью расплавленной или мелко натертой основой, а потом добавляют ее остаток.

4. Лекарственные вещества в виде жидкостей (ихтиол, бальзамы, нефть нафталанская), обладающие склеивающими свойствами, вводят непосредственно, смешивая с измельченной жировой основой без добавления пластификаторов. Жидкие ингредиенты, не содержащие летучих веществ, могут быть сгущены выпариванием при возможно низкой температуре.

5. Густые экстракты (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).

Приготовление суппозитория методом выкатывания включает несколько стадий: подготовка основы, введение лекарственных веществ и получение суппозиторной массы, дозирование, формирование суппозитория, упаковка и оформление.

Методом выкатывания можно приготовить суппозитории только из пластичных основ, которые предварительно измельчают с помощью специальных приспособлений (маслотерки) или бытовой терки. Измельченную основу значительно легче дозировать, удобнее использовать для приготовления суппозитория.

В измельченную основу вводят прописанные лекарственные вещества, смешивая их в фарфоровой ступке. Полученную смесь уминают пестиком, пока не образуется однородная пластичная масса, отстающая от стенок

ступки. Если масса получается крошащейся и хрупкой, то для придания ей пластичности добавляют ланолин безводный (в среднем из расчета 1–1,5 г ланолина на 30,0 г массы). Если в состав суппозиторной массы входят вязкие вещества, густые экстракты и др., то необходимость добавления ланолина отпадает.

Полученную массу выбирают из ступки с помощью парафиновой бумаги, сжимают в комок и взвешивают, результат указывают на рецепте или в сигнатуре и в ППК. После этого массу переносят на пластмассовую пластинку или стекло пилюльной машинки, также покрытой белым листом бумаги, выкатывают ровный четырехгранный брусок одинаковой толщины, по длине равный количеству делений резака пилюльной машинки. Брусок помещают на нижний резак пилюльной машинки и, придавливая его верхним резак, наносят деления, по которым с помощью тонкого ножа разрезают на одинаковые доли. Затем дощечкой придают каждой отдельной порции массы форму шарика, из которого выкатывают свечи конической или иной формы.

Готовые свечи, каждую отдельно, заворачивают в целлофан, парафиновую бумагу, которые должны быть в виде треугольника. Завернутые свечи кладут в картонные или пластмассовые коробки. Оформляют этикетками "Наружное"; "Сохранять в прохладном месте".

Цель обучения

Студент должен:

- закрепить теоретические знания по приготовлению ректальных суппозиториев методом ручного формования (выкатывания);
- оценивать правильность прописывания рецепта и осуществлять проверку доз ядовитых и сильнодействующих веществ в суппозиториях;
- научиться рассчитывать количества лекарственных и вспомогательных веществ в зависимости от способа прописывания суппозиториев;
- освоить устройство пилюльной машинки, применяемой для приготовления суппозиториев методом выкатывания;
- уметь готовить суппозитории методом выкатывания, выбрав оптимальный вариант технологии суппозиториев, учитывающий свойства входящих ингредиентов;
- упаковать и оформлять суппозитории к отпуску;
- оценивать качество суппозиториев на стадии приготовления и отпуска руководствуясь требованиями ДФУ I, приказа МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».

Учебные вопросы

1. Характеристика ректальных суппозиториев как лекарственной формы и как дисперсной системы. Классификация суппозиториев.
2. Требования ГФУ к суппозиториям. Основные показатели качества суппозиториев.
1. Способы прописывания суппозиториев; проверка доз ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств в них.

2. Суппозиторные основы, их характеристика. Требования, предъявляемые к ним.
3. Введение лекарственных веществ в суппозиторную основу в зависимости от их физико-химических свойств. Особенности введения протаргола, колларгола, танина, сухих и густых экстрактов.
4. Характеристика технологических стадий приготовления суппозиторий методом выкатывания. Используемое технологическое оборудование.
5. Хранение и отпуск суппозиторий.

Практическая работа

Студенты готовят по 2 лекарственных формы из приведенных ниже рецептов:

1. Возьми: Папаверина гидрохлорида 0,1
Кофеина-натрия бензоата 0,5
Масла какао 10,0
Смешай, чтобы получились суппозитории №8.
Дай.
Обозначь. По 1 суппозиторию 2 раза в день.
2. Возьми: Новокаина 0,1
Экстракта красавки 0,015
Масла какао достаточное количество
Смешай, чтобы получился суппозиторий.
Дай таких доз №6
Обозначь. По 1 суппозиторию при болях.
3. Возьми: Апилака 0,02
Масла какао 4,0
Смешай, чтобы получились суппозитории №4
Дай. Обозначь. По 1 суппозиторию 2 раза в день (ребенку 5 лет)
4. Возьми: Ихтиола 0,15
Масла какао достаточное количество
Смешай, чтобы получился суппозиторий
Дай таких доз №6
Обозначь. По 1 суппозитории 2 раза в день.
5. Возьми: Стрептоцида 0,2
Фуразолидона 0,05
Масла какао 2,0
Смешай, чтобы получился суппозиторий.
Дай таких доз №6.

Обозначь. По 1 суппозиторию на ночь.

Эталон приготовления лекарственной формы

1. Rp: Papaverini hydrochloridi 0,1
Coffeini-natrii benzoatis 0,5
Olei Cacao 10,0
Misce ut fiat suppositoria №8

Da. Signa. По одному суппозиторию 2 раза в день.

Характеристика лекарственной формы. Ректальные суппозитории, в состав которых входят водорастворимые лекарственные вещества списка "Б" – папаверина гидрохлорид и кофеина бензоат натрия.

Технология и ее обоснование. Проверяют дозы лекарственных веществ. На листке парафинированной бумаги отвешивают 10,0 г масла какао, в ступке с затертой маслом какао поверхностью, растирают с несколькими каплями воды 0,1г папаверина гидрохлорида и 0,5г кофеина бензоат натрия. Затем добавляют масло какао, для пластичности массы вводят 0,2г ланолина безводного (на 10 суппозиториях) и уминают до образования однородной массы, легко собирающейся на головке пестика и отстающей от стенок ступки. Снимают массу парафинированной бумагой, в руке через бумагу превращают ее в шарообразный ком, взвешивают. Вес суппозиторной массы указывают на обратной стороне рецепта и паспорта. Затем выкатывают стержень на стекло пилюльной машинки. В гигиенических целях дощечку обертывают парафинированной бумагой. Из суппозиторной массы формируют стержень, по длине равный количеству делению резака пилюльной машинки. Стержень выкатывают без пустот и одинаковой толщины. Стержень разрезают при помощи целлулоидной капсулатурки. Выкатывают шарики, затем суппозитории необходимой геометрической формы. Готовые суппозитории, каждый в отдельности, заворачивают в вощеную бумагу (в форме "косыночки") треугольной формы, помещают в картонную коробку и оформляют к отпуску. Этикетка "Наружное", «Хранить в прохладном месте».

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято: Olei Cacao 10,0	
Papaverini hydrochloridi 0,1	
Aquae purificatae gtts V	
Lanolini anhydrici 0,2	
<u>Massae suppositoriorum 10,4</u>	
по 1,3	№8

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматриваются вопросы технологии различных видов суппозиторий с применением метода выкатывания (ручного формирования), предлагается провести оценку ситуации и теоретически обосновать ее решение.

1. Возьми: Промедола 0,25
Нафталанской нефти 0,8
Масла какао 16,0
Смешай, чтобы образовались суппозитории №8.
Обозначь. По 1 суппозиторию на ночь.

Ситуация. Студент растворил в нескольких каплях воды 0,25г промедола, смешал в ступке 0,8г нафталанской нефти, частями добавил 16,0г масла какао, уминая суппозиторную массу до однородности, взвесил ее. Сформировал брусок, разделил его на 8 частей, выкатал суппозитории, упаковал их в вощеную бумагу, оформил к отпуску.

Оцените ситуацию. Какую ошибку допустил студент? Как следует поступить при завершении в рецепте нормы отпуска наркотического вещества.

2. Возьми: Стрептоцида 0,2
Ихтиола 0,1
Масла какао 2,5
Смешай, чтобы получился суппозиторий.
Дай таких доз №10
Обозначь. По 1 суппозиторию на ночь.

Ситуация. Студент измельчил в ступке 2,0 стрептоцида с 1,0г ихтиола, добавил частями 25,0г масла какао и 0,5г безводного ланолина, уминая до получения однородной пластичной массы.

Была ли необходимость введения пластификатора в данную суппозиторную массу?

3. Возьми: Экстракта красавки 0,02
Новокаина 0,05
Масла какао 2,0
Смешай, чтобы получился суппозиторий.
Дай таких доз №10.
Обозначь. По 1 суппозиторию 3 раза в день

Ситуация. Студент растворил в нескольких каплях воды 0,5г новокаина, добавил 0,2г сухого экстракта красавки, тщательно перемешал. Добавил частями 20,0г масла какао, уминая суппозиторную массу до однородности. Оцените ситуацию. Какие ошибки допустил студент при приготовлении суппозиторной массы?

4. Возьми: Новокаина 0,02
Раствора адреналина гидрохлорида (1:1000) – 1 капля

Масло какао достаточное количество,
чтобы образовалась палочка длиной 5см, диаметром 4мм.
Дай таких доз №20
Обозначь. По одной палочке в свищевой канал.

Ситуация. Расчет количества основы студент произвел по формуле

$$X = 3,14 \cdot \left(\frac{D}{2}\right)^2 \cdot n \cdot l \cdot p = 3,14 \cdot \left(\frac{4}{2}\right)^2 \cdot 12 \cdot 5 \cdot 0,95 = 71,6 \text{ г}$$

Правильно ли проведены расчеты?

Эталон решения ситуационной задачи

Rp: Novocaini 0,02

Sol. Adrenalini hydrochloridi (1:1000) dtt I

Olei Cacao q.s. ut fiat bacillus

longitudinae 5 sm. et diametro 4mm

Da tales doses №12

Signa. По одной палочке в свищевой канал.

Критическая оценка ситуации. При расчетах необходимо было диаметр палочки выразить в сантиметрах. Студент подставил в формулу данные из рецепта, где диаметр указан в миллиметрах, что привело к математической ошибке.

Технология и ее обоснование. Рассчитывают количество основы по формуле.

$$X = 3,14 \cdot \left(\frac{D}{2}\right)^2 \cdot n \cdot l \cdot p$$

где, **X** – количество основы, в граммах

D – диаметр палочек в сантиметрах

l - длина палочек в сантиметрах

n - число палочек

p - плотность основы (для жировой основы составляет 0,95)

В данном случае количество основы равно 7,16г

Отвешивают новокаина 0,24 на ручных односторонних весах, растворяют его в 12 каплях раствора адреналина гидрохлорида (1:1000), добавляют частями 7,16 масла какао. Суппозиторную массу пластифицируют безводным ланолином, делят на 12 равных частей, формируют палочки длиной 5см. Кончик палочки заостряют. Палочки укладывают в картонную коробку с гнездами или между складками пергаментной бумаги (не заворачивая). Оформляют этикетками "Наружное", "Хранить в прохладном месте".

Паспорт

Дата _____ №рецепта _____

Взято: Novocaini 0,24

Sol. Adrenalini hydrochloridi (1:1000) gtt XII

Olei Cacao 7,16

Lanolini anhydrici 0,1

m=8,1 по 0,67 №12

Изготовил – подпись

Проверил – подпись.

Литература

1. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. - Харків; РВП "Оригінал", 1995. – С.340–363.
2. Кондратьева Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм. – М.: Медицина 1986. – С. 158–188.
3. Кондратьева Т.С. Технология лекарственных форм. – М.: Медицина, 1986. – С. 312–325.
4. Приказ МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».
5. Державна Фармакопея України 1-е вид.-Харків:РІРЕГ,2001.-556 с.
6. Государственная фармакопея СССР XI изд. Т. 2. – М.: Медицина, 1990. – С. 151.

Только для внутреннего использования

Тема 7. Приготовление ректальных суппозитория и палочек методом выливания и прессования

Приготовление суппозитория методом выливания. Метод выливания, являясь универсальным, позволяет приготовить суппозитории одинаковой формы, используя разнообразные основы, что невозможно при других способах. Процесс приготовления проходит значительно быстрее, гигиеничнее, а внешний вид свечей и палочек лучше по сравнению с методом выкатывания.

Как недостаток этого метода необходимо отметить 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. Этим способом можно готовить суппозитории на гидрофобных и гидрофильных основах. В условиях аптеки плавление основы и ее смешивание производят в фарфоровой чашке на водяной бане. Сначала расплавляют основу, а потом добавляют лекарственные вещества в виде раствора или тончайшего порошка. Лекарственные вещества, входящие в состав желатино–глицериновых суппозитория, растворяют в части воды или глицерина, предназначенных для приготовления основы. Нерастворимые лекарственные вещества добавляют к полуостывшей основе в виде мельчайших порошков перед ее вливанием. Аналогично добавляют термолабильные вещества. Массу следует нагревать осторожно, не выше 38–40°C. При перегревании увеличивается время, необходимое для ее застывания, ухудшается качествоготавливаемых суппозитория.

Для более равномерного распределения лекарственных веществ в основе и уменьшения скорости седиментации частиц необходимо суппозиторную массу часто перемешивать; разливать не сразу, а полуостывшую; формы должны быть охлажденными.

Для выливания суппозитория применяют специальные металлические или пластмассовые формы, состоящие из двух частей, плотно скрепляющиеся между собой, винтом. На каждой части имеются ячейки, представляющие половину свечи или шарика. Перед выливанием в них массы, для лучшего отделения суппозитория, гнезда формы смазывают вазелиновым маслом, если основа гидрофильная, если основа гидрофобная – мыльным спиртом.

Особенности в изготовлении суппозитория методом выливания состоит в том, что при расчёте основы необходимо учитывать: объем форм гнезд, т.е. массу основы на одно гнездо; относительную плотность основы жировой – 0,95 г/см³, желатино – глицериновой – 1,15 г/см³; коэффициент замещения $E_{ж}$, который показывает количество лекарственного вещества, занимающего

тот же объем, что и 1,0 г жировой основы с относительной плотностью 0,95 г/см³.

При расчетах удобнее пользоваться обратным коэффициентом замещения ($1/E_{ж}$), который показывает количество жировой основы, занимающей объем, равный объему 1,0 г лекарственного вещества.

Желатино–глицериновая основа в сравнении с жировыми имеет более высокую плотность (1,15) и при одинаковой массе занимает меньший объем. В связи с этим при приготовлении суппозиторий на желатино–глицериновой основе ее следует брать больше, чем жировой в 1,21 раза ($1,15/0,95$).

В тех случаях, когда лекарственные вещества выписаны в количествах до 5%, а также для веществ, хорошо растворимых в жировой основе, где изменение в объеме незначительное, заместительным коэффициентом можно пренебречь.

Приготовление суппозиторий методом прессования. Для этих целей используют специальные прессы или переоборудованные таблеточные машины, матрица которых разъемная и имеет форму свечи.

При подготовке массы для прессования ее следует измельчить и в случае необходимости смешать с подходящим вспомогательным веществом (аэросилом, белой глиной, лактозой и др.) для придания сыпучести. При расчетах количества основы исходят из объема гнезда матрицы прессы, пользуясь при этом коэффициентом замещения.

Метод прессования с автоматическим дозированием используется на фармацевтических заводах, где проводится массовое приготовление свечей.

В аптечных условиях могут использоваться ручные недозирующие прессы. Приготовленную суппозиторную массу сначала развешивают на прописанное количество доз, каждую отдельную дозу помещают в гнездо прессы и с помощью поршня прессуют. Получаются свечи с гладкой поверхностью и одинаковой формы. Однородность массы в период прессования не нарушается. Этот метод отличается точностью дозирования и гигиеничностью.

Палочки – Vasilli. Готовят их на пластичных жировых основах методом выкатывания или прессования, на желатино–глицериновой основе – методом выливания.

При прописывании палочек указывается длина и диаметр. В тех случаях, когда количество основы в рецепте не указано, ее определяют по следующим формулам:

а) для жировой основы:

$$x = 3,14 \times \left(\frac{d}{2}\right)^2 \times 0,95 \times l \times n$$

в) для желатино–глицериновой основы:

$$x = 3,14 \times \left(\frac{d}{2}\right)^2 \times 1,15 \times l \times n$$

где: **x** – количество основы, г;

d – диаметр палочек, см;

l – длина палочек, см;

n – количество палочек.

Оценка качества и хранение суппозиториев

Качество приготовленных суппозиториев оценивают также, как и других лекарственных форм, то есть проверяют документацию (рецепт, паспорт, упаковку, оформление, цвет, запах, отсутствие механических включений).

Специфичным для качества суппозиториев является: размер, форма, которые должны соответствовать прописи рецепта.

Однородность смешивания – на срезе суппозиторная масса должна быть однородна, без вкраплений. Отклонения в массе отдельных свечей не должна превышать $\pm 5\%$ от средней массы суппозитория.

Готовые суппозитории должны иметь определенную твердость, чтобы обеспечить их использование.

Для суппозиториев, приготовленных на гидрофильных основах, определяют температуру плавления по методу (ДФУ, 2.2.15, С.27), которая не должна превышать 37°C , если нет других указаний в частных статьях. Если определение температуры плавления затруднительно, то определяют время полной деформации при помощи специального прибора (ДФУ I С.505). Время полной деформации должно быть не более 15 мин.

Для суппозиториев, приготовленных на гидрофильных основах, определяют время растворения. Суппозиторий должен растворяться в течение 1 часа, если нет других указаний в частных статьях.

Суппозитории хранят в сухом прохладном месте. Суппозитории на гидрофобных основах после приготовления заворачивают в парафиновую бумагу, целлофан или фольгу, на гидрофильных – в вощеную или парафинированную бумагу, палочки – в складки бумаги. Оформляют этикетками "Наружное", "Хранить в прохладном месте".

Цель обучения

Студент должен:

- закрепить теоретические знания по приготовлению суппозиториев методами выливания и прессования;
- уметь самостоятельно выбирать оптимальный вариант технологии суппозиториев с учетом физико-химических свойств входящих ингредиентов;
- уметь готовить в условиях аптеки суппозитории методом выливания;
- научиться рассчитывать количество основы с использованием коэффициента замещения и обратного коэффициента замещения;
- освоить оборудование, применяемое для изготовления суппозиториев методами выливания и прессования;
- освоить методы введения лекарственных веществ в различные суппозиторные основы;
- показать преимущества методов выливания и прессования суппозиториев по сравнению с методом ручного формирования (выкатывания).

Учебные вопросы

1. Приготовление суппозиториев методами выливания и прессования. Используемое технологическое оборудование.
2. Расчет необходимого количества основы с использованием коэффициента замещения $E_{ж}$ или обратного коэффициента замещение $1/E_{ж}$.
3. Правила введения лекарственных веществ в основы с учетом их физико-химических свойств.
4. Характеристика технологических стадий приготовления суппозиториев методами выливания и прессования.
5. Приготовление суппозиториев на:
 - жировых основах ;
 - желатино–глицериновых и полиэтиленоксидных основах.
6. Сравнительная характеристика методов приготовления суппозиториев (выкатывание, выливание, прессование).
7. Оценка качества и хранение суппозиториев.

Практическая работа

Студенты готовят по 2 лекарственных формы из приведенных ниже рецептов:

1. Возьми: Антипирина
Анальгина по 0,1
Бутирола достаточное количество
Смешай, чтобы получился суппозиторий
Дай таких доз №6.
Обозначь. По 1 суппозиторию 2 раза в день.
(Объем формы по жировой основе 2,0).
2. Возьми: Стрептоцида
Цинка окиси по 0,3
Бутирола достаточное количество
Смешай, чтобы образовался суппозиторий.
Дай таких доз №6.
Обозначь. По одному суппозиторию на ночь.
(Объем формы по жировой основе 2,0)
3. Возьми: Платифиллина гидротартрата 0,005
Анестезина 0,15
Бутирола достаточное количество, чтобы образовался суппозиторий
Дай таких доз № 10.
Обозначь. По 1 суппозиторию на ночь.
(Объем формы по жировой основе 2,0).

4. Возьми: Дерматола 1,2
Бутирола достаточное количество
Смешай, чтобы получилось суппозитории №6
Дай. Обозначь, По 1 суппозиторию на ночь.
(Объем формы по жировой основе 3,0).
5. Возьми: Экстракта красавки 0,06
Ихтиола 0,6
Массы желатино–глицериновой достаточное количество
Смешай, чтобы получились суппозитории №6.
Дай. Обозначь. По одному суппозиторию на ночь.
6. Возьми: Этакридина лактата 0,08
Масла какао достаточное количество, чтобы
получились палочки № 6 длиной 5 см, диаметром 3 мм.
Дай. Обозначь. По одной палочке в свищевой канал.

Эталон приготовления лекарственной формы

4. Rp: Dermatoli 1,2
Butyrolī q.s. ut fiant suppositoria №6
Da. Signa. По одному суппозиторию на ночь.
(Объем формы по жировой основе 3,0).

Характеристика лекарственной формы. Ректальные суппозитории, в состав которых входит вещество общего списка, нерастворимое в основе-дерматол.

Технология и ее обоснование. Для приготовления суппозитория методом выливания на жировой основе, расчет количества основы проводят по формуле:

$$B = V_p \cdot n - M \frac{1}{E_{ж}}$$

в случае желатино–глицериновой (для метода выливания)

$$B = (V_p \cdot n - M \frac{1}{E_{ж}}) \cdot 1,21$$

где, B – вес основы, необходимой для приготовления всех суппозитория,

V_p – вес суппозитория – плацебо (без лекарственного вещества) на жировой основе для конкретной суппозиторной формы;

n – количество суппозитория по прописи;

M – количество лекарственного вещества по прописи, необходимое для приготовления n суппозитория.

$1/E_{ж}$ – обратный коэффициент замещения

Для данной прописи суппозитория с дерматолом:

$$1/E_{ж} = 0,38$$

$$n = 6$$

$$M = 1,2$$

$$B=3 \cdot 6-1,2 \cdot 0,38 = 17,54$$

Расчет суппозиторной основы можно произвести и без использования формул, путем логических рассуждений, используя заместительный коэффициент $E_{ж}$: если, например, для данной прописи взять 16,8 (18-1,2) бутирола, то при разливе в формы массы не хватит, т.к. 1,2 дерматола занимает не такой объем как 1,2 г жировой основы. Пользуясь коэффициентом замещения, нетрудно подсчитать требуемое количество основы, установив соответствие объемов между последней и лекарственным веществом:

$$\begin{array}{r} 2,6 \text{ — } 1,0 \\ 1,2 \text{ — } X \end{array} \quad X = 0,46 \text{ г}$$

Таким образом, бутирола необходимо взять: $18,0 - 0,46 = 17,54 \text{ г}$
 Вышеприведенные расчеты нецелесообразно проводить, если

- а) лекарственные вещества растворимы в основе;
- б) значение $E_{ж}$ меньше 1,1 ;
- в) количества лекарственных веществ, вводимых в основу по типу суспензии, меньше 5%.

Отвешивают рассчитанное количество бутирола 17,54 г, помещают в фарфоровую чашечку и расплавляют на водяной бане. В нагретой до 60°C ступке тонко измельчают дерматол с добавлением нескольких капель расплавленного бутирола и все переносят в чашку, смешивают и охлаждают до $40\text{--}50^{\circ}\text{C}$. Аккуратно разливают массу в охлажденную и смазанную мыльным спиртом форму. Форму охлаждают в холодильнике. После охлаждения суппозитории вынимают из формы и упаковывают. Суппозитории заворачивают в вощеную бумагу треугольной формы, помещают в коробочку и оформляют к отпуску. Эtiquетки: "Наружное", "Хранить в прохладном, темном месте".

Паспорт

Дата _____ № рецепта _____
 Взято: Butyrolī 17,54
Dermatoli 1,2
 $m = 18,74$
 по 3,12 № 6

Изготовил – подпись _____

Проверил – подпись _____

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматриваются вопросы технологии различных видов суппозиториев с применением методов выливания и прессования.

1. Возьми: Ихтиола 0,1

Массы желатино–глицериновой достаточное количество

Смешай, чтобы образовался суппозиторий.

Дай такие дозы № 10.

Обозначь. По 1 суппозиторию на ночь.

Ситуация: После разливания в формы суппозиторной основы и охлаждения ее, готовые суппозитории плохо отделялись от формы, разрушаясь при этом. Какое нарушение технологии допущено?

2. Возьми: Новокаина 0,1
Масла какао достаточное количество
Смешай, чтобы образовалась палочка
длиной 5 см, диаметром 4 мм
Дай таких доз №10
Обозначь. По 1 палочке 1 раз в день в
свищевой канал.

Ситуация: Студент приготовил палочки методом прессования, предварительно рассчитав необходимое количество масла какао по формуле:

$$c = 3,14 \cdot \left(\frac{D}{2}\right)^2 \cdot L \cdot n = 3,14 \cdot \left(\frac{0,4}{2}\right)^2 \cdot 5 \cdot 0,95 \cdot 10 = 5,96$$

При этом осталось некоторое количество неиспользованной основы, т.е. нарушилась дозировка новокаина и приготовленных палочках. Какую ошибку допустил студент?

3. Возьми: Ксероформа 0,2
Бутирола достаточное количество
Смешай, чтобы получился суппозиторий
Дай таких доз № 10.
Обозначь. По 1 суппозиторию 2 раза в день.
(Объем формы по жировой основе 3,0).

Ситуация. Студент поместил рассчитанное количество измельченного бутирола в фарфоровую чашку и расплавил на водяной бане, добавил измельченный ксероформ. Перемешал суппозиторную основу, не снимая с водяной бани чашки и быстро разлил горячую массу в охлажденные формы. Полученные суппозитории имели желтую окраску, различавшуюся по интенсивности. Указать нарушение технологии, допущенное студентом.

Эталон решения ситуационной задачи

3. Rp: Xeroformii 0,2
Butyroli q.s. ut fiat suppositorium.
Da tales doses №10.
Signa. По одному суппозиторию 2 раза в день.

Критическая оценка ситуации. При изготовлении суппозитория методом выливания студент не учел возможности расслаивания массы и допустил ее перегрев. В результате нарушилась дозировка ксероформа в суппозиториях, что и обнаружилось визуально (поскольку ксероформ имеет интенсивно желтую окраску).

Технология и ее обоснование. Производят расчет количества суппозиторной основы:

$$B = m \cdot n - M \frac{1}{E_{\text{ж}}} = 3 \cdot 10 - 2,0 \cdot 0,21 = 29,58\text{г}$$

Отвешивают рассчитанное количество бутирола 29,58 г, помещают в фарфоровую чашку и расплавляют на водяной бане. В нагретой до 60°C ступке тонко измельчают 2,0 г ксероформа с добавлением нескольких капель расплавленного бутирола, переносят в чашку и охлаждают при помешивании стеклянной палочкой до температуры 40 – 50°C (масса начинает загустевать). Аккуратно по палочке разливают суппозиторную массу в охлажденную форму, предварительно смазанную мыльным спиртом. Форму охлаждают в холодильнике. После охлаждения суппозитории вынимают из формы, заворачивают в треугольной формы вощеную бумагу (в "косыночки") и переносят в коробочку, оформляют к отпуску этикетками "Наружное", "Хранить в прохладном, темном месте".

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято:	Butyrolі 29,58
	<u>Xeroformii 2,0</u>
	m=31,58
	по 3,15 № 10

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

Литература

1. Тихонов О. І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. - Харків; РВП "Оригінал", 1995. – с.340 – 363
2. Кондратьева Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм. – М.: Медицина 1986. – с. 158 – 188.
3. Кондратьева Т.С. Технология лекарственных форм. – М.: Медицина, 1986. – с. 312 – 325.
4. Приказ МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».
5. Державна Фармакопея України 1-е вид.-Харків:РІРЕГ,2001.-556 с.
6. Государственная фармакопея СССР XI изд. т. 2. - : Медицина, 1990. – С. 151.

Тема 8. Пилюли. Приготовление пилюль с густыми и сухими экстрактами, алкалоидами.

Пилюли (Pilulae) – дозированная лекарственная форма для внутреннего применения в виде шариков весом от 0,1 до 0,5г приготовленных из однородной пластичной массы. Пилюли массой более 0,5г называют болюсами (boli) и применяются в ветеринарии; пилюли массой менее 0,1г называются гранулами (granulae) и применяются в гомеопатии. Наиболее оптимальна масса пилюль – 0,2г. Пилюли могут быть прописаны при необходимости назначения индивидуальной дозировки или оригинальной комбинации лекарственных веществ, для приготовления препаратов, нестабильных при длительном хранении.

В желудочно-кишечном тракте пилюли медленно распадаются под воздействием пищеварительных соков, соответственно медленно происходит и высвобождение лекарственных веществ. Поэтому пилюли можно отнести к дюрантам лекарственным формам, обладающих более длительным действием.

Пилюли как лекарственная форма, имеет ряд положительных и отрицательных сторон.

К положительным относятся: возможность введения самых возможных по физико-химическим свойствам лекарственных веществ; точность дозировки лекарственных веществ; удобство приема; маскировка неприятного запаха и вкуса лекарственных веществ; возможность локализации действия в различных отделах пищеварительного тракта (кишечнике или желудка); компактность лекарственной формы обеспечивает удобство транспортировки и хранения.

Из недостатков данной лекарственной формы следует отметить: трудоемкость, сложность и длительность приготовления; необходимость использования специальной аппаратуры; большого количества вспомогательных веществ; сложность соблюдения санитарно-гигиенических условий; нестабильность при длительном хранении.

К пилюлям предъявляются следующие требования: они должны иметь правильную шарообразную форму, не изменяющуюся при хранении; масса одной пилюли должна находиться в пределах от 0,1 до 0,5г (колебания в массе отдельных пилюль не должны превышать $\pm 5\%$ от средней массы); они должны быть однородными в разрезе, без блесков и вкраплений; поверхность пилюль должна быть гладкой и сухой; лекарственные вещества должны быть точно дозированы; пилюли должны распадаться в течении не более 1 часа. Исключения составляют пилюли, покрытые кишечнорастворимыми оболочками. Такие пилюли не должны распадаться в течении 2 часов в кислом растворе пепсина, а после промывания водой должны распадаться в щелочном растворе панкреатина в течении не более 1 часа.

Пилюли представляют собой высококонцентрированные суспензии и эмульсии, в которых частицы дисперсной фазы равномерно распределены в

жидкой дисперсионной среде, имеющей вид непрерывной, тонкой пленки. Они относятся к всесторонне свободным дисперсным системам с пленочной структурой дисперсионной среды.

Прописывание пилюль

Пилюли могут быть прописаны разделительным и распределительным способами. Обычно их прописывают разделительным способом, указывая количество лекарственных веществ на всю массу.

При прописывании пилюль, врач обычно не указывает количество вспомогательных веществ, часто даже не обозначает их наименование, оставляя подбор вспомогательных веществ провизору.

Например: Rp: Acidi arsenicosi anhydrici 0,03
Massae pilularum q.s. ut fiant pilulae №30
Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день

Вспомогательные вещества. Вспомогательные вещества используются для создания пластичной пилюльной массы, придания ей необходимой массы объема. Важным требованием, предъявляемым к вспомогательным веществам, является их фармакологическая индифферентность. Они также не должны вступать в химические реакции с лекарственными веществами и друг с другом.

В зависимости от роли, выполняемой в пилюльной массе, вспомогательные вещества делят на 3 группы: консистентные, склеивающие и препятствующие высыханию. Эта классификация достаточно условна, поскольку одно и то же вещество может обладать свойствами разных групп, но она удобна для характеристики и подбора вспомогательных веществ.

Консистентные вещества уплотняют пилюльную массу, объем, пластичность. К ним относятся сыпучие, порошкообразные гидрофильные вещества, хорошо набухающие, но мало растворимые в воде. Чаще при приготовлении пилюль используются порошки корня солодки, одуванчика, алтея, горечавки, сахар свекловичный, сахар молочный, крахмал, глина белая, бентонит, алюминия гидроксид.

Склеивающие вещества связывают твердые нерастворимые частицы, эмульгируют гидрофобные жидкости. Они придают пилюльной массе необходимые вязкость и эластичность. Чаще всего это густые, вязкие жидкости, но иногда и порошкообразные вещества. В технологии пилюль применяют густые экстракты солодки, одуванчика, горечавки, сухой экстракт солодки, камеди аравийская и абрикосовая, трагакант, декстрин, муку пшеничную, порошок плодов шиповника, ланолин безводный. При использовании сухого экстракта добавляют примерно 30% глицериновой воды. Лечебные густые экстракты валерианы и полыни применяется как склеивающее вещества только в том случае, если они прописаны врачом.

Вещества, предотвращающие высыхание поддерживают необходимую влажность пилюльной массы. Могут обладать слабыми связывающими свойствами. К ним относят: вода очищенная, глицерин, вода

глицериновая, сироп сахарный, вода сахарная, спирт этиловый 40 и 70%, ликоподий.

Общие правила приготовления пилюль. Технологический процесс приготовления пилюль состоит из следующих стадий: подготовка лекарственных веществ; приготовление пилюльной массы; формирование пилюльного стержня; разделение стержня на дозы; формирование и отделка пилюль; обсыпка и покрытие пилюль оболочками; упаковка и оформление к отпуску.

Подготовка лекарственных веществ. Твердые нерастворимые и трудно растворимые лекарственные вещества вводят в состав пилюль в виде тончайших порошков. Лекарственные вещества, растворимые в воде, спирте, глицерине, а также ядовитые и сильнодействующие, вводят в виде растворов. Нерастворимые ядовитые и сильнодействующие вещества тщательно растирают в мельчайший порошок с сахаром или добавляют в виде тритураций. Маслянистые жидкости эмульгируют экстрактом корня солодки или др.

Подготовка пилюльной массы – это наиболее важная стадия получения пилюль, т.к. от качества пилюльной массы зависят все последующие операции. К смеси лекарственных веществ добавляют вспомогательные вещества до получения пластичной, в меру упругой, однородной массы, не прилипающей к стенкам ступки и пестика. Рекомендуется к смесям лекарственных веществ прибавлять в начале жидкие или густые вспомогательные вещества, а затем порошкообразные. Если масса слишком мягкая, то ее уплотняют добавлением крахмала, бентонита, сахара, растительных порошков. Если масса рассыпается, то ее склеивают добавлением растительных экстрактов, раствора декстрина.

Готовую массу собирают на пестик, снимают пергаментной, парафинированной или вощенной бумагой, взвешивают. Массу пилюль отмечают на обратной стороне рецепта и паспорте письменного контроля. Там же делается отметка, какие вспомогательные вещества использованы.

Формирование пилюльного стержня. Готовую массу переносят на стекло пилюльной машинки и при помощи дощечки выкатывают в начале шарик, а затем возвратно-поступательными движениями раскатывают пилюльный стержень определенной длины, без полостей внутри, строго цилиндрической формы.

Разделение стержня на дозы. пилюльный стержень помещают на середину нижнего резака параллельно его длине, чтобы края не выступали за границы желобков. Верхним резакom совершают возвратно-поступательные движения, постепенно нажимая на верхний резак. При правильном проведении этой операции пилюльный стержень распадается на одинаковые шарообразные кусочки.

Формирование пилюль. На стекле пилюльной машинки с помощью ролика формируют пилюли. Готовые пилюли слегка подсушивают на воздухе и подсчитывают, используя счетный треугольник Движенникова. Он представляет собой металлический равнобедренный треугольник с

бортиками. Пиллюли переносят на треугольник, собирают в одном из углов. Общее количество пиллюль определяют по формуле:

$$X = \frac{n^2 + n}{2} + K$$

где **X** – общее количество пиллюль

n – число полных рядов

K – число пиллюль в неполном ряду

Обсыпка пиллюль (или покрытие оболочками). Пиллюли ссыпают в тару для отпуска, в которую предварительно помещают мелкодисперсный порошок и встряхивают. Для этого на 30 пиллюль достаточно 1,0-1,5г порошка ликоподия, крахмала или белой глины с учетом наполнителей пиллюльной массы. Покрытие пиллюль оболочками проводится только по указанию врача. Они могут быть покрыты сахарной оболочкой (дражирование), фенилсалицилатом или стеариновой кислотой (кишечно-растворимые пиллюли).

Пиллюли с лечебными экстрактами. Экстракты, на ряду с оказанием терапевтического действия, выполняют роль склеивающих веществ в пиллюлях. Если прописан густой лечебный экстракт, для получения пиллюльной массы требуемой консистенции достаточно введение растительного порошка. Если прописан жидкий экстракт (например, экстракт водяного перца), его упаривают в выпарительной чашке (либо наносят на внутреннюю поверхность горячей ступки) и готовят пиллюли, добавляя растительный порошок. Если прописан сухой экстракт, добавляют этиловый спирт (40 или 70%) и растительный порошок в качестве вспомогательных веществ.

Rp: Extracti Belladonnae 0,1

Extracti Frangulae sicci 3,0

Radicis Rhei pulverati 4,0

Misce, ut fiant pilulae №30

Da. Signa. По одной пиллюле на ночь.

Пиллюли с густым экстрактом красавки, сильнодействующим светочувствительным веществом и сухим экстрактом крушины. Проверяют дозы экстракта красавки. Они не завышены. Почти половину прописи составляет сухой экстракт, поэтому для получения пиллюльной массы необходимо добавить спирт этиловый.

Измельчают в ступке порошок корневищ ревеня, добавляют сухой экстракт крушины, смешивают. Добавляют раствор густого экстракта красавки и смешивают с порошками. Затем при перемешивании каплями прибавляют небольшое количество 40% этилового спирта до получения пиллюльной массы требуемой консистенции. По общим правилам выкатывают пиллюли (работать надо быстро, так как спирт испаряется и масса подсыхает), обсыпают их ликоподием, оформляют к отпуску.

Пиллюли с солями алкалоидов. Соли алкалоидов адсорбируются растительными порошками, их десорбция в желудочно-кишечном тракте происходит медленно и не полностью. Поэтому при приготовлении пиллюль,

содержащих соли алкалоидов, целесообразно использовать в качестве консистентного вещества крахмально-сахарную смесь (крахмал, глюкоза и сахар молочный в соотношении 1:3:3), хорошо усваиваемую в желудочно-кишечном тракте. Для склеивания твердых частиц добавляют 5% раствор декстрина в воде глицериновой. Пиллюльная масса получается более мягкая, чем обычно. Пиллюли с алкалоидами обсыпают крахмалом или белой глиной.

Контроль качества, хранение и отпуск пиллюль. Качествоготавливаемых пиллюль контролируют, проверяя: отклонения в массе, однородность в разрезе, распадемость. Отпускают пиллюли по общим для всех лекарственных форм правилам в небольших склянках, баночках или картонных коробках. Пиллюли, содержащие светочувствительные вещества, защищают от действия света. При наличии в пиллюлях летучих, пахучих и гигроскопичных веществ отпускная тара должна герметически закрываться. Хранят пиллюли в сухом прохладном месте.

Цель обучения

Студент должен:

- научиться самостоятельно решать вопрос о возможности изготовления пиллюль с учетом прописанных доз и совместимости ингредиентов;
- закрепить теоретические знания и практические навыки по работе с густыми и сухими экстрактами;
- уметь подбирать и рассчитывать количества вспомогательных веществ для приготовления пиллюль с учетом физико-химических свойств ингредиентов;
- осуществить основные технологические операции по приготовлению пиллюльной массы и пиллюль (отвесить, отмерить, измельчить, смешать, растворить, выкатать, сформировать, разрезать, дозировать, подсушить, обсыпать, покрыть);
- уметь использовать средства малой механизации при приготовлении пиллюль (пиллюльную машинку)
- упаковывать и оформлять пиллюли к отпуску в соответствии с приказом МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки»..
- оценивать качество пиллюль на стадии приготовления и отпуска, руководствуясь, приказом МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».

Учебные вопросы

1. Характеристика пиллюль как лекарственной формы и дисперсной системы. Положительные и отрицательные стороны пиллюль.
2. Способы прописывания пиллюль; проверка доз сильнодействующих и ядовитых веществ в них. Соблюдение санитарного режима при приготовлении пиллюль (Наказ МЗ України №275 від 15.05.06р.)
3. Основные вспомогательные вещества, применяемые для приготовления пиллюль. Принцип подбора.

4. Характеристика технологических стадий приготовления пилюль.
5. Приготовление пилюль с легко растворимыми, трудно растворимыми и нерастворимыми в воде лекарственными веществами.
6. Приготовление пилюль с лечебными экстрактами (сухими, густыми, жидкими).
7. Особенности приготовления пилюль с алкалоидами.
8. Аппаратура, используемая для приготовления пилюль, подсчет пилюль.
9. Оценка качества пилюль, упаковка и оформление к отпуску.

Практическая работа

Студенты готовят по 1—2 лекарственных формы из приведенных ниже рецептов:

1. Возьми: Натрия бромида 2,0
Экстракта и порошка корня солодки
Достаточное количество, чтобы получились пилюли № 20
Дай. Обозначь. По 1 пилюле 2 раза в день.
2. Возьми: Йода 0,03
Калия йодида 0,3
Фенобарбитала 0,5
Экстракта валерианы 1,5
Порошка корня валерианы достаточное количество,
чтобы получились пилюли № 60
Дай. Обозначь. По 1 пилюле 2 раза в день.
(Пилюли Шерешевского)
3. Возьми: Атропина сульфата 0,015
Папаверина гидрохлорида 0,3
Крахмально-сахарной смеси достаточное количество,
чтобы получились пилюли № 15
Дай. Обозначь. По 1 пилюле 2 раза в день.
4. Возьми: Папаверина гидрохлорида 0,01
Дибазола 0,03
Массы пилюльной достаточное количество,
чтобы получилась пилюля
Дай таких доз № 20
Обозначь. По 1 пилюле при болях.
5. Возьми: Экстракта крушины 3,0
Порошка корня ревеня 3,0
Экстракта красавки 0,3
Смешай, пусть получатся пилюли № 30
Дай. Обозначь. По 1 пилюле 3 раза в день.

6. Возьми: Экстракта красавки 0,3
Массы пилюльной достаточное количество,
чтобы получились пилюли № 30
Дай. Обозначь. По 2 пилюли при болях.

Эталон приготовления лекарственной формы

2. Rp.: Iodi puri 0,03
Kalii iodidi 0,3
Phenobarbitali 0,5
Extracti Valerianae spissi 1,5
Pulveris radices Valerianae quantum satis
ut fiant pilulae № 60
Da. Signa. По 1 пилюле 2 раза в день.

Характеристика лекарственной формы. Твердая лекарственная форма для внутреннего применения — пилюли, содержащие вещества списка «Б».

Технология и ее обоснование. Проверяем правильность дозировок йода и фенобарбитала — список «Б». Дозы не превышены. НЕО не превышена. Взвесить точно 0,03 г кристаллического йода на аптечных весах невозможно, поэтому в аптеке заранее готовят раствор йода, содержащего 0,5 г йода, 5,0 г калия йодида, воды до 10 мл. Этого раствора следует взять 0,6 мл (сделать расчет на нестандартный каплемер). Раствор йода в калия йодиде смешивают с густым экстрактом валерианы, который отвешивают в фарфоровой чашечке или баночке для мазей и тщательно перемешивают палочкой. В ступку вносят отвешенный фенобарбитал, полученный у ответственного лица растирают и переносят в ступку смесь из чашечки. Остатки экстракта снимают небольшим количеством порошка корня валерианы и переносят в ступку, добавляют остальной порошок корня валерианы и уминают массу до пластичного состояния. Постепенно, если нужно, добавляют порошок корня валерианы, уминают массу еще раз и взвешивают. Вес пилюльной массы указывают на обратной стороне рецепта, а расчеты количеств вспомогательных веществ — на обратной стороне паспорта. Полученное пластичное «тесто» делят на две равные части и проверяют массу путем взвешивания. Из каждой части выкатывают стержень. Стержни разрезают и выкатывают по 30 пилюль — всего 60. Формуют роликом до получения шарообразной формы с гладкой поверхностью. Обсыпают ликоподием. Оформляют к отпуску этикеткой «Внутреннее», «Хранить в прохладном месте». Выписывают сигнатуру и паспорт.

Паспорт

Дата _____ № рецепта _____

Выдал: Phenobarbitali 0,5 (подпись)

Получил: Phenobarbitali 0,5 (подпись)

Взято: Solutionis Iodi 5% cum

Kalii iodidi gtts XII

Phenobarbitali 0,5

Extracti Valerianae spissi 1,5

Pulveris radiceis Valerianae 3,7

m 6.0 по 0,1 №60

Изготовил – подпись _____

Проверил – подпись _____

Ситуационные задачи

В задачах рассматриваются вопросы технологии пилюль с экстрактами и алкалоидами.

1. Возьми: Экстракта белладонны 0,3
Дибазола
Папаверина гидрохлорида поровну по 0,1
Массы пилюльной достаточное количество
для получения пилюль № 30
Дай. Обозначь. По 1 пилюле 2 раза в день.

Ситуация. В ступку студент отвесил по 0,1 г дибазола и папаверина гидрохлорида, поместил туда 0,3 г сухого экстракта белладонны, все хорошо растер, добавил 0,5 мл воды, 1 мл глицериновой воды. Смешал до однородности, добавил к смеси порошок корня солодки. Смесь превратил в пластичную массу, которую разделил на 30 пилюль.

Дайте критическую оценку технологии.

2. Возьми: Кодеина фосфата 0,3
Натрия бромида 4,0
Массы пилюльной достаточное количество
для получения пилюль № 40
Дай. Обозначь. По 1 пилюле 3 раза в день.

Ситуация. Студент отвесил в ступку, затертую порошком натрия бромида, 0,3 г кодеина фосфата и в несколько приемов добавил весь натрия бромид (4,0г). Полученную смесь увлажнил 2 мл воды и постепенно добавил сахарно- крахмальную смесь около 3,0 г и путем растирания получил пластичную пилюльную массу. Разделил ее на 40 частей и выкатал пилюли. Дайте критическую оценку технологии.

3. Возьми: Стрихнина нитрата 0,0005
Фенобарбитала 0,05
Порошка корней и корневищ валерианы
достаточное количество, чтобы образовалась пилюля
Дай таких доз № 100
Обозначь. По 1 пилюле на ночь. (Пилюли Андреева).

Ситуация. Студент отвесил в ступку 5,0 г фенобарбитала, добавил 0,05 г стрихнина нитрата, добавил 3 мл глицериновой воды и получил влажную смесь порошков, к которой добавил 5,0 г густого экстракта валерианы и около 7,0 г порошка корней и корневищ валерианы. Масса уминается до получения пластичного теста, делится на 100 частей и выкатываются шарики.

Дайте критическую оценку технологии.

Эталон решения ситуационной задачи

1. Rp.: Extracti Belladonnae 0,3
Dibazoli
Papaverini hydrochloridi aa 0,1
Massae pilularum quantum satis ut fiant pilulae № 30
Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день.

Критическая оценка ситуации. Поскольку в пилюли входят алкалоиды, вводить растительные порошки нерационально ввиду их способности адсорбировать алкалоиды. В этой связи целесообразно использовать муку, крахмально-сахарную смесь (1:3), хорошо усваиваемую в желудочно-кишечном тракте. Для склеивания пилюльной массы можно использовать 5% раствор декстрина в воде, 10% слизь трагаканта, глицериновую воду, сахарный сироп, глицериновую мазь и др.

Технология и ее обоснование. Количество вспомогательных веществ рассчитывается, для массы одной пилюли от 0,1 до 0,5 г, при этом необходимо сформировать пилюли массой около 0,2 г.

Вес пилюльной массы $0,2 \times 30 = 6,0$ г. На действующие вещества приходится 0,5 г; на вспомогательные $6,0 - 0,5 = 5,5$ г.

В ступку помещают 0,1 г дибазола и 0,1 г папаверина гидрохлорида, тщательно растирают, добавляют (каплями) 0,5 мл воды и 0,7 мл глицериновой воды. К полученной влажной массе добавляют 0,3 г густого экстракта красавки. Все тщательно перемешивают до однородности. К полученной смеси добавляют рассчитанное количество пшеничной муки. Смесь уминают до получения пластичной однородной массы. В случае необходимости добавляют глицериновую воду. Готовую пилюльную массу, собравшуюся на пестике, снимают кусочком целлофана или пергамента, сминают в комок, взвешивают. Вес пилюльной массы указывают на обратной стороне рецепта. Массу формуют в виде стержня. Делят с помощью резака на 30 частей, формуют пилюли. Готовые пилюли обсыпают мукой. Отпускают в коробке с этикетками «Внутреннее», «Хранить в темном прохладном месте».

Паспорт

Дата	№ рецепта
	Взято: Extracti Belladonnae spissi 0,3 Dibazoli 0,1 Papaverini hydrochloridi 0,1 Farinae tritici 3,0 <u>Aquae Glycerinatae 0,7</u>
	m=4,2 № 30
	вес одной пилюли
	0,14 №30
	Изготовил — подпись
	Проверил — подпись

Литература

1. Тихонов А.И., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків. – Харків: РВП “Оригінал”, 1995 – с. 364-376
2. Кондратьева Т.С. “Технология лекарственных форм”, Т.1 – М.: “Медицина”, 1991.- с. 325-332.
3. Кондратьева Т.С. "Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм. – М.: "Медицина", 1986.-с.325-332.
4. Приказ МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».
5. Приказ МЗ Украины №275 от 15.05.06г. "Про затвердження інструкції по санітарно-протиепідемічному режиму аптек".
6. Державна Фармакопея України 1-е вид.-Харків:РІРЕГ,2001.-556 с.
7. Государственная фармакопея СССР – XI изд. – М. : “Медицина”, 1968. – с. 542

Тема 9. Приготовление пилюль с окислителями и гидрофобными жидкостями

Пилюли с окислителями. В пилюлях могут быть прописаны окислители – калия перманганат, серебра нитрат. Поскольку они легко разлагаются при контакте с органическими веществами, при их приготовлении нельзя использовать растительные порошки и экстракты, крахмал, муку и их смеси. Кроме того, калия перманганат с растительными порошками и глицерином образует самовоспламеняющиеся и взрывоопасные смеси. Поэтому для приготовления пилюль с окислителями используют неорганические консистентные вещества: бентонит, глину белую, алюминия гидроксид, смесь бентонита с глиной белой (1:2). В качестве связывающего вещества при получении пилюль с серебра

нитратом используют воду глицериновую или очищенную, для пилюль с калия перманганатом – ланолин безводный.

Особое внимание при приготовлении пилюль с окислителями следует обратить на чистоту инструментов и оборудования, поскольку следы органических веществ будут катализировать процессы восстановления окислителей. Ступка, пестик, пилюльная машинка, дощечка должны быть абсолютно чистыми. Вода очищенная должна быть свежеперегнанной, глицериновая – свежеприготовленной. Во избежания разложения лекарственных веществ нельзя использовать металлические шпатели и резак, необходимо работать пластмассовыми или фарфоровыми. При их отсутствии металлические резак оборачивают парафинированной бумагой, намечают места разрезов пилюльного стержня и делят его на дозы целлулоидной пластинкой. Обсыпают пилюли с окислителями глиной белой. Готовые пилюли с калия перманганатом должны быть фиолетового цвета; пилюли с серебра нитратом – белого цвета.

Пилюли с гидрофобными жидкостями. В пилюлях могут быть прописаны маслянистые жидкости: скипидар, деготь, эфирные масла, бальзамы, эвтектические смеси (ментол, камфара, фенилсалицилат). Все они гидрофобные и перед введением в пилюльную массу их необходимо заэмульгировать.

В качестве эмульгаторов используют сухой или густой экстракт солодки, муку, камеди. При использовании сухого экстракта солодки его берут в количестве, равном количеству маслянистой жидкости. Кроме того, для получения пилюльной массы добавляют глицерин (в половинном количестве от массы маслянистой жидкости) и воду (одну четвертую часть от массы маслянистой жидкости). В качестве консистентных веществ используют растительные порошки. Если, кроме гидрофобных жидкостей, прописаны сухие лекарственные вещества, их добавляют к готовой эмульсии.

Rp: *Picis liquidae* 1,0
Extracti et pulveris radices
Glycyrrhizae q.s.
ut fiant pilulae №20
Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день.

Пилюли с гидрофобной пахучей жидкостью (дегтем). Необходимо рассчитать количество вспомогательных веществ.

Предполагаемая масса пилюль: $0,2 \cdot 20 = 4,0\text{г.}$;

Экстракта солодкового корня сухого – 1,0г (количество, равное гидрофобной массе)

глицерина – $1,0 \cdot 0,5 = 0,5\text{г}$

воды – $1,0 \cdot 0,25 = 0,25\text{г}$

порошка корня солодки – $4,0 - (1,0 + 1,0 + 0,5 + 0,25) = 1,25\text{г}$

Растирают в ступке сухой экстракт солодки, каплями добавляют глицерин и воду, и каплями добавляют деготь, перемешивают. Готовую

эмульсию уплотняют порошком корня солодки и выкатывают пилюли. Обсыпают их ликоподием, оформляют к отпуску.

Приготовление пилюль методом дражирования. В дражировочном котле на сахарные гранулы наращивают смесь лекарственных и вспомогательных веществ.

Аналогично в заводских условиях получают драже. Метод дражирования дает возможность получать многослойные пилюли, содержащие вещества, растворимые в разных отделах кишечника. При этом способе изготовления можно совмещать вещества, реагирующие между собой (пилюли ацетилсалициловой кислоты и бутадиона).

Разработан метод получения пилюль в виде капель. Для этого созданы специальные устройства. Расплавленная пилюльная масса в виде капель попадает в охлажденную жидкость, плотность которой близка к плотности пилюльной массы. При этом масса застывает в виде отдельных шариков. Таким методом получают, например, пилюли с витаминами А, Д, с сердечными гликозидами.

Пилюли можно получать как и суппозитории, методом выливания в формы, гнезда которых округлые и имеют объем до $0,25\text{см}^3$. Для получения пилюль выливанием в формы применяют полиэтиленгликолевые основы, желатин-глицериновые и др. гидрофильные носители.

Цель обучения

Студент должен:

- научиться самостоятельно решать вопрос о возможности изготовления и отпуска пилюль с учетом прописанных доз и совместимости ингредиентов;
- закрепить теоретические знания и практические навыки по работе с гидрофобными жидкостями, легкоокисляющимися веществами;
- уметь подбирать и рассчитывать количества вспомогательных веществ для приготовления пилюль с учетом их физико – химических свойств;
- осуществлять основные технологические операции по приготовлению пилюльной массы и пилюль (отвесить, отмерить, измельчить, смешать, растворить, выкатать, сформировать, разрезать, дозировать, подсушить, обсыпать, покрыть оболочкой);
- уметь использовать средства малой механизации при приготовлении пилюль (пилюльную машину);
- упаковывать и оформлять пилюли к отпуску в соответствии с приказом МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки»..;
- оценивать качество пилюль на стадии приготовления и отпуска, руководствуясь требованиями приказа МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки»..

Учебные вопросы

1. Технология пилюль с легко разлагающимися веществами.
2. Характеристика вспомогательных веществ, применяемых при изготовлении пилюль с окислителями и расчет их количества. Особенности приготовления пилюль с гидрофобными жидкостями.
3. Эвтектические смеси в пилюлях и подбор вспомогательных веществ.
4. Обсыпка пилюль с окислителями. Оценка доброкачественности.
5. Оформление и отпуск пилюль с окислителями.

Практическая работа

Студенты готовят по 2 лекарственных формы из нижеприведенных рецептов:

1. Возьми: Скипидара очищенного 3,0
Экстракта и порошка корня солодки
достаточное количество, чтобы получились пилюли, № 30
Обсыпь ликоподием. Дай.
Обозначь. По 1 пилюле 3 раза в день.
2. Возьми: Калия перманганата 1,2
Белой глины достаточное количество, чтобы
получились пилюли, № 12
Дай. Обозначь. По 1 пилюле через 3 часа.
3. Возьми: Серебра нитрата 0,15
Пилюльной массы достаточное количество, чтобы
получились пилюли № 12
Дай. Обозначь. По 1 пилюле 1 раз в день.
4. Возьми: Дегтя березового 1,0
Пшеничной муки 1,0
Глицерина
Воды поровну по 0,5
Пшеничного крахмала достаточное
количество, чтобы получились пилюли № 24
Дай. Обозначь. По 1 пилюле 2 раза в день.
5. Возьми: Камфары
Хлоралгидрата поровну по 1,0
Массы пилюльной достаточное количество,
чтобы получились пилюли № 20
Дай. Обозначь. По 1 пилюле на ночь.
6. Возьми: Ихтиола 0,6

Магния карбоната 1,0
Порошка корня солодки достаточное
количество, чтобы получились пилюли № 15
Дай. Обозначь. По 1 пилюле 4 раза в день.

Эталон приготовления лекарственной формы

1. Rp.: Olei Terebinthinae 3,0
Extracti et pulveris radices Glycyrrhizae
quantum satis
ut fiant pilulae № 30
Da. Signa. По 1 пилюле 2 раза в день.

Характеристика лекарственной формы. Сложная дозированная форма для внутреннего применения — пилюли, содержащая маслянистую гидрофобную жидкость — скипидар

Технология и ее обоснование. Лекарственные и вспомогательные вещества, входящие в состав прописи, совместимы. Пилюли без указания веса в рецепте стремятся сделать с наименьшим весом, около 0,2 г. Примерный вес пилюльной массы должен составлять 6,0 г. Особенность приготовления будет заключаться в предварительном эмульгировании прописанной жидкости. При изготовлении пилюль роль гидрофилизующего агента выполняют ВМС, содержащиеся в экстракте корня солодки.

В ступку помещают сухой экстракт солодкового корня в количестве, равном неводной фазе — 3,0 г. Тщательно его растирают. Полученный порошок смешивают с 1,5 г глицерина и 0,75 мл воды до однородной массы.

К полученной густой массе постепенно, по каплям при тщательном и энергичном растирании прибавляют 3,0 г скипидара, предварительно взвешенного в небольшом стаканчике. Содержимое растирают в ступке до характерного потрескивания. Для определения готовности первичной эмульсии к последней прибавляют каплю воды и наблюдают за ее поведением. Если капля самопроизвольно и равномерно растекается по поверхности смеси и смешивается с ней, образуя белый след, то эмульсия готова. Тип эмульсии — М/В.

К готовой эмульсии постепенно примешивают порошок солодкового корня до получения пластичной массы. Масса не должна быть очень плотной. Цвет пилюльной массы — темно-коричневый. Запах скипидарный.

Готовая пилюльная масса собирается на пестик, снимается кусочком целлофана или пергамента, сминается в комок и взвешивается. Вес массы указывают на паспорте и на рецепте. Взвешенную массу переносят на столик пилюльной машинки и обычным способом превращают в пилюли. Полученные пилюли должны быть правильной шарообразной формы, без трещин и шероховатостей, с блестящей поверхностью и без других дефектов. Хорошо приготовленные пилюли при сжатии между листами бумаги не должны оставлять на ней маслянистых пятен. Готовые пилюли считают. Во избежание слипания их отпускают обсыпанными ликоподием (0,5—1,0 г на

30 пилюль). Обсыпку можно производить в отпускной таре. Оформляют к отпуску этикеткой «Хранить в прохладном, темном месте». Выписывают паспорт.

Паспорт

Дата	№ рецепта
	Взято: Olei Terebinthinae 3,0
	Extracti radices Glycyrrhizae sicci 3,0
	Glycerini 1,5
	Aquae purificate gtt XV 0,75
	<u>Pulveris radices Glycyrrhizae ad 9,0</u>
	m=9,0 № 30
	вес одной пилюли
	m=0,3 №30

Изготовил — подпись

Проверил — подпись

На обратной стороне паспорта приводятся расчеты.

На обратной стороне рецепта: отпустил, подпись, вес пилюльной массы и количество пилюль.

2. Rp.: Kalii permanganatis 1,2

Boli albae quantum satis

ut fiant pilulae № 12

Da. Signa. По 1 пилюле через 3 часа.

Характеристика лекарственной формы. Твердая лекарственная форма — пилюли, в состав которых входит калия перманганат — красящее вещество, обладающее окислительными свойствами.

Технология и ее обоснование. В рецепте не указаны вспомогательные вещества и их количество. Необходимо подобрать их, а также соответствующую аппаратуру (ступка, резак и пр.) для приготовления пилюль по данному рецепту.

Так как пилюли стремятся сделать наименьшим весом (около 0,2 г), то количество белой глины и ланолина должно составлять примерно 1,2—1,5 г.

В чистую фарфоровую ступку помещают 0,6 г белой глины, 1,2 г перманганата калия, затем остальное количество белой глины. Растирают до однородности. Измельчение проводят до тех пор, пока при рассматривании невооруженным глазом массы в ней не будут обнаруживаться отдельные частицы. К смеси добавляют 0,2—0,3 г безводного ланолина и тщательно растирают до получения пластической массы. Полученная пилюльная масса должна быть фиолетового цвета. Массу взвешивают, затем быстро, но осторожно, следя за тем, чтобы не образовалось пустот, раскатывают в стержень нужной длины на столике пилюльной машинки, вытертой ватой с небольшим количеством талька. Разрезают на 12 частей с помощью пластмассового резака и формируют пилюли. Готовые пилюли обсыпают тальком. Оформляют к отпуску этикеткой «Внутреннее», «Хранить в

прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте». Выписывают паспорт.

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято: Kalii permanganatis 1,2	
Boli albae 1,2	
<u>Lanolini anhydrici 0,2</u>	
m=2,6	№12
0,21	№12

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

На обратной стороне паспорта приводятся расчеты.

На обратной стороне рецепта: отпустил, подпись, вес пилюльной массы и количество пилюль.

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматриваются вопросы технологии пилюль с сильными окислителями, гидрофобными жидкостями.

1. Возьми: Серебра нитрата 0,15
Массы пилюльной достаточное количество,
чтобы получились пилюли числом 40
Покрой оболочкой салола
Дай. Обозначь. По 1 пилюле 4 раза в день.

Ситуация. Студент поместил в ступку 0,15 г нитрата серебра, растворил его в 1 мл глицериновой воды. Раствор уплотнил белой глиной в количестве 7,0 г и после получения пластичной массы выкатал из нее 40 пилюль.

Дайте критическую оценку ситуации.

2. Возьми: Калия перманганата 0,6
Белой глины достаточное количество,
чтобы получились пилюли числом 10
Дай. Обозначь. По 2 пилюли через каждые 10 минут.

Ситуация. Студент поместил в ступку 0,6 г калия перманганата, добавил 1,2 г белой глины, перемешал и пластифицировал массу путем добавления 0,2 г безводного ланолина. После получения пластичной массы ее разделил на 10 частей и выкатал пилюли.

Дайте критическую оценку ситуации.

3. Возьми: Экстракта мужского папоротника 2,0
Массы пилюльной достаточное количество,
чтобы получились пилюли № 20
Дай. Обозначь. По 2 пилюли через каждые 10 минут.

Ситуация. Студент поместил в ступку 2,0 г густого экстракта мужского папоротника. Добавил 1,0 г экстракта и порошка корня солодки. Хорошо

смешал все ингредиенты и из полученной пластичной массы сформовал стержень соответствующей длины, разделил на 20 частей и выкатал пилюли.

Дайте критическую оценку ситуации.

Эталон решения ситуационной задачи

1. Rp.: Argenti nitratis 0,15

Massae pilularum q. s.

ut fiant pilulae № 30

Da. Signa. По 1 пилюле 3 раза в день.

Критическая оценка ситуации. Поскольку нитрат серебра обладает сильными окислительными свойствами, добавление органического вещества недопустимо (глицерин). Нужно пользоваться только очищенной водой.

Технология и ее обоснование. Проверяем дозы нитрата серебра — дозы не превышены. В. р. д. — 0,03, В. с. д. — 0,1. Ступку, пестик и стекло пилюльной машинки протирают ватой, слепка увлажненной разведенной азотной кислотой. Ступку тщательно затирают белой глиной, затем помещают в нее серебра нитрат, полученный у провизора-технолога, растворяют в нескольких каплях очищенной воды, добавляют частями белую глину и, если необходимо, — воду. Смесь уминают до получения белой массы, взвешивают и разрезают с помощью пластмассовых резаков. Если нет пластмассовых резаков, то на металлический резак кладут снизу и сверху парафинированную бумагу, прижимая, делают метки. Затем разрезают пленкой и формуют на стекле, покрытом тонким слоем белой глины, пилюли № 30. С помощью ролика придают им шарообразную форму и обсыпают белой глиной. Оформляют к отпуску сигнатурой, этикетками «Обращаться с осторожностью», «Хранить в прохладном, темном месте». Опечатывают. Выписывают паспорт.

Паспорт «А»

Дата № рецепта

Выдал: Argenti nitratis 0,15

Подпись

Получил: Argenti nitratis 0,15

Подпись

Взято: Argenti nitratis 0,15

Boli albae 5,85.

Aquae purificate quantum satis

6,0 по 0,2 № 30

Изготовил — подпись

Проверил — подпись

На обратной стороне паспорта приводят ее расчеты.

На обратной стороне сигнатуры: вес массы и количество пилюль.

Литература

1. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. "Аптечна технологія ліків". – Харків: РВП "Оригінал", 1995. – с. 364 – 376
2. Кондратьева Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм. – М.: Медицина, 1986. – с. 325 – 332
3. Приказ МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».
4. Наказ МЗ України №275 від 15.05.06р. "Про затвердження інструкції по санітарно – протиепідемічному режиму аптек"
5. Державна Фармакопея України 1-е вид.-Харків:РІРЕГ,2001.-556 с.
6. Государственная фармакопея СССР, XI изд. – М.: Медицина, 1968. – с. 542.

Тільки для внутрішнього використання

Тема 10. Инъекционные лекарственные средства. Растворы для инъекций. Приготовление инъекционных растворов без стабилизатора

Инъекционные лекарственные средства (ГФУ I с.498) являются особенной группой лекарственных форм, вводимых в организм при помощи шприца с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек (*infectio* –впрыскивание). Отмечено, что к инъекционным лекарственным средствам относятся стерильные водные и неводные растворы, суспензии и эмульсии. Инъекционные растворы объёмом 100мл и более относятся к инфузионным (от лат. *infusio* –вливание).

В зависимости от места введения лекарственных средств применяют инъекции разных видов (внутрикожные, подкожные, внутримышечные, внутрисосудистые, спинномозговые, внутричерепные, внутрибрюшинные, внутриплевральные, внутрисуставные, инъекции в сердечную мышцу и др.).

Внутрикожные инъекции. Жидкость (0,2-0,5 мл) вводится в пространство между эпидермисом и дермой.

Подкожные инъекции. Растворы вводят в подкожную клетчатку в количестве 1-2 мл.

Внутримышечные инъекции. Жидкость вводится в толщу крупной мышцы (двуглавой, локтевой или ягодичной).

Внутрисосудистые инъекции. К внутрисосудистым инъекциям относятся внутривенные и внутриартериальные. При этом раствор вводится в вену или в артерию. Действие лекарственного вещества в этих случаях развивается очень быстро (через 1-2 с).

Спинномозговые инъекции. Раствор вводят внутрь субарахноидального и перидурального пространств позвоночного канала между III и IV поясничными позвонками.

Внутричерепные инъекции. Игла шприца вводится в области верхних шейных позвонков через большое затылочное отверстие в расширенную часть субарахноидального пространства, подзатылочную цистерну. Лекарственное вещество действует мгновенно.

Инъекционное введение лекарственных веществ отличается рядом положительных сторон:

1. точность дозирования и быстрота действия (иногда через несколько секунд);
2. возможность введения лекарственных препаратов больному, находящемуся в бессознательном состоянии;
3. лекарственные вещества вводятся, минуя такие защитные барьеры организма, как желудочно-кишечный тракт и печень, способные изменять и разрушать лекарственные вещества;
4. возможность локализовать действие лекарственных веществ;
5. полностью снимается проблема цвета, запаха и вкуса лекарственных препаратов.

В то же время инъекционный способ введения имеет и отрицательные стороны:

1. возникает опасность внесения инфекции при введении;
2. при введении растворов в кровь возникает опасность эмболии вследствие попадания твёрдых частиц или пузырьков воздуха;
3. введение инфузионных растворов непосредственно в ткани может вызвать сдвиги осмотического давления, рН и т.д. Эти физиологические нарушения болезненно воспринимаются организмом (резкая боль, жжение, иногда лихорадочные явления);
4. инъекционный способ введения в ряде случаев требует высокой квалификации медицинского персонала (спинномозговые, внутривенные и другие инъекции).

Основные требования к инъекционным лекарственным формам отражены в общей фармакопейной статье «Parenteralia» (ДФУ I с.497):

1. стерильность – полное отсутствие жизнеспособных микроорганизмов;
2. инъекционные лекарственные формы должны быть апиrogenны;
3. инъекционные растворы должны быть прозрачными по сравнению с водой или другими растворителями;
4. стабильность как в процессе изготовления, так и хранения;
5. отдельные растворы должны быть изотоничны, изогидричны и изоионичны в соответствии с указаниями в частных статьях фармакопеи.

Приказ МЗ Украины №275 от 15 05 2006 г

Инструкция по санитарному режиму аптек включает следующие требования:

1. требования к помещениям и оборудованию;
2. санитарные требования к уборке помещений, уходу за аптечным оборудованием;
3. требования к личной гигиене сотрудников аптек;
4. санитарные требования к получению, транспортировке и хранению очищенной воды и воды для инъекций;
5. санитарные требования при изготовлении лекарств в асептических условиях;
6. санитарные требования при изготовлении нестерильных лекарственных форм.

Вода для инъекций. По ДФУ I вода для инъекций должна отвечать требованиям, предъявляемым к воде очищенной, и быть апиrogenной.

Воду для инъекций получают в асептических условиях с учетом положений Приказа Минздрава №275 от 15.05.06г. «Санитарные требования к получению, транспортировке и хранению воды дистиллированной и воды для инъекций». Получение воды для инъекций производят в дистилляционной комнате асептического блока, где категорически запрещается выполнять какие-либо работы, не связанные с дистилляцией воды. Получение воды для инъекций производится с помощью аквадистиллятора согласно прилагаемым к ним инструкциям. Пирогенные вещества нелетучи и не перегоняются с

водяным паром. Поэтому главной задачей при получении воды для инъекций является отделение капелек воды от паровой фазы. Для этой цели предложены аппараты, в которых в отличие от обычного дистиллятора водяной пар проходит через специальные приспособления различной конструкции – сепараторы. По конструкции они бывают центробежные, плёночные, объёмные, массообменные, комбинированные. Аппарат для получения воды апиrogenной АА-1 – аквадистиллятор апиrogenный электрический имеет номинальную производительность 1л/ч. Основными частями аппарата являются камера испарения с сепаратором, конденсатор, сборник-уровнитель и электроцит. Камера испарения снаружи защищена стальным кожухом, предназначенным для уменьшения тепловых потерь и предохранения обслуживающего персонала от ожогов. В дно камеры вмонтированы четыре электронагревателя. В камере испарения вода, нагреваемая электронагревателями, превращается в пар, который через сепараторы и паровую трубку поступает в конденсационную камеру, охлаждаемую снаружи холодной водой, и, конденсируясь, превращается в воду апиrogenную. Вода апиrogenная вытекает через ниппель. Охлаждающая вода, непрерывно поступая через вентиль в водяную камеру конденсатора, по сливной трубке сливается в сборник-уровнитель, сообщающийся с камерой испарения.

В настоящее время выпускают три типа дистилляторов (АЭВС-4, АЭВС-25 и АЭВС-60). Они отличаются друг от друга производительностью, габаритами и потреблением электроэнергии.

Вода деминерализованная в медицинской практике применяется наряду с водой для инъекций, для изготовления инъекционных растворов. Вода деминерализованная для инъекционных растворов получается путём пропускания исходной воды через стерилизующий фильтр и свежерегенерированные иониты: пористые сильнокислотные катиониты и высокоосновные аниониты.

Хранить воду для инъекций необходимо в закрытых сосудах, защищённых от попадания углерода диоксида и пыли. Сосуды необходимо часто мыть и стерилизовать. Срок хранения не более 24 ч.

Неводные растворители. Это масла жирные, разрешённые к медицинскому применению, этилолеат. В качестве соразтворителя растворителя могут быть использованы этанол, глицерин, пропиленгликоль, ПЭО-400, спирт бензиловый, бензилбензоат и др., разрешённые к медицинскому применению. Неводные растворители обладают различной растворяющей способностью, антигидролизными, стабилизирующими, бактерицидными свойствами и способностью удлинять или усиливать действие лекарственных веществ.

Для изготовления инъекционных растворов применяют неводные растворители, как индивидуальные, так и смешанные: водно-глицериновые, спирто-водно-глицериновые и др. Смешанные растворители обладают большей растворяющей способностью, чем каждый растворитель в отдельности.

Масла жирные. Для этой цели пригодны маловязкие, легкоподвижные масла, которые легко проходят через узкий канал иглы. Используют масла: миндальное, персиковое или абрикосовое. Они представляют собой прозрачные маслянистые жидкости, маловязкие, без запаха или со слабым характерным запахом, не растворимые в воде, малорастворимые в этаноле, легкорастворимые в эфире, хлороформе.

Масла для инъекций должны быть получены методом холодного прессования из свежих семян, хорошо обезвожены, не содержать белка. Особое значение имеет кислотность масла. Кислые масла раздражают нервные окончания и могут вызвать болевые ощущения.

Масло персиковое, получают холодным прессованием семян персика, абрикоса, сливы, алычи. Масло персиковое –прозрачная жидкость светло-жёлтого цвета, без запаха или со слабым своеобразным запахом, приятного маслянистого вкуса. На воздухе не высыхает, растворимо в абсолютном этаноле, легко растворимо в эфире, хлороформе. Применяется для приготовления инъекционных растворов камфоры, дезлксикортикостерона ацетата, диэтилстильбэстрола пропионата, ретинола ацетата, синэстрола.

Масло оливковое, получают холодным прессованием свежих плодов оливкового дерева. Прозрачная, светло-жёлтого или золотисто-жёлтого цвета маслянистая жидкость, без запаха, непрогорклого вкуса. Применяется для изготовления 20% раствора камфары и 2% раствора синэстрола.

Этилолеат. Это сложный эфир ненасыщенных жирных кислот с этанолом. Он представляет собой светло-жёлтую жидкость, не растворимую в воде, смешивается с этанолом и маслами жирными во всех отношениях. Обладает большей растворяющей способностью, меньшей вязкостью, имеет постоянный химический состав, легко проникает в ткани, хорошо рассасывается, сохраняет однородность при пониженной температуре. Этилолеат применяется, так же как добавка к масляным растворам, для увеличения растворимости лекарственных веществ и понижения вязкости раствора.

Цель обучения

Студент должен:

- закрепить теоретические знания по теме «Инъекционные лекарственные средства»;
- расширить знания и навыки по приготовлению жидких лекарственных форм;
- знать сущность и особенности приготовления растворов для инъекций, не требующих стабилизации, уметь их приготовить;
- определить рефрактометрически концентрацию растворов, знать и уметь проводить расчёты по доведению их до требуемой концентрации;
- уметь проводить укупорку инъекционных растворов и стерилизацию их в автоклаве, а также в инфундиро-стерилизационном аппарате;
- уметь правильно оформить лекарственную форму для инъекций к отпуску;

Учебные вопросы

1. Инъекционные растворы как лекарственная форма. Требования ДФУ I, предъявляемые к инъекционным лекарственным формам. Положительные и отрицательные стороны данной лекарственной формы.
2. Требования к санитарному режиму при изготовлении стерильных растворов в аптечных условиях. Приказ №275 от 15.05.06 г.
3. Характеристика растворителей, используемых для приготовления лекарственных форм для инъекций.
 - Вода для инъекций. Получение апирогенной воды, её контроль и хранение. Приказ №275 от 15 05 06 г.
 - Неводные растворители, их ассортимент.
4. Требования, предъявляемые к таро-упорочному материалу, предназначенному для отпуска инъекционных растворов.
 - Щелочность стекла, дезинфекция и мойка посуды.
 - Обработка пробок. Стерилизация стекла и вспомогательных материалов.
5. Сущность массо-объёмного метода приготовления инъекционных растворов и доведение их до требуемой концентрации.
6. Контроль качества инъекционных лекарственных форм. Приказ №275 от 15 05 06 г.
7. Приготовление инъекционных растворов без использования стабилизаторов. Примеры.
8. Оформление и отпуск лекарств для инъекций. приказ МЗ Украины № 626 от 15.12.04г. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки».

Практическая работа

Студенты готовят по 2 лекарственные формы из нижеприведённых рецептов:

1. Возьми: Раствора натрия хлорида 0,9% - 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.
2. Возьми: Раствора анальгина 50% -50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.
3. Возьми: Раствора магния сульфата 25% -50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.
4. Возьми: Раствора натрия бензоата 15% -50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.
5. Возьми: Раствора натрия бромида 20% -50 мл

Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.

6. Возьми: Раствора кальция хлорида 10% -50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.

Эталон приготовления лекарственной формы

3. Rp.: Solutionis Magnesii sulfatis 25%- 50 ml
Sterilisetur!
Da. Signa. Для инъекций.

Характеристика лекарственной формы. Стерильная лекарственная форма – раствор для инъекций, предназначенный для внутримышечного введения, не требующий стабилизации.

Технология и её обоснование. Раствор готовят весо-объёмным методом в асептических условиях. В стерильной мерной колбе на 50 мл растворяют в части воды для инъекций 12,5 г магния сульфата сорта для инъекций и доводят водой до метки. Проверяют концентрацию рефрактометрическим методом и при необходимости доводят её до требуемой (25%). Раствор фильтруют, проверяют на присутствие механических включений, укупоривают стерильной пробкой, обкатывают её алюминиевым колпачком или обвязывают пергаментной бумагой. Лекарственную форму оснащают этикеткой (пергаментная бумага 3 на 6 см), на которой чёрным карандашом делают надпись о входящих ингредиентах, их концентрации, подпись провизора-технолога и стерилизуют при температуре 120°C 8 минут под давлением.

Готовый раствор оформляют этикетками синего цвета «Для инъекций». На этикетке указывают номер аптеки, состав лекарства, способ применения, дату, условия хранения.

Паспорт

Дата	№	рецепта
Взято:	Magnesii sulfatis pro injectionibus 12,5	
	<u>Aquae pro injectionibus ad 50 ml</u>	
	V=50 ml	

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматриваются вопросы технологии инъекционных растворов, не требующих стабилизации, и предлагается провести оценку ситуаций и теоретически обосновать их.

1. Возьми: Раствора кальция глюконата 10% -200 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.

Ситуация. Студент приготовил раствор массо-объёмным методом. В мерной колбе на 200 мл в части воды для инъекций растворил 20,0 г кальция глюконата и довёл водой до метки. Профильтровал. После стерилизации текучим паром в течение 12 минут при температуре 120°C выпал обильный белый осадок. Как объяснить происшедший процесс и предотвратить образование осадка?

2. Возьми: Раствора димедрола 2% -100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.

Ситуация. В стерильной подставке в 100 мл воды для инъекций студент растворил 2,0 г димедрола. Провёл качественный и количественный анализ, профильтровал. Проверил на отсутствие механических примесей на чёрно-белом фоне в течение 5 секунд. Закрыл резиновой пробкой и алюминиевым колпачком «под обкатку». Стерилизовал в автоклаве при температуре 120°C в течение 8 минут. После стерилизации проверил на чистоту и провёл ещё раз количественное определение димедрола, при этом вскрыл флакон.

Объясните, как нужно поступать в подобной ситуации?

3. Возьми: Раствора метилурацила 0,7% -200 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.

Ситуация. Студент приготовил раствор в строго асептических условиях. В мерной колбе на 200 мл в части воды для инъекций растворил 1,4 г метилурацила, довёл объём водой до метки, профильтровал. Стерилизовал при температуре 120°C в течение 8 минут.

Провизор-аналитик при проверке обнаружил, что количественное содержание метилурацила значительно не соответствует требуемому. Данную лекарственную форму отпустить нельзя. Какие нарушения допустил студент?

4. Возьми: Раствора калия хлорида 10% -500 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.

Ситуация. В 500 мл воды для инъекций студент растворил 50,0 г калия хлорида. Раствор профильтровал во флакон, проверил на отсутствие механических примесей. Просмотр проводился на чёрно-белом фоне в течение 5 секунд. Укупорил резиновой пробкой с алюминиевым колпачком «под обкатку» и стерилизовал при 120°C в течение 8 минут.

При проверке количественного содержания калия хлорида провизором-аналитиком было обнаружено, что количественное содержание не соответствует требуемому. Оценить ситуацию.

5. Возьми: Раствора никотинамида 5% -100 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для инъекций.

Ситуация. В мерной колбе на 100 мл в части воды для инъекций растворили 5,0 г никотинамида и довели водой до требуемого объёма. После проведённого рефрактометрического определения обнаружено, что содержание никотинамида завышено и соответствует 5,4%. Каким образом довести раствор до желаемой концентрации?

Эталон решения ситуационных задач

3. Rp.: Solutionis Methyluracili 0,7 –200 ml

Sterilisetur!

Da. Signa. Для инъекций.

Критическая оценка ситуации. При изготовлении данной лекарственной формы для инъекций студент не учёл того, что метилурацил очень мало растворим в воде (1:1000; 1:10000), поэтому растворение необходимо проводить в воде для инъекций, предварительно подогретой до 60-70°C, после полного растворения довести до требуемого объёма. Студент произвёл фильтрацию раствора с частично растворившимся метилурацилом, остальное количество вещества задержалось фильтром, поэтому провизор-аналитик обнаружил ошибку.

В связи с тем, что объём раствора 200 мл, время стерилизации необходимо увеличить до 12 минут при температуре 120°C.

Технология и её обоснование. Данная лекарственная форма готовится без добавления стабилизатора, в асептических условиях. В стерильной мерной колбе на 200 мл в части воды для инъекций растворяют 1,4 г метилурацила. Воду предварительно нагревают до 60-70°C и доводят водой до метки.

Проверяют титриметрически концентрацию, доводят при необходимости до требуемой, фильтруют через стерильный фильтр, проверяют на отсутствие механических включений, просматривая на чёрно-белом фоне в течение 7 секунд. Укупоривают стерильной резиновой пробкой «под обкатку».

Лекарственную форму оснащают этикеткой 3 см на 6 см, на которой чёрным карандашом делают надпись о входящих ингредиентах, их концентрации, подпись провизора-технолога и стерилизуют под давлением при температуре 120°C в течение 12 минут.

Готовый раствор оформляют этикетками синего цвета «Для инъекций». На этикетке указывают номер аптеки, состав инъекционного раствора, способ применения, дату, условия хранения.

Паспорт

Дата

№ рецепта

Взято: *Aquae pro injectionibus* 200 ml
Methyluracili 1,4
V=200 ml

Изготовил –подпись

Проверил –подпись

Литература

1. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Аптечная технология лекарств.: Харьков, 1995 г., стр. 377-407;
2. Кондратьева Т.С. и др. Технология лекарственных форм. Том 1.:М., «Медицина», 1991 г, стр.362-380, 397-403;
3. Приказ МЗУ №139 от 14 июня 1993 г. «Об утверждении инструкции по санитарно-противоэпидемическому режиму аптек»;
4. Державна Фармакопея України 1-е вид.-Харків:PIPEG,2001.-556 с..

Тема 11. Приготовление инъекционных растворов с добавлением кислот, щелочей и антиоксидантов

Стабилизация инъекционных растворов. Инъекционные растворы должны обладать стабильностью. В процессе изготовления инъекционных растворов, особенно после термической стерилизации и последующем хранении возможно разложение некоторых лекарственных веществ. Это вызывает необходимость стабилизации инъекционных растворов. Если растворы не стабилизировать, то в них могут появиться муть, осадок, изменение цвета. При этом продукты разложения часто бывают более токсичны, чем исходные вещества. Стабильность инъекционных растворов зависит от физико-химических свойств лекарственных веществ; значения рН раствора; ионов тяжёлых металлов, попадающих в раствор из лекарственных веществ, воды или стекла; кислорода, содержащегося в воде и в воздухе над раствором; температуры стерилизации, природы стабилизатора.

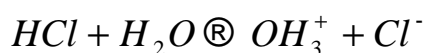
Все стабилизирующие растворы для инъекций можно разделить условно на 3 группы:

1. растворы солей слабых оснований и сильных кислот;
2. растворы солей сильных оснований и слабых кислот;
3. растворы легкоокисляющихся веществ.

Изменение лекарственных веществ первой и второй группы в инъекционных растворах за счет гидролитических процессов, третьей –за счёт окисления-восстановления.

Стабилизация растворов солей слабых оснований и сильных кислот

К этой группе относятся растворы солей алкалоидов и синтетических азотистых оснований. В зависимости от силы основания растворы имеют нейтральную или слабокислую реакцию. Последняя объясняется гидролизом соли, сопровождающимся образованием слабодиссоциированного основания и сильнодиссоциированной кислоты, т. е. образующимися ионами гидроксония OH_3^+ . Это усиливается при стабилизации. Прибавление к этим растворам свободной кислоты, т. е. избытка ионов OH_3^+ , понижает степень диссоциации воды и подавляет гидролиз, вызывая сдвиг равновесия влево:



Уменьшение концентрации ионов OH_3^+ в растворе, например вследствие щелочности стекла, сдвигает равновесие вправо. Нагревание раствора во время стерилизации, увеличивающее степень диссоциации воды и повышение рН раствора за счёт выщелачивания стекла, вызывает в значительной степени усиление гидролиза соли, что приводит к накоплению в растворе труднорастворимого азотистого основания.

В растворах солей очень слабых оснований, малорастворимых в воде, даже незначительное повышение рН приводит к образованию осадка. Это наблюдается в растворах стрихнина нитрата, папаверина гидрохлорида, дибазола.

Если основания алкалоидов являются относительно сильными или достаточно хорошо растворимыми в воде, то при повышении рН выделения осадка не происходит (эфедрин, кодеин, пилокарпин -основания).

Если алкалоид или синтетическое азотистое основание имеют сложноэфирные или лактонные группировки (атропин, скополамин, новокаин, дикаин), то при нагревании слабощелочных, а иногда и нейтральных растворов происходит омыление сложного эфира или лактона, сопровождающееся изменением фармакологического действия.

Вышеуказанные изменения вызывают необходимость стабилизации растворов многих солей алкалоидов и азотосодержащих оснований. Большинство из них стабилизируют добавлением 0,1н. раствора кислоты хлороводородной. Роль последней заключается в нейтрализации щелочи, выделяемой стеклом, и смещении рН раствора в кислую сторону. Количество кислоты хлороводородной, необходимое для стабилизации раствора, зависит от свойств лекарственного вещества. Наиболее часто добавляют 10мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной на один литр стабилизируемого раствора, что соответствует образованию 0,001 н. раствора кислоты (рН 3-4). Указанное количество рекомендуется для растворов атропина сульфата, стрихнина нитрата, апоморфина гидрохлорида, кокаина гидрохлорида, дибазола и др. Для получения устойчивого раствора новокаина для инъекций 0,5-1-2% необходимо добавление 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной до рН 3,8-4,5, что соответствует 3,4 и 9 мл 0,1 н. кислоты на 1 л раствора. Для

приготовления стабильного раствора новокаина (1-2%) на изотоническом растворе натрия хлорида следует добавлять 5 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной на 1 л.

Растворы морфина гидрохлорида 1-5% по ГФ XI стабилизируют добавлением 10-20 мл 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной на 1 л.

При добавлении указанных количеств кислоты хлороводородной (стабилизатора) получаются растворы с содержанием минимального количества водорода хлорида. Введение такого раствора практически не оказывает воздействия на организм.

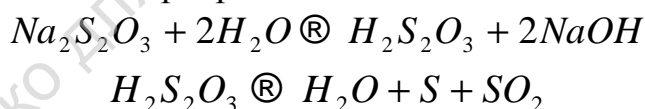
Для стабилизации растворов веществ со сложноэфирной группировкой (атропина сульфат, новокаин и др.) предложено уменьшение количества 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной до 3-4 мл на 1 л раствора. Это связано с тем, что подкисление растворов местных анестетиков приводит к падению их фармакологической активности. При снижении pH раствора с 8,0 до 3,2 активность новокаина падает в 8 раз.

Стабилизация растворов солей слабых кислот и сильных оснований

В водных растворах соли слабых кислот и сильных оснований легко гидролизуются, образуя слабощелочную реакцию среды. Это приводит к образованию труднорастворимых соединений, дающих в растворах муть и осадок, что недопустимо для инъекционных растворов. Гидролитические процессы усиливаются в кислой среде, которая может создаваться за счёт растворения в воде углерода диоксида (pH воды для инъекций –5,0 –6,8). Для подавления реакции гидролиза необходимо добавление 0,1 н. раствора натрия гидроксида или натрия гидрокарбоната.

В слабощелочной среде более устойчивы растворы натрия тиосульфата, кофеин-бензоата натрия, теофиллина и др.

Раствор натрия тиосульфата имеет среду, близкую к нейтральной, при незначительном понижении pH разлагается с выделением серы:



Для получения стабильных растворов добавляют 20,0 г натрия гидрокарбоната на 1 л (pH 7,8 –8,4) 20% раствора натрия тиосульфата.

Стабильные растворы кофеин-бензоата натрия получают добавлением 4 мл 0,1 н. раствора натрия гидроксида на 1 л (pH 6,8 –8,5) инъекционного раствора.

Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ

К легкоокисляющимся веществам относятся кислота аскорбиновая, адреналина гидротартрат, этилморфина гидрохлорид, викасол, новокаинамид, производные фенотиазина и некоторые другие лекарственные вещества, содержащие карбонильные, фенольные, аминные группы с подвижными атомами водорода. В процессе изготовления инъекционных растворов этих веществ в присутствии кислорода, содержащегося в воде и над раствором, происходит окисление перечисленных групп (особенно во

время термической стабилизации), в результате в растворах образуются продукты окисления, часто более токсичные или физиологически неактивные. Окисление в значительной степени усиливается под влиянием света, тепла, значения рН, кислорода и др. Для стабилизации используют – соли кислоты сернистой, а также органические соединения серы.

Стабилизация растворов глюкозы. При стерилизации растворов глюкозы, особенно в щелочном стекле, происходит её окисление и карамелизация. При этом наблюдается пожелтение, а иногда и побурение растворов.

Глюкоза неустойчива в щелочной среде, под влиянием кислорода образуются оксикислоты: гликолевая, муравьиная и др. Для предотвращения этого процесса растворы глюкозы стабилизируют 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до рН 3,0–4,0.

Глюкоза неустойчива и в кислой среде – образуется D-глюконовая кислота и её лактоны в результате их окисления, особенно в процессе стерилизации, образуется 5-оксиметилфурфурол, вызывая пожелтение раствора. Для предотвращения деструкции глюкозы растворы после стерилизации необходимо охлаждать искусственно.

Растворы глюкозы по ГФ XI стабилизируют добавлением 0,2 г натрия хлорида на 1 л раствора и 0,1 н. раствором кислоты хлороводородной до рН 3,0–4,0. В настоящее время считают, что натрия хлорид не способствует циклизации глюкозы, а в сочетании с кислотой хлороводородной создаёт буферную систему для глюкозы, нестабильной в нейтральной и кислых средах.

В условиях аптеки для удобства работы стабилизатор готовят по следующей прописи.

Натрия хлорид	5,2 г
Кислоты хлористоводородной разбавленной	4,4 мл
Воды для инъекций до	1 л

При изготовлении растворов глюкозы независимо от её концентрации добавляют 5% этого стабилизатора от объема раствора.

Стабилизация растворов кислоты аскорбиновой. К легкоокисляющимся веществам относится кислота аскорбиновая, имеющая енольную группу с подвижными атомами водорода. Она при воздействии кислорода переходит в 2,3-дикетогулоновую кислоту, лишенную С-витаминной активности.

Для стабилизации применяют антиоксидант натрия метабисульфит в количестве 2,0 г на 1 л 5% раствора аскорбиновой кислоты.

Стабилизация растворов новокаина высокой концентрации. Помимо 0,25; 0,5; 1 и 2% растворов новокаина для поверхностной анестезии используют 5,10 и 20% растворы. Для стабилизации этих растворов является недостаточным доведение их значений рН до 3,8–4,5 0,1н. раствором кислоты хлороводородной, поскольку в процессе стерилизации происходит интенсивное окисление новокаина. Поэтому используют антиоксиданты,

часто их комбинации. Например, 5% и 10% растворы новокаина для оториноларингологической практики готовят следующего состава.

Новокаина 50 г, 100
Натрия метабисульфита 3,0г
или Калия метабисульфита 3,0г
Кислоты лимонной 0,2 г
или 0,1 н. раствора кислоты хлороводородной 10 мл
Воды для инъекций до 1 л
рН раствора 3,8-4,5

Раствор стерилизуют при температуре $120\pm 2^{\circ}\text{C}$ в течение 15 мин или 100°C –30мин. Срок хранения растворов до 30 дней.

Таким образом, устойчивость растворов легкоокисляющихся веществ зависит от многих факторов, а их стабилизация осуществляется путём использования различных технологических приёмов, соблюдением ряда условий. Это –введение антиоксидантов для прерывания цепной реакции окисления и для связывания кислорода, добавление к раствору комплексонов для связывания ионов тяжёлых металлов, создание оптимальных границ рН (чтобы устранить каталитическое действие иона гидроксила), уменьшение количества кислорода в растворителе (насыщение углеродом диоксидом, заполнение в токе инертного газа), введение в раствор высокомолекулярных соединений для замедления реакций окисления, а также использование флаконов из светозащитного стекла для уменьшения сенсibiliзирующего влияния света.

Фильтрование растворов для инъекций

Одним из требований, предъявляемых в лекарственных формах для инъекций, является отсутствие механических включений. Наличие механических включений недопустимо, оно может при внутрисосудистом введении привести к эмболии.

Учитывая, что производительность фильтрования с помощью воронки крайне низкая и составляет 2-3 л/ч, используют стеклянные фильтры, работающие под вакуумом фильтровальные устройства.

Разработаны установки для фильтрования и розлива жидкостей УФЖ-1, УФЖ-2.

Установка для фильтрования жидкостей, хранения и розлива растворов в аптеке состоит из ротационного вакуумного насоса, устанавливаемого в отдельном помещении, вакуумной линии, щита управления и приёмников (стеклянный сборник с тубусом).

С помощью установки можно производить фильтрование одного или нескольких (до шести) растворов одновременно. Производительность –до 100 л/ч.

Установка УФЖ-2 по конструкции аналогична УФЖ-1, но отличается лишь тем, что имеет два сборника. Производительность –50-60 л/ч.

Одним из простейших фильтров, применяемых для фильтрования небольших количеств инъекционных растворов, является фильтр «грибок».

Особенностью фильтра является то, что воронка закрыта слоем фильтрующего материала (ткань, вата, марля). Раствор по трубопроводу поступает в бак и под действием разрежения, создаваемого через вакуумную линию, фильтруется и попадает в бутылку. Для предотвращения переброса капель в вакуумную линию устанавливается бутылка, улавливающая их.

Для просмотра инъекционных растворов выпускается устройство УК-2 для контроля растворов на механические включения. Устройство УК-2 состоит из корпуса с осветителем, отражателем и экраном, которые смонтированы на основании со стойкой. Экран может поворачиваться вокруг вертикальной оси и фиксироваться в необходимом положении. Одна рабочая поверхность экрана окрашена эмалью черного, другая – белого цвета.

При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруют, вновь просматривают, маркируют и стерилизуют.

Классификация плазмозаменяющих веществ

1. регуляторы водно-солевого баланса;
2. гемодинамические (противошоковые): простые, сложные, комбинированные;
3. дезинтоксикационные растворы;
4. препараты для парентерального питания;
5. переносчики кислорода;
6. комплексные (полифункциональные)

Цель обучения

Студент должен:

1. закрепить теоретические знания по данной теме и предыдущему занятию.
2. Расширить знания и навыки по приготовлению жидких лекарственных форм.
3. знать сущность и особенности приготовления инъекционных растворов с добавлением кислот, щелочей, антиоксидантов, уметь их приготовить.
4. определить рефрактометрически концентрацию растворов, знать и уметь проводить расчеты по доведению их до требуемой концентрации.
5. уметь осуществить укупорку инъекционных растворов и стерилизацию их в автоклаве, а также в инфундирно-стерилизационном аппарате.
6. уметь правильно оформить лекарственную форму для инъекций к отпуску.

Учебные вопросы

1. Фильтрация инъекционных растворов:
 - а) фильтровальные установки;
 - б) апиrogenная фильтрация.
2. Стерилизация и методы стерилизации:
 - а) физические методы;
 - б) механические методы;
 - в) химические методы.

3. Сущность и особенности стабилизации инъекционных растворов.
4. Стабилизация инъекционных растворов с добавлением кислот. Пример.
5. Стабилизация инъекционных растворов с добавлением щелочей.
Пример.
6. Стабилизация инъекционных растворов с помощью антиоксидантов.
Пример.
7. Плазмозаменяющие инфузионные растворы.

Практическая работа

Студенты готовят по 2 лекарственных формы из приведенных ниже рецептов:

1. Возьми: Раствора глюкозы 10% — 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.
2. Возьми: Раствора новокаина 2% — 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.
3. Возьми: Раствора кислоты аскорбиновой 5% — 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.
4. Возьми: Раствора дибазола 0,5% — 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.
5. Возьми: Раствора натрия салицилата 10% — 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.
6. Возьми: Раствора кофеина-бензоата натрия 10% — 50 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.

Эталон приготовления лекарственной формы

1. Rp.: Solutionis Glucosae 10% — 50 ml
Sterilisetur!
Da. Signa. Для инъекций.

Характеристика лекарственной формы. Стерильная лекарственная форма для внутривенного введения, содержащая легкоокисляемое вещество — глюкозу.

Технология и ее обоснование. При изготовлении данного раствора необходимо строго придерживаться пределов рН 3,0—4,0, обеспечивающих стабильность лекарственной формы.

При большем значении рН под влиянием кислорода образуются оксикислоты: гликолевая, уксусная, муравьиная и другие. Глюкоза неустойчива и в сильно кислой среде образуется Д-глюконовая кислота, которая при дальнейшем окислении, особенно в процессе стерилизации, превращается в 5-оксиметилфурфурол, вызывающий пожелтение раствора в результате дальнейшей его полимеризации. Установлено, что при рН 3,0 происходит минимальное образование 5-оксиметилфурфурола, обладающего нефро-гепатотоксическим действием.

Роль натрия хлорида заключается в предотвращении циклизации глюкозы и в сочетании с кислотой хлороводородной создает буферная система для глюкозы.

В стерильной мерной колбе на 50 мл в части воды для инъекций растворяют 5,6 г глюкозы сорта для инъекций (с учетом процентного содержания влаги — 9,8%). Вводят 2,5 мл стабилизатора (5,2 г натрия хлорида и 4,4 мл разведенной кислоты хлороводородной на 1 литр раствора), доводят водой до метки. Раствор фильтруют через стерильный стеклянный фильтр № 3 или бумажный фильтр тщательно промытый водой (в связи с повышенной вязкостью растворов глюкозы). Рефрактометрически проверяют количественное содержание глюкозы в растворе, при необходимости доводят до требуемой концентрации (10%). Повторно фильтруют в стерильную склянку, проверяют на отсутствие механических включений и стерилизуют под давлением при температуре 120°C в течение 8 минут. Выписывают паспорт. Готовый раствор оформляют этикеткой синего цвета «Для инъекций». На этикетке указывают: номер аптеки, состав лекарства, способ применения, дату, условия хранения.

Паспорт

Дата _____ № _____ рецепта
Взято: Glucosae 5,6
Solutionis Vejbeli 2,5 ml
Aquae pro injectionibus ad 50 ml
V=50 ml

Изготовил — подпись

Проверил — подпись

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматриваются вопросы стабилизации инъекционных растворов с теоретическим обоснованием принципа стабилизации.

1. Возьми: Раствора кофеина- бензоата натрия 20% — 200 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для инъекций.

Ситуация. Студент в асептических условиях в мерной колбе на 200 мл в части воды для инъекций растворил 40,0 г кофеина—натрия бензоата, довел водой до объема 200 мл, проверил рефрактометрически концентрацию и установил, что она соответствует требуемой, профильтровал, укупорил резиновой пробкой и алюминиевым колпачком «под обкатку». Проверил на

отсутствие механических примесей. Стерилизацию проводил при температуре 120°C в течение 8 минут. Отпустил с этикеткой «Для инъекций».

Какие нарушения допустил студент в технологии данной прописи?

2. Возьми: Раствора натрия салицилата 3% — 100 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для инъекций.

Ситуация. Студент при изготовлении данного инъекционного раствора решил, поскольку натрия салицилат — это соль, образованная сильным основанием и слабой кислотой, поэтому для стабилизации данного раствора он использовал 0,1 н раствор едкого натра в количестве 0,4 мл (из расчета 4 мл на 1 литр раствора). Технологию, режим стерилизации и контроль в процессе изготовления не нарушил.

Ваше мнение по поводу качества изготовленной лекарственной формы?

Теоретически обосновать принцип стабилизации.

3. Возьми: Раствора новокаина 10% - 50 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для инъекций.

Ситуация. Студент при изготовлении данной лекарственной формы для инъекций использовал в качестве стабилизатора 0,1н. раствор хлороводородной кислоты, поскольку новокаин является солью сильной хлороводородной кислоты и слабого органического основания. Кислота хлороводородная необходима для подавления гидролиза в процессе стерилизации. Нарушений в дальнейшем технологическом процессе, режиме стерилизации и контроле студент не допустил.

Ваше мнение по поводу правильности стабилизации данной лекарственной формы?

4. Возьми: Раствора стрептоцида растворимого 5% — 500 мл

Простерилизуй!

Дай. Обозначь. Для инъекций.

Ситуация. Студент в мерной посуде растворил в части воды для инъекций 25,0 г стрептоцида растворимого, довел водой до метки. Проверил количественное содержание стрептоцида, профильтровал, проверил на чистоту. Стерилизацию проводил в автоклаве при температуре 120°C в течение 8 минут. Приготовил к отпуску.

Ваше мнение в отношении качества данного раствора и режима стерилизации?

Эталон решения ситуационной задачи

1. Rp.: Sol. Coffeini — natrii benzoatis 20% — 200 ml
Sterilisetur!
Da. Signa. Для инъекций.

Критическая оценка ситуации. Данное соединение, - соль сильного основания и слабой кислоты, для подавления гидролиза это вещества в процессе стерилизации, необходимо стабилизировать данный раствор щелочью. Время стерилизации необходимо удлинить до 12 минут, поскольку объем составляет 200 мл.

Технология и ее обоснование. В стерильной мерной колбе вместимостью 200 мл в части воды для инъекций растворяют 40,0 г кофеина — натрия бензоата. В раствор вводят в качестве стабилизатора 0,8 мл 0,1 н раствора едкого натра для смещения равновесия в сторону образования исходного вещества, предотвращая образование нерастворимого осадка — основания кофеина. Доводят водой до метки и фильтруют в асептических условиях. Рефрактометрическим методом определяют концентрацию раствора и при необходимости доводят ее до требуемой.

Раствор повторно фильтруют, проверяют на отсутствие механических примесей, укупоривают, оснащают этикеткой (пергаментная бумага 3X6 см), на которой черным карандашом делают соответствующую надпись о входящих ингредиентах, их концентрации, подпись провизора-технолога и стерилизуют паром под давлением при температуре 120°C в течение 12 минут. Выписывают паспорт.

Готовый раствор оформляют этикеткой синего цвета «Для инъекций». На этикетке указывают: номер аптеки, состав лекарственной формы, способ применения, дата, условия хранения.

Паспорт

Дата	№	рецепта
Взято:	Aquae pro injectionibus	200 ml
	Coffeini natrii benzoatis	40,0
	<u>Sol. Natrii hydroxydi</u>	<u>0,1N — gtts XVI</u>
		V=200ml

Изготовил — подпись

Проверил — подпись

Литература

1. Тихонов А.И., Ярних Т.Г. "Аптечна технологія ліків". - Харків: РВП "Оригінал", 1995. – С.377-431.
2. Кондратьева Т.С. "Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм". – М.; Медицина, 1991. – С. 190-200.
3. Государственная фармакопея СССР –XI изд.-М.: «Медицина», Вып. 2-1990.,-С.140-143

Тема 12. Приготовление изотонических и плазмозаменяющих растворов.

Изотонические растворы – это растворы, которые имеют осмотическое давление равное осмотическому давлению плазмы крови, лимфы, спинномозговой и слезной жидкости. Осмотическое давление жидкостей организма постоянно и в норме находится на уровне 7,4 атм. (72,82·10 Па).

Кровезаменяющие плазмозаменяющие растворы назначают для инфузий в качестве физиологических жидкостей, а также при некоторых заболеваниях.

Внутривенное введение лекарственных растворов применяется для восполнения потери крови при шоках, для устранения интоксикации при отравлениях, для парентерального белкового питания. Основным механизмом их лечебного действия состоит в восстановлении и поддержке массы циркулирующей жидкости в кровяном токе. Они имеют также и другие свойства за счет энергетических веществ (глюкоза, натрия лактат), стимулирующих и повышающих артериальное давление (противошоковые жидкости), анестезирующих веществ (новокаин).

Эти растворы по составу и свойствам близки к плазме крови и не вызывают существенных изменений физиологического равновесия (окислительно-восстановительного, кислотно-щелочного, солевого, осмотического и т.д.)

Кровезаменители должны быть высокомолекулярными, чтобы долго находились в кровеносном русле; выводиться из организма или вступать в обмен, иметь осмотическое давление, вязкость, ионный состав, рН и другие физико-химические свойства, близкие по величине к соответствующим показателям плазмы крови; быть неанафилактогенными, не вызывать сенсibilизации организма при повторном введении, быть нетоксичными, непирогенными, легко стерилизоваться и долго храниться. Однако эти требования не могут быть распространены на все группы препаратов. Например, относительно высокая молекулярная масса необходима только противошоковым растворам, так как в этом случае они длительное время задерживаются в кровяном русле. Для растворов дезинтоксикационного действия это свойство было бы отрицательным, потому что только низкомолекулярные вещества, которые быстро выводятся из организма и выносят с собой токсические продукты, могут быть достаточно эффективными. Противошоковые препараты должны иметь осмотическое давление, вязкость, изоионию, рН, близкие к показателям плазмы крови, для дезинтоксикационных препаратов и растворов для парентерального питания эти свойства не обязательны.

Изотоническую концентрацию растворов можно рассчитать следующими методами:

Расчет изотонических концентраций на основании закона Вант-Гоффа.

Разбавленные растворы неэлектролитов подчиняются газовым законам. Зависимость между осмотическим давлением, температурой и концентрацией неэлектролитов можно определить, пользуясь уравнением Менделеева-Клапейрона:

$$PV = nRT,$$

где: **P** – осмотическое давление, атм (7,4);

V – объем раствора, л (1л);

n - число грамм-молекул растворенного вещества;

R – газовая постоянная, л/атм (0,082);

T – температура в градусах абсолютной шкалы (310°K)

$$n = \frac{7,4 \times 1}{0,082 \times 310}$$

$$n = 0,29 = m/M; \quad m = 0,29 M$$

Для приготовления изотонического раствора неэлектролита (глюкоза, сахар, гексаметилентетрамин и др.) необходимо взять 0,29 грамм-молекулы этого вещества на 1л растворителя.

Пример:

Rp.: Sol. Glucosae isotonicae 100ml

Sterilisetur!

D. S. Для внутренних вливаний.

Для приготовления 1л изотонического раствора глюкозы (молекулярная масса 180) необходимо взять 52,2 глюкозы:

На 1 литр раствора $x = 0,29 \times 180 = 52,2$ г, а на 100мл – 5,22г.

При расчете изотонической концентрации электролитов в уравнение Менделеева-Клапейрона вносят поправочный изотонический коэффициент (коэффициент Вант-Гоффа)

$$PV = in RT; \quad n = \frac{PV}{RTi} = \frac{m}{M}$$

$$m = \frac{0,29M}{i}$$

Коэффициент *i* зависит от степени и характера электролитической диссоциации и выражается уравнением:

$$i = 1 + \alpha (n - 1)$$

где **α** – степень электролитической диссоциации;

n – число элементарных частиц, образующихся из одной молекулы.

Пример:

Rp.: Sol. Natrii chloridi isotonicae 100ml

Sterilisetur!

D. S. Для инъекций.

Количество натрия хлорида:

$$m = \frac{0,29 \times 58,45}{1 + 0,86(2 - 1)} = 9,06 \text{ г/л}$$

Для 100мл раствора 0,9г натрия хлорида.

Расчет изотонических концентраций на основании криоскопического метода (закон Рауля)

Изотонические растворы различных веществ имеют одинаковую температурную депрессию. Поэтому раствор какого-либо вещества имеющий депрессию, равную депрессии плазмы крови ($\Delta t = 0,52^\circ\text{C}$) будет изотоничен.

Для расчетов количества вещества, необходимых для получения изотонического раствора, используют формулу:

$$m_1 = \frac{0,52 \times V}{\Delta t \times 100},$$

где: m – количество лекарственного вещества, г;

Δt – депрессия 1% раствора лекарственного вещества (табличные данные);

V – объем раствора, мл.

Для двухкомпонентных растворов при расчетах используют формулу:

$$m_2 = \frac{(0,52 - \Delta t_2 \times C_2) \times V}{\Delta t_1 \times 100},$$

где: m_2 – количество вещества необходимое для изотонирования раствора, г;

Δt_2 – депрессия 1% раствора, прописанного в рецепте лекарственного вещества.

C_2 - концентрация прописанного вещества, %.

Δt_1 – депрессия 1% раствора вещества, необходимого для изотонирования.

V – объем прописанного в рецепте раствора, мл.

Пример: Rp.: Sol. Morphini hydrochloridi 1% 100ml
Glucosi q. s. ut fiat solutio isotonica
Sterilisetur!
M. D. S. По 1 мл под кожу.

Количество глюкозы:

$$m = \frac{(0,52 - 0,086 \times 1) \times 100}{0,1 \times 100} = 4,34 \text{ г}$$

Расчет изотонических концентраций с использованием изотонических эквивалентов веществ по натрию хлориду

Изотоническим эквивалентом вещества по натрию хлориду называется количество натрия хлорида, которое создает в этих же условиях осмотическое давление, одинаковое с осмотическим давлением 1,0г

лекарственного вещества. Например, 1,0г магния сульфата по осмотическому давлению эквивалентен 0,14г натрия хлорида.

Значения изотонических эквивалентов лекарственных веществ по натрию хлориду приведены в справочных таблицах.

Пример: Rp.: Solutionis Glucosi 3% 100ml
Natrii chloridi q. s. ut fiat solutio isotonica
Sterilisetur!
D.S. Для инъекций.

Для приготовления 100мл изотонического раствора натрия хлорида необходимо было бы 0,9г. Прописанные 3,0г глюкозы эквивалентны 0,54г натрия хлорида

1,0г глюкозы	—	0,18г натрия хлорида	
3,0г глюкозы	—	x г натрия хлорида	x = 0,54г

Натрия хлорида необходимо взять: $0,90 - 0,54 = 0,36$ г.

Расчет изотонических концентраций по формулам

Осмотическое давление одного или нескольких веществ можно представить следующим уравнением:

$$m_1E_1 + m_2E_2 + \dots + m_nE_n + m_xE_x = 0,009V,$$

где $m_{1,2,\dots,n}$ – массы лекарственных (вспомогательных) веществ;

m_x – масса лекарственного (вспомогательного) вещества, которую необходимо добавить к раствору до изотонии,г;

$E_{1,2,\dots,n}$ – изотонические эквиваленты лекарственных веществ по натрию хлориду;

E_x – изотонический эквивалент лекарственного (вспомогательного) вещества, которое необходимо добавить к раствору до изотонии;

V – объем раствора,мл.

Отсюда:

$$m_x = \frac{0,009 \times V - (m_1E_1 + m_2E_2 + \dots)}{E_x}$$

Пример: Rp.: Solutionis Dimedroli 1% 50ml
Glucosi q. s. ut fiat solutio isotonica
Sterilisetur!
Misc. Da. Signa. Для инъекций.

$$m_{гл.} = \frac{0,009 \times 50 - 0,5 \times 0,20}{0,18} = 1,94\text{г}$$

Для изотонирования инъекционного 1% раствора димедрола необходимо добавить к нему 1,94г безводной глюкозы сорта “Для инъекций”.

Осмотическое давление плазмы крови равно 7,4 атм. Такое же давление имеет и изотонический раствор натрия хлорида (0,9%).

Осмотическое давление в инъекционных растворах можно определить по формуле:

$$p = \frac{(m_1 E_1 + m_2 E_2 + \dots + m_n E_n) \cdot 7,4 \cdot 100}{0,9 \cdot V},$$

где p – осмотическое давление, атм.

Пример: Rp.: Natrii chloridi 8,0
Natrii hydrocarbonatis
Kalii chloridi
Calcii chloridi aa 0,2
Glucosi 1,0
Aquae pro injectionibus ad 1000ml
Sterilisetur!
Misce. Da. Signa. Раствор Рингера-Локка.

$$P = \frac{(8 \cdot 1 + 0,2 \cdot 0,65 + 0,2 \cdot 0,76 + 0,2 \cdot 0,36 + 1 \cdot 0,18) \cdot 7,4 \cdot 100}{0,9 \cdot 1000} = 7,017$$

Раствор Рингера-Локка гипотоничен. Необходимо приготовить раствор, чтобы он был изотоничен, сохраняя при этом соотношение входящих ингредиентов. Количество веществ можно рассчитать по формуле:

$$m_{(1,2\dots5)} = \frac{0,009 \cdot V \cdot m_{(1,2\dots5)}}{m_1 E_1 + m_2 E_2 + m_3 E_3 + m_4 E_4 + m_5 E_5},$$

ГД: $m_{x(1,2\dots5)}$ – массы искомым веществ, г;

$m_{(1,2\dots5)}$ – массы веществ в растворе Рингера-Локка.

Масса натрия хлорида:

$$m = \frac{0,009 \cdot 1000 \cdot 8}{8,534} = 8,44 \text{ г}$$

Масса натрия гидрокарбоната:

$$m = \frac{0,009 \cdot 1000 \cdot 0,2}{8,534} = 0,21 \text{ г}$$

Масса калия хлорида: 0,21

Масса кальция хлорида: 0,21

Масса глюкозы: 1,06

Таким образом, чтобы раствор был изотоничен и при этом сохранилось соотношение 8 : 0,2 : 0,2 : 0,2 : 1 к нему надо добавить:

натрия хлорида 8,44г – 8,0г = 0,44г

натрия гидрокарбоната 0,21г – 0,20г = 0,01г

калия хлорида 0,21г – 0,20г = 0,01г

кальция хлорида 0,21г – 0,20г = 0,01г

глюкозы 1,06г – 1,0г = 0,06г

Цель обучения

Студент должен:

- расширить теоретические знания и практические навыки по приготовлению инъекционных лекарственных форм.
- уметь рассчитать изотонические концентрации растворов по закону Вант-Гоффа, криоскопическому методу и эквиваленту по натрия хлориду.
- знать физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ, которые придают физиологическим растворам изотоничность, изогидричность, изоионичность, изовязкость.
- уметь приготовить кровозаменяющие растворы, поддерживающие водно-солевой, щелочно-кислотный состав крови и которые не имели бы пирогенных, токсических и антигенных свойств.
- научиться оценивать качество физиологических растворов.

Учебные вопросы

1. Характеристика изотонических растворов.
2. Расчеты изотонических концентраций:
 - по закону Вант-Гоффа;
 - по закону Рауля (криоскопический метод);
 - с использованием эквивалента по натрию хлориду.
3. Плазмозамещающие растворы. Их характеристика и классификация.
4. Требования предъявляемые к плазмозамещающим растворам (изотония, изоиония, изогидрия, изовязкость).
5. Регуляторы водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия. Растворы Рингера, Рингера-Локка, Тирода, ацесоль, дисоль, лактасоль, трисоль, квартасоль, хлосоль.
6. Высокмолекулярные ингредиенты плазмозамещающих растворов.
7. Оценка качества, оформление и отпуск растворов для инъекций.

Практическая работа

Студенты готовят по 2 лекарственных формы из приведенных ниже рецептов.

1. Возьми: Раствора натрия хлорида изотонического 200 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для внутривенного введения.
2. Возьми: Раствора глюкозы изотонического 100 мл
Простерилизуй!
Дай. Обозначь. Для внутривенного введения.
3. Возьми: Раствора новокаина 1% - 100 мл
Натрия хлорида достаточное количество, чтобы

получился изотонический раствор
Простерилизуй!
Смешай. Дай.
Обозначь Для инфльтрационной анестезии.

4. Возьми: Раствора димедрола 1% - 25 мл
Глюкозы достаточное количество, чтобы
получился изотонический раствор
Простерилизуй!
Смешай. Дай.
Обозначь. Для внутривенного введения.
5. Возьми: Натрия хлорида 1,0
Калия хлорида 0,2
Натрия ацетата 0,4
Воды для инъекций до 200 мл
Простерилизуй!
Смешай. Дай.
Обозначь. Для внутривенного введения. (“Ацесоль”).
6. Возьми: Натрия хлорида 1,8
Калия хлорида
Кальция хлорида
Натрия гидрокарбоната поровну по 0,04
Глюкозы 0,2
Воды для инъекций до 200 мл
Простерилизуй!
Смешай. Дай.
Обозначь. Для внутривенного введения.
Раствор Рингера-Локка.

Эталон приготовления лекарственной формы

3. Rp.: Solutionis Novocaini 1% - 100 ml
Natrii chloridi q. s. ut fiat solutio isotonica
Sterilisetur!
Misce. Da. Signa. Для инфльтрационной анестезии.

Характеристика лекарственной формы. Жидкая стерильная лекарственная форма, предназначенная для инфльтрационной анестезии в состав которой входит вещество списка “Б” – новокаин.

Технология и ее обоснование. При изготовлении данного инъекционного раствора количество натрия хлорида можно рассчитать следующими методами:

Расчет количества натрия хлорида на основании закона Вант-Гоффа

В приведенной прописи новокаин прописан в количестве, которое не обеспечивает изотоничности раствора, поэтому необходимо ввести натрия хлорид.

Количество новокаина для получения 100 мл изотонического раствора:

$$m = \frac{0,29 \times M.m.}{i}$$

где: **M. m.** – молекулярная масса новокаина (272,78);

i – изотонический коэффициент новокаина (1,5).

$$m = \frac{0,29 \times 272,78}{1,5} = 52,7 \text{ г/л (5,27\%)}$$

Чтобы получить 100мл изотонического раствора необходимо 5,27 г новокаина. В прописи 1,0 г, поэтому необходимо определить объем раствора, который заизотонирует 1,0 г новокаина.

$$\begin{array}{l} 100 \text{ — } 5,27 \\ X \text{ — } 1,0 \end{array} \quad x = 19 \text{ мл}$$

100 – 19 = 81 мл должны быть заизотонированы натрия хлоридом.

Количество натрия хлорида:

$$m = \frac{0,29 \times 58,45}{1,86} = 9,11 \text{ г/л (0,91\%)}$$

$$\begin{array}{l} 100 \text{ — } 0,91 \\ 81 \text{ — } y \end{array} \quad y = 0,74 \text{ г}$$

Расчет количества натрия хлорида по криоскопическому методу

Определяем процент новокаина в растворе, чтобы получить депрессию, равную депрессии плазмы крови (0,52°C); депрессия 1% раствора новокаина 0,122°C

$$\begin{array}{l} 1\% \text{ — } 0,122^\circ \\ X \text{ — } 0,520 \end{array} \quad X = 4,3\%$$

Какую часть раствора заизотонирует 1,0г новокаина?

$$\begin{array}{l} 100 \text{ — } 4,3 \\ Y \text{ — } 1,0 \end{array} \quad y = 23 \text{ мл}$$

Таким образом, 1,0 г новокаина изотонирует 23мл раствора, а оставшиеся 77 мл воды необходимо заизотонировать натрия хлоридом, депрессия 1% раствора которого равно 0,576°C.

Рассчитываем изотоническую концентрацию для раствора натрия хлорида:

$$100 \text{ — } 0,906 \qquad 1\% \text{ — } 0,576^\circ$$

77 — x x=0,69 x — 0,52° x = 0,91%

Количество натрия хлорида можно рассчитать также по формуле:

$$m = \frac{(0,52 - \Delta t_1) \times V}{100 \times \Delta t_2}$$

где: **m** – количество натрия хлорида, г;

Δt_1 – депрессия 1% раствора новокаина (0,122°C);

Δt_2 – депрессия 1% раствора натрия хлорида (0,576°C);

V – объем раствора, мл.

$$m = \frac{(0,520 - 0,122) \times 100}{100 \times 0,576} = 0,69 \text{ г.}$$

Расчет с использованием эквивалента по натрия хлориду

1,0 г новокаина по осмотическому давлению равен 0,18 г натрия хлорида (ГФ).

При изготовлении 100 мл изотонического раствора только из натрия хлорида, его необходимо было бы взять 0,90 г. Прописанное в рецепте количество новокаина (1,0 г) соответствует 0,18 г натрия хлорида. Поэтому натрия хлорида надо добавить 0,72 г (0,90 – 0,18) = 0,72 г.

Технология и ее обоснование. Раствор готовят массо-объемным методом в асептических условиях. В стерильной мерной колбе на 100 мл примерно в 50 мл воды для инъекций растворяют 1,0 г новокаина и 0,72 г натрия хлорида. Доливают водой до 100 мл и добавляют нормальным каплемером 18 капель 0,1N раствора кислоты хлористоводородной. Проводят количественный и качественный анализ. Раствор фильтруют через стеклянный фильтр №4 в отпускную склянку. Раствор просматривают невооруженным глазом на белом и черном фоне матового стекла, освещенном электрической лампой мощностью 40ВТ. Флакон с инъекционным раствором укупоривают стерильной пробкой и обвязывают пергаментной бумагой с длинным концом размером 3 x 6 см. На нем черным графитовым карандашом делается надпись о входящих ингредиентах, их концентрации, подпись провизора-технолога, дата. Раствор стерилизуют в автоклаве при 120°C 8 минут. После стерилизации раствора проверяют его прозрачность, цветность, отсутствие механических примесей; проводят проверку качества укупорки и объем наполнения флакона. После проверки на флакон наклеивается этикетка (сигнальный синий цвет), на которой указывается: номер аптеки, номер рецепта, фамилия больного, способ применения (“для инъекций”), состав лекарства, способ введения, дата, цена, условия хранения, ”Беречь от детей”.

Паспорт

Дата № рецепта
Взято: Novocaini 1,0
Natrii chloridi 0,74
Aquae pro injectionibus ad 100 ml
Sol. Acidi hydrochlorici 0,1N 0,9 ml (XVIII gtts)

$$V = 100 \text{ ml}$$

Изготовил – подпись

Проверил – подпись

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматриваются вопросы технологии изотонических растворов с применением различных методов расчета.

1. Возьми: Раствора морфина гидрохлорида 1% - 20 мл
Глюкозы достаточное количество,
чтобы получился изотонический раствор
Простерилизуй!
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 мл под кожу.

Ситуация. Расчет количества глюкозы студент проводил следующим образом. 1,0 г морфина гидрохлорида эквивалентен 0,15 г натрия хлорида. Одного натрия хлорида для изотонирования потребовалось бы 0,18 г

$$\begin{array}{l} 100 \text{ — } 0,9 \\ 20 \text{ — } x \quad x=0,18 \text{ г} \end{array}$$

Имеющиеся 0,2 г морфина гидрохлорида эквивалентны $0,2 \times 0,15 = 0,03$ г натрия хлорида. Следовательно, натрия хлорида необходимо взять $0,18 - 0,03 = 0,15$ г. Эквивалент глюкозы по натрия хлориду равен 0,18 г. Количество глюкозы определяется из соотношения:

$$\begin{array}{l} 1,0 \text{ г глюкозы} \quad \text{—} \quad 0,18 \text{ г натрия хлорида} \\ X \quad \quad \quad \text{—} \quad 0,15 \text{ г} \quad \quad \quad x = 0,83 \text{ г} \end{array}$$

Правильно ли проведены расчеты? На каком бланке выписывается морфин гидрохлорид?

2. Возьми: Раствора новокаина 2% - 100 мл
Натрия сульфата достаточное количество,
чтобы получился изотонический раствор
Простерилизуй!
Смешай. Дай.
Обозначь. Для внутримышечного введения.

Ситуация. Студент приготовил раствор с добавлением 0,1 н раствора натра едкого из расчета 0,4 мл на 100 мл.

Оценить ситуацию. Какую ошибку допустил студент?

3. Возьми: Раствора анальгина 2% - 10 мл
Натрия хлорида достаточное количество,
чтобы получился изотонический раствор
Простерилизуй!
Смешай. Дай.
Обозначь. Для внутримышечного введения.

Ситуация. В асептических условиях студент растворил 0,2 г анальгина и 0,05 г натрия хлорида в воде очищенной (10 мл). Полученный раствор профильтровал через стеклянный фильтр №3 и оформил к отпуску.

Каковы ваши соображения о правильности способа приготовления лекарственной формы.

4. Возьми: Натрия хлорид 9,0
Кальция хлорида
Калия хлорида
Натрия гидрокарбоната поровну по 0,2
Воды для инъекций до 1000 мл
Простерилизуй!
Смешай. Дай.
Обозначь. Для инъекций. Раствор Рингера.

Ситуация. Студент приготовил раствор натрия хлорида, кальция хлорида и калия хлорида. Полученный раствор профильтровал. После стерилизации и охлаждения раствора в асептических условиях добавил натрия гидрокарбонат.

Оценить ситуацию. Какую ошибку допустил студент при изготовлении лекарственной формы?

Эталон решения ситуационной задачи

4. Возьми: Natrii chloridi 9,0
Calcii chloridi
Kalii chloridi
Natrii hydrocarbonatis aa 0,2
Aquae pro injectionibus ad 1000 ml
Sterilisetur!
Misce. Da.
Signa. Для инъекций. Раствор Рингера.

Критическая оценка ситуации. Студент не учел, что при изготовлении раствора необходимо натрия хлорид, кальция хлорид и калия хлорид растворить в одной части воды для инъекций, а в другой части воды растворить натрия гидрокарбонат. Раздельное приготовление необходимо во избежание образования осадка кальция карбоната.

Технология и ее обоснование. При совместном присутствии натрия гидрокарбоната и кальция хлорида возможно образование осадка кальция карбоната. Поэтому растворитель делят на две части: в одной половине растворяют натрия гидрокарбонат марки “х.ч”, или “чда”, в другой – остальные соли (кальция хлорид берут в виде 10% раствора). Проводят количественный и качественный анализ. Растворы фильтруют в отпускные флаконы, укупоривают стерильными резиновыми пробками “под обкатку” (алюминевые колпачки) и стерилизуют при 120°C в течении 15 мин. Вскрывать флаконы с раствором натрия гидрокарбоната можно только через 2 часа после стерилизации. Лекарственную форму получают путем смешивания в асептических условиях двух отдельно приготовленных растворов непосредственно перед применением. Оформляют этикетками и выписывают паспорт.

Тема 13. Глазные лекарственные средства (Ocularia) Глазные капли. Обеспечение их качества

Глазные капли – жидкая лекарственная форма, предназначенная для инстиляции в глаз. Они представляют собой водные или масляные растворы или тонкие взвеси лекарственных веществ (ДФУ I с. 515). Особенно часто назначают глазные капли с витаминами (кислотой аскорбиновой, тиамин бромидом, рибофлавином), антибиотиками (бензилпенициллином, левометицином, неомицином), а также с цинка сульфатом, кислотой борной.

В соответствии с положениями ДФУ I с.517 глазные капли контролируют по таким показателям качества: описание, идентификация, прозрачность, цветность, рН, сопровождающие примеси, стерильность, механические включения, количественное содержание.

Обеспечение стерильности

Стерильность – одно из главных требований, предъявляемых к глазным каплям. Введение нестерильных глазных капель представляет большую опасность. Особенно опасна загрязнённость глазных капель синегнойной палочкой и золотистым стафилококком. Через несколько дней после изготовления в нестерильных глазных каплях обнаруживаются видимые признаки микробной контаминации – муть, плесень, осадок.

Стерильность глазных капель достигается такими методами, как стерильность раствора для инъекций, приготовлением в асептических условиях и использованием того или иного способа стерилизации, принятого ДФУ.

Способ стерилизации глазных капель зависит от устойчивости лекарственных веществ в растворах к температурному воздействию. Для обеспечения стерильности глазных капель во многих случаях могут быть использованы способы стерилизации, принятые для одноименных инъекционных растворов. По аналогии с инъекционными растворами глазные капли можно разделить на 3 группы.

В 1-ю группу входят глазные капли, которые могут быть простерилизованы паром под давлением в течение 8-12 мин или текущим паром в течение 30 мин без добавления стабилизаторов. Это – растворы амидопирин, атропина сульфата, кислоты борной, дикаина, калия йодида, кальция хлорида.

Во 2-ю группу входят глазные капли с добавлением стабилизаторов, которые могут быть простерилизованы паром под давлением или текущим паром.

3-я группа включает глазные капли, содержащие термолабильные вещества, которые не могут стерилизоваться термическими методами (бензилпенициллин, стрептомицин сульфат, колларгол, протаргол, резорцин и др.).

Проверка стерильности глазных капель, изготавливаемых в аптеках, возлагается на санитарно-эпидемиологические станции (СЭС).

Глазные капли, изготовленные асептически, или капли стерильные, могут загрязняться микроорганизмами в процессе использования. В связи с этим возникает необходимость добавления в глазные капли консервантов, которые препятствуют росту и размножению микроорганизмов, попавших в глазные капли, и способствуют сохранению их стерильности в течение всего времени применения.

Консерванты: хлорбутанола гидрат (0,5%), спирт бензиловый (0,9%), сложные эфиры параоксибензойной кислоты (нипагин и нипазол, 0,1%), соли четвертичных аммониевых оснований (бензалкония хлорид, 0,01%), кислота сорбиновая (0,05%-0,2%) и др.

Обеспечение отсутствия механических включений. Для тех глазных капель, которые представляют собой водные растворы лекарственных веществ, это требование реализуется такими же способами, как для инъекционных растворов, т.е. фильтрованием через стеклянные, бумажные или мембранные фильтры с одновременной стерилизацией. При серийном изготовлении глазных капель в аптеке целесообразно использовать прибор для фильтрования глазных капель с последующей фасовкой. Этот прибор состоит из баллона с тубусом, который соединяется с бюреткой-дозатором; баллон закрывается пробкой с двумя отверстиями, в одно из них вставляют воронку с пористой пластинкой, в другое – трубку для водоструйного насоса. Прибор монтируется на обычном лабораторном штативе.

На точность концентрации лекарственных веществ в глазных каплях влияет точность отвешивания вещества, особенно в том случае, когда выписанное количество его менее 0,05 г. Выход из этого положения – использование концентрированных растворов. Требования к изготовлению, фасовке, укупорке и хранению концентрированных растворов аналогичны требованиям к глазным каплям. Для изготовления глазных капель используют: 0,02% раствор рибофлавина, 4% раствор кислоты борной, 2% раствор цинка сульфата, 2% и 10% раствор кислоты аскорбиновой и др.

Обеспечение комфортности

Некоторые глазные капли вызывают при инстилляции неприятные ощущения, которые в литературе обозначают термином «**дискомфорт**» - неудобство. В большинстве случаев дискомфортные явления обусловлены несоответствием осмотического давления и значения рН глазных капель таковым в слезной жидкости. В норме слезная жидкость имеет осмотическое давление, такое же как плазма крови и как изотонический (0,9%) раствор натрия хлорида. Глазные капли не вызывают неприятные ощущения, если их осмотическое давление соответствует осмотическому давлению натрия хлорида в концентрации от 0,7% до 1,1% , т. е. если глазные капли приблизительно изотоничны.

Офтальмологи выписывают как изотонические, так и гипо- и гипертонические глазные капли.

Изо-, гипер- и гипотонические глазные капли

Пропись	Эквивалентная концентрация натрия хлорида, %	Количество NaCl, необходимое для изотонирования, г
Изотонические растворы		
a) Riboflavinum 0,002 Solutio Kalii iodidi 3% 10ml	1,05 (0,35×0,3×10)	¾
б) Solutio Zinci sulfatis 0,25% 10ml Acidum boricum 0,2	1,06 (0,53×0,2×10)	¾
Гипертонические растворы		
a) Sol. Sulfacyli-natrii 30% 10 ml	6,9 (0,23×3×10)	¾
б) Riboflavinum 0,002 Kalii iodidum 0,3 Solutio acidi borici 2% 10 ml	2,1 (0,35×0,3×10+ 0,53×0,2×10)	¾
Гипотонические растворы		
a) Solutio Pilocarpini hydrochloridi 1% 10 ml	0,22×0,1=0,022 (0,22×0,1×10)	0,090-0,022=0,068
б) Riboflavinum 0,002 Acidum ascorbinicum 0,02 Solutio Glucosi 2% 10 ml	0,18×0,02=0,036	0,09- (0,036+0,0036)=0,05

В большинстве случаев офтальмологи не учитывают осмотическое давление лекарственных веществ в растворах. По этому фармацевты должны обращать внимание врачей на то, что гипертонические глазные капли плохо переносятся больными, особенно детьми.

Рекомендуемые значения pH глазных капель

№ п/п	Глазные капли	Значение pH	Состав буферного растворителя	
			2% раствор натрия ацетата	1% раствор кислоты борной
1	Адреналина соли Дикаина Кокаина гидрохлорид Новокаин	5,5	0,25 мл	9,75 мл
2	Физостигмина салицилат Этилморфина гидрохлорид Резорцин	6,05	1,0 мл	9,0 мл
3	Атропина сульфат Цинка сульфат	6,3	2,0 мл	8,0 мл
3	Гоматропина гидробромид Скополамина гидробромид Эфедрина гидрохлорид	6,5	3,0 мл	7,0 мл

Обеспечение химической стабильности

Основными способами стабилизации глазных капель являются регулирование значений рН и введение в состав растворов (содержащих легкоокисляющиеся вещества) антиоксидантов. Для регулирования значения рН используются, как правило, буферные растворители. В качестве антиоксидантов в глазных каплях используют те же вещества, что и в инъекционных растворах: натрия сульфит, натрия метабисульфит, трилон Б и др.

Примерами стабилизируемых глазных капель являются растворы сульфацил-натрия, анаприлина и его комбинации с пилокарпина гидрохлоридом и клофелином.

Обеспечение пролонгирования действия

Недостаток глазных капель – водных растворов лекарственных веществ, не содержащих специальных добавок, является короткий период терапевтического действия. Это обуславливает необходимость их частой инстилляций, что неудобно для больных и медицинского персонала, а также представляет опасность для глаз.

Одним из способов пролонгирования является включение в состав глазных капель вязких растворителей, которые замедляют быстрое вымывание лекарственных веществ из конъюнктивального мешка. В качестве подобных компонентов глазных капель ранее использовали масла (рафинированное подсолнечное, персиковое или абрикосовое, рыбий жир), камедь абрикосовую, трагакант. Однако более эффективными пролонгаторами для глазных капель оказались синтетические гидрофильные ВМС, такие как метилцеллюлоза (0,5 -2%), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (0,5 -2%), поливинол (1,5%), микробный полисахарид аубазидан (0,1 –0,3%), полиглюкин.

Усиление и пролонгирование действия объясняется увеличением продолжительности нахождения веществ в конъюнктивальном мешке, медленным, но полным всасыванием их через роговицу.

Упаковка

Глазные капли отпускают во флаконах вместимостью 5-10 мл, закупоренных резиновыми пробками, закрытыми сверху металлическими колпачками. Такая упаковка при многократном использовании капель может приводить к микробной контаминации, т.е. не отвечает предъявляемым требованиям. В соответствии с положением ДФУ I изд. (с.517) контейнеры для упаковки глазных капель должны обеспечивать герметичность, стерильность, стабильность и удобство дозирования капель при использовании.

Общая и частная технология глазных капель

Пример изготовления глазных капель растворением лекарственного вещества.

Rp.: Solutionis Atropini sulfatis 1% 10 ml

D. S. По 2 капли 2 раза в день в левый глаз

В приказе Минздрава №96 от 05.04.91 г. указан состав раствора: 0,1 г атропина сульфата, 0,08 г натрия хлорида, 10 мл воды очищенной, условия стерилизации: температура 100°C –8 мин; хранение по списку А; срок годности при температуре 3 -5°C 30 сут.

В асептических условиях в стерильной подставке растворяют 0,1 г атропина сульфата и 0,08 г натрия хлорида в приблизительно 5 мл воды очищенной. Раствор фильтруют через предварительно промытую фильтровальную бумагу и медицинскую вату в стерильный флакон нейтрального стекла, через тот же фильтр фильтруют оставшееся количество воды. Раствор контролируют на качественное и количественное содержание атропина сульфата и натрия хлорида и на отсутствие механических включений. Флакон укупоривают пробкой, обкатывают алюминиевым колпачком, маркируют и стерилизуют в паровом стерилизаторе. После стерилизации глазные капли контролируют на отсутствие механических включений, оформляют этикеткой розового цвета и дополнительной этикеткой «Обращаться осторожно». Флакон печатают и выписывают сигнатуру.

Пример приготовления глазных капель из концентрированных растворов.

Rp.: Riboflavini 0,001

Acidi ascorbinici 0,02

Kalii iodidi 0,3

Solutionis Acidi borici 2% 10 ml

M.D.S. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза

Все ингредиенты данной прописи имеются в виде стерильных концентрированных растворов.

В стерильный флакон отмеривают 3,3 мл воды для инъекций, 5 мл 0,02% раствора рибофлавина в комбинации с 4% раствором кислоты борной, 0,2 мл 10% раствора кислоты аскорбиновой, 1,5 мл 20% раствора калия йодида. Раствор контролируют на отсутствие механических включений. Флакон укупоривают и оформляют этикеткой.

Пример внутриаптечной заготовки глазных капель.

Rp.: Riboflavini 0,002

Solutionis Citrali 0,01% 10 ml

В соответствии с прописью, указанной в приказе Минздрава №96 от 01.04.91 г, раствор на 10 флаконов готовят следующим образом. 0,02 г рибофлавина и 0,9 г натрия хлорида растворяют в 99 мл горячей воды очищенной. Раствор фильтруют и стерилизуют. После охлаждения раствора к нему в асептических условиях добавляют 1 мл 1% раствора цитраля спиртового. Срок годности 2 сут при температуре не выше 25°C, 5 сут при температуре 3-5°C. Причиной малых сроков годности капель является уменьшение концентрации цитраля из-за его сорбции резиновой пробкой.

Укупорка флаконов полиэтиленовыми пробками позволяет увеличить срок годности капель до 1 мес при хранении в холодильнике.

Глазные примочки представляют собой стерильные водные растворы, предназначенные для смачивания и промывания глаз, а также для пропитывания материалов, которые накладывают на глаз. Они должны быть стерильны, стабильны, не содержать механических включений. Примочки и ирригационные растворы должны быть изотоничны. В форме глазной примочки офтальмологи назначают растворы фурацилина, натрия гидрокарбоната, кислоты борной, этакридина лактата и другие вещества.

Rp.: Solutionis Furacilini 1:5000 100 ml

D.S. Глазная примочка

При этом 0,02% раствор фурацилина изотонируют натрия хлоридом (0,85%), его стерилизуют при температуре 100°C 30 мин или при температуре 120+1°C 8 мин; срок годности 30 сут при температуре 25°C и 3-5°C в холодильнике (приложение 2 к приказу Минздрава №96 от 01.04.91 г.).

В асептических условиях в стерильной подставке 0,02 г фурацилина и 0,85 г натрия хлорида растворяют в 100 мл горячей воды очищенной для инъекций. Раствор фильтруют в стерильный флакон нейтрального стекла, проверяют отсутствие механических включений. Флакон с раствором укупоривают резиновой пробкой, обкатывают алюминиевым колпачком и стерилизуют. Маркируют и оформляют этикеткой.

В состав растворов для обработки и хранения контактных линз включают антисептические вещества, неионогенные ПАВ, поливинол, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, изотонические буферные растворители и другие вещества.

Цель обучения

Студент должен:

- закрепить теоретические знания по теме;
- обратить особое внимание на следующие требования к глазным каплям: стерильность, стабильность, изотоничность, отсутствие механических примесей;
- расширить знания и закрепить практические навыки по приготовлению малых количеств раствора (использование внутриаптечных заготовок, фильтрация).
- уметь рассчитать и подобрать изотонирующие вещества, а также условия их стабилизации.
- уметь выбрать оптимальный вариант технологии глазных капель по технологическим стадиям (растворение, фильтрация, стерилизация, оформление, хранение).

Учебные вопросы

1. Современные требования, предъявляемые к глазным лекарственным формам в соответствии с положениями ДФУ I
2. Условия стерилизации и консерванты.

3. Факторы, обуславливающие дискомфортность глазных капель и методы их преодоления.
4. Расчет изотонических концентраций для приготовления глазных капель, примочек, промываний.
5. Стабилизация глазных лекарственных форм.
6. Использование ВМС для пролонгирования действия глазных капель.
7. Стадии приготовления глазных капель. Фильтрация.
8. Приготовление глазных капель с использованием внутриаптечных заготовок.
9. Методы оценки качества глазных лекарственных форм, упаковка, оформление к отпуску, правила хранения (ГФУ I с.515-518)

Практическая работа

Студенты готовят по 2 лекарственных формы по нижеперечисленным рецептурным прописям:

1. Возьми: Раствора атропина сульфата 1% — 10 мл
Дай. Обозначь. По 2 капли в левый глаз
2. Возьми: Раствора сульфацила-натрия 30% — 10 мл
Дай. Обозначь. По 1 капле в оба глаза.
3. Возьми: Раствора цинка сульфата 0,25% — 10 мл
Раствора адреналина гидрохлорида 0,1% — X кап
Смешай. Дай.
Обозначь. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.
4. Возьми: Рибофлавина 0,001
Кислоты аскорбиновой 0,03
Раствора глюкозы 2% — 10 мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.
5. Возьми: Рибофлавина 0,002
Раствора кислоты аскорбиновой 0,1% — 10 мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 2 капли 2 раза в день в оба глаза.
6. Возьми: Платифиллина гидротартрата 0,1
Нипагина 0,001
Раствора метилцеллюлозы 1% — 10 мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 2 капли 1 раз в день в левый глаз.

7. Возьми: Рибофлавина 0,001
 Раствора кислоты никотиновой 1 % — 10 мл
 Глюкозы, сколько потребуется, чтобы получился
 изотонический раствор
 Смешай. Дай.
 Обозначь. По 1 капле 2 раза в день в правый глаз.

Эталон приготовления глазных капель

7. Rp. Riboflavini 0,001
 Sol. Acidi nicotini 1%— 10 ml
 Glucosi q. s. ut fiat solutio isotonica
 Misce. Da.
 Signa. По 1 капле 2 раза в день в правый глаз.

Характеристика лекарственной формы. Жидкая стерильная лекарственная форма для наружного применения - глазные капли.

Технология и ее обоснование. Вначале проводим расчет количества глюкозы, используя эквиваленты лекарственных веществ по натрию хлориду. Изотонический эквивалент никотиновой кислоты по натрия хлориду равен 0,25 ($0,25 \cdot 0,1 = 0,025$ г). Изотонический раствор глюкозы равен 5,2%, таким образом для 10 мл раствора необходимо 0,52 г глюкозы. 5,2% раствора глюкозы соответствует 0,9% раствора натрия хлорида (для 10 мл 0,09 г натрия хлорида). Отсюда натрия хлорида необходимо с учетом никотиновой кислоты:

$$0,09 - 0,025 = 0,065 \text{ г.}$$

Количество глюкозы:

$$0,52 \text{ — } 0,09$$

$$X \text{ — } 0,065 \quad X = \frac{0,52 \cdot 0,065}{0,09} = 0,37 \text{ г.}$$

Прописанное количество рибофлавина очень мало и практически не влияет на осмотическое давление раствора.

В асептических условиях в стерильной подставке растворяют 0,1 г никотиновой кислоты и 0,37 г глюкозы приблизительно в 3 мл воды для инъекций. Раствор фильтруют через предварительно промытые стерильные фильтровальную бумагу и ватный тампон (или стерильный стеклянный фильтр с размерами пор 10 — 16 мкм) в стерильный флакон нейтрального стекла, через тот же фильтр фильтруют оставшееся количество воды (2 мл). Отмеривают стерильной пипеткой 5 мл раствора рибофлавина (1:5000) и вносят во флакон с раствором. Стерильной резиновой пробкой укупоривают флакон, раствор просматривают невооруженным глазом на освещенном белом и черном фоне на отсутствие механических включений. При необходимости раствор фильтруют повторно. Флакон укупоривают металлическим колпачком «под обкатку». Проверяют качество путем переворачивания флакона — не должно быть подтекания раствора. Флакон с раствором обвязывают пергаментной бумагой, на обвязке пишут название и концентрацию раствора, фамилию и дату. Раствор стерилизуют в автоклаве

(или инфундирно-стерилизационном аппарате) при 100°C 30 минут. После стерилизации раствор повторно проверяют на отсутствие механических примесей, цветность, качество укупорки флакона и оформляют этикеткой розового цвета «Глазные капли». На этикетке указывают способ применения, дату изготовления, номер аптеки, фамилию больного. Оформляют паспорт.

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято:	So1. Riboflavini 0,02% -5 ml Acidi nicotinic 0,1 Glucosi 0,37 <u>Aquae pro injectionibus 5 ml</u> V= 10 ml

Изготовил — подпись

Проверил — подпись

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматриваются вопросы технологии глазных капель растворением лекарственных веществ, из концентрированных растворов, с пролонгирующими компонентами, изотонирование глазных капель.

1. Возьми: Раствора дикаина 1% — 10 мл
Дай. Обозначь. По 2 капли в правый глаз.

Ситуация. В асептических условиях в стерильной подставке студент растворил 0,1 г дикаина в 10 мл очищенной воды. Полученный раствор профильтровал через стеклянный фильтр в стерильный флакон.

Оценить ситуацию. Допущена ли ошибка в приготовлении глазных капель на данной технологической стадии?

2. Возьми: Рибофлавина 0,002
Глюкозы 0,2
Раствора калия йодида 2% — 10 мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

Ситуация. Студент отвесил по 0,2 г калия йодида и глюкозы и в асептических условиях растворил в 10 мл воды для инъекций в стерильной подставке, затем отвесил на отдельных однограммовых весах 0,002 г рибофлавина (красящее вещество) и растворил в растворе глюкозы и калия йодида. Оценить ситуацию. Каковы ваши соображения о правильности технологии глазных капель?

3. Возьми: Эфедрина гидрохлорида 0,1
Кислоты борной 0,2
Хлорбутанола гидрата 0,05
Раствора метилцеллюлозы 1 % — 10 мл
Смешай. Дай.

Обозначь. По 2 капли 2 раза в день в левый глаз.

Ситуация. Студент в асептических условиях растворил в 10 мл воды для инъекций 0,1 г эфедрина гидрохлорида, 0,2 г кислоты борной, 0,05 г хлорбутанол гидрата, затем добавил 0,1 метилцеллюлозы.

Оценить ситуацию. Укажите ошибку, допущенную в приготовлении лекарственной формы. На каком бланке выписывают эфедрина гидрохлорид?

4. Возьми: Раствора серебра нитрата 1% — 10 мл
Натрия нитрата достаточное количество,
чтобы получился изотонический раствор
Смешай. Дай. Обозначь. По 1 капле в оба глаза.

Ситуация. Расчет количества натрия нитрата студент проводил следующим образом. Натрия хлорида для изотонирования 10 мл необходимо 0,09 г. Имеющийся 0,1 г серебра нитрат эквивалентны 0,033 г натрия хлорида (эквивалент серебра нитрата 0,33; эквивалент натрия нитрата 0,83) — $0,1 \cdot 0,33 = 0,033$ г. Следовательно, натрия хлорида надо было бы взять $0,09 - 0,033 = 0,057$ г. Количество натрия нитрата определял по соотношению:

$$\begin{array}{l} 1,0 \quad \text{—} \quad 0,83 \\ X \quad \text{—} \quad 0,057 \quad \quad X = 0,07 \text{ г.} \end{array}$$

Оценить ситуацию. Верно ли проведены расчеты?

Эталон решения ситуационной задачи

3. Rp.: Ephedrini hydrochloridi 0,1
Acidi borici 0,2
Chlorbutanoli hydrati 0,05
Solutionis Methylcellulosae 1% -10 ml
Misc. Da. Signa. По 2 капли 2 раза в день в левый глаз.

Критическая оценка ситуации. Студент не учел условия приготовления раствора вспомогательного вещества — метилцеллюлозы (высокомолекулярное вещество).

Технология и ее обоснование. Приготовление раствора метилцеллюлозы (МЦ). В асептических условиях 0,1 МЦ заливают 3 мл воды для инъекций, нагретой до температуры 80—90°C и оставляют для набухания. Через 2 часа прибавляют 2 мл воды, тщательно перемешивают и оставляют в холодильнике на 10—12 часов до полного растворения МЦ, затем раствор фильтруют через стерильный стеклянный фильтр под вакуумом, проверяют раствор на отсутствие механических примесей.

В 5 мл горячей воды для инъекций в асептических условиях растворяют 0,05 г хлорбутанолгидрата, 0,2 г борной кислоты при энергичном взбалтывании, затем в теплом растворе растворяют 0,1 г эфедрина гидрохлорида. После охлаждения раствор фильтруют через стеклянный фильтр № 2, предварительно промытый водой для инъекций, контролируют отсутствие механических примесей. Оба раствора объединяют, перемешивают и помещают в стерильный флакон нейтрального стекла, который укупуривают резиновой пробкой и металлическим колпачком «под

обкатку». Флакон снабжают этикеткой (пергаментная бумага 3Х6 см), на которой черным карандашом пишут название и концентрацию раствора, фамилию и дату. Стерилизуют при 120°С 8 минут. После стерилизации раствор повторно проверяют на отсутствие механических примесей, цветность, качество укупорки флакона и оформляют этикеткой розового цвета «Глазные капли», на которой указывают способ применения, дату изготовления. Флакон снабжают предупредительной надписью «Обращаться с осторожностью», опечатывают. Выписывают сигнатуру и заполняют паспорт.

Паспорт

Дата	№	рецепта
	Выдал:	Ephedrini hydrochloridi 0,1
	Подпись:	
	Получил:	Ephedrini hydrochloridi 0,1
	Подпись:	
	Взято:	Methylcellulosae 0,1
		Aquae pro injectionibus 5 ml
		Ephedrini hydrochloridi 0,1
		Acidi borici 0,2
		Chlorbutanoli hydrati 0,05
		<u>Aquae pro injectionibus 5 ml</u>
		V=10 ml

Изготовил - подпись

Проверил - подпись

Литература

1. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Аптечная технология лекарств; Харьков 1995 г., С. 434-442, 445-447, 571-577;
2. Кондратьева Т.С. и др. Технология лекарственных форм. Том 1; М., «Медицина», 1991 г., С. 416-432;
3. ГФ XI;
4. Приказ МЗУ №275 от 15.05.06 г. «Об утверждении инструкции по санитарно-противоэпидемическому режиму аптек»;
5. Державна Фармакопея України 1-е вид.-Харків:ПРЕГ,2001.-556 с.

Тема 14. Глазные мази. Лекарства с антибиотиками

Помимо растворов и тонких суспензий, в виде глазных лекарственных форм используются мази, которые применяют путём закладывания за веко. Состав мазей разнообразен. Часто встречаются глазные мази с антибиотиками, сульфаниламидами, с ртути оксидом и др. Цель применения может быть различной (дезинфекция, обезболивание, расширение и сужение зрачка, понижение внутриглазного давления и пр.). К глазным мазям, помимо общих требований (равномерность распределения лекарственных веществ, индифферентность и стойкость основы), предъявляют ряд дополнительных требований, что объясняется способом их применения:

1. Мазевая основа не должна содержать каких-либо посторонних примесей, должна быть нейтральной, стерильной, равномерно распределяться по слизистой оболочке глаза;
2. Глазные мази необходимо готовить с соблюдением условий асептики;
3. Лекарственные вещества в глазных мазях должны находиться в оптимальной степени дисперсности во избежание повреждения слизистой оболочки.

Основы. Легко прогоркающие жиры быстро приобретают раздражающие свойства и являются малопригодными. Для глазных мазей в качестве основы широко используют вазелин из-за отсутствия раздражающих свойств, стойкости и химической индифферентности. Но вазелин ввиду гидрофобности плохо смешивается со слезной жидкостью, омывающей роговицу глаза и как основа для глазных мазей неудобен. ГФ предусматривает в качестве основы смесь, состоящую из 10 частей ланолина безводного и 90 частей вазелина (сорт для глазных мазей). Указанную смесь расплавляют и фильтруют в расплавленном состоянии для освобождения от механических включений. Основа вследствие содержания в ней ланолина способствует фиксированию мази на слизистой оболочке глаза, а также более полной отдаче содержащихся в ней лекарственных веществ. Основу для глазных мазей, расфасованную по 10 г, сохраняют в плотно закрывающихся банках.

Раньше в виде основы для глазных мазей использовали свежеприготовленную мазь глицериновую следующего состава: 7 частей крахмала, 7 частей воды и 93 части глицерина. Мазь достаточно устойчива по отношению к микроорганизмам, резко гидрофильна и нейтральна. Недостаток мази глицериновой заключается в некотором водоотнимающем эффекте и связанным с этим раздражающим свойством, что несколько смягчается обволакивающим действием крахмала. Другой недостаток мази – быстрый синерезис при хранении.

В последнее время в качестве основ для глазных мазей предложены гели некоторых высокомолекулярных соединений (камеди, натрия альгинат, натрия карбоксиметилцеллюлоза и др.). Основы гидрофильны, поэтому хорошо распределяются по слизистой оболочке глаза, легко отдают

лекарственные вещества. Но эти основы обладают существенным недостатком – быстро подвергаются порче под действием микроорганизмов и поэтому нуждаются в добавлении консервантов.

Условия изготовления и технология. Все вспомогательные материалы, мазевую основу, лекарственные вещества, выдерживающие действие высокой температуры, банки стерилизуют по способам, указанным в ДФУ I последнего издания.

Необходимость асептических условий изготовления связана с тем, что мази могут являться подходящей средой для существования микроорганизмов.

Важным фактором при изготовлении глазных мазей является достижение оптимальной степени дисперсности вводимых лекарственных веществ. Необходимую дисперсность веществ достигают путём предварительного растворения или тщательного растирания их с небольшим количеством жидкости, родственной основе. Вещества, растворимые в воде, например, соли алкалоидов, новокаин, протаргол, растворяют в минимальном количестве стерильной воды, а затем смешивают с мазевой основой. Для ускорения растворения протаргола целесообразным является предварительное смачивание его несколькими каплями стерильного глицерина. Нерастворимые или труднорастворимые вещества (ртути оксид желтый, ксероформ, цинка оксид) вводят в состав глазных мазей в виде мельчайших порошков после тщательного диспергирования их с небольшим количеством стерильного парафина жидкого, глицерина или воды.

Упаковка. Глазные мази отпускают в стерильных стеклянных или фарфоровых банках с плотно закрывающимися крышками. Чтобы в процессе использования не загрязнялась мазь, целесообразно отпускать её со стерильной лопаточкой, с помощью которой больной должен вносить мазь за веко. Банки являются несовершенной формой отпуска глазных мазей, так как при взятии больным первых порций мази она подвергается контаминации. Наиболее удобной формой упаковки являются тубы с навинчивающейся крышкой. Тубы могут быть снабжены навинчивающимися наконечниками, позволяющими вводить мазь за веко.

При изготовлении глазных мазей, так же как и глазных капель, целесообразно добавление консервантов, о чем имеются указания в ГФ последнего издания и в фармакопях зарубежных стран. С этой целью предложены бензалкония хлорид 1:1000, смесь нипагина и нипазола в соотношении нипагина 0,12% и нипазола 0,02%, кислота сорбиновая (0,1-0,2%) и другие консерванты, разрешенные к медицинскому применению.

Пример технологии глазных мазей:

Rp.: Unguenti Zinci sulfatis 0,5% 10,0

D.S. Закладывать за веко правого глаза 2 раза в день

В асептических условиях в стерильной ступке растворяют 0,05 г цинка сульфата в нескольких каплях стерильной воды для инъекций, добавляют 10 г стерильной основы для глазных мазей, тщательно перемешивают. Мазь переносится в простерилизованную стеклянную банку, которую

укупоривают навинчиваемой пластмассовой крышкой с простерилизованной прокладкой, оформляют этикеткой розового цвета «Глазная мазь».

Основные направления совершенствования качества и технологии глазных лекарственных форм

Показатели, способы и средства обеспечения качества глазных капель и растворов

Показатель качества	Способы и средства обеспечения
Стерильность (до вскрытия упаковки)	Изготовление в асептических условиях, стерилизация Включение в состав раствора консервантов
Стабильность при взаимодействии микроорганизмов (после вскрытия упаковки) Стабильность химическая	Включение в состав раствора буферных растворителей, антиоксидантов и других стабилизаторов
Комфортность (соответствие осмотического давления и значения рН глазных растворов слезной жидкости) Пролонгирование действия	Включение в состав раствора изотонирующих веществ, буферных растворителей Включение в состав раствора пролонгаторов
Отсутствие механических включений	Фильтрация
Рациональная упаковка	Флаконы-капельницы

Студент должен:

- закрепить теоретические знания по теме;
- обобщить имеющиеся в литературе рекомендации технологии мазей, используемых технологических приёмов, способов введения лекарственных веществ в основу;
- расширить знания и навыки по приготовлению глазных мазей и мазей с антибиотиками;
- усвоить сущность асептического метода приготовления лекарственных форм;
- уметь производить расчёты по выражению количества антибиотиков в ЕД соответственно массе;

Учебные вопросы

1. Сущность асептического метода приготовления лекарств.
2. Асептический метод приготовления растворов термолабильных и самостерилизующихся веществ.

3. Основы для глазных мазей. Фармакопейные и стандартные прописи глазных мазей.
4. Лекарственные формы с антибиотиками. Особенности приготовления, отпуска, условия и сроки хранения.

Практическая работа

Студенты готовят и оформляют к отпуску 2-3 лекарственных формы по нижеперечисленным рецептурным прописям:

1. Возьми: Раствора гексаметилентетрамина 40% -30 мл
Пусть будет стерильно!
Дай. Обозначь. Для инъекций.
2. Возьми: Атропина сульфата 0,1
Вазелина 9,0
Ланолина безводного 1,0
Смешай. Дай. Обозначь. Глазная мазь.
3. Возьми: Резорцина 0,05
Вазелина 9,0
Ланолина безводного 1,0
Смешай. Дай. Обозначь. Глазная мазь.
4. Возьми: Стрептомицина 250000 ЕД
Бензилпенициллина натриевой соли 100000 ЕД
Раствора натрия хлорида изотонического 20 мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 2 капли в обе ноздри 3 раза в день.
5. Возьми: Мази глазной 5,0
Дай. Обозначь. Наносить за веко.
6. Возьми: Бензилпенициллина натриевой соли 200000 ЕД
Стрептоцида 2,5
Смешай. Дай. Обозначь. Присыпка.
7. Возьми: Бензилпенициллина натриевой соли 100000 ЕД
Вазелина 18,0
Ланолина безводного 2,0
Смешай. Дай. Обозначь. Глазная мазь.

Эталон приготовления лекарственной формы

7. Rp.: Benzylpenicillini-natrii 100000 ЕД
Vasellini 18,0
Lanolini anhydrici 2,0

Misce. Da. Signa. Глазная мазь.

Характеристика лекарственной формы. Данная лекарственная форма – глазная мазь с антибиотиком –пенициллином. Тип мази –мазь-суспензия.

Технология и её обоснование. Готовится в асептических условиях. Первоначально необходимо сделать пересчёт на навеску пенициллина, исходя из того, что:

1 мг $\frac{3}{4}$ 1600 ЕД

$$X = \frac{100000}{1600} = 0,062$$

X $\frac{3}{4}$ 100000 ЕД

В стерильную ступку помещают нужное количество пенициллина, тщательно растирают с вазелиновым маслом (1 капля), затем смешивают со стерильным сплавом (2,0 г ланолина безводного и 18,0 г вазелина), добавляя его небольшими порциями, всё смешивают до однородности. Мазь переносят в стерильные баночки оранжевого стекла, закрывают крышкой и оформляют этикетками «Наружное», «Хранить в прохладном месте». Согласно приказу МЗ №96 от 01.04.96 г. срок хранения данной мази одни сутки.

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято:	Benzylpenicillini-natrii 0,06
	Olei Vaselini gtt. 1
	Lanolini anhydrici 2,0
	<u>Vaselini 18,0</u>
	m=20,0

Изготовил - подпись

Проверил – подпись

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

Уметь обосновать технологию и произвести для следующих рецептов.

1. Возьми:
- Сульфацила-натрия 18,0
 - Воды очищенной 10 мл
 - Ланолина безводного 12,0
 - Вазелина 14,0
 - Масла вазелинового 6,0
- Смешай. Дай. Обозначь. Глазная мазь.

Ситуация. Студент в асептических условиях в стерильной ступке измельчил сульфацил-натрия с 6,0 г стерильного вазелинового масла, добавил частями стерильный сплав вазелина с ланолином.

В конце добавил порциями 10 мл стерильной воды, тщательно эмульгируя. Мазь перенёс в широкогорлую склянку для отпуска, закрыл пластмассовой крышкой. Этикетки: «Глазная мазь», «Хранить в прохладном месте», «Приготовлено в асептических условиях».

Оценить правильность технологии.

2. Возьми: Эритромицина 100000 ЕД
Масла какао 1,0
Пусть образуется суппозиторий
Дай таких доз №10
Обозначь. По 1 суппозиторию 3 раза в день.
(Ребёнку 3 года)

Ситуация. Студент готовил суппозитории в асептических условиях, так как в их состав входит антибиотик – эритромицин. Отвесил 0,11 г эритромицина, смешал с 10,0 г измельчённого масла какао. Суппозиторную массу взвесил и указал её вес на обратной стороне рецепта и в паспорте. Приготовил стержень, разделил на 10 равных частей, каждой части придал конусообразную форму. Упаковал. Отпустил с этикеткой «Наружное», «Хранить в прохладном месте», «Приготовлено в асептических условиях».

Как вы оцените качество лекарственной формы?

3. Возьми: Эфедрина гидрохлорида 1,0
Бензилпенициллина-натрия 300000 ЕД
Стрептоцида 3,0
Смешай. Дай. Обозначь.
Порошки для вдувания в нос.
Применять 3 раза в день.

Ситуация. Студент предварительно в сушильном шкафу простерилизовал порошки стрептоцида, эфедрина гидрохлорида при температуре 180°C в течение 30 минут. В стерильную ступку поместил бензилпенициллина натриевую соль 0,18 г, измельчил и добавил 3,0 г стрептоцида и 1,0 г эфедрина гидрохлорида, всё тщательно перемешал. Перенёс порошок в стерильную широкогорлую склянку для отпуска, укупорил пластмассовой крышкой. Отпустил с этикетками «Наружное», «Приготовлено в асептических условиях».

Теоретически обоснуйте технологию.

4. Возьми: Бензилпенициллина-натрия 100000 ЕД
Раствора натрия хлорида изотонического 10 мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза
(Ребёнку 8 месяцев)

Ситуация. Студент в 10 мл воды для инъекций растворил 0,09 г натрия хлорида, профильтровал. Отвесил 0,06 г бензилпеницилина натриевой соли и растворил в изотоническом растворе натрия хлорида. Готовил всё в асептических условиях. Укупорил. Отпустил с этикетками «Наружное», «Хранить в прохладном месте», «Приготовлено в асептических условиях».

Оценить ситуацию.

Эталон решения ситуационной задачи

1. Rp.: Sulfacyli-natrii 18,0

Aquae pro injectionibus 10 ml
Lanolini anhydrici 12,0
Vaselini 14,0
Olei Vaselini 6,0
Misce. Da. Signa. Глазная мазь.

Критическая оценка ситуации. В данном случае готовят мазь эмульсионного типа, поскольку сульфацил-натрия растворим в воде, но не суспензию, как поступил студент.

Технология и её обоснование. В асептических условиях в 10 мл воды для инъекций растворяют 18,0 г сульфацила-натрия и эмульгируют стерильным сплавом ланолина безводного и вазелина сорта «Для глазных мазей», в конце добавляют стерильное вазелиновое масло, смешивают до однородности. Помещают в стерильную широкогорлую склянку с завинчивающейся крышкой. Отпускают с этикетками «Наружное», «Глазная мазь», «Хранить в прохладном месте», «Приготовлено в асептических условиях».

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято:	Aquae pro injectionibus 10 ml Sulfacyli-natrii 18,0 Lanolini anhydrici 12,0 Vaselini 14,0 <u>Olei Vaselini 6,0</u> m=50,0

Изготовил - подпись

Проверил - подпись

Литература

1. Тихонов А.И. , Ярных Т.Г. Аптечная технология лекарств; Харьков, 1995 г. С. 442-460;
2. Кондратьева Т.С, и др. Технология лекарственных форм. Том 1; М.; «Медицина», 1991 г., С. 432-437;
3. ГФ XI;
4. Приказ МЗ Украины №275 от 15.05.06 г.
5. Державна Фармакопея України 1-е вид.-Харків:ПРЕГ,2001.-556 с.

Тема 15. Фармацевтические несовместимости. Физические несовместимые сочетания веществ в лекарственных формах. Затруднительные прописи

Фармацевтическими несовместимостями называется такое соединение лекарственных веществ между собой и вспомогательными веществами, в результате взаимодействия которых изменяются их физические и химические свойства, а также терапевтический эффект.

В зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ, характера взаимодействия между ними в лекарственных формах в процессе приготовления и хранения различают два вида фармацевтических несовместимостей:

- физические (физико-химические)
- химические.

Физические несовместимости в различных лекарственных формах.

Под физическими несовместимостями подразумеваются случаи, обусловленные физическими свойствами ингредиентов или влияние физических факторов.

Физические несовместимости могут быть вызваны:

- 1) влиянием света;
- 2) влиянием низких или высоких температур;
- 3) летучестью ингредиентов;
- 4) несмешиваемостью ингредиентов;
- 5) нерастворимостью ингредиентов;
- 6) образованием эвтектических смесей и отсыреванием;
- 7) коагуляцией коллоидных частиц;
- 8) адсорбцией лекарственных веществ;
- 9) расслаиванием эмульсий.

1. Влияние света. Свет воздействует на некоторые лекарственные вещества каталитически, ускоряя процессы взаимодействия между ингредиентами или их разложение. Это надо учитывать при изготовлении и хранении лекарственных форм. Например, лекарства с аминазином необходимо готовить при красном свете, висмута нитрат основной в присутствии натрия бромида в микстурах на свету разлагается. Разлагаются на свету растворы адреналина гидрохлорида, соли бромидов, йодидов, перекись водорода, калия перманганат, колларгол, масла жирные, морфин гидрохлорид, мази, сиропы и ряд других веществ. Соли одновалентной ртути на свету переходят в токсичные соли двухвалентной ртути. Для защиты лекарственных веществ и лекарственных форм от воздействия света их рекомендуется отпускать и хранить в склянках из темного (оранжевого) стекла, задерживающего 80-90% солнечного света. Солнечный свет препятствует окислению солей двухвалентного железа и способствует

восстановлению окиси железа; этим свойством пользуются для исправления сиропа с железа йодидом. Слегка окислившийся буроватый сироп, выставленный на солнечный свет, вновь приобретает светло-зеленую окраску.

2. Влияние высоких или низких температур. Скорость физико-химических процессов зависит от температуры среды, в которой эти процессы происходят. Особенно значительны изменения скорости химических реакций наблюдаются при стерилизации. В тех случаях, когда при комнатной температуре сочетание лекарственных веществ не изменяется, а при стерилизации оно становится несовместимым, прибегают к отдельной стерилизации растворов этих веществ и смешению отдельных растворов в общий раствор. Например: раствор новокаина и аскорбиновой кислоты для инъекций. В кислой среде при температуре стерилизации новокаин гидролизует с образованием токсических продуктов (анилин), раствор желтеет. Это затруднение преодолевают стерилизацией отдельно приготовленных растворов лекарственных веществ и соединением их в общий раствор в асептических условиях.

Не выдерживают термической стерилизации: акрихин, аминазин, барбамил, нитроглицерин, эуфиллин, гексаметилентетрамин, сыворотки, вакцины, пенициллин, тетрациклин и ряд других веществ.

Низкие температуры могут также отрицательно влиять на лекарственные вещества и лекарственные формы. Так, формальдегид в растворах при низкой температуре полимеризуется в параформ, эмульсии расслаиваются, а вакцины инактивируются.

3. Летучесть ингредиентов. Некоторые лекарственные вещества (в том числе и твердые) летучи даже при комнатной температуре. К ним относятся: йод, камфора, бромкамфора, ментол, эфирные масла, тимол, метилсалицилат, формальдегид, раствор аммиака и некоторые другие. Эти вещества следует хранить в прохладном месте, в герметически закупоренной таре из непроницаемых для улетучивающихся веществ материалов.

4. Несмешиваемость ингредиентов. Несмешиваемость ингредиентов встречается при изготовлении жидких лекарственных форм, мазей, реже при изготовлении суппозиторий и пилюль. Часто несмешиваемость возникает при сочетании водных растворов с гидрофобными жидкостями, например, с вазелиновым маслом. Такие несовместимости можно преодолеть с помощью эмульгирования.

Например: Возьми: Цинка окиси
Крахмала поровну по 8,0
Воды известковой 15мл
Масла вазелинового 25,0

Линимент расслаивается, так как вазелиновое масло не смешивается с известковой водой. Если часть вазелинового масла заменить ланолином (8г), то лекарство можно приготовить в виде эмульсии в/м.

5. Нерастворимость ингредиентов. Нерастворимость ингредиентов наблюдается в том случае, когда прописано нерастворимое вещество, превышен предел растворимости, неправильно подобран растворитель.

Нерастворимость веществ не во всех случаях делает лекарственную форму несовместимой. Когда осадок состоит из неядовитых или несильнодействующих веществ, лекарство может быть приготовлено в форме взбалтываемой микстуры и отпущено с этикеткой "Перед употреблением взбалтывать". Лекарства с осадком ядовитых, сильнодействующих веществ, а также с грубодисперсным осадком или пристающим к стенкам склянки, отпуску не подлежат. Для получения суспензий с гидрофильными веществами их необходимо растереть с водой. Для приготовления суспензии гидрофобных веществ требуется добавление стабилизаторов: камеди, желатозы, МЦ, бентонита, ПАВ и некоторых других веществ.

Иногда несовместимость, связанную с нерастворимостью, можно преодолеть заменой растворителя или заменой нерастворимого в данной жидкости вещества его растворимым производным.

Например: Возьми: Ихтиола 10,0

Спирта этилового 40мл

После изготовления лекарства наблюдается выделение осадка, так как ихтиол плохо растворим в спирте. По согласованию с врачом, вместо спирта можно взять равные количества спирта и эфира, в которых ихтиол полностью растворяется.

6. Образование эвтектических смесей и отсыревание. В некоторых случаях при смешивании порошков различных веществ образуются соединения, температура плавления которых ниже комнатной, вследствие чего смесь порошков превращается в жидкость. Такие смеси называются эвтектическими. Процесс образования жидкости зависит от природы лекарственных веществ, температуры в помещении, количественного соотношения, механического воздействия. Образование эвтектики может и не нарушать терапевтического действия веществ, но при этом утрачивается привычный вид лекарственной формы (порошки), затрудняется их дозирование и прием, многие эвтектические смеси нерастворимы в воде. В некоторых случаях врач сознательно прописывает эвтектическую смесь (зубные капли).

Отсыревание порошков вызывается их гигроскопичностью, способностью поглощать пары воды из воздуха.

Существует закономерность, согласно которой гигроскопичность смеси веществ больше гигроскопичности отдельных ингредиентов. Так чистый натрий хлорид не гигроскопичен, но смесь его с незначительным количеством солей кальция или магния делает смесь гигроскопичной. Свойство веществ притягивать пары воды из воздуха зависит от относительного давления пара насыщенного раствора данного вещества. В тех случаях, когда давление меньше давления пара воды при обычной влажности воздуха, вещество притягивает пары воды из воздуха, отсыревает. Так как давление паров насыщенного раствора смеси веществ обычно меньше давления пара жидкого вещества в отдельности, то становится понятной большая гигроскопичность смеси веществ.

К числу гигроскопичных веществ и препаратов относятся соли алкалоидов, гликозиды, антибиотики, ферменты, органолеппараты, сухие экстракты, соли азотной, фосфорной кислот и другие.

7. Коагуляция коллоидных частиц и ВМС. Некоторые вещества, такие как протаргол, колларгол, ихтиол образуют не истинные, а коллоидные растворы. Растворы ВМС- слизи, экстракты, камеди, крахмал, желатин,- хотя и относятся к истинным растворам, но из-за большого размера частиц свойства их приближаются к свойствам коллоидных растворов.

Если к растворам этих веществ добавить электролиты (соли), водоотнимающие растворители (спирт, ацетон), смешать два коллоидных раствора, частицы которых имеют противоположные заряды, то происходит коагуляция.

Действие перечисленных факторов сводится к угнетению защитных оболочек коллоидных частиц, что приводит к их коагуляции. Так, электролиты снижают электрический заряд коллоидных частиц, а дегидратирующие жидкости разрушают гидратную оболочку. При длительном хранении настоек может наблюдаться коагуляция экстрактивных веществ (ВМС). Выделение экстрактивных веществ в осадок может сопровождаться адсорбцией на их поверхности ядовитых веществ, что необходимо учитывать при приготовлении лекарств с настойками, содержащими ядовитые соединения.

8. Адсорбция лекарственных веществ. Явление адсорбции, снижающее терапевтический эффект лекарств, имеет место при применении в лекарственных формах активированного угля, белой глины, бентонита, крахмала, гидроокиси алюминия, растительных порошков, то есть таких веществ, которые адсорбируют лекарственные вещества и, вместе с тем, не перевариваются в желудочно-кишечном тракте. Адсорбированные ими действующие вещества не усваиваются организмом и терапевтический эффект лекарства снижается. Соли алкалоидов адсорбируются растительными порошками, поэтому пилюли с алкалоидами не рекомендуется заделывать растительными порошками. Нерациональным является приготовление лекарств, в состав которых входят алкалоиды, ферменты, антибиотики, гликозиды с адсорбентами, т. к. в результате адсорбции снижаются терапевтические свойства прописанных ингредиентов.

Основной метод преодоления несовместимости - выделение адсорбирующего вещества из лекарственной формы.

9. Расслаивание эмульсий. Коагуляция эмульсий происходит под действием электролитов, температуры, спирта высокой концентрации, кислот, щелочей и других веществ. Например:

Возьми: Эмульсии масляной 200,0
Натрия сульфата 20,0

При добавлении к эмульсии электролита натрия сульфата происходит коагуляция эмульсии. Образуется два слоя: масляный и водный. Масляный слой при взбалтывании плохо распределяется. Лекарственная форма отпуска не подлежит.

Затруднительные прописи. Затруднительными обычно называют такие прописи, при изготовлении которых, кроме общепринятых технологических приемов, необходимо добавлять непредвиденные в рецепте вещества или применять особые приемы, непредвиденные правилами приготовления лекарств.

К этой группе лекарств относят все виды несовместимостей и нерациональных прописей, в которых в результате принятых мер сохраняются первичные свойства прописанных лекарственных средств.

Все затруднительные прописи можно разделить на две группы:

1. Для устранения трудностей, возникающих при изготовлении лекарств, допускаются изменения в технологическом процессе (нагревание, порядок растворения и смешения и др.), а также введение вспомогательных веществ (микстура Биета, раствор Люголя).
2. В тех случаях, когда для устранения возникших трудностей необходимы более существенные изменения прописанных лекарств, провизор должен согласовать свои действия с врачом.

Главные мероприятия, которые применяются в этих случаях, такие:

- а) изменение состава, количества растворителя и условий растворимости;
- б) прибавление или исключение ингредиентов, которые существенно не изменяют терапевтического действия лекарств;
- в) замена одних лекарственных веществ другими;
- г) применение стабилизирующих, эмульгирующих веществ.

Способы преодоления явлений несовместимости в лекарственных формах

Выбор способа преодоления несовместимости зависит от физико-химических свойств веществ, вида лекарственной формы, наличия вспомогательных веществ и других факторов. Непременным условием преодоления несовместимостей является сохранение терапевтического эффекта лекарства.

Основные способы преодоления несовместимостей:

- использование особых технологических приемов без изменения состава лекарственной формы (раздельное растворение, раздельное смешение лекарственных веществ с частью основы, порядок введения веществ в дисперсионную среду);
- введение в лекарственный препарат вспомогательных веществ (растворители, стабилизаторы, эмульгаторы, солюбилизаторы, антиоксиданты, адсорбенты и т. д.);
- замена лекарственных веществ с целью изменения химических свойств, значения рН, растворимости (калия бромид - натрия бромидом, кодеин - кодеин фосфатом, кофеин бензоат натрия - кофеином, темисал - теобромином, жидкий фенол - кристаллическим, эуфиллин - теофиллином). Замена веществ производится с учетом соотношения молекулярных масс;

- замена одной лекарственной формы другой при условии их терапевтической эквивалентности;
- выведение реакционноспособного компонента (кроме группы лекарственных веществ списка А и Б);
- фракционное смешивание (порошки);
- подсушивание кристаллогидратов;
- подбор упаковочного материала.

С врачом должно быть оговорено преодоление несовместимости в следующих случаях:

- введение в лекарственную форму вспомогательных веществ;
- выделение лекарственных веществ из лекарственной формы;
- замена лекарственной формы.

Цель обучения

Студент должен:

- закрепить практические знания по физической несовместимости ингредиентов в лекарственной форме;
- уметь выявить, теоретически обосновать, экспериментально проверить и, по возможности, преодолеть физические несовместимости в различных лекарственных формах;
- решить вопросы о возможности изготовления лекарственных форм.

Учебные вопросы

1. Классификация несовместимых сочетаний ингредиентов в лекарственных формах.
2. Основные физические несовместимости (привести примеры):
 - а) влияние света;
 - б) влияние низких или высоких температур;
 - в) летучесть ингредиентов;
 - г) несмешиваемость ингредиентов;
 - д) нерастворимость ингредиентов;
 - е) образование эвтектических смесей и отсыревание;
 - ж) коагуляция коллоидных частиц;
 - з) адсорбция лекарственных веществ;
 - и) расслаивание эмульсий.
3. Затруднительные прописи. Привести примеры.
4. Способы преодоления физической несовместимости в лекарственных формах.

Практическая работа

Студенты готовят и оформляют к отпуску 2-3 лекарственных формы по следующим прописям:

1. Возьми: Раствора ихтиола 10% 10мл
 Воды свинцовой 5мл
 Смешай. Дай. Обозначь. Для компрессов.

2. Возьми: Серы осажденной 2,0
Дегтя 1,0
Масла касторового 5,0
Вазелина 10,0
Смешай. Дай. Обозначь. Мазь для рук.
3. Возьми: Ментола
Кислоты салициловой поровну по 5,0
Масла подсолнечного 5,0
Смешай. Дай. Обозначь. Для смазывания.
4. Возьми: Камфоры
Ментола поровну по 0,25
Смешай, чтобы получился порошок.
Дай таких доз №5
Обозначь. По порошку 1 раз в день.
5. Возьми: Цинка окиси
Крахмала поровну по 6,0
Воды известковой 15мл
Масла вазелинового 25,0
Смешай. Дай. Обозначь. Наружное.
6. Возьми: Колларгола 0,3
Раствора натрия хлорида 0,9% 10мл
Смешай. Дай. Обозначь. Капли для носа.
7. Возьми: Настоя листьев наперстянки из 0,5 – 200мл
Кислоты хлористоводородной 4мл
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Эталон приготовления лекарственной формы

1. Rp.: Solutionis Ichthyoli 10% 10ml
Aquae Plumbi 5ml
Misce. Da. Signa. Для компрессов.

Характеристика лекарственной формы. Коллоидный раствор для наружного применения, в состав которого входят несовместимые лекарственные вещества - ихтиол и свинцовая вода.

Обоснование несовместимости. При добавлении свинцовой воды вследствие высаливающего действия происходит коагуляция ихтиола. Это обусловлено тем, что соли свинца разрушают гидратную оболочку коллоидных частиц, что приводит к их коагуляции.

Ситуационные задачи для самостоятельного решения

В задачах рассматриваются вопросы физических несовместимостей и затруднительные прописи.

1. Возьми: Цинка окиси
Талька поровну по 10,0
Нефти нафталанской 10,0
Кислоты салициловой
Резорцина поровну по 1,5
Воды свинцовой 100мл
Смешай. Дай. Обозначь. Втирание.
2. Возьми: Камфары
Ментола
Фенола жидкого поровну по 5,0
Смешай. Дай. Обозначь. Ушные капли.
3. Возьми: Настоя корневищ с корнями валерианы из 6,0-180мл
Натрия бромида 4,0
Фенобарбитала 2,0
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке на ночь.
4. Возьми: Ментола 0,1
Глицерина 10,0
Смешай. Дай. Обозначь. Капли для носа.
5. Возьми: Бутадиона 0,1
Кислоты ацетилсалициловой поровну по 0,3
Кофеина-бензоата натрия 0,1
Смешай, чтобы образовался порошок
Дай таких доз №6
Обозначь. По 1 порошку 3 раза в день.
6. Возьми: Эуфиллина 0,15
Кислоты аскорбиновой 0,1
Смешай, чтобы образовался порошок
Дай таких доз №12
Обозначь. По 1 порошку 3 раза в день.
7. Возьми: Камфоры
Ментола поровну по 0,5
Смешай, чтобы образовался порошок
Дай таких доз №12
Обозначь. По 1 порошку 3 раза в день.

8. Возьми: Раствора колларгола 1% 10мл
Цинка сульфата 0,05
Смешай. Дай.
Обозначь. По 2 капли 3 раза в день в левый глаз.
9. Возьми: Протаргола 0,2
Раствора цинка сульфата 0,25% -10мл
Смешай. Дай. Обозначь. Глазные капли.
10. Возьми: Кодеина фосфата 0,2
Настоя корневищ с корнями валерианы 10,0-200мл
Кальция хлорида 10,0
Смешай. Дай.
Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день
11. Возьми: Экстракта красавки 0,015
Папаверина гидрохлорида 0,03
Угля активированного 0,5
Смешай, чтобы образовался порошок
Дай таких доз №6
Обозначь. По 1 порошку при болях.

Затруднительные прописи

12. Возьми: Хлоралгидрата 1,0
Масла какао достаточное количество
Смешай, чтобы получился суппозиторий
Дай таких доз № 6
Обозначь. По 1 суппозиторию на ночь.
13. Возьми: Дибазола 0,01
Димедрола 0,03
Кислоты аскорбиновой
Эуфиллина поровну по 0,1
Бутадиона 0,15
Смешай, чтобы образовался порошок
Дай таких доз №20
Обозначь. По 1 порошку 3 раза в день.
14. Возьми: Ментола
Кислоты ацетилсалициловой поровну по 1,0
Глицерина
Вазелина поровну по 20,0
Смешай. Дай. Обозначь. Для рук.

Эталон решения ситуационной задачи

13. Rp.: Dibazoli 0,01
Dimedroli 0,03
Acidi ascorbinici
Euphyllini ana 0,1
Amidopyrini 0,15
Misce ut fiat pulvis
Da tales doses №20
Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Обоснование несовместимости. Эуфиллин дает отсыревающие смеси с аскорбиновой кислотой, димедролом, глюкозой, сахаром и спазмолитином. Для преодоления несовместимости прописанное количество эуфилина заменяют, по согласованию с врачом, на соответствующее количество теофиллина, исходя из расчета 1,0-0,8г.

В ступке измельчают амидопирин, одновременно затирая поры ступки, часть вещества отсыпают и смешивают, димедрол, теофиллин и кислоту аскорбиновую. В несколько приемов в ступку добавляют оставшийся амидопирин, снова все перемешивают. Порошки дозируют на ручных весах, заворачивают в воощенные капсулы, упаковывают в коробку и оформляют к отпуску этикеткой "Порошки".

Паспорт

Дата	№ рецепта
Взято:	Dibazoli 0,2 Dimedroli 0,6 Acidi ascorbinici 2,0 Theophyllini 1,6 <u>Amidopyrini 3,0</u> по 0,37 № 20

Изготовил - подпись

Проверил - подпись.

Литература

1. Тихонов О.И., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків.- Харків: РВП "Оригінал", 1995.-с.478-488.
2. Ажгихин И.С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств.-М.: "Медицина", 1977.-с.235-246.
3. Муравьев И.А. Технология лекарств.-М.: "Медицина", 1978.-с.298-305.
4. Перцев И.М., Чаговец Р.К. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм.-К.: "Вища школа", 1987.- с.196-202.
5. Волкинд И.В., Гуревич И.Я., Синев Д.Н. Аптечная технология лекарств.- Ленинград: "Медицина", 1978.-с.156-202.
6. Кондратьева Т.С. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм.- М.: "Медицина", 1986.-с.240-261.
7. Белова О.И. Пособие по затруднительным случаям приготовления лекарств в аптеках.-М.: "Медицина", 1975.-с.87-91.

8. Приказ МЗ Украины №44 от 16.03.93г. "Организация хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения".
9. Державна Фармакопея України 1-е вид.-Харків: РІРЕГ, 2001.-556 с.

Только для внутреннего использования

Тема 16. Итоговый контроль модуля 2 аптечной технологии лекарств

Контрольная работа, семинар по темам: «Жидкие, мягкие и асептические лекарственные формы. Фармацевтические несовместимости»

Итоговый контроль модуль 2	Баллы
Тестовый контроль.	До 40
Семинар. Решение ситуационного задания.	До 40

Контроль теоретической подготовки

К итоговому контролю допускаются студенты, набравшие не менее 70 баллов по изучении тематических модулей 1 – 2. Таким образом для сдачи модуля студент должен успешно пройти итоговый контроль всех тематических модулей. Студенты проходят тестовый контроль в компьютерном варианте или на бумажных носителях. Тестовые задания отвечают требованиям комплексного экзамена КРОК2, затем проводится семинар по вопросам итоговых контролей тематических модулей и вопросов для самостоятельной подготовки, перечисленным в данном пособии.

Контроль практической подготовки

Каждый студент получает индивидуальное задание – рецепт, для которого следует выбрать правильную технологию приготовления (см. «Руководство к лабораторным занятиям по технологии лекарств аптечного производства», под редакцией Т.С. Кондратьевой в разделе «Ситуационные задачи»).

По результатам усвоения программы модуля 2 знания и умения студента оцениваются согласно полученного рейтинга и национальной шкалы (см. табл. ниже).

Контроль успеваемости студента

Национальная шкала	Шкала ECTS	Рейтинговая оценка, баллы
зачтено	A – отлично	170-200
	B – очень хорошо	160-169
	C – хорошо	140-159
	D – удовлетворительно	130-139
	E – достаточно (удовлетворяет минимальным критериям)	120-129
незачтено	FX – неудовлетворительно	110-119
	F – неудовлетворительно (необходима дополнительная работа)	До 109

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Структура модуля 2 аптечной технологии лекарств	4
Правила по технике безопасности при работе в учебной аптеке кафедры технологии лекарств	6
Организация и методика выполнения практических занятий	7
Тема 1. Водные извлечения. Приготовление водных извлечений из сырья, содержащего несильнодействующие вещества, эфирные масла, дубильные вещества, антрахиноны	8
Тема 2. Приготовление водных извлечений из сырья, содержащего алкалоиды, сердечные гликозиды, слизи. Приготовление настоев из лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды.....	22
Тема 3. Мягкие лекарственные средства для местного применения. Линименты.....	33
Тема 4. Приготовление суспензионных (тритурационных) и эмульсионных мазей	49
Тема 5. Приготовление полидисперсных (комбинированных) мазей.	57
Тема 6. Суппозитории. Приготовление суппозитория методом ручного формирования (выкатывания).....	64
Тема 7. Приготовление ректальных суппозитория и палочек методом выливания и прессования.....	74
Тема 8. Пилули. Приготовление пилуль с густыми и сухими экстрактами, алкалоидами.....	82
Тема 9. Приготовление пилуль с окислителями и гидрофобными жидкостями	91
Тема 10. Инъекционные лекарственные средства. Растворы для инъекций. Приготовление инъекционных растворов без стабилизатора.....	100
Тема 11. Приготовление инъекционных растворов с добавлением кислот, щелочей и антиоксидантов.....	108
Тема 12. Приготовление изотонических и плазмозаменяющих растворов.....	118
Тема 13. Глазные лекарственные средства (Ocularia) Глазные капли. Обеспечение их качества.....	130
Тема 14. Глазные мази. Лекарства с антибиотиками.....	141
Тема 15. Фармацевтические несовместимости. Физические несовместимые сочетания веществ в лекарственных формах. Затруднительные прописи.....	148
Тема 16. Итоговый контроль модуля 2 аптечной технологии лекарств.....	159