

*Тема 1. Жидкие лекарственные формы. Определение. Общая характеристика. Классификация. Растворители, используемые в технологии жидких лекарственных форм*

**Словарь терминов**

Растворы [8]  
Собственно растворы [8]  
Капли [8]  
Микстуры [8]  
Ароматные воды [8]  
Сиропы [8]  
Концентраты для приготовления растворов [8]  
Суспензии [9]  
Эмульсии [12]  
Жидкие экстракты [11]  
Настойки [7]  
Настои и отвары [6]  
Растворы для парентерального применения [5]  
Раствор для инъекций [5]  
Эмульсия для инъекций [5]  
Суспензия для инъекций [5]  
Раствор для инфузий [5]  
Эмульсия для инфузий [5]  
Концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных ЛФ [5]  
Растворы для офтальмологического применения [2]  
Капли глазные [2]  
Примочки глазные [2]  
Инъекционные глазные ЛФ [2]  
Растворы для ингаляционного применения [4]

Истинные растворы [1, теоретический материал]  
Коллоидные растворы (золи) [1, теоретический материал]  
Суспензии [1, теоретический материал]  
Эмульсии [1, теоретический материал]  
Комбинированные системы [1, теоретический материал]

**Контрольные вопросы к занятию**

1. Жидкие лекарственные формы. Виды. Преимущества и недостатки жидких лекарственных форм [1, теоретический материал].
2. Классификация жидких лекарственных форм по способу применения и типу дисперсных систем. Примеры [1, 3, теоретический материал].
3. Диффузионно-кинетическая теория растворения. Факторы, влияющие на скорость растворения [1, 30].
4. Растворители, применяемые в технологии жидких лекарственных форм. Классификация. Требования, предъявляемые к растворителям при изготовлении жидких лекарственных форм. Биофармацевтическая оценка [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 30, теоретический материал].
5. Способы выражения концентрации в жидких лекарственных формах [теоретический материал].

6. Вода очищенная. Способы получения. Характеристика. Условия хранения воды очищенной и срок годности [1, 21, теоретический материал].

### Теоретический материал

В соответствии с ГФ XIII издания, лекарственная форма (ЛФ) – это состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

К жидким ЛФ (ЖЛФ) в соответствии с ГФ XIII издания относятся:

✓ Растворы (ОФС.1.4.1.0011.15 «Растворы»).

Растворы – ЖЛФ, получаемая растворением жидких, твердых или газообразных веществ в соответствующем растворителе или смеси взаимосмешивающихся растворителей с образованием гомогенных дисперсных систем.

К растворам относятся следующие лекарственные формы:

- собственно растворы,
- капли,
- микстуры,
- ароматные воды,
- сиропы,
- концентраты для приготовления растворов.

Собственно растворы – это ЖЛФ, содержащие одно или более действующих веществ в соответствующем растворителе или состоящие только из жидких веществ, предназначенные для приема внутрь; нанесения на кожные покровы; нанесения на слизистые оболочки и для орошения полостей тела соответственно.

Капли – ЖЛФ, содержащая одно или несколько действующих веществ, растворенных или диспергированных в соответствующем растворителе, и дозируемая каплями с помощью специального приспособления (капельница, пипетка и др.).

Микстуры – ЖЛФ преимущественно экстемпорального изготовления, предназначенная для приема внутрь и дозируемая ложками. Сухие микстуры перед применением разводят водой до необходимого объема.

Ароматные воды – водные или водноспиртовые растворы, насыщенные компонентами эфирных масел.

Сиропы – ЖЛФ, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, содержащий действующие и вспомогательные вещества.

Концентраты для приготовления растворов – ЖЛФ высокой концентрации, предназначенные для получения растворов путем последующего их разведения.

По способу применения различают растворы для приема внутрь, наружного и местного применения.

✓ Суспензии (ОФС.1.4.1.0014.15 «Суспензии»).

Суспензии – ЖЛФ, представляющая собой гетерогенную дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых действующих веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде.

Суспензии могут быть готовыми к применению, а также готовиться непосредственно перед применением из порошков, гранул, таблеток и воды или другой подходящей жидкости, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации.

Суспензии используют для приема внутрь, ингаляций, наружного, местного и парентерального применения.

✓ Эмульсии (ОФС.1.4.1.0017.15 «Эмульсии»).

Эмульсии – ЖЛФ, представляющие собой гетерогенную двухфазную дисперсную систему с жидкой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой.

Эмульсии предназначены для приема внутрь, ингаляций, местного, наружного и парентерального применения.

✓ Жидкие экстракты (ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты»).

Экстракты представляют собой концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья, реже из сырья животного происхождения.

По консистенции различают:

- экстракты сухие (*Extracta sicca*) – порошкообразные массы, обладающие свойством сыпучести, с содержанием влаги не более 5%.

- экстракты густые (*Extracta spissa*) – вязкие массы с содержанием влаги не более 25%.

- экстракты жидкие (*Extracta fluida*) – густые, подвижные, иногда маслянистые жидкости.

✓ Настойки (ОФС.1.4.1.0019.15 «Настойки»).

Настойки – ЖЛФ, представляющая собой обычно окрашенные спиртовые или водно-спиртовые извлечения, получаемые из лекарственного растительного сырья (высушенного или свежего), а также из сырья животного происхождения без нагревания и удаления экстрагента.

Настойки подразделяют на простые, на основе одного вида лекарственного растительного сырья, и сложные (комплексные) – из смеси нескольких видов лекарственного сырья.

✓ Настои и отвары (ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары»).

Настои и отвары – ЖЛФ, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья.

✓ Растворы для парентерального применения (ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения»).

ЛФ для парентерального применения представляют собой стерильные лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт (то есть путем инъекций, инфузий или имплантации).

К ЛФ для парентерального применения относятся:

- инъекционные и инфузионные ЛФ (раствор для инъекций – водный или неводный раствор лекарственного вещества/веществ в соответствующем растворителе, предназначенный для инъекционного введения; эмульсия для инъекций – эмульсия, предназначенная для инъекционного введения, суспензия для инъекций – суспензия, предназначенная для инъекционного введения; раствор для инфузий – водный раствор для внутрисосудистого введения объемом 100 мл и более; эмульсия для инфузий – эмульсия для внутрисосудистого введения типа "масло в воде" объемом 100 мл и более).

- концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных ЛФ – ЖЛФ, из которой путем разведения соответствующим растворителем получают инъекционную или инфузионную лекарственную форму;

- твердые ЛФ, предназначенные для приготовления инъекционных и инфузионных ЛФ;

- ЛФ для имплантации (имплантат, таблетка для имплантации и т.д.).

В зависимости от способа введения инъекционные лекарственные формы подразделяются на подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутрисуставные, внутрисердечные, внутриполостные, субконъюнктивальные и др.

✓ Растворы для офтальмологического применения (ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы»).

Глазные ЛФ представляют собой стерильные жидкие, мягкие или твердые ЛФ, предназначенные для местного применения (на глазном яблоке и/или конъюнктиве), инъекционного и имплантационного введения в ткани глаза.

К жидким глазным ЛФ для местного применения относят:

- капли глазные – это ЖЛФ, представляющие собой истинные растворы, растворы высокомолекулярных соединений, тончайшие суспензии или эмульсии, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенные для инстилляций в глаз.;

- примочки глазные – это ЖЛФ, представляющие собой водные растворы, предназначенные для смачивания и промывания глаз, а также для пропитывания материалов, накладываемых на глаз.

Инъекционные глазные ЛФ – это ЖЛФ, представляющие собой водные растворы, предназначенные для инъекционного введения в ткани глаза, или твердые дотированные ЛФ, предназначенные для приготовления жидких инъекционных ЛФ. К ним относятся растворы для субконъюнктивального введения, растворы для внутриглазного введения, растворы для парабульбарного введения.

✓ Растворы для ингаляционного применения (ОФС.1.4.1.0006.15 «Лекарственные формы для ингаляций»).

ЛФ для ингаляций – жидкие или твердые ЛФ, предназначенные для введения в легкие действующего вещества (веществ) в виде паров или дисперсий твердых, или жидких частиц в газовой среде с целью получения местного или системного эффекта.

К ЖЛФ для ингаляций относят три категории препаратов:

- ЛФ, предназначенные для ингаляций в парообразном состоянии. Данные препараты представляют собой растворы, суспензии, эмульсии. Как правило, их добавляют в горячую воду и образующийся пар вдыхают.

- ЖЛФ для распыления с помощью небулайзера, которые представляют собой растворы, суспензии или эмульсии. Небулайзер – ингалятор, обеспечивающий преобразование жидкого лекарственного средства для распыления в дисперсию в газовой среде при помощи, как правило, электрической энергии.

- ЛФ для ингаляций, находящиеся под давлением в упаковке с дозирующей клапанно-распылительной системой (аэрозоли и спреи). Аэрозоли и спреи представляют собой растворы, суспензии или эмульсии.

В зависимости от величины частиц дисперсной фазы и характера ее связи с дисперсионной средой ЖЛФ могут представлять собой:

- А) истинные растворы низкомолекулярных и высокомолекулярных веществ;
- Б) коллоидные растворы;
- В) суспензии;
- Г) эмульсии;
- Д) комбинированные системы.

Истинные растворы – гомогенные системы, в которых растворенное вещество находится в виде ионов или гидратированных молекул (растворы низкомолекулярных веществ) или в виде дифильных макромолекул (растворы ВМС).

Коллоидные растворы (золи) – это гетерогенные системы, которые не образуют осадков, фильтруются через бумажные фильтры, обнаруживаются в микроскоп,

прозрачны в проходящем свете, но рассеивают свет отраженный. Размер нерастворенных частиц в золях лежит в пределах 1-100 нм. Проще говоря, коллоиды – это система, которая является промежуточным звеном между гомогенными и гетерогенными системами и имеет ряд признаков как истинных растворов, так и суспензий (эмульсий).

Суспензии – это гетерогенная система «твердое тело/жидкость», то есть твердое по своему агрегатному состоянию вещество растворено в жидкой среде. Это мутные, неустойчивые жидкости.

Эмульсии – гетерогенные грубодисперсные системы, состоящие из двух взаимонерастворимых жидкостей (системы «жидкость/жидкость»).

Комбинированные системы – смеси вышеперечисленных систем, и чаще всего растворы экстракционных препаратов (настоек, экстрактов и др.) или экстракционные ЛФ (настои, отвары, слизи).

ЖЛФ занимают до 60 % всей экстенпоральной рецептуры. Широкое применение ЖЛФ обусловлено тем, что они имеют целый ряд преимуществ перед другими ЛФ:

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

Вместе с тем, ЖЛФ имеют и некоторые недостатки:

- растворы плохо сохраняются, так как вещества в растворенном виде легче подвергаются процессам гидролиза, окисления, чем в сухом виде;
- растворы являются благоприятной средой для развития микроорганизмов, отсюда малый срок хранения ЖЛФ более 3 суток до 10 суток;
- менее удобны при транспортировке, требуют большего времени для приготовления и специальной упаковки;
- по точности дозирования ЖЛФ уступают твердым ЛФ.

Для устранения этих недостатков некоторые ЛФ, применяемые в жидком виде, изготавливаются в виде дозированных форм (таблеток, сухих микстур, порошков), которые растворяют в воде сами больные перед употреблением.

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

В фармакопее под растворимостью подразумевают свойство вещества растворяться в разных растворителях. Для обозначения растворимости веществ приняты условные термины (в пересчете на 1,0 г вещества), значения которых приведены в табл. 1.

Таблица растворимости веществ (согласно ГФ XIII):

Условные термины	Количество растворителя (в мл), необходимое для растворения 1,0 вещества
Очень легко растворим	До 1
Легко растворим	Более 1 до 10
Растворим	Более 10 до 30
Умеренно растворим	Более 30 до 100
Мало растворим	Более 100 до 1000
Очень мало растворим	Более 1000 до 10000
Практически нерастворим	Более 10000

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

Относительно растворимости в некоторой степени руководствуются старым положением «подобное растворяется в подобном» (*similia similibus solventur*), то есть в свете современных взглядов на строение молекулы это представляется так: в неполярных растворителях (бензин, эфир и др.) хорошо растворяются разные соединения с неполярными или малополярными молекулами и не растворяются вещества другого типа. Наоборот, растворитель с сильно выраженным полярным характером молекул (вода), как правило, растворяет вещества с молекулами полярного и отчасти ионного типов и не растворяет вещества с неполярными молекулами.

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

Растворы подразделяют на ненасыщенные, насыщенные и пересыщенные. Ненасыщенным называется раствор, у которого граница растворимости не достигнута. Насыщенный раствор – это раствор, содержащий максимально возможное при определенных условиях количество вещества. Пересыщенный раствор – это раствор, в котором содержится растворенного вещества больше того количества, что соответствует его нормальной растворимости при данных условиях.

В аптечных условиях чаще готовят ненасыщенные растворы, реже – насыщенные и пересыщенные, так как они являются нестойкими системами. Кроме растворов твердых и жидких лекарственных средств, применяются еще некоторые растворы газов в воде, например, аммиака (10 – 25%), хлористого водорода (25%), формальдегида (36,5 – 37,5 %) и т.д. В аптеках эти концентрированные растворы в меру необходимости разводятся водой или другим растворителем до указанной в рецепте концентрации.

В процессе приготовления ЖЛФ всегда применяется растворитель, который и является соответствующей дисперсионной средой. Растворители для ЖЛФ – это индивидуальные химические соединения или их смеси, способные растворять различные вещества и образовывать с ними однородные системы – растворы, состоящие из одного или нескольких компонентов.

В качестве растворителей в медицинской практике для приготовления растворов применяют: воду очищенную, этиловый спирт, глицерин, жирные и минеральные масла, реже – эфир, хлороформ. В настоящее время ассортимент растворителей расширен за счет кремнийорганических соединений, этилен- и пропиленгликолей, диметилсульфоксида (ДМСО) и других синтетических веществ.

К растворителям, применяемым при приготовлении ЖЛФ, предъявляются определенные требования: они должны быть устойчивыми при хранении, химически и фармакологически индифферентными; должны обладать высокой растворяющей способностью; должны быть экономически выгодными, общедоступными и иметь простой способ получения; не должны обладать неприятным вкусом и запахом; не должны быть огнеопасными и летучими; не должны служить средой для развития микроорганизмов.

В соответствии с химической классификацией растворители подразделяют на неорганические (водные) и органические (неводные). Неводные растворители разделяются на летучие и нелетучие. По полярности растворители разделяются на полярные, неполярные и дипольные.

Из неорганических соединений наиболее часто применяемым растворителем в медицинской практике является вода очищенная (Aqua purificata).

Вода фармакологически индифферентна, доступна и хорошо растворяет многие вещества, но в то же время в ней довольно быстро гидролизуются некоторые лекарственные вещества и размножаются микроорганизмы.

Вода очищенная может быть получена дистилляцией, ионным обменом, электролизом, обратным осмосом. Из методов получения воды очищенной наиболее распространенный метод дистилляции (перегонки). Перегонка воды должна производиться согласно [21] в специально оборудованном для этих целей помещении (дистилляционной).

Вода очищенная должна быть бесцветной, прозрачной, без запаха и вкуса; рН может колебаться в пределах 5,0 – 7,0; не должна содержать восстанавливающих веществ, нитратов, нитритов, хлоридов, сульфатов, следов аммиака и других примесей.

### **Способы выражения концентрации в ЖЛФ**

В прописях на изготовление ЖЛФ концентрация действующих и вспомогательных веществ может быть выражена в процентах (пример 1), прописана разделительным перечислением ингредиентов (пример 2), с указанием растворителя до заданного объема или массы (пример 3), с указанием соотношения массы или объема растворяемого вещества и объема или массы раствора (пример 4).

Пример 1:

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 2% – 200 ml  
Signa: По 1 чайной ложке перед сном

Пример 2:

Rp.: Natrii bromidi 4,0  
Aquaе purificatae 200 ml  
Signa: По 1 чайной ложке перед сном

Пример 3:

Rp.: Natrii bromidi 4,0  
Aquaе purificatae ad 200 ml  
Signa: По 1 чайной ложке перед сном

Пример 4:

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 1:50 – 200 ml  
Signa: По 1 чайной ложке перед сном

Однако все эти выражения концентрации обозначают одно и то же и взаимозаменяемы.

Самый простой и понятный способ – выражение концентрации как в примерах 2 и 3, в данном случае расчеты не нужны. При изготовлении препарата, где концентрация выражена другим способом, следует вести пересчет именно на простое разделительное перечисление.

Перевод процентов (пример 1) в простое перечисление ингредиентов ведется по пропорции:

2 г – в 100 мл,

X г – в 200 мл.

$X = 2 \times 200 : 100 = 4,0$  натрия бромида, воды – 200 мл (или до 200 мл, см. далее).

Перевод соотношения (пример 4) в простое перечисление ингредиентов осуществляется путем деления объема раствора (массы) на указанное количество частей:

$200 \text{ мл} : 50 = 4,0$  натрия бромида, воды – 200 мл (или до 200 мл, см. далее).



## **Тема 2. Технология изготовления растворов. Особенности расчетов и правила дозирования спирта этилового различной концентрации при изготовлении растворов**

### **Контрольные вопросы к занятию**

1. Методы изготовления жидких лекарственных форм [1, теоретический материал].
2. Нормативные документы, регламентирующие изготовление жидких лекарственных форм в аптеках, внутриаптечный контроль качества, маркировку, упаковку и хранение [2-12, 23, 27, 28].
3. Дозирование жидкостей. Мерная посуда, используемая для изготовления жидких лекарственных форм. Посуда «на налив» и «на вылив». Устройство бюреточной установки с ручным приводом, правила работы с бюреточной установкой, аптечными пипетками, цилиндрами [1, 30, теоретический материал].
4. Массо-объемный метод изготовления растворов. Характеристика. Особенности. Основные технологические стадии [1, 30, 27, теоретический материал].
5. Определение объема жидкой лекарственной формы и объема растворителя. Правила отмеривания растворителей и растворения твердых и жидких ингредиентов. Проверка доз и предельно допустимого количества для выписывания на 1 рецепт [1, 30, теоретический материал].
6. Фильтрация как этап очистки растворов от механических включений. Типы фильтрующих материалов. Процеживание. Особенности фильтрации в зависимости от природы ингредиентов, входящих в состав жидких лекарственных форм [1, 30, теоретический материал].
7. Спирт этиловый как растворитель. Особенности расчетов и правила дозирования спирта этилового. Изготовление спиртовых растворов [1, теоретический материал].
8. Изготовление растворов по массе и объему. Особенности изготовления. Технологические этапы. Примеры [1, 27, 30].

### **Теоретический материал**

ЖЛФ изготавливаются 3-мя способами, выбор которых зависит от природы, в первую очередь, растворителя. Существуют массо-объемный метод, метод по массе и метод изготовления ЖЛФ по объему. Действующей ГФ принят как основной, массо-объемный метод изготовления ЖЛФ, в которых растворителем является вода очищенная.

**Массо-объемный метод** – это растворение массы (в граммах) веществ в определенном объеме (в мл) растворителя. При обозначении концентрации 1:10 в данном случае берется 1 г вещества и столько растворителя, чтобы объем лекарственной формы был равен 10 мл. *Причем сначала отмеривается растворитель, а потом отвешиваются порошкообразные вещества и растворяются в нем.*

Массо-объемным методом изготавливают:

- водные и водно-спиртовые растворы порошкообразных субстанций,
- водные и водно-спиртовые суспензии с содержанием вещества менее 3%,
- разведения стандартных растворов, выписанных в рецепте под химическим названием с указанием концентрации действующего вещества в растворе.

*Если в прописи не указан растворитель, то используют воду очищенную, также под термином «вода» следует понимать воду очищенную. Под названием «спирт» понимают спирт этиловый. При отсутствии указаний о концентрации спирта следует использовать 90% спирт.*

### **Технология:**

При изготовлении ЖЛФ массо-объемным способом в первую очередь отмеривают рассчитанный объем воды (очищенной, для инъекций или ароматной), в котором последовательно растворяют твердые вещества и вспомогательные вещества с учетом растворимости и их возможного взаимодействия.

При изготовлении ЖЛФ на первом этапе следует определить, какой объем ЖЛФ в конечном итоге должен быть получен.

Правило 1. Объем ЛФ складывается из суммы объемов жидкостей, входящих в ее состав.

Пример 1.1:

Rp.: Analgini 3,0  
Aquaе purificatae 180 ml  
Misce. Da.  
Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день

$V_{\text{жлф}} = 180 \text{ мл}$

Пример 1.2:

Rp.: Analgini 3,0  
Sol. Natrii bromidi 3% - 20 ml  
Aquaе purificatae 180 ml  
Misce. Da.  
Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день

$V_{\text{жлф}} = 180 \text{ мл} + 20 \text{ мл} = 200 \text{ мл}$

*N.B! Однако если в прописи перед обозначением объема растворителя стоит предлог «ad», что значит «до», то общая масса ЖЛФ будет равна значению объема после этого предлога, даже несмотря на то, что в прописи присутствуют другие жидкости.*

Пример 1.3:

Rp.: Codeini phosphatis 0,12  
Natrii bromidi 4,0  
Tincturae Belladonnae 5 ml  
Tincturae Valerianae 20 ml  
Aquaе purificatae ad 200 ml  
Misce. Da.  
Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день

В данном случае воды общий объем ЖЛФ равен 200 мл, поэтому воды следует взять  $200 - 5 - 20 = 175 \text{ мл}$ .

Правило 2. Растворение твердых веществ приводит к увеличению объема конечного продукта, которое можно не учитывать, если оно укладывается в норму допустимого отклонения.

Как определить норму допустимого отклонения?

Для каждого вещества есть максимальная концентрация в %, при которой изменение общего объема укладывается в норму допустимого отклонения, вычисляется по формуле 1:

$$C_{\max} = N / \text{КУО} \quad (1)$$

где N – это норма допустимого отклонения для данного объема ЛФ (Приказ 751н, приложение №3, таблица №3);

КУО – это коэффициент увеличения объема, который показывает увеличение объема раствора в мл при растворении 1 г вещества при 20<sup>0</sup>С (Приказ 751н, приложение №6).

Если получившееся (в технологии его называют фактическим)  $C_{\max}$  меньше прописанного в рецепте, то КУО не используем и переходим непосредственно к растворению, используя весь объем растворителя, если более – то расчет необходимого количества воды можно вести 3 способами:

1. При помощи КУО ( $V_{\text{H}_2\text{O}} = V_{\text{жлф}} - m_{\text{твердого компонента}} \times \text{КУО}$  твердого компонента).
2. При помощи мерной посуды (растворяем твердые вещества в необходимом для полного растворения объеме воды, затем переносим в мерную посуду, например, цилиндр, и доводим водой до метки, обозначающей нужный объем ЛФ).
3. По значению плотности твердых веществ по приказу 751н приложение 5 (то есть следует узнать, какой объем занимает данная масса твердого вещества через его плотность и вычесть из общего объема ЛФ).

Пример 2.1:

Rp.: Analgini 3,0  
Aquaе purificatae 180 ml  
Misce. Da.  
Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день

$$C_{\max} = \pm 2\% : 0,68 = 2,94\%$$

$C_{\text{фактическая}} = 3,0 : 180 \times 100\% = 1,67\%$ , следовательно, КУО не используем и воды очищенной берем столько, сколько составляет и объем ЖЛФ, то есть 180 мл.

Пример 2.2:

Rp.: Kalii iodidi 20,0  
Aquaе purificatae 100 ml  
Misce. Da.  
Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день

$$C_{\max} = \pm 3\% : 0,25 = 12\%$$

$C_{\text{фактическая}} = 20,0 : 100 \times 100\% = 20\%$ , следовательно, учитываем КУО при растворении.

Расчет количества воды очищенной:

1 способ: при помощи КУО:  $V_{\text{H}_2\text{O}} = 100 - 20 \times 0,25 = 95$  мл воды

2 способ: при помощи мерной посуды: 1 часть калия йодида по ГФ растворима в 0,75 частях воды (очень легко растворим), следовательно, берем 20 мл воды, растворяем 20 г калия йодида в сухой подставке, переносим в сухую мерную колбу на 100 мл и доводим водой очищенной до метки «100».

3 способ: при помощи плотности: плотность 20 % раствора калия йодида 1,148 г/мл.  
 $V_{\text{H}_2\text{O}} = (100 \times 1,148) - 20 = 94,8$  мл воды.

Правило 3. Если в прописи имеется несколько сухих веществ, изменение общего объема учитывают, если их суммарное содержание составляет 3 % и более.

Пример 3.1:

Rp.: Analgini 3,0  
Natrii chloridi 1,0  
Aquae purificatae 180 ml  
Misce. Da.  
Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Содержание веществ составит  $(3,0+1,0) : 180 \times 100\% = 2,2\%$ , что меньше 3%, следовательно, КУО не учитываем и воды отмериваем 180 мл.

Пример 3.2:

Rp.: Analgini 3,0  
Natrii chloridi 5,0  
Aquae purificatae 180 ml  
Misce. Da.  
Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Содержание веществ составит  $(3,0+5,0) : 180 \times 100\% = 4,4\%$ , что больше 3%, следовательно, КУО используем.  $V H_2O = 180 - (3 \times 0,68 + 5 \times 0,33) = 176,3$  мл.

Правило 4. Дозирование растворителя по объему ведется в специальной мерной посуде. Вся мерная посуда, используемая для дозирования жидкостей по объему, делится на два вида: посуда на «налив» и посуда на «вылив».

Посуда на «налив» (мерные колбы, рис. 1) предназначена для изготовления растворов точной концентрации. Например, при растворении в мерной колбе на 100 мл в части воды 20,0 г натрия бромиды и доведении объема раствора водой до метки, получается 20% раствор натрия бромиды точной концентрации. Фактический объем этого раствора после выливания его из мерной колбы отличается от номинала (величины объема, указанного на посуде).



Рис. 1. Мерная колба

Посуда на «вылив» (бюретки, пипетки, цилиндры, рис. 2) предназначена для отмеривания точных объемов жидкостей по рецептам для отпуска больным. Например, при отмеривании цилиндром на 100 мл жидкости для отпуска больному, объем,

соответствующий указанному на цилиндре номиналу, т.е. 100 мл, будет получен после выливания этой жидкости из цилиндра.



Рис. 2. Аптечная мерная посуда, используемая при изготовлении ЖЛФ

Используемые в аптечной практике бюретки служат для отмеривания воды, водных и водно-спиртовых растворов лекарственных веществ. Для удобства работы они монтируются на вертушке таким образом, чтобы середина шкалы деления бюреток находилась на уровне глаз фармацевта.

В аптечной практике используют два типа бюреточных установок: УБ-16 и УБ-10 (рис. 3), имеющих унифицированную конструкцию настольного типа и включающих треногу со стойкой, на которой подвижно смонтирована вертушка. На вертушке расположены полиэтиленовые питающие сосуды с крышками, стеклянные питающие трубки, бюретки, диафрагменные краны, фиксатор рабочих положений вертушки и ручной тросиковый привод управления диафрагменными кранами.



Рис. 3. Бюреточная установка

При работе с бюретками необходимо соблюдать следующие правила:

- отмеривать растворы следует при температуре окружающей среды, соответствующей температуре градуирования измерительных приборов;
- перед началом работы необходимо очистить стеклянные наконечники от налетов солей;
- бюреточную установку следует разместить на рабочем месте так, чтобы клавиши регулирования «наполнение» и «слив» располагались справа от фармацевта (провизора);

- заполнение бюретки раствором осуществляется с помощью клапана «наполнение», при нажатии на который жидкость из питающего сосуда по соединительной трубке поступает в бюретку до необходимого объема. Сливают раствор до полного опорожнения бюретки при нажатии на клавишу «слив»;
- запрещается отмеривание жидкостей по разности между объемами.

Аптечные пипетки предназначены для отмеривания небольших объемов жидкостей – от 1 до 15 мл и представляют собой трубку или емкость с трубкой, имеющий наконечник с небольшим отверстием для ограничения вытекания из него жидкости.

В фармацевтической технологии используют 2 вида пипеток: мерная пипетка Мора (неградуированная, с одной меткой) и градуированные пипетки (с делениями).

Для забора жидкостей в пипетку используются груши резиновые или из ПВХ (рис. 5).

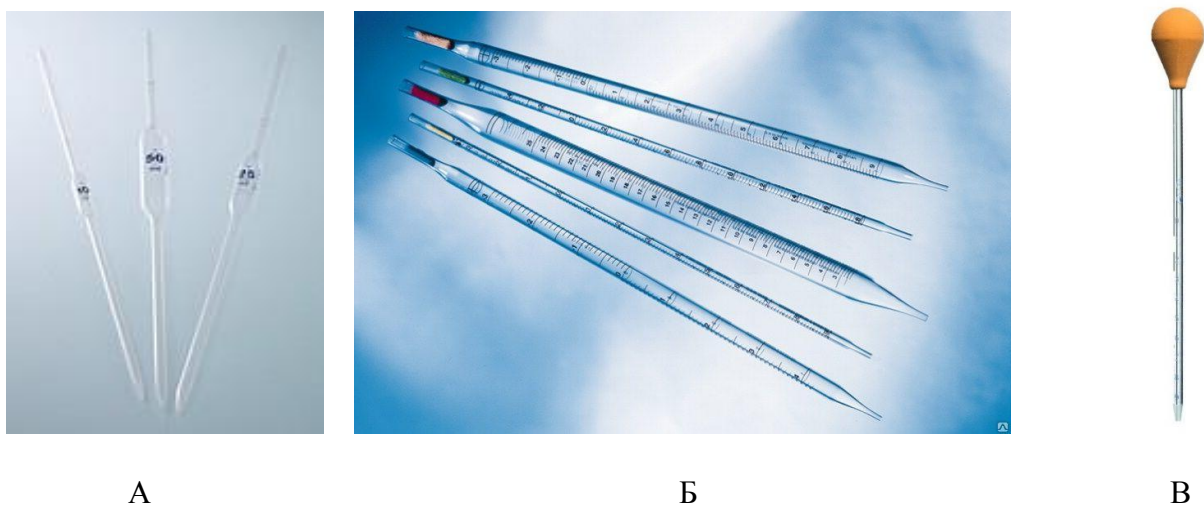


Рис. 5. А – пипетки Мора;  
 Б – Градуированные пипетки;  
 В – Градуированная пипетка с грушей для забора жидкости

Градуированные пипетки также подразделяются на типы (рис. 6), наиболее распространенными являются:

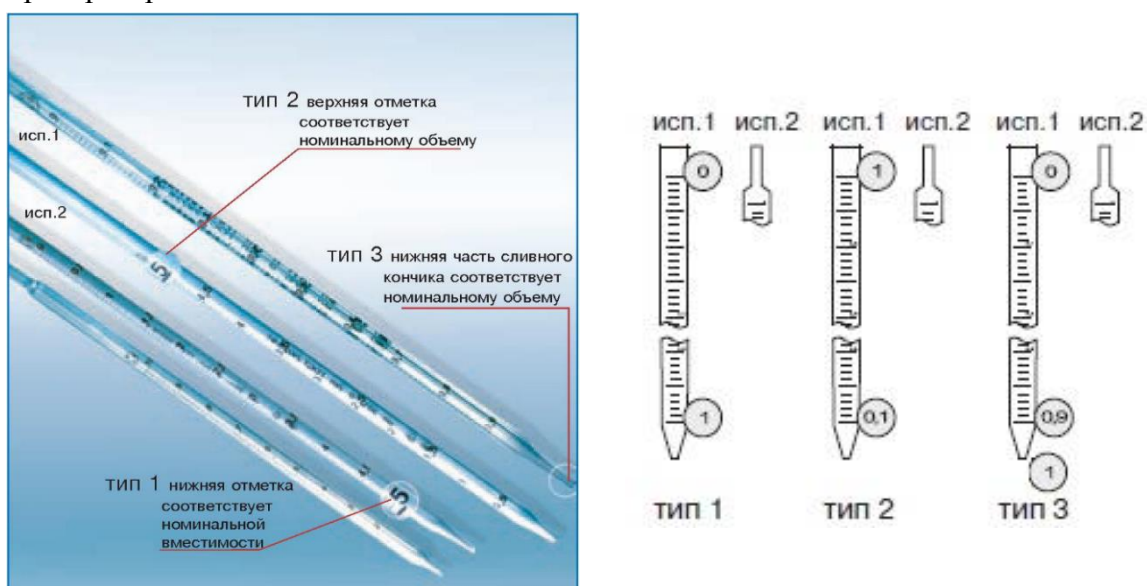


Рис. 6. Типы градуированных пипеток, используемых при изготовлении ЖЛФ

1 тип – пипетки на неполный слив – пипетки на слив от верхней нулевой отметки до любой отметки, причем нижняя отметка на пипетке соответствует номинальной вместимости.

2 тип – пипетки на полный слив – пипетки на слив жидкости от любой отметки до сливного кончика. В данном случае верхняя отметка соответствует значению вместимости.

3 тип – пипетки на слив жидкости от верхней нулевой отметки до сливного кончика, где нижняя часть сливного кончика соответствует номинальному объему.

При выливании жидкости пипетку опускают в подставку почти до дна и дают жидкости стечь по стенку следка наклоненного сосуда. Когда вся жидкость вытечет, пипетку держат еще 5 секунд прислоненной к стенке сосуда, слегка поворачивая вокруг оси, после чего пипетку убирают.

Цилиндры (рис. 7) используют для отмеривания растворителей, растворов лекарственных веществ, галеновых препаратов. Кроме того, учитывая, что цилиндр является посудой на «вылив», им можно воспользоваться при доведении ЖЛФ до объема, указанного в рецепте, в тех случаях, когда невозможно определить объем растворителя расчетным методом.



Рис. 7. Мерные цилиндры

Правило 5. При отмеривании жидкостей все мерные приборы должны находиться в строго вертикальном положении, а уровень жидкости в них в момент определения объема – на уровне глаза. Для бесцветных жидкостей уровень устанавливают по нижнему мениску, для окрашенных – по верхнему (рис. 8).

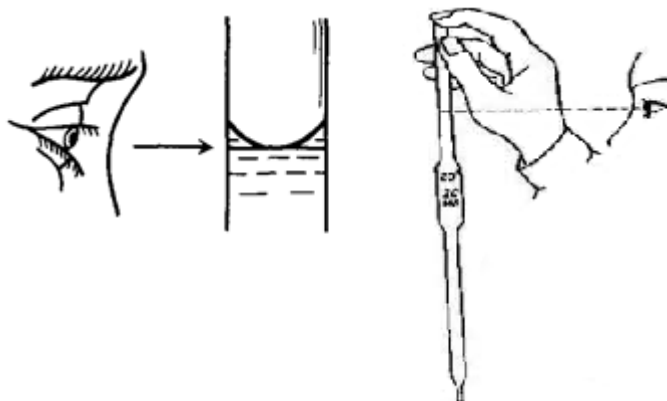


Рис. 8. Положение мерных приборов при определении уровня жидкости

Объемное дозирование жидкостей менее точно по сравнению со взвешиванием, однако оно намного ускоряет и облегчает труд фармацевта (провизора) и при соблюдении всех правил работы может производиться с достаточной точностью.

На точность дозирования по объему влияет температура окружающей среды, смачивающая способность и вязкость жидкости, диаметр измерительного прибора и т.д., что необходимо учитывать при работе.

В связи с неудобствами отмеривания и отвешивания малых объемов жидкостей (чаще всего, готовых настоек, которых добавляют к изготовленной в аптеке ЛФ), их выписывают каплями. Объем и масса одной и той же жидкости являются не постоянными, и зависят от температуры жидкости и окружающей среды, величины, формы и положения каплеобразующей поверхности, скорости образования капель, высоте их падения, величины поверхностного натяжения и т.д. для исключения влияния меняющихся внешних факторов и стандартизации величины капель применяются нормальные (стандартные) каплемеры, дающие в стандартных условиях стандартные (нормальные) капли, величина которых будет зависеть только от природы самой жидкости.

ГФ принят нормальный каплемер в виде пипетки, имеющей каплеобразующую поверхность в форме кольца, с наружным диаметром 3 мм и внутренним диаметром 0,6 мм. При температуре 20°C такой каплемер дает капли воды очищенной массой 0,05.

При отсутствии стандартного каплемера последний может быть заменен пипеткой, откалиброванной по соответствующей жидкости путем пятикратного отвешивания 20 капель жидкости.

Калибровку пипетки проводят по соответствующей жидкости путем пятикратного взвешивания массы 20 капель жидкости и находят их среднюю массу. Путем расчета определяют соотношение между стандартной и полученной каплями.

Пример 4:

Средняя масса 20 капель настойки пустырника по калибруемой пипетке равна 0,42 г. Произвести калибровку нестандартного каплемера в соответствии с «Таблицей капель» ГФ XIII.

1. Определяют количество капель в 1 г настойки пустырника:  
0,42 – 20 капель  
1,0 – X  
 $X = 1,0 \times 20 : 0,42 = 47$  капель
2. Определяют соотношение между каплями, полученными из стандартного и эмпирического каплемера. По «Таблице капель» в 1 г настойки пустырника по стандартному каплемеру содержится 56 капель:  
56 станд. Капель – 47 нестанд. каплям  
1 станд. Капля – X  
 $X = 47 : 56 = 0,8$  нестанд. капель

Для определения количества нестандартных капель в 1 мл настойки пустырника используют полученное соотношение (1 станд. капля = 0,8 нестанд. капель). В 1 мл настойки пустырника по стандартному каплемеру содержится 51 капля.

В 1 мл настойки пустырника по калибруемой пипетке:

$$51 \times 0,8 = 41 \text{ нестанд. капля}$$

$$0,1 \text{ мл} = 4,1 \text{ нестанд. капли}$$

Для калибруемой пипетки составляют этикетку:

Tinctura Leonuri
1 ст. капля = 0,8 нест. кап.
1 мл = 41 кап.
0,1 мл = 4,1 кап.



Следовательно, если в рецепте выписано 40 капель настойки пустырника, то нестандартным каплемером (откалиброванной пипеткой) отмеривают 32 капли ( $40 \times 0,8$ ), а если выписано 0,6 мл отмеривают 25 капель.

Правило 6. При изготовлении многокомпонентных растворов в первую очередь растворяют в растворителе наркотические средства, психотропные вещества, сильнодействующие или ядовитые вещества в указанном порядке.

Если данные вещества в прописи присутствуют и данная ЛФ не наружного или местного применения, до начала изготовления ЛФ требуется осуществить проверку ВРД и ВСД, а также соответствие предельно допустимому количеству для выписывания на 1 рецепт.

Правило 7. Алгоритм проверки ВРД и ВСД в случае ЖЛФ, будет зависеть от того, как дозируется данная ЛФ и в каком агрегатном состоянии находится вещество на ПКУ.

*Проверка доз в жидких недозированных ЛФ, принимаемых ложками:*

1. Найти ВРД и ВСД по Государственной фармакопее.
2. Определить РД вещества на 1 прием:
  - установить число приемов путем деления объема ЛФ на объем ложки (объем столовой ложки 15 мл, объем десертной ложки 10 мл, объем чайной ложки 5 мл);
  - найти РД вещества путем деления его количества на число приемов.
3. Определить СД вещества путем умножения РД на количество приемов в сутки.
4. Сравнить найденные РД и СД с ВРД и ВСД соответственно.

Пример 7.1:

Rp.: Codeini 0,2  
Aquaе purificatae 180 ml  
Misce. Da.  
Signa: По 1 столовой ложке 3 раза в день

Выписана жидкая лекарственная форма – микстура для внутреннего применения (так как дозируется ложками). В состав входит наркотическое средство списка II в соответствии с [13].

Проверяем дозы и нормы отпуска. При проверке доз учитываем, что объем столовой ложки  $\approx 15$  мл.

Оборотная сторона ППК
V общ = 180 мл
C max = $\pm 2\%$ : 0,12 = 16,7%
C факт = $0,2 : 180 \times 100\%$ = 0,11%
C факт < C max, КУО не используем.
V H <sub>2</sub> O = 180 мл.
Число приемов 180 мл : 15 мл = 12 приемов.
РД кодеина = $0,2 : 12 = 0,017$
СД кодеина = $0,017 \times 3 = 0,051$
ВРД кодеина по ГФ X 0,1 > РД кодеина = 0,017,
ВСД кодеина по ГФ X 0,3 > СД кодеина = 0,051
Дозы кодеина не превышены.
ПДК кодеина (0,2) не превышено.
Расчет допустимых отклонений по Приказу 751н: 180 мл $\pm 2\%$ [176,4 – 183,6]

*Проверка доз сухих (порошкообразных) веществ, выписанных в виде водных растворов, принимаемых каплями:*

1. Найти ВРД и ВСД по Государственной фармакопее.
2. Определить РД вещества на 1 прием:
  - установить число приемов путем деления количества капель во всей ЛФ на число капель одного приема. Для нахождения числа капель во всей ЛФ объем ЛФ в мл умножают на 20 (число капель в 1 мл воды);
  - найти РД вещества путем деления его количества на число приемов.
3. Определить СД вещества путем умножения РД на количество приемов в сутки.
4. Сравнить найденные РД и СД с ВРД и ВСД соответственно.

Пример 7.2:

Rp.: Codeini 0,1  
Aquaе purificatae 10 ml  
Misce. Da.  
Signa: По 20 капель внутрь 3 раза в день

Выписана жидкая лекарственная форма – капли для внутреннего применения. В состав входит наркотическое средство списка II в соответствии с [13].

Оборотная сторона ППК
V общ = 10 мл
C max = ±10% : 0,12 = 8,3%
C факт = 0,1 : 10 × 100% = 1%
C факт < C max, КУО не используем.
V H <sub>2</sub> O = 10 мл.
Число капель в ЛФ = 10×20 = 200 капель
Число приемов 200 : 20 = 10 приемов
РД кодеина = 0,1 : 10 = 0,01
СД кодеина = 0,01 × 3 = 0,03
ВРД кодеина по ГФ × 0,1 > РД кодеина = 0,01,
ВСД кодеина по ГФ × 0,3 > СД кодеина = 0,03
Дозы кодеина не превышены.
ПДК кодеина (0,2) не превышено.
Расчет допустимых отклонений по Приказу 751н: 10 мл ±1% [9,0 – 11,0]

*Проверка доз жидких веществ, выписанных в смеси с другими жидкостями и принимаемыми каплями:*

1. Найти ВРД и ВСД по Государственной фармакопее.
2. Определить РД вещества на 1 прием:
  - установить число приемов путем деления количества капель во всей ЛФ на число капель одного приема. Количество капель во всей ЛФ равно сумме объемов жидких ингредиентов в каплях;
  - найти РД вещества путем деления его количества в каплях на число приемов ЛФ.
3. Определить СД вещества путем умножения РД на количество приемов в сутки.
4. Сравнить найденные РД и СД с ВРД и ВСД соответственно.

Пример 7.3:

Rp.: Tincturae Belladonnae                    16 ml  
      Tincturae Valerianae  
      Tincturae Convallariae                ana 10 ml  
      Misce. Da.  
      Signa: По 20 капель внутрь 3 раза в день

Выписана жидкая лекарственная форма – капли для внутреннего применения – сумма алкалоидов красавки – ядовитое вещество соответствии с [14].

Оборотная сторона ППК
V общ = 16 + 10 + 10 = 36 мл
По таблице капель (ГФ) 1 мл настойки ландыша – 50 капель 1 мл настойки валерианы – 51 капля 1 мл настойки красавки – 44 капли
Капель ландыша в ЛФ: $50 \times 10 = 500$ капель Капель валерианы в ЛФ: $51 \times 10 = 510$ капель Капель красавки в ЛФ: $44 \times 16 = 704$ капель Число капель в ЛФ: $500 + 510 + 704 = 1714$ капель Число приемов $1714 : 20 = 85,7 \approx 86$ приемов
РД красавки = $44 \times 16 : 86 = 8,2 \approx 8$ капель СД красавки = $8 \times 3 = 24$ капли ВРД красавки по ГФ $\times 23$ капли $\succ$ РД красавки = 8 капель ВСД красавки по ГФ $\times 70$ капель $\succ$ СД красавки = 24 капли Дозы красавки не завышены. Расчет допустимых отклонений по Приказу 751н: 36 мл $\pm 4\%$ [34,56 – 37,44]

Если наркотических средств, психотропных веществ, сильнодействующих или ядовитых веществ в прописи нет, проверка доз не проводится.

Правило 8. Для определения последовательности растворения ингредиентов, следует учитывать растворимость всех сухих ингредиентов прописи.

Пример 8.1:

Определить порядок растворения веществ в воде: калия йодид, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид.

По ГФ: калия йодид – 1 часть субстанции растворима в 0,75 частях воды, следовательно, вещество очень легко растворимо.

Натрия гидрокарбонат – растворим в воде.

Натрия хлорид – 1 часть растворима в 3 частях воды, следовательно. Вещество легко растворимо.

Вывод: начинаем растворение с натрия гидрокарбоната, затем растворяем натрия хлорид, затем калия йодид.

Для повышения растворимости веществ умеренно, мало или практически нерастворимых (кислота борная, фурацилин и т.д.) в процессе растворения их нагревают с

учетом физико-химических свойств. Однако последующие ингредиенты добавляют только после полного остывания раствора.

При растворении в спирте нагревают только в случае необходимости.

Растворение проводят в подставке (химическом стакане) или широкогорлой колбе. Для интенсификации процесса допускается перемешивание раствора стеклянной палочкой.

Крупнокристаллические вещества (натрия, меди, магния сульфаты, свинца ацетат и т.д.) для ускорения растворения предварительно измельчают в ступке без растворителя или с добавлением части выписанного в рецепте растворителя.

Растворы окислителей готовят на свежеперегретой воде, легкоокисляемые вещества (например, витамины) и соединения, реагирующие с углекислым газом воздуха (эуфиллин, соли кальция и т.д.) растворяют в свежепрокипяченной воде.

После растворения всех порошкообразных ингредиентов в воде следует стадия фильтрования, то есть освобождение от видимых механических включений. Материалы, применяемые в качестве фильтрующего агента, могут быть различными, в зависимости от свойств растворенных веществ и назначения данного раствора.

ЛФ для наружного применения (исключая офтальмологические растворы и парентеральные растворы) достаточно подвергнуть грубой очистке. В этом случае в качестве фильтрующего материала используют ватные тампоны, марлевые салфетки, ватно-марлевые тампоны, стеклянные фильтры. Растворы для инъекций (инфузий), офтальмологические растворы подвергают тонкой очистке. Для этого используют бумажные и мембранные фильтры.

Растворы окислителей фильтруют через стеклянные фильтры. При отсутствии последнего допускается процеживание раствора через ватный тампон, тщательно промытый горячей водой очищенной.

Изготовление фильтров из ваты. Небольшой кусочек длиноволокнистой ваты толщиной около 3-5 мм помещают на кончик указательного пальца левой руки. Аккуратно приглаживают волоски по направлению от центра к периферии. Внутреннюю поверхность воронки смачивают водой очищенной. Ватный колпачок осторожно вводят в устье воронки и слегка уминают. Далее вату для уменьшения величины потерь смачивают водой (излишки которой через воронку поступают в чистую подставку).

От величины ватного тампона зависит скорость фильтрации. Чем он плотнее, тем медленнее идет фильтрация. Нельзя забывать и о том, что большой фильтр будет удерживать большое количество фильтруемого раствора.

Фильтрование производится непосредственно в отпускной флакон.

Правило 9. Если в состав ЛФ помимо растворителя входят другие ЖЛФ, их добавляют после фильтрования непосредственно в отпускной флакон в следующем порядке:

- 1 – водные нелетучие и непахучие жидкости (например, растворы-концентраты);
- 2 – иные нелетучие жидкости;
- 3 – водные летучие жидкости;
- 4 – жидкости, содержащие спирт (например, жидкие экстракты-концентраты) в порядке возрастания его концентрации;
- 5 – летучие и пахучие жидкости.

Отпускной флакон и укупорочный материал выбирается исходя из объема ЛФ и природы компонентов ЖЛФ. Растворы со светочувствительными веществами помещают в флакон из оранжевого стекла.

Маркировка изготовленной ЖЛФ осуществляется согласно приложению 1 [27], внутри аптечный контроль качества – [27] и [19]. Растворы (собственно растворы, капли, микстуры, ароматные воды, сиропы, концентраты для приготовления растворов.), согласно ГФ XIII хранят при комнатной температуре. Срок хранения растворов нормируется приложением 15 [27].

### **Особенности расчетов и правила дозирования спирта различной концентрации**

Спирт этиловый (Spiritus aethylicus 95% и Spiritus aethylicus 90, 70 et 40%) – один из наиболее распространенных неводных растворителей. Растворяющая способность этанола зависит от его концентрации. Этанол легко смешивается с водой, глицерином, эфиром, хлороформом, ацетоном; обладает бактериостатическими и бактерицидными свойствами.

В 95% этаноле легко растворяются неполярные вещества: органические кислоты, масла эфирные и жирные, камфора, ментол, йод, танин, левомицетин и др. В 40% спирте растворяются полярные вещества и некоторые соли.

Концентрацию этилового спирта выражают в процентах по объему (%V) или в процентах по массе (%m).

Процент по объему показывает содержание безводного (абсолютного) спирта в миллилитрах в 100 миллилитрах спиртового раствора при температуре 20°C. Процент по массе показывает содержание безводного (абсолютного) спирта в граммах в 100 граммах спиртового раствора.

Правило 10. Если возникает необходимость разбавить крепкий спирт или смешать спиртовые растворы различных концентраций, расчеты можно выполнить, используя:

- Формулы разбавления;
- «Правило креста».
- Алкоголетрические таблицы ГФ XIII

#### Формулы разбавления:

1. *Разбавление по объему* (количества и концентрации должны быть в объёмных единицах). Если разбавление производят водой, расчеты делают по формуле 2:

$$X = V \times \frac{b}{a} \quad (2)$$

где X – объем крепкого спирта;  
V – объем спирта желаемой крепости;  
b – концентрация спирта желаемой крепости, %(V)  
a – концентрация крепкого спирта, %(V)

#### Пример 10.1:

Требуется приготовить 2 л 70 % спирта из имеющегося в аптеке 96,5 %.

$X = 2\text{л} \times 70\% : 96,5\% = 1,451 \text{ л} = 1451 \text{ мл}$  спирта 96,5% следует взять, воды – до метки 2000 мл.

*Важно! Путем вычитания из общего объема ЛФ посчитать и объем воды для разведения нельзя, поскольку при смешении спирта и воды имеет место контракция.*

Контракция – уменьшение объема раствора по сравнению с суммарным объемом исходных жидкостей из-за образования спиртогидратов различного состава. Процесс экзотермичен: при этом выделяется тепло, а температура смеси повышается.

Если разбавление крепкого спирта производят спиртом более низкой концентрации, расчеты делают по формуле 3:

$$X = V \times \frac{b-c}{a-c} \quad (3)$$

где  $c$  – концентрация слабого спирта, % (v);  
 $a$  – концентрация крепкого спирта, % (v);  
 $b$  – концентрация спирта желаемой крепости, % (v).

Так как объем спиртового раствора зависит от температуры, измерение жидкостей проводят при стандартной температуре (20°C).

2. *Разбавление по массе* (количества и концентрации должны быть в единицах по массе). Если разбавление производят водой, расчеты делают по формуле 4:

$$X = P \times \frac{b}{a} \quad (4)$$

где  $X$  – масса крепкого спирта;  
 $P$  – масса спирта желаемой крепости;  
 $b$  – концентрация спирта желаемой крепости, % (m);  
 $a$  – концентрация крепкого спирта, % (m).

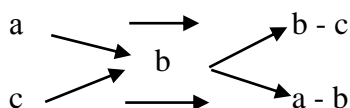
Если разбавление крепкого спирта производят спиртом более низкой концентрации, расчеты делают по формуле 5:

$$X = P \times \frac{b-c}{a-c} \quad (5)$$

где  $P$  – масса спирта желаемой крепости;  
 $a$  – концентрация крепкого спирта, % (m);  
 $b$  – концентрация спирта желаемой крепости, % (v);  
 $c$  – концентрация слабого спирта, % (m)

#### «Правило креста»

Если требуется приготовить раствор « $b$  %» концентрации путем смешения растворов в концентрации « $a$  %» и « $c$  %», при условии, что  $a > b > c$ , расчеты можно произвести по правилу креста:

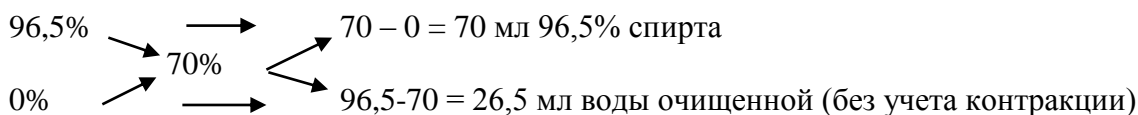


где  $b - c$  – итог количества крепкого спирта  
 $a - b$  – рассчитанный итог воды очищенной

В том случае, если концентрация спирта выражена в процентах по объему, размерность величин количеств, получаемых арифметическим вычитанием, выражена в объемных единицах (мл, л). Если концентрация спирта выражена в процентах по массе, то и размерность величин количеств – в единицах массы (г, кг).

Пример 10.2:

Требуется приготовить 2 л 70 % спирта из имеющегося в аптеке 96,5 %.



Составляем пропорцию:

70 мл 96,5 % спирта требуется для изготовления 96,5 мл 70 % спирта  
X мл 96,5 % — 2000 мл 70 % спирта  
 $X = 70 \times 2000 : 96,5 = 1451$  мл 96,5% спирта требуется взять

Цилиндром отмериваем 1451 мл 96,5 % спирта и доводим водой до требуемого объема раствора, то есть до 2000 мл.

#### Алкоголетрические таблицы

В ГФ XIII издания включены пять алкоголетрических таблиц, которые позволяют оперативно произвести необходимые расчеты по разбавлению спирта.

*Таблица 1* показывает соотношение между плотностью водно-спиртового раствора и содержанием безводного спирта в растворе. Она может быть использована для пересчета концентрации спирта из процентов по объему в процент по массе и наоборот.

*Таблица 2* показывает количества в граммах воды и спирта различной крепости, которые необходимо смешать, чтобы получить 1 кг спирта крепостью 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 и 92 %.

*Таблица 3* показывает количества (в мл) воды, которые следует прилить к 1000 мл (при 20<sup>0</sup>С) спирта различной крепости (от 95 до 30 %), чтобы получить спирт 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 %.

*Таблица 4* показывает количества (в мл при 20<sup>0</sup>С) воды и спирта различной крепости (от 35 до 95 %), которые необходимо смешать, чтобы получить 1 л спирта крепостью 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 %.

*Таблица 5* показывает количества (в мл при 20<sup>0</sup>С) воды и спирта различной крепости (от 95,1 до 96,5 %), которые необходимо смешать, чтобы получить 1 л спирта крепостью 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 %.

Пример 10.3:

Требуется приготовить 2 л 70 % спирта из имеющегося в аптеке 96,5 %.

С учетом того, что концентрация разводимого спирта составляет 96,5 %, целесообразно воспользоваться табл. 5 ГФ XIII.

Для приготовления 1 л 70 % спирта требуется 725,4 мл 96,5 % спирта,

а для 2 л — X  
 $X = 1450,8 \approx 1451$  мл 96,5 % спирта;

Для приготовления 1 л 70 % спирта требуется 301,8 мл воды,

а для 2 л — X  
 $X = 603,6 \approx 603$  мл воды

При смешивании рассчитанных количеств спирта и воды мы получим суммарный теоретический объем 2054,4 мл, фактический же объем составит 2000 мл. Контракция составит 2054,4 мл – 2000 мл = 54,4 мл.

Отпуск этилового спирта в соответствии с [23] производится по рецепту с учетом установленных требований к объему тары, упаковке и комплектности лекарственных препаратов.

Лекарственные препараты, содержащие этиловый спирт, в том числе изготовленные по рецепту субъектом розничной торговли, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность с правом изготовления лекарственных препаратов, отпускаются с учетом установленных требований к объему тары, упаковке и комплектности лекарственных препаратов.

Также к данному нормативному документу Минздрав выпустил разъяснение по вопросу отпуска этилового спирта и лекарственных препаратов, содержащих этиловый спирт: «Приказом № 403н не установлены ограничения по объему отпуска этилового спирта в чистом виде или в смеси по рецептам.

В связи с этим этиловый спирт должен отпускаться в количестве, выписанном медицинским работником в рецепте, но с учетом установленных ограничений объема тары спирта этилового в заводской упаковке.

Лекарственные препараты, содержащие этиловый спирт (в том числе экстемпорально изготавливаемые аптекой или индивидуальным предпринимателем, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность), предназначенные для внутреннего применения, номенклатура которых включена в перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в отношении которых устанавливаются требования к объему тары, упаковке и комплектности, утвержденный приказом Минздрава России от 8 февраля 2017 г. № 47н, подлежат отпуску в таре, содержащей установленный объем (25 миллилитров, 50 миллилитров, 100 миллилитров)».

Спиртовые растворы также изготавливаются массо-объемным способом, однако ввиду летучести растворителя при изготовлении таких растворов прямо в отпускной флакон отвешиваются ингредиенты и только потом дозируется спирт. Фильтрация спиртовых растворов производится только по необходимости, причем для избегания потерь растворителя воронку при фильтрации следует накрывать. Запрещается накрывать воронку бумагой или картоном.

Правило 11. При изготовлении ЛФ спирт дозируют по объему, не уменьшая объем, указанный в рецепте, на величину КУО (то есть если прописан конкретно объем спирта, его значение не уменьшают даже в том случае, если увеличение объема при получении ЛФ выходит за пределы допустимых отклонений).

Пример 11.1:

Rp.: Mentholi                    1,0  
      Novocaini                 3,0  
      Anaesthaesini          2,5  
      Spiritus aethylici      50 ml  
      M.D.S. Наносить на кожу

Во флакон для отпуска отвешивают 3 г новокаина, 2,5 г анестезина и 1 г ментола, отмеривают 50 мл спирта 90%, поскольку концентрация спирта не указана. Общий объем раствора с учетом прироста объема при растворении лекарственных веществ равен 55,6 мл. Отклонение в объеме превышает норму допустимого отклонения (+/-4%), что учитывают при контроле раствора.

Однако если в прописи конкретно объем спирта не указан, а имеется только объем спиртового раствора, который должен получиться на выходе, КУО нужно учитывать как и в случае с водными растворами.

Пример 11.2:

Rp.: Solutionis Novocaini spirituosae    6% - 50 ml  
      Mentholi                                1,0  
      Anaesthaesini                         2,5  
      M.D.S. Наносить на кожу



$Stax = \pm 4\% : 0,81 = 4,97\%$ .

6г в 100 мл

X г в 50 мл. X= 3 г.

Сфакт = 3: 50 × 100 = 6%, следовательно, КУО используем.

V спирта 90% = 50 - 3×0,81 = 47,57 мл ≈ 47,6 мл

Таким образом, в отпускной флакон отвешивается 3 г новокаина, 2,5 г анестезина, 1,0 г ментола и отмеривается 47,6 мл спирта 90%, укупоривается, интенсивно взбалтывается для смешивания.

При контроле и в паспорте письменного контроля следует учитывать прирост объема, который дали нам анестезин и ментол. В этом случае объем ЛФ составит: 50 мл (спирт + новокаин) + 1,0×1,1 (ментол) + 2,5 ×0,85 (анестезин) = 53,225 мл ≈ 53,22 мл. Это отклонение не укладывается в пределы (± 4%), что просто нужно учитывать аналитику при анализе.

Правило 12. Если в рецепте не указан объем спирта, а указан общий объем ЛФ, то объем 96% спирта определяют, вычитая из общего объема ЛФ объемы, занимаемые другими веществами.

Пример 12.1:

Rp.: Anaesthaesini 2,0  
Acidi borici 1,5  
Picis liquidae 5,0  
Olei Ricini 2,5  
Spiritus aethylici 96% ad 50 ml  
M.D.S. Наносить на кожу

В этом случае общий объем ЛФ будет равен 50 мл.

Сколько следует взять спирта 96%?

1. Рассчитываем, какой объем занимают деготь и масло касторовое по формуле через плотность, значение которой смотрим в приложении 5 [27]  
2,5 г масла касторового занимают объем 2,6 мл (2,5 : 0,958);  
5 г дегтя - 5,3 мл (5 : 0,938).
2. Считаем, какой объем занимают анестезин и кислота борная через массу и КУО:  
2,0 г анестезина занимают объем 1,7 мл (2,0×0,85);  
1,5 г кислоты борной занимают объем 0,97 мл (1,5×0,65).
3. Таким образом спирта надо взять: 50 -2,6-5,3-1,7-0,97= 37,43 ≈37,4 мл.

В предварительно старированный флакон для отпуска отвешивают касторовое масло и деготь, добавляют заранее изготовленный спиртовой раствор анестезина и борной кислоты в 39,4 мл 96% спирта.

Существуют и стандартные спиртовые растворы, представленные в Приложении 9 таблице № 3 приказа [27]. К ним относятся:

- Раствор йода 5%
- Раствор борной кислоты 3%
- Раствор салициловой кислоты 1% и 2%
- Раствор левомицетина 0,25%, 1%, 3%, 5%
- Фурацилина 1:5000

**Изготовление по массе** – способ приготовления ЖЛФ, где количество субстанций и вспомогательных веществ (в граммах) следует растворять в общей массе ЖЛФ, также выраженной в граммах. При изготовлении ЛФ методом по массе обозначение концентрации 1:10 означает, что следует взять 1 г вещества и 9 г растворителя. В концентрации по массе изготавливают растворы в вязких и летучих растворителях, дозируемых по массе, а также суспензии и эмульсии.

По массе дозируют: жирные и минеральные масла, глицерин, димексид, полиэтиленгликоли (полиэтиленоксиды), силиконовые жидкости, эфир, хлороформ, а также: бензилбензоат, валидол, винилин (бальзам Шостаковского), деготь березовый, ихтиол, кислоту молочную, масла эфирные, скипидар, метилсалицилат, нитроглицерин, пергидроль.

В концентрации по массе изготавливают гомеопатические жидкие лекарственные средства.

**Технология:**

При изготовлении по массе непосредственно в сухой флакон для отпуска дозируют субстанции, вспомогательные вещества, и только в конце взвешивают растворитель.

**Изготовление по объему** – это способ приготовления ЖЛФ, при котором количество жидкого лекарственного средства или индивидуального вещества (в мл) растворяют в общем объеме жидкой лекарственной формы (в мл). При изготовлении методом по объему обозначение концентрации 1:10 означает, что т.е. следует взять 1 мл жидкого лекарственного вещества и растворителя до получения 10 мл раствора.

В объемной концентрации изготавливают растворы спирта различной концентрации, кислоты хлористоводородной и стандартные растворы, выписанные в рецепте под условным названием, а также: воду очищенную и для инъекций, водные растворы лекарственных веществ, (в том числе сироп сахарный), галеновые и новогаленовые лекарственные средства.

## Пример описания изготовления ЛФ с теоретическим обоснованием

### 1.1. Изготовление водного раствора без учета КУО

Rp.: Coffeini-natrii benzoatis 0,65  
Natrii salicylatis 1,2  
Aquae purificatae 85 ml  
M.D.S. По 1 десертной ложке 3 раза в день

1. Выписана жидкая лекарственная форма – водный раствор, микстура. Кофеин-натрия бензоат по ГФ легко растворим в воде (на 1 г в-ва от 1 до 10 мл воды); Натрия салицилат по ГФ очень легко растворим в воде (на 1 г в-ва менее 1 мл воды). На свету неустойчив.

2. Заполнение оборотной стороны ППК:

$V_{\text{общ}} = 85 \text{ мл}$   
 $C_{\text{факт}} = (0,65+1,2):85 \times 100 = 2,18\%$ , менее 3%, КУО не используем.  
 $V_{\text{H}_2\text{O}} = 85 \text{ мл}$

3. Изготовление данной ЛФ регламентируют ГФ, приказ 751н.

4. Основная этикетка – внутреннее, микстура.

5. Срок хранения – 10 суток, способ применения – по 1 десертной ложке 3 раза в день.

6. Дополнительные предупредительные надписи: Хранить в защищенном от света месте, хранить в прохладном месте, беречь от детей.

7. Следует занять рабочее место для изготовления ЛФ для внутреннего применения. Маска медицинская и резиновые перчатки не требуются.

8. Для приготовления ЛФ необходимы: подставка, цилиндр на 100 мл, весы аналитические, капсулы аптечные для отвешивания, отпускной флакон на 100 мл, пластмассовая пробка и пластмассовая навинчивающаяся крышка.

9. Приготовить фильтр: стерильный ватный тампон помещаю в устье стеклянной воронки, промываю водой очищенной, вставляю воронку в отпускной флакон.

10. Технология изготовления:

Отмерить при помощи цилиндра воду очищенную 85 мл (*берете цилиндр на 100 мл, воду из баллона наливаете в стакан, из стакана – в цилиндр, поднимаете на уровень глаз, смотрите. По нижнему мениску должно быть 85 мл, переливаете в подставку*).

Отвесить кофеин-натрия бензоат 65 санти (*кладете на весы капсулку, тарируете, берете в руку штанглас так, чтобы этикетка была под ладонью, открываете штанглас, аккуратно поворачивающими движениями сыпете субстанцию, если высыпалось больше, ворачиваете лишнее при помощи капсулки, горлышко штангласа протираете марлей, марлю выкидываете в урну, закрываете штанглас, ставите на место, капсулу с порошком с весов переносите к ступке и высыпаете, грязную капсулку выбрасываете в урну*), растворяю в воде.

Отвесить натрия салицилат 1 грам 2 дециграмма (*кладете на весы капсулку, тарируете, берете в руку штанглас так, чтобы этикетка была под ладонью, открываете штанглас, аккуратно поворачивающими движениями сыпете субстанцию, если высыпалось больше, ворачиваете лишнее при помощи капсулки, горлышко штангласа*

*протираете марлей, марлю выкидываете в урну, закрываете итанглас, ставите на место, капсулу с порошком с весов переносите к ступке и высыпаете, грязную капсулку выбрасываете в урну), растворяю (перемешиваете стеклянной палочкой).*

Цвет ЛФ должен соответствовать цвету входящих в него ингредиентов.

Профильтровать в отпускной флакон (*из подставки выливаете аккуратно в воронку, ждете*).

Укупорить флакон пробкой и крышкой.

Наклеить этикетку.

11. Оформить лицевую сторону ППК:

03 ноября 2016	№ 1
Aquaе purificatae 85 ml	
Coffeini-natrii benzoatis 0,65	
Natrii salicylatis 1,2	
Vобщ = 85 ml	
Приготовил _____	
Проверил _____	

Использованную посуду, расходные материалы, полученный продукт поместить в специальный лоток «для использованного оснащения и материалов» (*все убираете в лоток*).

### **Тема 3. Разведение стандартных фармакопейных жидкостей. Изготовление растворов-концентратов**

#### **Словарь терминов**

Стандартные фармакопейные жидкости [1, теоретический материал]

Концентраты для приготовления растворов [8]

Концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных ЛФ [5]

#### **Контрольные вопросы к занятию**

1. Номенклатура стандартных фармакопейных жидкостей, их химические и условные названия. Правила изготовления растворов с использованием стандартных фармакопейных жидкостей при различных способах выписывания в рецепте [1, теоретический материал].
2. Номенклатура растворов-концентратов, используемых в аптечной технологии лекарств. Технологические стадии изготовления. Разбавление и укрепление растворов-концентратов. Изготовление жидких лекарственных форм из растворов-концентратов [1, теоретический материал].

#### **Теоретический материал**

Стандартные фармакопейные растворы – это водные растворы некоторых кислот, щелочей, солей и т.п. в строго определенной концентрации, указанной в соответствующих статьях ГФ. Данные жидкости производятся фармацевтической промышленностью.

В аптечных организациях из данных растворов путем разбавления их водой получают растворы данных веществ, но другой (требуемой) концентрации.

Для удобства усвоения правил разбавления стандартных жидкостей их можно разделить на 3 группы.

I группа. Кислота хлористоводородная с концентрацией 24,8-25,2% и кислота хлористоводородная разведенная с содержанием 8,2-8,4%.

II группа. Растворы аммиака с содержанием аммиака 9,5-10,5%, кислота уксусная концентрации не менее 98% и кислота уксусная разведенная концентрации 29,5-30%.

III группа. Стандартные растворы, имеющие два названия условное и химическое (таблица 1).

Таблица 1

Химические и условные наименования стандартных растворов

Химическое наименование	Условное наименование	Концентрация, %
Раствор алюминия ацетата основного	Жидкость Бурова	7,6-9,2
Раствор калия ацетата	Жидкость калия ацетата	33,0-35,0
Раствор водорода перекиси концентрированный	Пергидроль	27,5-30,1
Раствор водорода перекиси разведенный	Пергидроль	2,7-3,3
Раствор формальдегида	Формалин	36,5-37,5

Растворы кислоты хлористоводородной любой концентрации изготавливают из кислоты хлористоводородной разведенной (8,2-8,4), принимая ее за единицу (100%).

Кислота хлористоводородная разведенная используется также для получения 10% (1:10) раствора в качестве внутриаптечной заготовки (концентрация кислоты при этом будет 0,82-0,84).

Пример 1:

Сколько требуется взять кислоты хлористоводородной разведенной, при изготовлении микстуры, содержащей кислоты хлористоводородной 2 мл и воды очищенной 100 мл?

Общий объем микстуры  $100+2=102$  мл.

При изготовлении раствора из кислоты разведенной 1:10, приготовленной в качестве внутриаптечной заготовки, имеем:

1 часть кислоты – 10 частей разведенной

2 мл кислоты – X мл разведенной

$X = 2 \times 10 : 1 = 20$  мл разведенной кислоты хлористоводородной, воды  $102 - 20 = 80$  мл.

Во флакон для отпуска отмеривают 82 мл воды очищенной и 20 мл раствора кислоты хлористоводородной разведенной 1:10.

Пример 2:

Сколько требуется взять кислоты хлористоводородной, чтобы изготовить 100 мл 3% раствора?

Общий объем ЛФ = 100 мл.

Так как при разведении данного стандартного раствора ее концентрация принимается за единицу, имеем:

3 части – 100 частях

X мл – 100 мл

$X = 3$  мл кислоты, воды  $100 - 3 = 97$  мл.

Вариант 1: Во флакон для отпуска отмеривают 97 мл воды очищенной и 3 мл кислоты хлористоводородной.

Вариант 2: При изготовлении раствора из кислоты разведенной 1:10, приготовленной в качестве внутриаптечной заготовки, имеем:

1 часть кислоты – 10 частей разведенной

3 мл кислоты – X мл разведенной

$X = 3 \times 10 : 1 = 30$  мл разведенной кислоты хлористоводородной, воды  $100 - 30 = 70$  мл.

Во флакон для отпуска отмеривают 70 мл воды очищенной и 30 мл раствора кислоты хлористоводородной разведенной 1:10.

*Растворы аммиака и кислоты уксусной* всегда изготавливают, исходя из фактического содержания вещества в растворе. При расчетах используют формулу разведения (формула 1):

$$V = \frac{V_1 \times C_1}{C} \quad (1)$$

где: V- объем стандартного раствора, мл;

V<sub>1</sub>- требуемый объем изготавливаемого раствора, мл;

C<sub>1</sub>- требуемая концентрация раствора, %;

C - концентрация стандартного раствора, %.

Пример 3:

Сколько требуется взять воды и раствора кислоты уксусной 30%, чтобы получить 150 мл 5% раствора?

Общий объем раствора = 150 мл

$V$  кислоты уксусной 30% =  $150 \times 5 : 30 = 25$  мл

$V$  воды очищенной =  $150 - 25 = 125$  мл

В отпускной флакон отмеривают 125 мл воды очищенной и 25 мл раствора кислоты уксусной 30%.

*Растворы алюминия ацетата основного, калия ацетата, водорода пероксида, формальдегида.* При разведении этих стандартных растворов до требуемой концентрации учитывается под каким (химическим или условным) названием выписан раствор в прописи рецепта.

Если растворы этих веществ выписаны под химическим названием, то при расчетах исходят из фактического содержания в стандартном растворе, если под условным - стандартный раствор принимается за 1 (100%), а разница концентраций учитывается при помощи коэффициента пересчета (КП).

Пример 4:

Rp.: Solutionis Formaldehydi 5% - 200 ml

Формальдегид – химическое название.

Соответственно, учитываем реальное содержание формальдегида в растворе (в нашем случае в аптеке 34% раствор).

$X = 200 \text{ мл} \times 5\% : 34\% = 29,4$  мл 34%-го раствора надо взять.

Объем воды:  $200 - 29,4 = 170,6$  мл.

Пример 5:

Rp.: Solutionis Formalini 5% - 200 ml

Формалин – название тривиальное (условное), поэтому при расчетах стандартный раствор принимают за 100%.

Расчет: 5 г – 100 мл,

X г – 200 мл.  $X = 10$  мл стандартного (37%-го) формальдегида надо взять.

Поскольку в нашем случае концентрация раствора 34%,  $KП = 37:34 = 1,088$ .

$V$  34%-го раствора формальдегида =  $10 \text{ мл} \times 1,088 = 10,88 \approx 11$  мл.

$V$  воды –  $200 - 11 = 189$  мл.

Во флакон для отпуска отмеривают воды очищенной 89 мл и 11 мл 34% раствора формальдегида.

Концентрированные растворы (концентраты) – заранее изготовленные растворы лекарственных веществ более высокой концентрации, чем концентрация, в которой эти вещества выписываются в рецептах.

К концентратам относят также концентрированные экстракты из некоторых лекарственных растений, изготовленные на фармацевтических производственных предприятиях: экстракты (концентраты) валерианы, горицвета, пустырника и др. Концентраты предназначены для быстрого и качественного приготовления ЖЛФ.

Изготовление концентрированных растворов регламентируется [19, 20, 27].

Концентрированные растворы изготавливают в асептических условиях, регламентируемых [21] массо-объемным методом, используя свежеполученную воду

очищенную. Все вспомогательные материалы, а также посуду для их приготовления и хранения стерилизуют.

Рекомендуется изготавливать концентрированные растворы из веществ гигроскопичных, выветривающихся, содержащих значительное количество кристаллизационной воды. При изготовлении концентратов следует избегать концентраций, близких к насыщенным, т.к. при понижении температуры возможна кристаллизация растворенного вещества.

Концентрированные растворы изготавливаются по мере необходимости и с учетом срока их годности. Приготовленные концентраты регистрируются в «Журнале учета лабораторных и фасовочных работ» [27].

Все приготовленные концентрированные растворы фильтруются, подлежат химическому анализу и проверке на отсутствие механических включений.

Концентрированные растворы хранят в хорошо укупореженных штангласах в защищенном от света месте. Номенклатура концентрированных растворов определяется спецификой рецептуры и объемом работы аптеки и утверждается в соответствии с требованиями действующей инструкции. В приложении 7 [27] приведены концентрированные растворы, рекомендуемые для отмеривания из бюреток и данные для изготовления 1 литра концентрированного раствора некоторых лекарственных средств.

Приготовление концентрированных растворов складывается из следующих последовательных операций:

Расчет воды и субстанции (вещества); отмеривание, отвешивание, растворение; качественный и количественный анализ; укрепление или разбавление и повторный анализ; фильтрация и проверка растворов на отсутствие механических включений; упаковка, оформление к использованию, хранение.

1. *Расчет воды и субстанции (вещества)* зависит от концентрации раствора и его объема.

Пример 6:

Приготовить 1 л 5% раствора натрия гидрокарбоната.

$V_{ЛФ} = 1000$  мл

5 – 100

X – 1000

$X = 5 \times 1000 : 100 = 50,0$  натрия гидрокарбоната потребуется

$S_{мах} = \pm 1\% : 0,30 = 3,34\%$ .

$S$  фактическая = 5%, следовательно, учитываем КУО при растворении.

Расчет количества воды очищенной:

1 способ: при помощи КУО:  $V_{H_2O} = 1000 - 50 \times 0,30 = 985$  мл воды

2 способ: при помощи мерной посуды: 1 часть натрия гидрокарбоната по ГФ растворима в 10-30 частях воды (характеризуется термином «растворим»), следовательно, берем  $30 \times 50 = 150$  мл воды, растворяем 50 г натрия гидрокарбоната в сухой стерильной подставке, переносим в сухую стерильную мерную колбу на 1000 мл и доводим водой очищенной до метки «1000».

3 способ: при помощи плотности: плотность 5% раствора натрия гидрокарбоната 1,033 г/мл.  $V_{H_2O} = (1000 \times 1,033) - 50 = 983$  мл воды.

При сравнении полученных объемов воды по способу 1 и 3 наблюдается небольшая разница (2мл), что объясняется ошибкой опыта при определении как плотности раствора, так и КУО.



2. *Отмеривание, отвешивание, растворение.* Вещества отвешивают на ручных или тарирных весах в зависимости от приготавливаемых объемов растворов. Воду отмеривают мерными колбами и цилиндрами. Растворение веществ проводится в стерильной подставке, куда отмеривают рассчитанное количество воды очищенной и отвешивают необходимое количество вещества. Для ускорения растворения раствор перемешивают стерильной стеклянной палочкой.

3. *Качественный и количественный анализ.* Приготовленный раствор передается на анализ провизору-аналитику, где его подвергают полному химическому контролю на подлинность и количественное содержание действующего вещества. Качественному анализу подвергаются ежедневно концентраты в бюреточной установке и штангласах с пипетками, находящиеся в ассистентской комнате.

Количественное содержание препарата определяют с помощью рефрактометрических таблиц или рассчитывают по формуле 2:

$$X = \frac{N-N_0}{F} \quad (2)$$

где: X - концентрация раствора в %,

N - показатель преломления раствора,

N<sub>0</sub>- показатель преломления воды очищенной (1,333)

F - величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1%.

4. *Разбавление или укрепление растворов.* Концентрация раствора при количественном определении может оказаться выше или ниже требуемой, тогда необходимо исправить концентрацию.

Отклонения допустимые в концентратах согласно приложению 3 [27]:

-при содержании лекарственного вещества до 20% не более  $\pm 2\%$  от обозначенного процента;

-при содержании лекарственного вещества свыше 20% не более 1% от обозначенного процента.

Например, для

10% раствора от 9,8% до 10,2%

20% раствора от 19,6% до 20,4%

50% раствора от 49,5% до 50,5%.

При требуемом разбавлении раствора водой следует пользоваться формулой 3:

$$V = \frac{A \times (C - B)}{B} \quad (3)$$

где: V – объем воды, необходимый для разбавления полученного раствора, мл;

A – объем изготовленного раствора;

C – фактическая концентрация раствора, %;

B – требуемая концентрация раствора, %

При требуемом укреплении раствора веществом следует пользоваться формулой 4:

$$m = \frac{A \times (B - C)}{100 \times \rho - B} \quad (4)$$

где: m - масса вещества, которую надо добавить к раствору, г;

A - объем изготовленного раствора, мл;

B - требуемая концентрация раствора, %;

C - фактическая концентрация раствора, %;

$\rho$  - плотность раствора требуемой концентрации при 200 C, г/мл.

Пример 7:

При приготовлении 500 мл 20% раствора натрия бромидом анализом установлено, что приготовленный раствор оказался крепче требуемого – 23%. Требуется ли разбавлять полученный раствор?

Норма допустимого отклонения не более  $\pm 2\%$ , фактическая же концентрация превышает данное значение.

$$V_{\text{воды для разбавления}} = 500 \times (23 - 20) : 20 = 75 \text{ мл}$$

Пример 8:

При приготовлении 500 мл 20% раствора натрия бромидом анализом установлено, что приготовленный раствор оказался слабее требуемого – 18%. Требуется ли укреплять полученный раствор?

Норма допустимого отклонения не более  $\pm 2\%$ , фактическая же концентрация превышает данное значение.

$$m_{\text{натрия бромид}} = 500 \times (20 - 18) : 100 \times 1,148 - 20 = 10,5$$

Концентрированные растворы после их разбавления или укрепления повторно проверяют на содержание действующего вещества и, если анализ положительный, растворы фильтруют.

*5. Фильтрация и проверка растворов на отсутствие механических включений.* Концентрированные растворы фильтруют через стерильный складчатый фильтр с подложенным комочком длинноволокнистой ваты или через стеклянный фильтр с размером пор 10-16 мкм с использованием фильтровальной установки карусельного типа в простерилизованные штангласы с притертыми пробками. Во время фильтрации растворы, находящиеся в воронках, должны защищаться стерильными стеклянными или металлическими пластинками.

Профильтрованные растворы проверяют на отсутствие механических включений путем просмотра невооруженным глазом на черном и белом фонах, освещенных электрической лампой в 60 ватт.

*6. Упаковка, оформление к использованию, хранение и учет концентрированных растворов.* Концентрированные растворы помещают в штангласы с притертыми пробками оранжевого или бесцветного стекла в зависимости от свойств лекарственных веществ. Оформляют этикетками с указанием наименования раствора и его концентрации, № серии, даты изготовления, подписи приготовившего раствор, № анализа и подписи провизора-аналитика. Изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, налетов ранее установленного срока годности являются признаками непригодности растворов.

При изготовлении ЖЛФ из растворов-концентратов необходимо правильно определить объем лекарственного препарата, объемы концентрированных растворов и воды.

Пример 9:

Rp.: Sol. Zinci sulfatis 0,5 % 10ml  
Acidi borici 0,2  
D.S. Наружное. Капли ушные.

Оборотная сторона ППК

V общ = 10 мл

Расчет концентрированных растворов и воды очищенной:

Раствора цинка сульфата (1 : 100) --- 5 мл (0,05 x 100)

Раствора кислоты борной (1 : 25) ---- 5 мл (0,2 x 25)

VH<sub>2</sub>O: 10 мл - (5 мл + 5 мл) = 0

Расчет допустимых отклонений по пр. №751н: 10 мл  
± 10% [9 ; 11]

**Тема 4. Водные извлечения из лекарственного растительного сырья.**  
**Технология изготовления настоев и отваров. Технология изготовления**  
**ароматных вод**

**Словарь терминов**

Настои и отвары [6]

Режим настоя [6]

Режим отвара [6]

Коэффициент водопоглощения лекарственного растительного сырья [6]

Экстракты (экстракты-концентраты) [11]

Ароматные воды [8]

**Контрольные вопросы к занятию**

1. Водные извлечения как дисперсная система и лекарственная форма. Настои и отвары. Преимущества и недостатки настоев и отваров [1, 6, теоретический материал].
2. Требования, предъявляемые к настоям и отварам. Способы прописывания настоев и отваров [1, 6].
3. Теоретические основы процесса экстрагирования лекарственного растительного сырья. Факторы, влияющие на полноту извлечения действующих веществ растительного сырья. Влияние температуры на процесс извлечения действующих веществ из растительного сырья. Какова степень измельчения растительного сырья, используемого для изготовления водных извлечений? [1, 6, теоретический материал].
4. Особенности технологии настоев и отваров. Режим настоя и режим отвара. Соотношение сырья и экстрагента при отсутствии указаний в рецепте Частные случаи приготовления водных извлечений из сырья, содержащего сильнодействующие и ядовитые вещества, горичвета, травы ландыша, побегов багульника, корневищ с корнями валерианы, корней истода, корней алтея [6].
5. Правила работы с инфундирным аппаратом при изготовлении водных растворов из лекарственного растительного сырья [1, 6, теоретический материал].
6. Номенклатура экстрактов-концентратов, используемых для изготовления водных извлечений. Особенности технологии жидких лекарственных форм с использованием экстрактов-концентратов. Можно ли использовать концентрированные растворы солей при изготовлении водных извлечений из экстрактов-концентратов? [1, 6, теоретический материал].
7. Внутриаптечный контроль качества водных извлечений из лекарственного растительного сырья, упаковка, маркировка, хранение [6, 10, 27].
8. Ароматные воды как лекарственная форма. Способы и методы получения. Применение ароматных вод в медицине [1, 8, теоретический материал].

**Теоретический материал**

В соответствии с ГФ XIII издания, настои и отвары – это ЖЛФ, представляющая собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья.

*К положительным качествам* этой ЛФ относятся:

- максимальный терапевтический эффект от действия комплекса биологически активных и сопутствующих веществ, содержащихся в растительном сырье;
- пролонгированность действия;
- отсутствие побочного эффекта, присущего многим химическим веществам;

– для некоторых действующих веществ, содержащихся в растительном материале, не разработаны методики выделения их в чистом виде, не установлена химическая структура, а вследствие чего их нельзя синтезировать.

– относительная простота изготовления.

*К отрицательным качествам, водных извлечений относятся:*

– неустойчивость при хранении (микробная, химическая, термодинамическая);

– нестандартность извлечений из-за многочисленных факторов при приготовлении;

– длительность приготовления.

Приготовление настоев и отваров осуществляется экстрагированием лекарственного растительного сырья водой при определенном режиме настаивания. Для экстрагирования чаще всего применяется высушенный материал (цельный, измельченный, порошок).

Процесс экстрагирования растительного материала необходимо рассматривать как разнообразие физико-химических процессов, происходящих как внутри клетки, так и на ее поверхности. Процесс извлечения действующих веществ из сырья очень сложный и состоит из стадий набухания, образования первичного сока внутри клеток и массообмена. При этом происходит молекулярная и конвективная диффузия.

Молекулярная диффузия – это перенос распределяемого вещества, осуществляемый за счет хаотического движения молекул и зависящий от запаса кинетической энергии частиц. Скорость молекулярной диффузии зависит от температуры извлечения, величины поверхности, разделяющей вещества, толщины слоя, через который проходит диффузия.

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

Таким образом, извлечение складывается из следующих основных процессов: диффузии, десорбции, растворения, диализа и вымывания, которые происходят самопроизвольно и одновременно.

Приготовление настоев и отваров складывается из следующих операций:

1. Расчет количества воды и сырья,
2. Измельчение растительного лекарственного сырья и его просеивание,
3. Настаивание сырья с водой,
4. Процеживание и отжим сырья,
5. Доведение водой до указанного объема вытяжки.
6. Добавление лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами,
7. Упаковка и оформление к отпуску,
8. Оценка качества настоев и отваров.

Настои и отвары в рецептах могут прописываться различными способами. Если в рецепте указывается только объем вытяжки, но не указана масса сырья, то расчет количества сырья проводится в соответствии с указаниями [6]:

Наименование лекарственного растительного сырья	Соотношение (при условии отсутствия в рецепте массы сырья)
лекарственное растительное сырье, содержащее сильнодействующие и ядовитые вещества	1:400
трава горицвета, трава ландыша, побеги багульника, корневища с корнями валерианы, корни истода	1:30
корни алтея	1:20
прочее сырье	1:10

Пример 1:

Сколько травы пустырника следует взять, чтобы приготовить микстуру по данной прописи?

Rp.: Infusi herbae Leonuri 100 ml

Natrii bromidi 2,0

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

Концентрация настоя пустырника в прописи рецепта не указана, изготавливаем в соотношении 1:10 в соответствии с ГФ. Масса травы пустырника  
 $m_{\text{пуст.}} = 100 : 10 = 10,0$

Часть жидкости при экстрагировании удерживается растительным материалом, кроме того, потеря воды происходит за счет испарения и смачивания стенок инфундирки, поэтому объем получившегося настоя или отвара будет всегда меньше, чем объем воды, взятой для приготовления конкретной ЛФ.

Согласно ГФ XIII, объем воды, необходимый для приготовления требуемого количества водного извлечения, определяют суммированием требуемого объема извлечения и дополнительного количества воды, взятого с учетом коэффициента водопоглощения ( $K_v$ ), для компенсации адсорбции жидкости сырьем. Дополнительное количество воды рассчитывают путем умножения прописанной массы лекарственного растительного сырья на  $K_v$ , формула 1:

$$V_{\text{H}_2\text{O}} = V_{\text{лф}} + (m_{\text{сырья}} \times K_v) \quad (1)$$

Коэффициент водопоглощения ( $K_v$ ) показывает количество жидкости, удерживаемое 1,0 растительного сырья стандартной степени измельчения после его отжатия в перфорированном стакане инфундирки.

Величины  $K_v$  приведены в ОФС «Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья». Если  $K_v$  не указан, то рекомендуется использовать общепринятые коэффициенты: для корней – 1,5; коры, цветков и трав – 2,0; семян – 3,0.

При приготовлении водных извлечений отдельные морфологические группы цельного лекарственного растительного сырья предварительно измельчают. Травы измельчают, как правило, до частиц размером не более 7 мм; листья и цветки – до частиц размером, как правило, не более 5 мм (кожистые листья – брусника, толокнянка и др. – до частиц размером не более 3 мм). Кора, корни, корневища должны иметь размер частиц, как правило, не более 3 мм. Плоды и семена используют преимущественно цельные, при необходимости измельчают до частиц размером не более 0,5 мм. Измельченность лекарственного растительного сырья должна быть указана в фармакопейной статье или нормативной документации.

При получении водного извлечения лекарственное растительное сырье помещают в перфорированный инфундирный стакан, а затем в инфундирку (рис.1), заранее нагретую на кипящей водяной бане в течение 15 мин., заливают водой комнатной температуры, взятой с учетом соответствующего  $K_v$ , закрывают крышкой и настаивают на кипящей водяной бане. Затем инфундирку снимают с водяной бани, выдерживают в течение определенного времени при комнатной температуре, после чего процеживают, отжимая остаток лекарственного растительного сырья, и добавляют воду до предписанного объема извлечения.



Рис. 1. Аппарат инфундирный АИ-3

В случае отсутствия указаний для цветков, листьев, трав время настаивания на водяной бане составляет 15 мин., затем при комнатной температуре – 45 минут (режим настоя). Для коры, плодов, семян, почек, побегов, подземных органов время настаивания на водяной бане составляет 30 мин., при комнатной температуре – 10 минут (режим отвара).

При изготовлении водных извлечений объемом 1000-3000 мл время настаивания на водяной бане увеличивается на 10 минут и составляет 25 и 40 минут соответственно.

Для лекарственного растительного сырья, содержащего эфирное масло, время настаивания на водяной бане не зависит от морфологической группы сырья и составляет 15 минут, при комнатной температуре – 45 минут. При этом сосуд для настаивания должен быть плотно укупoren во избежание потерь терпеноидов эфирных масел.

Отвары из листьев толокнянки, брусники и всех видов лекарственного растительного сырья, содержащего дубильные вещества (кора дуба, корневища змеевика, корневища лапчатки, корневища и корни кровохлебки и др.), процеживают немедленно после снятия инфундирки с водяной бани, не допуская охлаждения при комнатной температуре, чтобы избежать осаждения дубильных веществ на лекарственном растительном сырье.

Отвар из листьев сенны процеживают после полного охлаждения при комнатной температуре для осаждения смол.

Для получения настоя корни алтея заливают водой комнатной температуры и настаивают в течение 30 минут при комнатной температуре при частом помешивании. После процеживания сырья не отжимают. Для получения требуемого объема водного извлечения следует использовать расходный коэффициент, который показывает, во сколько раз следует увеличить массу сырья и объем экстрагента, чтобы получить заданный объем извлечения необходимой концентрации. Величины расходного коэффициента приведены в ОФС «Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья».

При получении водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего сильнодействующие или ядовитые биологически активные вещества (сердечные гликозиды, алкалоиды), применяют лекарственное растительное сырье с определенной биологической активностью (ЛЕД) или с определенным процентным содержанием действующих веществ. Лекарственное растительное сырье с большей биологической активностью или большим содержанием действующих веществ берут в меньшем количестве, чем прописано, рассчитывая его по формуле 2:

$$m = \frac{A \times B}{B} \quad (2)$$

где: m - количество лекарственного растительного сырья, необходимое для изготовления водного извлечения, г;

A - прописанное количество лекарственного растительного сырья, г;

Б - фактическое количество единиц действия в лекарственном растительном сырье или содержание биологически активных действующих веществ в 1 г сырья в %;

В - стандартное содержание единиц действия в лекарственном растительном сырье или содержание биологически активных действующих веществ в 1 г сырья в %.

При изготовлении водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды, добавляют лимонную, винную или хлористоводородную кислоту (в пересчете на хлористый водород). Кислоты берут по массе столько, сколько содержится алкалоидов во взятом количестве лекарственного растительного сырья.

Водные извлечения могут быть изготовлены путем растворения в воде стандартизованных сухих или жидких экстрактов-концентратов, взятых в соответствующих количествах по отношению к лекарственному растительному сырью (1:1 или 1:2).

Пример 2:

Сколько экстракта-концентрата жидкого (1:2) и сухого (1:1) корневищ с корнями валерианы следует взять, чтобы приготовить микстуру по данной прописи?

Rp.: Infusi rhizomatae cum radicibus Valerianae ex 3,0 - 100 ml

Kalii bromidi 3,0

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

Экстракта-концентрата жидкого (1:2) следует взять  $3 \times 2 = 6$  мл

Экстракта-концентрата сухого (1:1) следует взять  $3 \times 1 = 3,0$

Хранить изготовленные настои или отвары следует в упаковке, обеспечивающей стабильность водного извлечения в течение срока годности при температуре от 2 до 8<sup>0</sup>С, в защищенном от света месте.

Срок годности водных извлечений – не более 2 суток, настоев алтея и других водных извлечений, содержащих полисахариды – не более 1 суток, водных извлечений из чаги – не более 4 суток.

Ароматные воды относятся к фармацевтическим водам, технология которых регламентируется ГФ. Ароматные воды представляют собой водные или водно-спиртовые растворы эфирных масел. По внешнему виду это прозрачные или слабоопалесцирующие жидкости, обладающие запахом соответствующего эфирного масла. Получают ароматные воды либо перегонкой эфиромасличного сырья с водяным паром (в промышленных условиях), либо растворением эфирных масел в воде (в условиях аптек).

Получают ароматные воды растиранием в ступке эфирного масла с тальком. Полученную смесь переносят в склянку с теплой водой и взбалтывают в течение 15 минут. После охлаждения жидкость фильтруют через бумажный фильтр.

ГФ VIII внесла дополнительные рекомендации по изготовлению ароматных вод. Это объясняется прежде всего тем, что фармакопейный метод имеет ряд существенных недостатков: трудоемкость процесса, нестойкость полученных вод при хранении, кроме того, значительное количество эфирного масла удерживается тальком, что является причиной получения 0,03% раствора эфирного масла вместо 0,1%.

*Метод* изготовления ароматных вод, предложенный *Б.В.Назаровым*, основан на использовании спиртовых концентратов эфирных масел, которые получают путем растворения 3 мл масла мяты перечной или укропного масла в 97 мл 90 % этилового



спирта. Для получения 100 мл ароматной воды по рецепту 1 мл спиртового концентрата смешивают с 99 мл очищенной воды. В конечном итоге получается концентрация ароматной воды 0,03%, что соответствует результатам фармакопейного метода с использованием талька.

*Метод Г.А.Вайсмана, И.М.Перцева* основан на использовании концентрата мятного масла с сахаром. Концентрат изготавливают путем растирания в ступке 1 г эфирного масла мяты перечной с 9 г крупнокристаллического сахара. Для изготовления ароматной воды 1 г полученного концентрата смешивают со 100 мл подогретой до 50-60<sup>0</sup>С воды до полного растворения сахара. Недостатками данного метода является использование при получении ароматной воды пищевого продукта, а также предрасположенность ароматной воды к микробной контаминации.

[20] рекомендует проводить изготовление ароматных вод в асептических условиях путем растворения эфирного масла в стерильной воде путем энергичного перемешивания. Приказ регламентирует следующий состав ароматных вод:

**Вода мятная 0,044 %**

Масло мяты перечной 0,44 г  
Воды очищенной до 1 л  
Срок хранения – 30 суток

**Вода укропная 0,005 %**

Масла фенхелевого 0,05 г  
Воды очищенной до 1 л  
Срок хранения – 30 суток в виде фасовки (200 мл);  
15 суток в виде полуфабриката по 500 и 1000 мл

Независимо от способа изготовления ароматные воды не должны иметь затхлого запаха и слизистой консистенции. Готовят их на непродолжительный срок. Хранят в прохладном и защищенном от света месте в хорошо закупоренных флаконах.

Мятную и укропную ароматные воды применяют в микстурах в качестве *corrigens-menstruum*. Кроме того укропная вода может быть использована как самостоятельное средство в детской практике при метеоризме. Мятная вода как самостоятельное средство применяется для полоскания ротовой полости. Розовая вода в настоящее время используется как косметическое средство, в народной медицине она может быть рекомендована для примочек в глазной практике.

## **Тема 5. Технология изготовления коллоидных растворов**

### **Словарь терминов**

Коллоидные растворы [теоретический материал]

Растворы полукolloидов [теоретический материал]

### **Контрольные вопросы к занятию**

1. Гетерогенные системы. Характеристика. Примеры. Виды устойчивости гетерогенных систем [1, теоретический материал].
2. Характеристика коллоидных растворов, их свойства и механизм стабилизации [1, теоретический материал].
3. Растворы защищенных коллоидов. Правила добавления веществ к растворам защищенным коллоидам. Технология растворов колларгола, протаргола, ихтиола. Различия в изготовлении растворов колларгола и протаргола [1, теоретический материал].
4. Растворы полукolloидов. Характеристика. Особенности изготовления [1, теоретический материал].
5. Очистка коллоидных растворов от механических примесей. Оценка качества растворов коллоидов в соответствии с требованиями нормативных документов [1, теоретический материал].
6. Упаковка, оформление к отпуску и хранение коллоидных растворов. Условия и срок хранения коллоидных растворов [1, 27, теоретический материал].

### **Теоретический материал**

Коллоидные растворы представляют собой ультрамикрогетерогенную систему, в которой структурной единицей является комплекс молекул, атомов и ионов, называемых мицеллами.

Размер частиц дисперсной фазы коллоидных растворов находится в пределах от 1 до 100 нм. Ядро мицеллы образуется вследствие скопления отдельных молекул гидрофобного вещества. Двойной слой ионов, которые окружают ядро (адсорбционный и диффузный), возникает в результате или адсорбции ионов, или же вследствие диссоциации поверхностно размещенных молекул ядра под влиянием внешней среды. Соединения, из которых образуются ионы двойного слоя, называются ионогенными группами.

В фармацевтической практике применяются главным образом гидрозолы, то есть дисперсные системы где дисперсионной средой является вода. В связи с большим размером частиц коллоидные растворы обладают характерными свойствами:

- ✓ малая диффузионная способность,
- ✓ низкое осмотическое давление,
- ✓ малая способность к диализу,
- ✓ способность рассеивать свет во все стороны при рассматривании растворов в отраженном свете (образуется характерный конус Тиндаля).

Мицеллы в коллоидном растворе находятся в хаотическом движении. Для них характерно броуновское движение. Коллоидные растворы являются седиментационно устойчивыми системами.

Седиментация – это процесс оседания частиц под действием силы тяжести. Оседанию частиц в коллоидных растворах препятствует броуновское движение, которое распределяет частицы по всему объему.

Коллоидные растворы термодинамически неустойчивые системы. В них сильно развита межфазовая поверхность, поэтому наблюдается максимальный запас свободной

поверхностной энергии, а система стремится снизить запас свободной поверхности энергии.

Различают 3 вида устойчивости гетерогенных систем:

- 1 – седиментационную
- 2 – агрегативную
- 3 – конденсационную

Седиментационная устойчивость – это способность частиц дисперсной фазы находится во взвешенном состоянии, т.е. не оседать под действием силы тяжести.

Агрегативная устойчивость – это способность частиц дисперсной фазы не изменять свои размеры во времени, т.е. противостоять слипанию (агрегации).

Конденсационная устойчивость – это способность коллоидных частиц сохранять свою индивидуальность в образовавшемся агрегате, т.е. противостоять конденсации.

Относительная устойчивость коллоидных растворов обусловлена наличием двойного электрического слоя на поверхности частиц дисперсной фазы, сольватацией противоионов, а также наличием высокомолекулярного гидрофильного вещества.

Потеря агрегативной устойчивости коллоидных растворов называется коагуляцией. В результате происходит укрупнение частиц (потеря конденсационной устойчивости) и образование хлопьев, выпадающих в осадок или всплывающих (потеря седиментационной устойчивости). Исходя из этого коагуляцию классифицируют на скрытую и явную.

Скрытая коагуляция заключается в потере агрегативной устойчивости и слипании частиц.

Явная коагуляция, когда агрегаты частиц выпадают в осадок или всплывают, что становится видно невооруженным глазом.

Скрытая коагуляция не всегда переходит в явную, этот процесс может продолжаться длительное время. В начальной стадии процесс коагуляции может быть обратимым.

Чтобы получить устойчивые коллоидные растворы, необходимо знать факторы, вызывающие коагуляцию:

- 1 – наличие и количество в прописи низкомолекулярных электролитов (сахарный и фруктовые сиропы, глицерин, спирт),
- 2 – изменение температуры;
- 3 – механическое воздействие;
- 4 – различные виды излучения (свет).

Коллоидные растворы могут быть устойчивыми только в присутствии третьего компонента стабилизатора, который адсорбируясь на поверхности раздела частица-среда, предупреждает коагуляцию. Устойчивость коллоидных систем улучшается и за счет возникновения сольватных слоев из молекул растворителя.

Коллоидные растворы – неравновесные системы: они не обладают свойствами обратимости (если коллоидный раствор упарить или осадить электролитом, а потом снова добавить воду, то коллоидный раствор не получится).

При длительном хранении может происходить так называемое «старение», которое проявляется в слипании частиц, что приводит к их коагуляции. Это явление также отличает коллоидные растворы от истинных. Устойчивость коллоидных растворов нарушается за счет самопроизвольного слипания частиц при добавлении электролитов, при изменении температуры, рН среды, воздействия света. Устойчивость системы обеспечивается наличием заряда на поверхности частицы (диссоциация вещества, адсорбция одноименных ионов), сольватным слоем, оболочкой из ВМС и ПАВ вокруг частиц дисперсной фазы, препятствующих их слипанию.

Механизм стабилизирующего действия ВМС и ПАВ, заключается в том, что они адсорбируются на поверхности частиц и ориентируются на границе раздела фаз таким образом, что полярной частью обращены к полярной жидкости, а неполярной – к неполярным частицам, образуя на поверхности фазы мономолекулярный адсорбционный слой. Ионы ПАВ, адсорбируясь на поверхности раздела, обладают поверхностной активностью, при этом повышаются силы отталкивания между частичками и снижается их поверхностное натяжение, что способствует агрегативной устойчивости.

Кроме того, вокруг пленки ПАВ, окружающей частичку, ориентируются молекулы сольватного слоя (в воде – гидратная оболочка). Такие коллоиды называются защищенными. Размер частиц защищенных коллоидов таков, что они не проходят через физиологические мембраны, они лишены способности всасываться, а их препараты проявляют только местное действие.

### **Приготовление растворов защищенных коллоидов**

В фармацевтической практике применяют в основном три защищенных коллоидных препарата. Это колларгол, протаргол и ихтиол.

Колларгол и протаргол применяют как вяжущие средства, антисептики, противовоспалительные средства. Их растворы используют для смазывания слизистых оболочек верхних дыхательных путей, в глазной практике, для промывания мочевого пузыря, гнойных ран и т. д.

Протаргол (серебро белковое или серебра протеинат) – *Argentum proteiriicum* – это аморфный порошок коричнево-желтого цвета, без запаха, слабо горького и слегка вяжущего вкуса, легко растворим в воде, является защищенным коллоидным препаратом серебра, содержит 7,3-8,3 % (в среднем 8 %) серебра оксида.

Роль защитного коллоида выполняют продукты гидролиза белка (альбуминаты).

При приготовлении растворов протаргола используется его способность набухать благодаря содержанию большого количества (около 90 %) белка. После набухания протаргол самопроизвольно переходит в раствор.

Пример 1:

Rp.: *Solutionis Protargoli 2 % 100 ml.*

Da. Signa. Для промывания полости носа

2,0 г протаргола насыпают тонким слоем на поверхность 100 мл воды и оставляют в покое. Препарат набухает, и частички протаргола, постепенно растворяясь, опускаются на дно подставки, давая доступ следующим порциям воды к препарату. Взбалтывать раствор протаргола не рекомендуется, так как при взбалтывании порошок слипается в комки, образуется пена, которая обволакивает частицы протаргола и замедляет его пептизацию. Полученный раствор при необходимости процеживают во флакон для отпуска через рыхлый комочек ваты, промытый горячей водой.

Растворы протаргола можно фильтровать через беззольную фильтровальную бумагу или стеклянные фильтры № 1 и № 2. В зольной фильтровальной бумаге содержатся ионы железа, кальция, магния, которые вызывают коагуляцию протаргола. Если в составе раствора, кроме воды, прописан глицерин, то протаргол сначала растирают в ступке с глицерином и после его набухания постепенно добавляют воду.

Кроме того, надо учитывать, что растворы протаргола следует отпускать в склянках из темного стекла, так как свет является фактором, влияющим на коагуляцию коллоидных препаратов. Под действием света содержащийся в протарголе серебра оксид разрушается, окисляя продукты гидролиза белка, в результате чего протаргол превращается в металлическое серебро.

Колларгол – (серебро коллоидальное) – *Argentum, colloidalе* – это зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском, растворимы в воде, содержат 70 % серебра оксида и 30 % продуктов гидролиза белка (натриевые соли лизальбиновой или протальбиновой кислот), которые выполняют роль защитного коллоида.

В связи с малым количеством белка (около 30%) происходит медленное растворение препарата в воде. Поэтому для ускорения растворения можно применять два способа приготовления в зависимости от концентрации прописанного раствора.

Пример 2.1:

При концентрации раствора менее 1% в стеклянный флакон для отпуска фильтруют (можно процедить) воду очищенную, высыпают колларгол и содержимое склянки встряхивают до полного перехода колларгола в раствор.

Пример 2.2:

Если приходится готовить растворы большей концентрации, то поступают следующим образом: колларгол помещают в ступку, добавляют небольшое количество воды очищенной, смесь оставляют на 2-3 минуты для набухания, растирают, а затем понемногу при помешивании добавляют оставшееся количество воды.

Ихтиол – (аммониевая соль сульфокислот сланцевого масла) – *Ichthyolum* – это почти черная или бурая сиропообразная жидкость своеобразного резкого запаха и вкуса. Растворим в воде, глицерине, спиртоэфирной смеси. Водные растворы при взбалтывании сильно пенятся.

Пример 3:

Rp.: Solutionis Ichthyoli 1 % 200 ml

Da. Signa. Для примочек.

Отвешивают 2,0 г ихтиола в старированную фарфоровую чашку (или во вместилище из пергаментной бумаги), постепенно добавляют 200 мл воды при непрерывном помешивании стеклянной палочкой, затем при необходимости процеживают во флакон для отпуска. Для приготовления глицериновых растворов ихтиола флакон помещают в горячую воду для облегчения растворения ихтиола.

### **Растворы полукolloидов**

Растворы полукolloидов – это системы, которые при определенных условиях являются истинными растворами, а при смене концентрации дисперсной фазы становятся золями в коллоидном состоянии.

В этом случае вещество (дисперсная фаза) одновременно состоит из молекул, ионов и различных агрегатов в виде мицелл различной дисперсности. Мицеллы образуются в результате ассоциации молекул растворенного вещества. При этом повышается концентрация растворенного вещества, что способствует увеличению коллоидной фракции. С повышением температуры ослабляются межмолекулярные связи и усиливается молекулярно-кинетическое движение, мицеллообразование становится более трудным.

К таким растворам, применяющимся в медицинской практике, относятся растворы танидов, мыл, некоторых органических оснований (этакридина лактат).

Вследствие резко выраженной поверхностной активности полукolloиды легко адсорбируются на неполярных поверхностях и гидролизуют их. Особенно проявляется способность к ассоциации молекул в растворах танидов и других дубильных веществ, которая увеличивается с повышением концентрации. Приготовление растворов полукolloидов проводят в аптеках по общим правилам приготовления растворов.



## **Тема 6. Технология изготовления растворов высокомолекулярных соединений**

### **Контрольные вопросы к занятию**

1. Высокомолекулярные соединения. Характеристика. Примеры. Сходства и различия растворов высокомолекулярных соединений с коллоидными и истинными растворами. Классификация высокомолекулярных соединений [1, теоретический материал].
2. Свойства высокомолекулярных соединений и их зависимость от формы вещества и макромолекул. Ограниченно и неограниченно набухающие высокомолекулярные соединения. Механизм коагуляции, коацервации, застудневания, синерезиса и высаливания из растворов высокомолекулярных соединений [1, теоретический материал].
3. Приготовление растворов ограниченно и неограниченно набухающих высокомолекулярных соединений [1, теоретический материал].
4. Упаковка, оформление к отпуску, условия и срок хранения растворов, содержащих высокомолекулярные соединения [1, 27, теоретический материал].

### **Теоретический материал**

Высокомолекулярными соединениями (ВМС) называются природные или синтетические вещества с молекулярной массой от нескольких тысяч (не ниже 5-10 тысяч) до миллиона и более.

Молекулы этих соединений представляют гигантские образования, состоящие из сотен и даже тысяч отдельных атомов, или групп атомов, поэтому такие молекулы принято называть макромолекулами.

ВМС чаще всего представляют собой длинные нити, переплетающиеся между собой или свернутые в клубки, причем длина их значительно больше поперечника. Так, длина молекулы целлюлозы равна 400-500 нм, а поперечник 0,3-0,5 нм. Следовательно, эти молекулы резко анизодиаметричны и при соприкосновении с соответствующим растворителем образуют истинные (молекулярные) растворы.

Характерная особенность большинства ВМС – это наличие в их молекулах многократно повторяющихся звеньев, утрата цепного строения влечет за собой исчезновение всего комплекса специфических для этих веществ свойств. Это повторение зависит от степени полимеризации. Отсюда эти вещества имеют еще и второе название – полимеры.

Растворы ВМС нельзя отнести к типичным коллоидным системам, хотя они обладают свойствами, характерными для коллоидных растворов: своеобразие частиц растворенного вещества; движение аналогичное броуновскому; малые скорости диффузии в их растворах из-за больших размеров молекул ВМС, вследствие чего они не способны проникать через полупроницаемые мембраны; малые значения осмотического давления; более медленное протекание в растворах ряда процессов (включая и химические), повышенная склонность к образованию разнообразных химических комплексов и др. Все это указывает на то, что растворы ВМС совмещают в себе свойства как истинных, так и коллоидных растворов.

Свойства ВМС, общие с коллоидными растворами:

1. Большая молекулярная масса.
2. Слабая степень диффузии.
3. Непрозрачны в отраженном свете.

Свойства ВМС, общие с истинными растворами:

1. Молекулярная степень дисперсности,
2. Физико-химическая природа растворения,
3. Агрегативная и термодинамическая устойчивость,
4. Процесс растворения происходит самопроизвольно.

Растворы ВМС – это термодинамически равновесные системы, которые длительное время являются устойчивыми, если нет воздействия внешних факторов (свет, тепло, растворы электролитов). Чем больше полярных участков в молекуле ВМС, тем лучше оно растворимо в воде.

ВМС классифицируют по способу получения и по применению

1. – по способу получения

Природные ВМС:

- белки высшие полисахариды
- животные (крахмал, полисахариды, целлюлоза)
- растительные (пепсин, трипсин, дезоксирибонуклеаза, желатин, желатоза)

Синтетические ВМС:

- карбоцепные гетероцепные (поливиниловый спирт, полистирол, (МЦ, карбоксилметил, поливинилпирролидон) целлюлоза, полигликоли, полиамиды)

2. – по применению

- Субстанции
- Вспомогательные вещества (основы или компоненты основ для мазей и суппозиторий, эмульгаторы, стабилизаторы, пролонгаторы и др.).

Вследствие большой молекулярной массы все ВМС имеют свойства:

- не летучи,
- не перегоняются с водяным паром,
- отличаются высокой вязкостью,
- чувствительны к факторам внешней среды,
- разлагаются под влиянием высокой температуры.

Свойства ВМС зависят от величины и от формы их макромолекул.

ВМС, обладающие сферическими молекулами (гемоглобин, гликоген, пепсин, трипсин, панкреатин и др.), обычно представляют собой порошкообразные вещества и при растворении почти не набухают. Растворы этих веществ обладают малой вязкостью даже при сравнительно больших концентрациях и подчиняются законам диффузии и осмотического давления.

ВМС с сильно асимметричными линейными (разветвленными), вытянутыми молекулами (желатин, производные целлюлозы) при растворении сильно набухают и образуют высоковязкие растворы, не подчиняющиеся закономерностям, присущим растворам низкомолекулярных веществ. Растворение ВМС с линейными молекулами сопровождается набуханием, последнее является первой стадией их растворения. Набухание заключается в следующем: молекулы низкомолекулярной жидкости-растворителя, подвижность которых во много раз больше подвижности макромолекул, проникают в погруженное в нее ВМС, заполняя свободные пространства между макромолекулами. Дальше растворитель начинает поступать внутрь набухающего вещества в нарастающем количестве благодаря гидратации полярных групп указанных соединений. Основное значение гидратации заключается в ослаблении межмолекулярных



связей, разрыхлении этих соединений. Образующиеся просветы заполняются новыми молекулами растворителя. Раздвиганию звеньев и цепей макромолекул способствуют и осмотические явления, протекающие одновременно с гидратацией полярных групп высокомолекулярных соединений.

После того, как будут разрушены связи между макромолекулами, то есть когда нити их будут достаточно отодвинуты друг от друга, макромолекулы, получив способность к тепловому движению, начинают медленно диффундировать в фазу растворителя. Набухание переходит в растворение, образуя однородный истинный (молекулярный) раствор.

Таким образом, растворение ВМС с линейными макромолекулами протекает в две стадии: первая (сольватация-гидратация) сопровождается выделением тепла, то есть убылью свободной энергии и объемным сжатием. Основное назначение этой стадии при растворении сводится к разрушению связей между отдельными макромолекулами. Во второй стадии набухания жидкость поглощается без выделения тепла. Растворитель просто диффузно всасывается в петли сетки, образуемой спутанными нитями макромолекул. В этой стадии происходит поглощение большого количества растворителя и увеличение объема набухающего ВМС в 10-15 раз, а также смешивание макромолекул с маленькими молекулами растворителя, что можно рассматривать как чисто осмотический процесс.

Набухание такого соединения не всегда заканчивается его растворением. Очень часто после достижения известной степени набухания процесс прекращается. Набухание может быть неограниченным и ограниченным.

Неограниченное набухание заканчивается растворением. Соединение сначала поглощает растворитель, а затем при той же температуре переходит в раствор.

При ограниченном набухании ВМС поглощает растворитель, а само в нем не растворяется, сколько бы времени оно не находилось в контакте.

Ограниченное набухание такого соединения всегда заканчивается образованием эластичного геля (студня). Однако ограниченное набухание, обусловленное ограниченным растворением, часто при изменении условий переходит в неограниченное. Так желатин и агар-агар, набухающие ограниченно в холодной воде, в теплой воде набухают неограниченно, чем пользуются при растворении этих веществ.

Набухание ВМС носит избирательный характер. Они набухают лишь в жидкостях, которые близки им по химическому строению. Соединения, имеющие полярные группы, набухают в полярных растворителях, а углеводородные – только в неполярных жидкостях.

Растворы ВМС, если они находятся в термодинамическом равновесии, являются, как и истинные растворы, агрегативно устойчивыми. Однако при введении больших количеств электролитов наблюдается выделение ВМС из раствора. Но это явление не тождественно коагуляции типичных коллоидных систем, которая происходит при введении небольших количеств электролита и является необратимым процессом.

Выделение из раствора ВМС происходит при добавлении больших количеств электролита и является обратимым процессом – после удаления из осадка электролита промыванием или диализом ВМС снова становится способным к растворению. Различен и механизм обоих явлений.

**Коагуляция** происходит в результате сжатия двойного электрического слоя и уменьшения или полного исчезновения электрического заряда, являющегося основным фактором устойчивости.

Выделение из раствора полимера при добавлении большого количества электролита объясняется простым уменьшением растворимости ВМС в концентрированном растворе электролита и принято называть **высаливанием**.

Высаливающее действие различных осадителей происходит вследствие их собственной сольватации, при которой происходит затрата растворителя, ведущая к снижению растворимости ВМС. При добавлении нейтральных солей их ионы, гидратируясь, отнимают воду у молекул ВМС. При высаливании главную роль играет не валентность ионов, а их гидратируемость. Высаливающая роль электролитов, главным образом, зависит от анионов, причем по высаливающему действию анионы можно расположить в следующем порядке:

сульфат-ион, цитрат-ион, ацетат-ион, хлорид-ион, роданид-ион.

Чем выше гидратируемость ионов, тем сильнее их высаливающее действие. Поэтому при приготовлении растворов ВМС по прописям, включающим осадители, целесообразно последние добавлять к раствору ВМС в виде раствора. *ВМС необходимо обязательно растворять в чистом растворителе, так как в растворе солей растворение этих веществ происходит трудно.*

Под действием перечисленных факторов наблюдается также явление **коацервации** – разделение системы на два слоя. Коацервация отличается от высаливания следующим: вещество, то есть дисперсная фаза, не отделяется от растворителя в виде твердого хлопьевидного осадка, а собирается сначала в невидимые невооруженным глазом жирные капли, которые постепенно сливаются в капли большого размера, а затем происходит расслаивание на два слоя: первый – концентрированный слой полимера и растворителя; второй – разбавленный раствор того же полимера. Под действием низких температур возможны и такие явления, как желатинирование или застудневание, и синерезис.

От высаливания застудневание отличается тем, что не происходит разделения системы с образованием осадка, а вся система в целом переходит в особую промежуточную форму своего существования – студень, или гель, причем это состояние характеризуется полной утратой текучести. Процесс застудневания может происходить в самом студне, что может привести к разделению системы на две фазы: концентрированный студень и растворитель, который содержит молекулы ВМС. Это явление застудневания, которое происходит в студне, называется синерезис, характерно для растворов крахмала.

### **Приготовление растворов неограниченно набухающих ВМС**

К неограниченно набухающим ВМС, чаще всего применяемым в фармацевтической практике, относятся пепсин, экстракты солодки, красавки и др. При приготовлении растворов неограниченно набухающих веществ руководствуются общими правилами приготовления растворов низкомолекулярных веществ, принимая во внимание свойства лекарственных веществ и растворителей.

Пример 1:

Rp.: Pepsini 2,0  
Acidi hydrochlorici 5 ml  
Aquae purificatae 200 ml  
Misce. Da. Signa. По 2 столовых ложки 3 раза в день во время еды

Микстура-раствор, в состав которой входит неограниченно набухающее ВМС (фермент) – пепсин, хорошо растворимый в воде, и жидкость – кислота соляная.

Особенность технологии микстур с пепсином – соблюдение последовательности смешивания компонентов. Так как пепсин инактивируется в сильных кислотах, то смешивание прописанных компонентов производят в такой последовательности: вначале готовят раствор кислоты и в нем растворяют пепсин.

### **Приготовление растворов ограниченно набухающих ВМС**

Примером ограниченно набухающих веществ в холодной воде и неограниченно набухающих при нагревании являются желатин и крахмал.

Пример 2:

Rp.: Solutionis Gelatinae 5 % 50,0

Da. Signa. По 1 столовой ложке через 2 часа

Отвешивают 2,5 г сухого желатина, помещают в тарированную подставку, заливают 10-кратным количеством холодной воды и оставляют набухать на 30-40 минут. Затем добавляют остальную воду, смесь ставят на водяную баню (температура 60-70<sup>0</sup>С) и при перемешивании достигают полного растворения желатина и получения прозрачного раствора. Доводят водой до требуемой массы.

Полученный раствор при необходимости процеживают во флакон и отпускают с этикеткой «Хранить в прохладном месте». Больному следует объяснить, что перед применением ЛФ следует подогреть, так как раствор может уплотниться.

Для внутреннего употребления и клизм готовят 2 %-ный раствор крахмала согласно прописи ГФ VIII. Растворы такой концентрации готовят в тех случаях, когда их концентрация не обозначена в рецепте.

Раствор готовят по массе следующим образом: 2 части крахмала смешивают с 8 частями холодной воды и при перемешивании добавляют к 90 частям кипящей воды. Помешивают, нагревая до кипения. В случае необходимости можно процедить через марлю. Растворы нестойкие, подвергаются микробной порче, поэтому их готовят *ex tempore*.

Внутри применяют растворы крахмала как обволакивающее средство для защиты чувствительных окончаний слизистой оболочки от воздействия раздражающих веществ.

Метилцеллюлоза (МЦ) относится к ограниченно набухающим веществам в горячей воде и неограниченно набухающим в холодной. При нагревании свыше 50<sup>0</sup>С в водных растворах возможна коагуляция МЦ, но при охлаждении происходят обратные процессы и МЦ полностью переходит в раствор. Однако длительное нагревание растворов приводит к снижению вязкости. Для приготовления водных растворов МЦ заливают водой, нагретой до 80-90<sup>0</sup>С (для более полного и быстрого растворения) в количестве 1/2 от требуемого объема получаемого раствора. После охлаждения до комнатной температуры добавляют остальную холодную воду, перемешивают и оставляют в холодильнике на 10-13 часов до полного растворения МЦ. Образовавшийся прозрачный раствор МЦ процеживают через стеклянный фильтр № 2. Охлажденные растворы прозрачны.

## **Тема 7. Технология изготовления суспензий**

### **Словарь терминов**

Суспензии [9]

Суспензия для инъекций [5]

### **Контрольные вопросы к занятию**

1. Суспензии как лекарственная форма. Случаи образования суспензий. Положительные и отрицательные свойства суспензий [1, теоретический материал].
2. Факторы, влияющие на устойчивость гетерогенных систем. Флокуляция. Закон Стокса. Эффект Ребиндера. Правило Дерягина. Стабилизация суспензий [1, теоретический материал].
3. Способы приготовления суспензий. Технология суспензий поверхностно гидрофильных веществ [1, теоретический материал].
4. Технология суспензий поверхностно гидрофобных веществ с нерезко и резко выраженными гидрофобными свойствами [1, теоретический материал].
5. Особенности изготовления и примеры образования суспензий в результате химической реакции, методом замены растворителя. Образование суспензий в случае превышения предела растворимости [1, теоретический материал].
6. Оценка качества, упаковка, маркировка и хранение суспензий в аптеке [1, 27, теоретический материал].

### **Теоретический материал**

Суспензии – это ЖЛФ, представляющая собой гетерогенную дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых действующих веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде.

В зависимости от величины твердых частиц различают:

- грубые суспензии, которые называют взбалтываемыми микстурами (*Mixturae agitandae*), имеют размер частиц дисперсной фазы (то есть лекарственного вещества) более 1 мкм, при стоянии быстро оседают, поэтому их не процеживают (в случае необходимости процеживают только растворитель);
- тонкие суспензии, которые называют мутными, или опалесцирующими, микстурами (*Mixturae turbidae*), размер частиц от 0,1 до 1 мкм, отличаются от грубых суспензий тем, что в них осадок образуется более медленно.

Суспензии могут быть готовыми к применению, а также готовиться непосредственно перед применением из порошков, гранул, таблеток и воды или другой подходящей жидкости, указанной в фармакопейной статье или нормативной документации.

Суспензии используют для приема внутрь, ингаляций, наружного, местного и парентерального применения.

В аптечной практике наиболее часто используют суспензии, в которых дисперсионной средой являются вода, водные вытяжки из лекарственного растительного сырья, глицерин, жирные масла и др.

Суспензии образуются в следующих случаях:

- при назначении в составе жидких лекарств твердых ингредиентов, которые не растворимы в прописанном растворителе (например, если в качестве растворителя прописана вода, а в качестве лекарственного вещества – цинка оксид, камфора, фенолсалицилат и другие вещества);

- при назначении твердых растворимых веществ в количествах, превышающих предел их растворимости (например, кислота борная имеет растворимость в холодной воде 1:25, а выписана 1:20, следовательно, нерастворившаяся часть ее будет в виде осадка);
- когда в результате происходящих химических реакций образуются новые лекарственные вещества, не растворимые в прописанном растворителе (например, если смешать растворы кальция хлорида и натрия гидрокарбоната, образуется осадок кальция карбоната);
- когда при смешивании двух растворителей ухудшаются условия растворимости лекарственных веществ (например, при добавлении нашатырно-анисовых капель к водным растворам солей выделяется анетол).

К положительным свойствам суспензий можно отнести возможность вводить твердые нерастворимые вещества в жидкость, где они имеют высокую степень дисперсности, в силу чего быстрее и полнее проявляют свое лечебное действие, что доказано многочисленными биофармацевтическими исследованиями; суспензии позволяют обеспечить пролонгированное действие и регулировать его продолжительность путем изменения величины частиц лекарственного вещества.

Однако необходимо отметить, что суспензии представляют собой трудно-дозированные лекарственные препараты. Ядовитые и сильнодействующие вещества из-за трудности дозировки в суспензиях, как правило, не отпускаются. Исключение составляет тот случай, когда их количество, выписанное в рецепте, не превышает высшую разовую дозу во всем объеме лекарственной формы. Вопрос об отпуске сильнодействующих веществ в суспензиях решается в каждом отдельном случае индивидуально.

Суспензии не отпускаются и в тех случаях, когда в результате химического взаимодействия между лекарственными веществами образуются ядовитые осадки.

#### **Факторы, влияющие на устойчивость гетерогенных систем. Закон Стокса**

Суспензии не обладают способностью диффундировать, осмотическим давлением, у них не наблюдается самопроизвольное хаотическое движение частиц. Характерная особенность суспензий – их способность к отстаиванию. Поэтому одним из важных требований, которые предъявляются к суспензиям, является их устойчивость.

Устойчивость суспензий зависит, в первую очередь, от свойств содержащихся в них лекарственных веществ, а именно: являются ли эти вещества поверхностно-гидрофильными или гидрофобными. Суспензии гидрофильных веществ более устойчивые, так как гидрофильные частички смачиваются дисперсионной средой и вокруг каждой из них образуется водная (гидратная) оболочка, которая препятствует агрегации мелких частиц в более крупные.

Гидрофобные частицы не защищены такой оболочкой, так как при соприкосновении с водой они не в состоянии образовывать стабилизирующую водную оболочку, а потому легко и самопроизвольно (под действием молекулярных сил) слипаются, образуя агрегаты-хлопья (коагуляция), которые быстро оседают. Если при коагуляции суспензий образуются хлопья, плохо смачиваемые водой, то они всплывают на поверхность воды. Всплывание больших хлопьевидных агрегатов гидрофобного вещества на поверхность воды называется флокуляцией (от лат. *flocculi* – хлопья).

Флокуляция – вид коагуляции, при которой частицы дисперсной фазы образуют рыхлые хлопьевидные агрегаты (флокулы). Флокуляция усиливается при взбалтывании, так как поверхность гидрофобного вещества плохо смачивается и это способствует фиксации пузырьков воздуха к твердой фазе.

Устойчивость суспензий зависит также от степени дисперсности (измельчения) частиц дисперсной фазы и их электрического заряда, что препятствует укрупнению и коагулированию частиц при их движении. Чем измельченнее вещество, тем устойчивее суспензия, тем точнее ее дозирование, эффективнее действие.

Устойчивость зависит от отношения плотностей диспергированных частиц дисперсной фазы и дисперсионной среды. Если плотность дисперсной фазы больше плотности дисперсионной среды, то частицы быстро оседают. Если плотность дисперсной фазы меньше плотности дисперсионной среды, то частицы всплывают. Если плотность дисперсной фазы примерно равна плотности дисперсионной среды, тогда суспензия наиболее устойчива.

Различают агрегативную и седиментационную устойчивость суспензий.

Агрегативная устойчивость – это устойчивость против сцепления частиц.

При агрегации суспензий могут наблюдаться два различных случая: в одном случае каждая частица оседает отдельно, не соединяясь друг с другом. Оседание при этом происходит более медленно. Такая дисперсная система называется агрегативно устойчивой. Однако возможен и такой случай, когда твердые частицы суспензии коагулируют под действием молекулярных сил притяжения и оседают в виде целых хлопьев. Такие системы носят название агрегативно неустойчивых.

Седиментационная устойчивость – это устойчивость против оседания частиц, связанных только с их размером. Во всякой суспензии твердые вещества будут седиментироваться (оседать) со скоростью, зависящей от степени дисперсности твердых частиц и некоторых других факторов.

В общем виде скорость седиментации находит отражение в формуле Стокса. При радиусе частиц дисперсной фазы меньше 0,5 мкм формула Стокса не применима, так как броуновское движение препятствует их осаждению. Для шарообразных частиц диаметром от 0,5 до 100 мкм скорость оседания частиц дисперсной фазы подчиняется формуле Стокса. (формула 1): *скорость оседания прямо пропорциональна радиусу частиц дисперсной фазы, разности плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды и обратно пропорциональна вязкости дисперсионной среды.*

$$V = \frac{2r \times (d_1 - d_2)}{9 \times \eta} \times g \quad (1)$$

где V – скорость движения (оседания), см/с;

r – радиус частиц дисперсной фазы;

d1 – плотность частиц дисперсной фазы, г/см<sup>3</sup>;

d2 – плотность дисперсионной среды, г/см<sup>3</sup>;

η – абсолютная вязкость дисперсионной среды, г/см • с;

g – ускорение силы тяжести, см/с<sup>2</sup>.

Устойчивость суспензии будет тем больше, чем меньше радиус частиц дисперсной фазы, чем ближе значения плотности фазы и среды, чем больше вязкость дисперсионной среды. И поэтому, чтобы повысить устойчивость взвесей, прибегают к следующим приемам:

– к повышению вязкости дисперсионной среды. Это достигается путем введения поверхностно-активных веществ (ПАВ), вязких жидкостей (глицерина, сиропов), гидрофильных коллоидов, крахмала и др.;

– стараются как можно тоньше диспергировать твердые частицы дисперсной фазы. Это достигается путем тщательного измельчения вещества в ступке сначала в сухом виде, а затем в присутствии небольшого количества жидкости.

При измельчении веществ в сухом виде степень дисперсности находится в пределах до 50 мкм, а если его дополнительно измельчать в присутствии воды, то размер частиц получается в пределах 5 мкм. Необходимость прибавления жидкости объясняется тем что снижается твердость измельчаемого вещества и, кроме того, смачивающие жидкости проникают в мелкие трещины твердых частиц, которые образуются при растирании

вещества и оказывают расклинивающее давление. Микротрещины расширяются, и происходит дальнейшее измельчение вещества. Это явление известно под названием «эффекта Ребиндера». Чем выше энергия смачивания, тем сильнее выражен расклинивающий эффект и будет лучше происходить расщепление вещества.

Борис Владимирович Дерягин (советский физикохимик, академик РАН) установил, что максимальный эффект диспергирования в жидкой среде наблюдается при добавлении 0,4-0,6 мл жидкости на 1,0 г твердого вещества (40-60 %). В соответствии с этим, в технологии лекарств существует правило Дерягина: **для более тонкого измельчения твердого порошкообразного вещества жидкость берут в половинном количестве от его массы.**

Гидрофильные вещества легче разрушаются в присутствии воды, чем в присутствии неполярных жидкостей. Для облегчения диспергирования гидрофобных веществ выгоднее использовать спирт или эфир.

### **Стабилизация суспензий**

Агрегативную устойчивость суспензии приобретают тогда, когда их частицы покрыты сольватными оболочками, состоящими из молекул дисперсионной среды. Такие оболочки препятствуют укрупнению частиц, являясь для разбавленных суспензий фактором стабилизации. С целью повышения стойкости взвесей гидрофобных веществ, которые на своей поверхности не образуют защитных гидратных слоев, их следует лиофилизировать, то есть добавлять гидрофильный коллоид (стабилизатор), тем самым сообщая им свойства смачиваемости. В качестве стабилизаторов применяют природные или синтетические высокомолекулярные вещества: камеди, белки, желатозу, растительные слизи, природные полисахаридные комплексы, и др. Все указанные ПАВы, уменьшают запас поверхностной энергии в системе. Наиболее сильно проявляют защитное действие в суспензиях ВМС. Растворы этих веществ не только сами обладают большой устойчивостью, но и передают это свойство гидрофобным частицам.

Соотношение между твердой фазой суспензии и защитными ВМС зависит от степени гидрофобности препарата и гидрофилизирующих свойств защитного вещества и устанавливается экспериментальным путем.

### **Способы приготовления суспензий**

Суспензии лекарственных веществ готовят двумя методами: дисперсионным и конденсационным. *Суспензии с концентрацией лекарственных веществ 3 % и более готовят по массе.*

В основе дисперсионного метода лежит принцип получения определенной степени дисперсности путем измельчения порошкообразного лекарственного вещества. Небольшие объемы суспензий готовят в аптечных ступках. В основе конденсационного способа – соединение молекул в более крупные частицы-агрегаты, характерные для суспензий. При приготовлении суспензий дисперсионным методом получают более крупные частицы (грубые суспензии), а при приготовлении суспензий конденсационным методом – более мелкие частицы (тонкие суспензии).

Способ приготовления суспензии зависит от физико-химических свойств веществ. При приготовлении суспензий с использованием в качестве дисперсионной среды воды, глицерина, этилового спирта различных концентраций следует исходить из поверхностных свойств веществ по отношению к воде. Классификация веществ по этому признаку представлена на схеме:

## Вещества, нерастворимые в воде:

Поверхностно гидрофильные вещества	Поверхностно гидрофобные вещества	
	Вещества с нерезко выраженными гидрофобными свойствами	Вещества с резко выраженными гидрофобными свойствами
- алюминия гидроксид	- терпингидрат	- фенилсалицилат
- висмута субнитрат	- сульфаниламиды	- камфора
- глина белая		- ментол
- магния гидрокарбонат		- тимол
- магния оксид		- сера
- крахмал		
- цинка оксид		

При приготовлении суспензий поверхностно гидрофильных веществ используют **метод взмучивания**. Он заключается в том, что *суспендируемое вещество, тонко измельченное в сухом виде, тщательно растирают с половинным от его массы количеством растворителя (по правилу Дерягина) до образования пульпы; затем прибавляют жидкость в количестве, составляющем примерно 1/4-1/5 от общего объема, тщательно растирают, перемешивают и оставляют на 2-3 минуты*. При этом более крупные частицы оседают на дно ступки, а образовавшуюся тонкую взвесь переливают осторожно во флакон для отпуска.

Затем к осадку прибавляют такое же количество жидкости и повторяют ту же операцию, постепенно добиваясь полного перехода лекарственного вещества во взвешенное состояние.

Последней порцией жидкости ополаскивают ступку. Если в состав прописи входят ингредиенты, обладающие значительной вязкостью, такие как глицерин, сиропы, то суспендируемые вещества следует растирать сначала с этими жидкостями, для придания частицам суспензии большей устойчивости.

### Пример 1:

Rp.: Bismuthi subnitras 4,0  
Aquae purificatae 200 ml  
Sirupi simplicis 10 ml  
Glycerini 15,0  
Misce. Da. Signa: По 1 десертной ложке 3 раза в день.

Прописана ЖЛФ для внутреннего употребления – микстура-суспензия висмута нитрата основного, обладающего гидрофильными свойствами.

В данном случае суспензию готовим по массе. Висмута нитрат основной растирают сначала с приблизительно 3,0 глицерина, затем прибавляют оставшийся глицерин и небольшое количество воды. Через 2-3 мин жидкость декантируют во флакон для отпуска. Оставшийся осадок растирают с водой и повторяют ту же операцию, до полного перевода диспергируемого лекарственного вещества во взвешенное состояние. Ополаскивают оставшейся водой ступку и переносят во флакон для отпуска. Прибавляют сахарный сироп и тщательно взбалтывают. Оформляют микстуру к отпуску и заполняют лицевую сторону ППК.



При приготовлении суспензий из поверхностно гидрофобных веществ с нерезко выраженными гидрофобными свойствами используют стабилизаторы. В качестве стабилизаторов применяют ПАВы – желатозу, МЦ и ее производные, твины, спены и др. Как и в предыдущем случае, дополнительным фактором стабилизации суспензии является повышение вязкости дисперсионной среды за счет добавления сиропов, глицерина и других жидкостей. *Суспендируемое вещество растирают в ступке с необходимым количеством стабилизатора, например, желатозы. Желатозы берут вдвое меньше чем суспендируемого лекарственного вещества, и половинным от их общей массы количеством жидкости, полученную пульпу разбавляют оставшейся жидкостью и готовую суспензию переносят во флакон для отпуска.*

Пример 2:

Rp.: Sulfadimethoxini            2,0  
Aquaе purificatae            100 ml  
Sirupi simplicis                10 ml  
Miscе. Da. Signsa: По 1 чайной ложке 2 раза в день.

Прописана ЖЛФ для внутреннего употребления, дозируемая ложками – микстура, представляющая собой суспензию поверхностно гидрофобного вещества сульфадиметоксина, обладающего нерезко выраженными гидрофобными свойствами. Технология данной прописи заключается в следующем: 2,0 сульфадиметоксина измельчают в ступке, смешивают с 1,0 желатозы, прибавляют 1,5 мл воды очищенной и продолжают перемешивание до образования пульпы. Затем в несколько приемов прибавляют 50-60 мл воды, тщательно перемешивают и сливают взвесь во флакон для отпуска. Оставшейся водой ополаскивают ступку и также сливают во флакон. В последнюю очередь прибавляют 10 мл сахарного сиропа. Поскольку концентрация лекарственного вещества, образующего взвесь, менее 3%, данную микстуру готовят в массообъемной концентрации.

При приготовлении суспензий из лекарственных веществ, обладающих резко выраженными гидрофобными свойствами *используют стабилизаторы, однако количество их в 2 раза превышает то, которое необходимо для суспензий из лекарственных веществ с нерезко выраженными гидрофобными свойствами.*

Пример 3:

Rp.: Camphorae                2,0  
Solutionis Kalii bromidi 2% 200 ml  
Miscе. Da. Signa: По столовой ложке 3 раза в день.

Прописана ЖЛФ для внутреннего употребления, дозируемая ложками – микстура. Представляет собой суспензию гидрофобного вещества – камфоры в растворе калия бромида.

Трудноизмельчаемые вещества (ментол, камфора и др.) растирают с этиловым спиртом из расчета на 1,0 вещества 10 кап. 95% этанола. 2,0 камфоры диспергируют в ступке с 20 кап. 95% этанола.

Затем к еще влажной камфоре, не дожидаясь полного испарения спирта, прибавляют 2,0 желатозы, осторожно, без сильного нажима пестиком смешивают, приливают 2 мл воды очищенной и диспергируют до образования пульпы. Полученную пульпу разбавляют при перемешивании предварительно приготовленным раствором калия бромида и переливают во флакон для отпуска.

При приготовлении суспензий серы в качестве стабилизатора используют только медицинское (калийное) мыло из расчета 0,1-0,2 на 1,0 серы, так как именно этот стабилизатор способствует проявлению максимального терапевтического эффекта суспензий серы. Однако, если в составе прописи имеются кислоты или же соли щелочных, щелочноземельных и тяжелых металлов, то использовать калийное мыло нецелесообразно, поскольку образующиеся в результате химической реакции продукты могут быть в ряде случаев токсичны, например, соединение свинца. В этом случае серу целесообразно растереть в ступке либо с этиловым спиртом, либо с глицерином, если эти растворители входят в состав прописанного лекарства.

### **Приготовление суспензий конденсационным методом**

Образование суспензий в результате химической реакции:

*В этом случае лекарственные вещества, вступающие в реакцию друг с другом с образованием нерастворимого в данном растворителе соединения, следует растворить в равных порциях дисперсионной среды и затем процедить через отдельные тампоны ваты в отпускной флакон.*

Пример 4:

Rp.: Solutionis Ammonii chloridi 1% 100 ml  
Plumbi acetatis 1,0  
Glycerini 5,0  
Spiritus aethylici 5 ml  
Misce. Da. Signa: Протирать кожу головы

В результате обменной реакции между солями образуется взвесь нерастворимого соединения – свинца хлорида. При приготовлении данной суспензии в отдельных подставках готовят растворы аммония хлорида и свинца ацетата, предварительно разделив воду на две части. Затем процеживают полученные растворы через отдельные ватные тампоны во флакон для отпуска, тщательно перемешивают и прибавляют 5,0 глицерина и 5 мл 90% этилового спирта. Флакон укупоривают, энергично взбалтывают и оформляют к отпуску.

Приготовление суспензий методом замены растворителя:

Наиболее часто встречается при изготовлении микстур с настойками, жидкими экстрактами, нашатырно-анисовыми каплями, грудным эликсиром. Настойки и жидкие экстракты, другие галеновые и новогаленовые препараты, водно-спиртовые растворы камфоры, ментола, салициловой кислоты и др. следует прибавлять к готовой микстуре, непосредственно в отпускной флакон, порциями, при постоянном перемешивании. Спиртосодержащие препараты прибавляют в порядке увеличения крепости спирта. Нашатырно-анисовые капли, грудной эликсир и другие жидкие лекарственные средства, содержащие эфирные масла, следует вводить в микстуры путем предварительного смешивания с сиропом (при наличии его в прописи) или с равным количеством микстуры.

Пример 5:

Rp.: Codeini phosphatis 0,15  
Natrii hydrocarbonatis  
Natrii benzoatis aa 2,0  
Aquaе purificatae 100 ml  
Liquoris Ammonii anisati 2 ml  
Sirupi simplicis 20 ml  
Misce. Da. Signa: По 1 десертной ложке 3 раза в день

ЖЛФ для внутреннего употребления дозируемая ложками – микстура. Представляет собой тонкую взвесь анетола (кристаллического компонента анисового масла) в воде. Предварительно проверяют правильность дозировки кодеина. Затем в подставке в 40 мл воды растворяют 0,15 г кодеина фосфата и процеживают через ватный тампон во флакон для отпуска. Прибавляют 40 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната и 20 мл 10% раствора натрия бензоата. Отдельно в подставке смешивают 20 мл сахарного сиропа с 2 мл нашатырно-анисовых капель и переливают по частям во флакон для отпуска, энергично взбалтывая. В случае неправильного приготовления микстуры на ее поверхности и стенках флакона появляются маслянистые пятна, а в дальнейшем – крупные кристаллы анетола.

Образование суспензий в случае превышения предела растворимости:

Пример 6:

Rp.: Acidi borici                    5,0  
      Acidi salicylici  
      Resorcini                    aa 2,5  
      Spiritus aethylici 70%    50 ml  
      M.D.S. для протирания кожи лица.

Прописана ЖЛФ для наружного употребления, неводный раствор.

В данном случае превышен предел растворимости борной кислоты в 70% этаноле. Во флакон для отпуска помещают 5,0 борной кислоты и по 2,5 резорцина и кислоты салициловой. Отмерив 50 мл 70% этилового спирта, и смесь осторожно нагревают на водяной бане до растворения порошкообразных веществ. После охлаждения в осадок выпадает мелкодисперсная борная кислота.

### Оценка качества, хранение суспензий

Оценку качества суспензий проводят по следующим показателям:

- однородность частиц дисперсной фазы,
- время отстаивания,
- ресуспендируемость,
- сухой остаток.

Однородность частиц дисперсной фазы определяют при микроскопировании. Не должно быть неоднородных крупных частиц. Размер частиц должен соответствовать указанному в частных статьях.

Время отстаивания. По величине отстоявшегося слоя при хранении судят об устойчивости суспензий. Чем меньше высота отстоявшегося слоя, тем устойчивость больше.

Ресуспендируемость. При нарушении устойчивости суспензий они должны восстанавливать равномерное распределение частиц по всему объему после 24 часов хранения при взбалтывании в течение 15-20 секунд, после трех суток хранения – в течение 40-60 секунд.

Сухой остаток. Определяют с целью проверки точности дозирования суспензий. Для этого отмеривают необходимое количество суспензии, высушивают и устанавливают массу сухого остатка. Отклонение в содержании действующих веществ в 1,0 (мл) суспензии не должно превышать  $\pm 10\%$ .

Все суспензии отпускают во флаконах из бесцветного стекла, чтобы можно было видеть результаты взбалтывания, с дополнительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». В соответствии с требованиями [27] срок хранения суспензий не более 3 суток.

## Тема 8. Технология изготовления эмульсий

### Словарь терминов

Эмульсии [12]

Эмульсия для инъекций [5]

Эмульсия для инфузий [5]

### Контрольные вопросы к занятию

1. Эмульсия как лекарственная форма. Классификация эмульсий по способу применения и деления на дозы. Преимущества и недостатки эмульсий. Типы эмульсий [1, теоретический материал].
2. Теоретические основы образования эмульсий. Выбор эмульгатора при изготовлении эмульсий. Примеры. Синергизм и антагонизм эмульгаторов. Обращение фаз. Факторы, влияющие на стабильность эмульсий [1, теоретический материал].
3. Приготовление масляных эмульсий. Способы получения первичных эмульсий. Разведение первичных эмульсий. Расчет количества компонентов. Добавление прочих компонентов к изготовленным эмульсиям [1, теоретический материал].
4. Оценка качества, маркировка, упаковка и хранение эмульсий в аптеке [1, 12, 27, теоретический материал].

### Теоретический материал

Эмульсии – это ЖЛФ, представляющие собой гетерогенную двухфазную дисперсную систему с жидкой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой. Эмульсии могут быть типа масло/вода и вода/масло.

В эмульсиях масло/вода дисперсионной средой является вода, а дисперсной фазой – масла жирные или эфирные, бальзамы и другие гидрофобные жидкости. В эмульсиях вода/масло дисперсионной средой является масло, а дисперсной фазой – вода.

Для внутреннего или парентерального применения используются эмульсии типа масло/вода, для наружного – эмульсии как масло/вода, так и вода/масло.

Эмульсии типа масло/вода также называются прямыми, или первого рода (водосмываемые), а типа вода/масло – обратными, или второго рода (несмываемые водой). Эти типы эмульсий существенно отличаются по своим свойствам и условиям образования.

Кроме того, различают еще и множественные эмульсии, в которых в капле дисперсной фазы диспергирована жидкость, являющаяся дисперсионной средой. Они могут быть типа вода/масло/вода или масло/вода/масло.

Существует несколько способов определения типа эмульсий.

Метод разбавления основан на том, что эмульсии типа масло/вода сохраняют свою устойчивость при разбавлении водой и теряют свою устойчивость при разбавлении маслом. Эмульсии обратного типа сохраняют свою устойчивость при добавлении масла и становятся неомогенными при добавлении воды. *Каплю испытываемой эмульсии помещают на предметное стекло и рядом помещают каплю воды – слияние капель будет в том случае, если эмульсия типа масло/вода.* В другом опыте рядом с каплей эмульсии наносят каплю масла. Капли сольются, если испытываемая эмульсия будет типа вода/масло.

Метод окраски основан на окрашивании дисперсионной среды растворимым красителем, который избирательно растворяется либо в воде, либо в масле. *На каплю испытываемой эмульсии наносят крупинку краски, растворимой в воде (например,*

*метиленовой синий*), и наблюдают под микроскопом. Если эмульсия типа масло/вода, тогда дисперсионная среда окрасится в голубой цвет и будут видны неокрашенные капли масла – «глазки». А если эмульсия типа вода/масло, тогда крупинки метиленового синего останутся лежать на поверхности капли, так как окраска не может проникнуть в капельки воды потому, что в масле она не растворима. Если применять краску, растворимую в масле (например, судан III), тогда масляная фаза будет окрашена, а капельки воды неокрашены.

Эмульсии предназначены для приема внутрь, ингаляций, местного, наружного и парентерального применения. Эмульсии бывают дозированные и недозированные.

Эмульсии как ЛФ имеют свои положительные, и отрицательные качества.

К положительным качествам относятся:

– возможность назначать в одном лекарстве несмешивающиеся жидкости, что очень важно для точности их дозирования;

– с раздроблением масла увеличивается его свободная поверхность, что способствует более быстрому действию лекарственных веществ, растворенных в нем, а также ускоряется процесс гидролиза жиров ферментами желудочно-кишечного тракта, что ведет к более быстрому терапевтическому эффекту;

– в эмульсиях имеется возможность смягчить раздражающее действие на слизистую оболочку желудка некоторых веществ;

– имеется возможность маскировки неприятного вкуса и запаха жирных и эфирных масел, смол, бальзамов и некоторых ЛС, облегчается прием вязких масел, которые плохо дозируются.

К отрицательным качествам относятся:

– малая стойкость, так как они быстро разрушаются под влиянием различных факторов;

– эмульсии являются благоприятной средой для развития микроорганизмов;

– относительная длительность приготовления (при этом требуются соответствующие технологические приемы, практический опыт);

– необходимость применения эмульгаторов, чтобы удержать фазу в диспергированном состоянии;

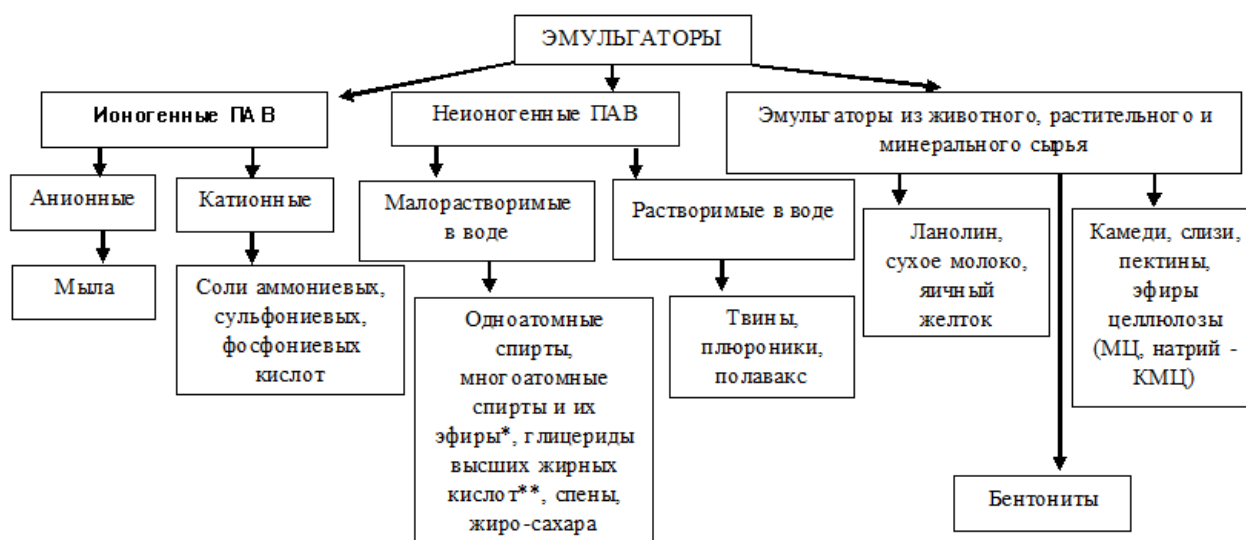
– связи с тем, что эмульсии представляют собой неустойчивую гетерогенную дисперсную систему, которая легко разрушается под влиянием различных факторов, их готовят только на непродолжительный срок.

Эмульсии – это термодинамически неустойчивые системы. Задача приготовления агрегативно устойчивых эмульсий сводится, в основном, к изысканию наиболее эффективного эмульгатора для данного сочетания компонентов.

Эмульгаторы – это дифильные ПАВ, ориентированно распределяющиеся на границе раздела двух жидкостей. Их условно классифицируют по структуре и свойствам молекул, механизму действия, медицинскому назначению.

Эмульгаторы всегда должны являться достаточно высокими представителями гомологических рядов и иметь в составе молекул как гидрофильные, так и гидрофобные части, различные по объемам (площадям) занимаемой поверхности и должны быть сбалансированы в том смысле, что полярная часть должна обладать сильным сродством к воде, чтобы обуславливать достаточную растворимость вещества и сильную гидратацию, а углеводородная часть должна быть достаточно развита, например, углеводородная цепь должна обладать достаточной длиной, чтобы обеспечивать образование мицелл сцеплением углеводородных групп, а при больших концентрациях раствора и в адсорбционном слое приводить к развитию гелеобразных структур.

При выборе эмульгаторов для стабилизации эмульсий необходимо учитывать механизм их стабилизации, токсичность, величину рН, химическую совместимость с лекарственными веществами. Эмульгатор добавляют в количестве от 0,1 до 25 %.



\* Эмульгатор №1 (П. С. Угрюмова) – смесь натриевых солей эфиров высокомолекулярных спиртов кашалотового жира цетилового эфира серной кислоты (15 ч.) и свободных жирных кислот (35 ч.).

\*\* Эмульгатор Т<sub>2</sub> – смесь неполных моно- и диэфиров глицерина с пальмитиновой и стеариновой кислотами.

Эмульгаторы по типу образуемых эмульсий разделяются на гидрофильные (белки, слизи, крахмал, декстрин, сапонины, танин, растительные экстракты, соли желчных кислот, щелочные мыла, лецитин, полисорбаты и др.), образующие эмульсии типа масло/вода, и липофильные (мыла двух- и трехвалентных металлов, стерины, смоляные мыла, амиды жирных кислот, высокомолекулярные одноатомные спирты и др.), образующие эмульсии типа вода/масло.

Выбор эмульгатора и его количество зависит от природы и свойств эмульгатора и масла.

О поверхностно-активных свойствах эмульгаторов можно судить по величине гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ). ГЛБ – это соотношение гидрофильных и гидрофобных групп в молекуле, значение которого выражается определенным числом. Так, ПАВ с ГЛБ 1,5-3 – пеногасители, 3-6 – эмульгаторы типа вода/масло, 7-9 – смачиватели, 8-18 – эмульгаторы типа масло/вода, 13-15 – пенообразователи, 15-18 – солюбилизаторы.

По величине ГЛБ эмульгаторов можно характеризовать тип образующейся эмульсии.

Относительно теории образования эмульсий и механизма стабилизирующего действия эмульгаторов существовало несколько научных представлений этого процесса. Теория образования адсорбционной оболочки на поверхности дисперсной фазы является логическим продолжением теории снижения межфазного поверхностного натяжения (I. Langmuir, W. D.Harkins и др.). Современные положения этой теории впоследствии были

развиты отечественными учеными (П. А. Ребиндер и др.), согласно которой механизм стабилизирующего действия эмульгаторов заключается в том, что они, адсорбируясь на границе фаз, понижают поверхностное натяжение и накапливаются на поверхности раздела, а главное, обволакивая капельки диспергируемого вещества, образуют адсорбционную пленку, которая обладает механической прочностью, препятствует образованию крупных частиц, слиянию капелек в сплошной слой (коалесценции) и сообщает эмульсии устойчивость (она как бы бронирует капли дисперсной фазы).

Школой академика Ребиндера экспериментально доказано, что образовавшаяся пленка – основной фактор стабилизации эмульсий.

Защитные пленки могут состоять из одного или нескольких молекулярных слоев эмульгатора (моно- или полимолекулярные пленки). При приготовлении эмульсии в процессе смешивания компонентов эмульгатор концентрируется на поверхности раздела двух несмешивающихся жидкостей. В процессе дальнейшего технологического процесса происходит образование соответствующего типа эмульсии, который зависит от типа эмульгатора, определяющего значения величин поверхностных натяжений по обе стороны образовавшейся оболочки, создаваемых соответствующим количеством (площадями) гидрофильной и гидрофобной частями данного ПАВа. Тип образующейся эмульсии зависит от растворимости эмульгатора в той или иной фазе. *Дисперсионной средой становится та фаза, в которой эмульгатор преимущественно растворяется.* Отсюда следует, что для получения устойчивых эмульсий типа масло/вода необходимо применять гидрофильные эмульгаторы (с ГЛБ 8-18) – камеди, белки, щелочные мыла, слизи, пектины, сапонины, некоторые растительные экстракты, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, кислот, спенов (твин-80, препарат ОС-20) и др. Для получения устойчивых эмульсий типа вода/масло необходимо применять олеофильные эмульгаторы (с ГЛБ 3-6) – ланолин, производные холестерина, фитостерин, природные соли, цетиловый и мирициловый спирты, магниевое и алюминиевое мыла, окисленные растительные масла, пентол, эмульгатор Т-2, моноглицериды дистиллированные (МГД), и др. Эти эмульгаторы находят применение в аптечной практике только при приготовлении ЛФ для наружного применения. Наиболее устойчивые эмульсии образуются эмульгаторами, которые обладают способностью образовывать студенистые или вязкие пленки.

При получении эмульсий иногда применяются комбинированные эмульгаторы. Например, смесь аравийской камеди и трагаканта. В этом случае удастся достигнуть повышения степени дисперсности и стойкости эмульсий, то есть наблюдается синергизм эмульгаторов (одно вещество усиливает действие другого).

Вместе с тем, следует учитывать, что в зависимости от свойств эмульгатора эмульсии могут разрушаться, тогда эмульгаторы действуют как антагонисты. Если к эмульсии типа масло/вода добавить эмульгатор противоположного типа, то один тип эмульсии может перейти в другой, то есть эмульсия типа масло/вода может превратиться в эмульсию типа вода/масло. То же может произойти и при значительном избытке эмульгированной фазы. Такое явление называют обращением фаз эмульсий. При этом вначале образуются оба типа эмульсий, но затем остается или преобладает одна наиболее устойчивая система.

Для повышения устойчивости (стабильности) эмульсий иногда совмещают эмульгаторы противоположного типа. Например, в эмульсию типа масло/вода, стабилизированную олеатом натрия, прибавляют до 1 % хлорида кальция или алюминия. При этом в результате реакции обмена часть ионов натрия в олеате натрия замещается на ионы кальция или алюминия с образованием эмульгатора противоположного типа и поэтому наряду с эмульсией прямого типа масло/вода образуется эмульсия противоположного типа вода/масло, то есть в эмульсии типа масло/вода частицы масла

будут представлять не чистое масло, а эмульсию типа вода/масло, которая равномерно распределена в водной фазе. Из-за малого количества эмульгатора противоположного типа обращения фаз здесь не наблюдается, однако значительно повышается стабильность таких эмульсий и их устойчивость к высыханию.

Эмульсии должны обладать физической, химической и микробиологической стабильностью.

Для физической стабильности эмульсии весьма важно, чтобы вводилось достаточное количество эмульгатора. Необходимо иметь в виду, что определенное количество эмульгатора может насытить лишь определенную поверхность. Это означает, что при недостаточном количестве эмульгатора будет невелика и степень дисперсности. Шарики масла в этом случае получаются настолько крупными, что пленка не в состоянии выдержать тяжести шарика и прорывается. Поэтому необходимо, чтобы для каждого эмульгатора и масла были известны оптимальные соотношения, которые обеспечили бы необходимую степень дисперсности и стабильность эмульсии.

Устойчивость эмульсии зависит и от степени дисперсности фазы. Чем ближе плотность дисперсной фазы к плотности дисперсионной среды, тем меньше межфазное поверхностное натяжение, тем выше вязкость дисперсионной среды, тем устойчивее эмульсия. Размер капелек дисперсной фазы зависит от величины снижения поверхностного натяжения на границе раздела фаз и от величины энергии, которая затрачена на измельчение частиц дисперсной фазы. Особенно большую устойчивость эмульсии получают в результате гомогенизации, то есть при дополнительно энергичном механическом воздействии на готовую эмульсию. Химическая стабильность эмульсий определяется стабильностью веществ, отсутствием химических реакций между ингредиентами эмульсий.

С целью химической стабилизации эмульсий их сохраняют в упаковке из инертных материалов в прохладном месте, защищенном от воздействия света и воздуха, вводят антиоксиданты (бутилокси-толуол, бутилокси-анузол, пропилгаллат и др.).

Микробиологическая стабильность эмульсий является важным требованием, определяющим их качество. При приготовлении эмульсий (как и других лекарственных форм) необходимо соблюдать все меры по обеспечению микробной чистоты лекарственных и вспомогательных веществ.

### **Технология эмульсий**

Масляные эмульсии готовят путем растирания в ступке эмульгатора с эмульгируемой жидкостью и водой. При этом на 10,0 г масла берут 5,0 г желатозы и 7,5 г воды. Если эмульгатор в рецепте не указан, то фармацевты (провизоры) по своему усмотрению, учитывая назначение эмульсии, физико-химические свойства входящих ингредиентов, подбирают соответствующий эмульгатор.

Следует учитывать, что эмульгатор будет оказывать должное эмульгирующее действие только в том случае, если эмульгатор, вода и масло будут взяты в определенных количествах.

*При отсутствии указания масла в эмульсии используют персиковое, оливковое или подсолнечное. При отсутствии указаний о концентрации для приготовления 100,0 г эмульсии берут 10,0 г масла.*

В случае необходимости в состав эмульсии вводят консерванты (нипагин, нипазол, сорбиновая кислота и др.), разрешенные к медицинскому применению.



Приготовление масляных эмульсий состоит из двух стадий:

- получение первичной эмульсии (корпуса);
- разведение первичной эмульсии необходимым количеством воды.

Получение первичной эмульсии – наиболее ответственный момент приготовления. Если эмульсия не получилась, и после добавления воды видны крупные капли масла, то не следует исправлять ее, а надо готовить заново.

При приготовлении первичной эмульсии необходимо придерживаться определенных технологических приемов.

1. В ступку всегда первым вносят эмульгатор, который тщательно растирают, а затем добавляют масло и воду.

2. Пестик необходимо вращать по спирали при энергичном растирании массы все время в одном направлении. Частицы масла при движении пестика в вязкой среде в одном направлении вытягиваются в нити, которые, разрываясь, дают капельке покрываться оболочкой эмульгатора. Если движение пестика производить в разных направлениях, то вытягивание масла в нити уменьшается, а образующиеся при этом шарики сталкиваются и коалесцируют, процесс диспергирования затрудняется. Пестик следует держать так, чтобы он максимально соприкасался со стенками ступки. Он должен не только растирать эмульгируемую смесь, но и вбивать в нее воздух.

3. При приготовлении первичных эмульсий следует также иметь в виду, что сильно холодные масла (при температуре ниже 15<sup>0</sup>С) удастся эмульгировать с большим трудом. Твердые триглицериды при этом выпадают в осадок и не поддаются превращению в тонкую дисперсию. В таких случаях масло слегка подогревают.

4. Для лучшего смешивания ингредиентов, входящих в состав первичной эмульсии, рекомендуется несколько раз собрать целлулоидной пластинкой густую массу со стенок ступки и пестика в центр ступки. После этого постепенно при помешивании добавляют оставшееся количество воды. Для получения первичной эмульсии могут быть использованы три способа. Способы получения первичной эмульсии отличаются последовательностью смешивания компонентов и некоторыми технологическими приемами:

Способ приготовления	Порядок смешивания ингредиентов
Континентальный (Бодримона)	(Эмульгатор + масло) + вода
Английский	(Эмульгатор + вода) + масло
Русский	Эмульгатор + (вода + масло)

Континентальный способ. В сухую ступку помещают оптимальное количество эмульгатора и тщательно его растирают, затем добавляют масло и равномерным движением пестика смешивают масло с эмульгатором до получения однородной массы, при этом образуется олеозоль. К этой смеси по каплям добавляют воду в количестве, равном половине суммы массы масла и эмульгатора (если берется желатоза или аравийская камедь), и продолжают растирание до характерного потрескивания. При этом смесь приобретает вид сметанообразной массы, а при нанесении капли воды, спущенной по стенке ступки, она оставляет белый след, что указывает на то, что первичная эмульсия готова и нет свободной масляной поверхности. Если первичная эмульсия не готова, то капля воды, нанесенная на ее поверхность, не растекается.

По окончании эмульгирования целесообразно полученную первичную эмульсию оставить в покое примерно на 5-10 минут для разрушения всегда образующейся эмульсии обратного типа, а затем перемешать еще раз. По этому способу хорошо получается эмульсия только в том случае, если ступка и эмульгатор сухие. Если эмульгатор влажный, то масло не сможет его смочить.

Английский способ. В ступку помещают оптимальное количество эмульгатора, который растирают, а затем смешивают с водой до получения однородной массы, при этом образуется гидрозоль. К этой смеси при тщательном перемешивании добавляют по каплям масло. Когда все масло будет заэмульгировано, к первичной эмульсии добавляют остальное количество воды. Этот метод по своему выполнению трудоемкий, однако, практика показала, что он дает хорошие результаты. Эмульсии в этом случае получаются хорошего качества, если даже ступка и эмульгатор будут недостаточно сухими, что очень важно, и особенно, если приходится работать с таким эмульгатором, как желатоза, которая очень гигроскопична и всегда содержит влагу.

Русский способ. В ступку помещают оптимальное количество эмульгатора. В фарфоровую чашечку отвешивают воду, а на поверхность воды отвешивают масло, смесь выливают в ступку и растирают до получения первичной эмульсии. Этот метод довольно простой и удобен тогда, когда в эмульсию не входят вещества, растворимые в масле.

Разведение первичной эмульсии. Готовую первичную эмульсию разводят необходимым количеством воды до заданной массы. При этом воду добавляют в несколько приемов при перемешивании. При слишком быстром разбавлении водой возможно разрушение или обращение фаз эмульсии. Поэтому разбавление первичной эмульсии производят постепенно при помешивании.

Готовую эмульсию процеживают в случае необходимости сквозь два слоя марли в тарированный флакон для отпуска и доводят до заданной массы водой.

Правильно приготовленная эмульсия представляет собой однородную жидкость, напоминающую молоко, с характерным запахом и вкусом в зависимости от взятого масла.

При определении массы масла, воды и эмульгатора руководствуются следующими положениями:

- количество масла определяется прописью в рецепте;
- количество эмульгатора – его эмульгирующей способностью;
- количество воды для образования первичной эмульсии – растворимостью эмульгатора в воде.

Поэтому и рецептура получения первичной эмульсии различна в зависимости от применяемого эмульгатора. Например, если в качестве эмульгатора для приготовления 100,0 г эмульсии применяется желатоза, то на 10,0 масла берется 5,0 желатозы, воды – половинное количество от суммы масла и эмульгатора  $(10+5): 2 = 7,5$  мл. Воды для разбавления первичной эмульсии  $100-(10 + 5 + 7,5) = 77,5$  мл.

При использовании других эмульгаторов на 10,0 г масла берется:

- 2,0 твина-80 (в 2-3 мл воды);
- 10,0 сухого молока (в растворе с 10 мл воды);
- 1,0 МЦ (в виде 5 % раствора – 20 мл);
- 0,5 натрий-карбоксиметилцеллюлозы (в виде 5 % раствора);
- 5,0 крахмала (в виде 10 % клейстера – 50 мл раствора);
- лецитин (1,2 % от массы эмульсии);
- Т-2 (15 % от массы масла).

В состав масляных эмульсий часто входят различные лекарственные вещества, способ введения которых может оказать существенное влияние на терапевтическое действие лекарства. Поэтому необходимо учитывать свойства этих веществ, их концентрацию и количество.

1. Если лекарственные вещества растворимы в воде, то их растворяют в части воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии. Раствор этих веществ прибавляют к готовой эмульсии в последнюю очередь. Прибавлять такие вещества непосредственно к первичной эмульсии, а тем более вводить их в первичную эмульсию нельзя, так как может произойти разрушение эмульсии за счет высаливающего действия электролита или большой концентрации вещества. Использование концентрированных растворов допускается в том случае, если их объем на 1/2-1/3 меньше объема воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии.

2. Если лекарственные вещества растворимы в маслах (камфора, ментол, тимол, а также жирорастворимые витамины, гормональные и другие препараты), то их растворяют в масле до введения его в первичную эмульсию. При этом количество эмульгатора рассчитывают с учетом массы масляного раствора. Исключение из этого правила составляет кишечный антисептик фенилсалицилат. Его растворять в масле не рекомендуется, так как он плохо гидролизуется в кишечнике, в результате чего масляный раствор не оказывает антисептического действия.

3. Если лекарственные вещества не растворимы в воде и маслах, то их прибавляют в виде мельчайших порошков путем тщательного растирания с готовой эмульсией, если нужно, то прибавляют эмульгатор в необходимом количестве.

Оценку качества эмульсий проводят по следующим показателям:

- ✓ однородность частиц дисперсной фазы,
- ✓ время расслаивания,
- ✓ термостойкость,
- ✓ вязкость.

Однородность частиц дисперсной фазы. Размер частиц, определяемых при микроскопировании, не должен превышать показателей, указанных в частных статьях.

Время расслаивания. Расслаивание эмульсий определяют с помощью центрифуги. Эмульсию считают устойчивой, если не наблюдают расслаивания системы в центрифуге с числом оборотов 1,5 тыс./мин.

Термостойкость эмульсий. Эмульсия считается устойчивой, если выдерживает температуру нагревания 50<sup>0</sup>С без расслаивания.

Вязкость в эмульсиях определяют по фармакопейным методикам с помощью специальных приборов – вискозиметров и др.

При хранении эмульсий может нарушаться их однородность в результате отстаивания. При отстаивании частицы дисперсной фазы не сливаются, а собираются в верхних слоях, так как диспергированные частицы масла хотя и покрыты адсорбционной оболочкой эмульгатора, но в силу того, что они легче, чем вода, всплывают на поверхность. Такую эмульсию легко восстановить путем энергичного взбалтывания. Поэтому эмульсия, которая отстаивается, отпуску подлежит, так как отстаивание – процесс обратимый.

Необходимо уметь отличать процесс отстаивания эмульсии от необратимого процесса расслаивания, который заключается в медленном и постепенном понижении степени дисперсности масляной фазы, если это эмульсия типа масло/вода, и водной фазы, если это эмульсия типа вода/масло. При расслаивании вначале шарики масла всплывают на поверхность, затем начинают слипаться (коалесценция) в сплошную массу, жидкости расслаиваются, и такую эмульсию нельзя восстановить. Расслаивание происходит тем быстрее, чем менее прочна поверхностная защитная оболочка шариков (частиц) масла.

В соответствии с этим основными тенденциями совершенствования фармацевтических эмульсий являются повышение физической устойчивости и пролонгирование действия лекарственных веществ, входящих в их состав.

Наиболее перспективными путями пролонгации действия лекарственных веществ, включенных в состав эмульсий, являются разработка лекарственных препаратов на основе множественных эмульсий, а также модификация физико-химических свойств дисперсионной среды посредством введения гидрофильных растворителей, солюбилизаторов и т.д.

С целью повышения стабильности эмульсий целесообразно использование комплекса синтетических неионных ПАВ (эмульгаторов масло/вода и вода/масло), которые обладают выраженным стабилизирующим эффектом. Не менее важная роль в стабилизации эмульсий принадлежит рациональной технологии, которая включает не только определенные температурные режимы и порядок смешивания компонентов, но и использование современного оборудования. Поэтому перспективным направлением развития эмульсий является внедрение средств малой механизации (диспергаторы, гомогенизаторы и др.); расширение ассортимента стабилизаторов; внедрение инструментальных методов оценки качества.

В соответствии с требованиями [3] этикетке изготовленных эмульсий должна быть предусмотрена дополнительная предупредительная надпись: «Перед употреблением взбалтывать».

В соответствии с требованиями [10] изготовленной эмульсии осуществляется в упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15<sup>0</sup>С, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации. Не допускается замораживание.

В соответствии с требованиями [27] срок хранения эмульсий не более 3 суток.

## *Тема 9. Особенности изготовления стерильных и асептически изготавливаемых жидких лекарственных форм*

### **Словарь терминов**

Растворы для парентерального применения [5]  
Раствор для инъекций [5]  
Раствор для инфузий [5]  
Концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных ЛФ [5]  
Растворы для офтальмологического применения [2]  
Капли глазные [2]  
Примочки глазные [2]  
Инъекционные глазные ЛФ [2]

### **Контрольные вопросы к занятию**

1. Лекарственные формы для парентерального применения. Виды. Определения. Классификация инъекционных лекарственных форм по применению. [1, 5, теоретический материал].
2. Жидкие глазные лекарственные формы. Определение. Виды. Инъекционные глазные лекарственные формы [1,2, теоретический материал].
3. Стерилизация и стерильность. Методы и условия стерилизации. Биологические индикаторы стерилизации [1, теоретический материал].
4. Асептический блок. Асептика. Получение и хранение воды для инъекций. Получение лекарственных препаратов в асептических условиях без последующей стерилизации конечного продукта [1, 27, теоретический материал].
5. Особенности технологии изготовления парентеральных и глазных лекарственных форм в условиях аптеки [1, 27, теоретический материал].
6. Оценка качества, маркировка, упаковка и хранение парентеральных и глазных лекарственных форм в аптеке [1, 2, 5, 27, теоретический материал].

### **Теоретический материал**

ЛФ для парентерального применения представляют собой стерильные ЛФ, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантации (с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт).

К ЛФ для парентерального применения относятся:

- инъекционные и инфузионные ЛФ (раствор для инъекций, эмульсия для инъекций, суспензия для инъекций, раствор для инфузий, эмульсия для инфузий);
- концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм;
- твердые лекарственные формы, предназначенные для приготовления инъекционных и инфузионных ЛФ (порошок; лиофилизат, в том числе "лиофилизированный порошок");
- ЛФ для имплантации (имплантат, таблетка для имплантации и т.д.).

Раствор для инъекций (в том числе «гель для инъекций») – это водный или неводный раствор лекарственного вещества/веществ в соответствующем растворителе, предназначенный для инъекционного введения.

Эмульсия для инъекций – это эмульсия типа «масло в воде» или «вода в масле», предназначенная для инъекционного введения.

Суспензия для инъекций – это суспензия, предназначенная для инъекционного введения.

В зависимости от способа введения инъекционные ЛФ подразделяются на подкожные, внутримышечные, внутривенные, внутрисуставные, внутрисердечные, внутриполостные, субконъюнктивальные и др.

Раствор для инфузий – это водный раствор для внутрисосудистого введения объемом 100 мл и более.

Эмульсия для инфузий – это эмульсия для внутрисосудистого введения типа «масло в воде» объемом 100 мл и более.

Концентрат для приготовления инъекционных или инфузионных ЛФ – это ЖЛФ из которой путем разведения соответствующим растворителем получают инъекционную или инфузионную ЛФ.

Порошок для приготовления инъекционных или инфузионных ЛФ – это твердая дозированная ЛФ с добавлением или без вспомогательных веществ, обладающая свойством сыпучести, предназначенная для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения.

Лиофилизат (в т.ч. «лиофилизированный порошок») для приготовления инъекционных или инфузионных ЛФ – это твердая дозированная ЛФ, полученная методом лиофилизации, предназначенная для приготовления раствора или суспензии для парентерального применения.

ЛФ для имплантации – это ЛФ, предназначенные для имплантации и высвобождающие лекарственное вещество (вещества) в течение определенного (длительного) периода времени.

Также к стерильным (асептически изготавливаемым) ЖЛФ относят капли глазные, примочки глазные и жидкие инъекционные глазные ЛФ (раствор для субконъюнктивального введения, раствор для внутриглазного введения; раствор для парабульбарного введения).

Капли глазные – это ЖЛФ, представляющие собой истинные растворы, растворы высокомолекулярных соединений, тончайшие суспензии или эмульсии, содержащие одно или более действующих веществ, предназначенные для инстилляций в глаз.

Примочки глазные – это ЖЛФ, представляющие собой водные растворы, предназначенные для смачивания и промывания глаз, а также для пропитывания материалов, накладываемых на глаз.

Инъекционные глазные ЛФ – это жидкие дозированные ЛФ, представляющие собой водные растворы, предназначенные для инъекционного введения в ткани глаза, или твердые дозированные ЛФ, предназначенные для приготовления жидких инъекционных ЛФ. К ним относятся растворы для субконъюнктивального введения, растворы для внутриглазного введения, растворы для парабульбарного введения.

ЛФ для парентерального применения и глазные ЖЛФ подвергают стерилизации в соответствии с требованиями ОФС «Стерилизация» и указаниями фармакопейных статей.

### **Стерилизация**

Стерилизация – это валидируемый процесс, используемый при получении стерильных лекарственных форм для освобождения продукта, оборудования, вспомогательных веществ и упаковки от живых микроорганизмов и их спор.

Под стерильностью понимают отсутствие жизнеспособных микроорганизмов и их спор.

Стерилизация может быть проведена одним из следующих методов или их комбинацией.

1. Термические методы:

- насыщенным водяным паром под давлением (автоклавирование);
- горячим воздухом (воздушная стерилизация).

2. Химические методы:

- газами;
- растворами антисептиков.

3. Стерилизация фильтрованием (через фильтры с требуемым размером пор).

4. Радиационный метод стерилизации.

Стерилизация насыщенным паром под давлением (автоклавирование).

Стерилизацию насыщенным паром осуществляют при температуре 120-122<sup>0</sup>С под давлением 120 кПа и при температуре 130-132<sup>0</sup>С под давлением 200 кПа. Стандартными условиями являются нагревание при температуре 120-122<sup>0</sup>С в течение 8-15 мин. Время стерилизации зависит от физико-химических свойств и объема продукта, а также используемого оборудования (табл. 1).

Таблица 1

Время стерилизации для различного объема раствора

Объем продукта, мл	Минимальное время стерилизации, мин.
до 100	8
от 100 до 500	12
от 500 до 1000	15

Жиры и масла стерилизуют при температуре 120-122 °С в течение 2 ч.

Изделия из стекла, фарфора, металла, перевязочные и вспомогательные материалы, при необходимости санитарную технологическую одежду, стерилизуют при температуре 120-122<sup>0</sup>С в течение 45 мин., при 130-132<sup>0</sup>С – в течение 20 мин. Для стерилизации изделий из резины следует использовать первый из указанных режимов.

*Этот метод чаще всего применяют для водных растворов и других ЖЛФ в герметично укупоренных, предварительно простерилизованных флаконах, ампулах или других видах упаковки. Стерилизацию проводят в паровых стерилизаторах (автоклавах).*

Автоклав загружают таким образом, чтобы обеспечить однородность температуры в пределах всей загрузки. В процессе автоклавирования следует регистрировать условия процесса стерилизации (температуру, давление и время). Температуру, как правило, измеряют с помощью термочувствительных элементов, помещенных в контрольные упаковки, вместе с дополнительными термоэлементами, помещенными в самые низкотемпературные места стерилизационной камеры, которые устанавливаются заранее. Условия каждого цикла стерилизации регистрируются, например, в виде температурно-временной диаграммы или другим подходящим способом.

Для оценки эффективности каждого цикла стерилизации возможно использование как химических (термовременных), так и биологических индикаторов.

Стерилизация горячим воздухом (воздушная стерилизация). Для этого метода термической стерилизации стандартными условиями являются нагревание при температуре не менее 160<sup>0</sup>С в течение не менее 2 ч.

Для стерилизации *термостойких порошкообразных веществ* (натрия хлорида, цинка оксида, талька, белой глины и др.) или *минеральных и растительных масел, жиров,*

ланолина, вазелина, воска и др. температуру и время стерилизации устанавливают в зависимости от массы образца (табл. 2 и 3).

Таблица 2

Масса образца, г	Температура, °С	Минимальное время стерилизации, мин.
до 25	180	30
	200	10
от 25 до 100	180	40
	200	20
от 100 до 200	180	60
	200	30

Таблица 3

Условия стерилизации для минеральных и растительных масел, жиров, ланолина, вазелина, воска и др.

Масса образца, г	Температура, °С	Минимальное время стерилизации, мин.
до 100	180	30
	200	15
от 100 до 500	180	40
	200	20

Изделия из стекла, металла, фарфора, установки для стерилизующего фильтрования с фильтрами и приемники фильтра стерилизуют при температуре 180°С в течение 60 мин., или при температуре 160°С – в течение 2,5 ч.

Воздушную стерилизацию при температуре более 220°С обычно применяют для стерилизации и депирогенизации *стеклянной упаковки*.

Воздушную стерилизацию проводят в специальном сухожаровом шкафу с принудительной циркуляцией стерильного воздуха или на другом оборудовании, специально предназначенном для этих целей.

Стерилизационный шкаф загружают таким образом, чтобы обеспечить однородность температуры в пределах всей загрузки. Температуру в стерилизационном шкафу, как правило, измеряют с помощью термочувствительных элементов, помещенных в контрольные упаковки, вместе с дополнительными термоэлементами, помещенными в самые низкотемпературные места стерилизационного шкафа, которые устанавливаются заранее. В ходе каждого цикла стерилизации регистрируют температуру и время. Для оценки эффективности каждого цикла стерилизации возможно использование как химических (термовременных), так и биологических индикаторов.

Стерилизация газом применяется только в случае, если не могут быть использованы другие методы. При этом способе стерилизации должно быть обеспечено проникновение газа и влаги в стерилизуемый продукт, а также последующая дегазация и удаление продуктов его разложения в стерилизуемом продукте до уровня, не вызывающего токсического эффекта при применении лекарственного средства.



Стерилизацию газом проводят в газовых стерилизаторах или микроанаэростатах (портативный аппарат), оборудованных системой подачи газа и постстерилизационной дегазации. В качестве газа обычно используют оксид этилена. В связи с его высокой пожароопасностью, допускается его смешивание с каким-либо инертным газом.

Оксид этилена может проявлять мутагенные свойства и токсичность, особенно при использовании материалов, содержащих ионы хлора. В связи с токсичностью оксида этилена и бромистого метила применение стерилизованных этими газами изделий допускается только после их дегазации, т.е. выдержки в вентилируемом помещении до допустимых остаточных количеств, указанных в нормативной документации.

Условия дегазации зависят от назначения, способа применения, размеров изделий, материала изделия и упаковки и указываются в нормативно-технической документации на изделие.

По возможности в процессе стерилизации регистрируют следующие показатели: концентрацию газа, относительную влажность, температуру и время стерилизации. Измерения проводят в тех зонах, где условия стерилизации достигаются хуже всего, что устанавливают в процессе валидации.

Стерилизуемые изделия упаковывают в пакеты из полиэтиленовой пленки толщиной от 0,06 до 0,20 мм, пергамента и др. *Метод рекомендован для изделий из резины, полимерных материалов, стекла, металла.*

Эффективность процесса газовой стерилизации проверяют при каждой загрузке с помощью биологических индикаторов.

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

При стерилизации 6% раствором водорода пероксида температура стерилизующего раствора должна быть не менее 18<sup>0</sup>С, время стерилизации – 6 ч; при температуре 50<sup>0</sup>С – 3 ч.

При стерилизации 1% раствором дезоксона-1 (по надуксусной кислоте) температура стерилизующего раствора должна быть не менее 18<sup>0</sup>С, время стерилизации 45 мин.

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

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

Стерилизация фильтрованием. Некоторые действующие вещества и лекарственные препараты, которые не могут быть подвергнуты финишной стерилизации ни одним из описанных выше методов, могут быть простерилизованы с использованием мембранных фильтров. Такие продукты требуют соблюдения специальных мер предосторожности. Производственный процесс и производственная среда должны обеспечивать минимальный риск микробного загрязнения и требуют регулярного мониторинга. Оборудование, упаковка, укупорочные средства и, по возможности, ингредиенты следует подвергать соответствующей стерилизации. Рекомендуется проводить фильтрацию непосредственно перед наполнением упаковки. Операции, следующие за фильтрацией, проводят в асептических условиях.

Следует учитывать уровень микробной контаминации до начала фильтрации, пропускную способность фильтра, объем серии продукта, продолжительность

фильтрации, а также избегать загрязнений продукта микроорганизмами с фильтра. Срок использования фильтра не должен превышать времени, установленного при валидации данного фильтра в сочетании с конкретным фильтруемым продуктом. Не следует повторно использовать мембранные фильтры.

Радиационный метод стерилизации осуществляют путем облучения продукта ионизирующим излучением. Данный метод может быть использован для стерилизации лекарственного растительного сырья, лекарственных растительных препаратов, лекарственных средств растительного происхождения и др.

Преимуществом радиационной стерилизации является ее низкая химическая активность и легко контролируемая доза излучения, которая может быть точно измерена. Радиационная стерилизация проходит при минимальной температуре, однако могут быть ограничения при использовании некоторых типов стеклянной и пластиковой упаковки.

В процессе радиационной стерилизации следует постоянно осуществлять мониторинг поглощенного готовым продуктом излучения при помощи установленных дозиметрических методов независимо от величины дозы. Дозиметры калибруют по отношению к стандартному источнику на эталонной радиационной установке при получении от поставщика и затем с периодичностью, не превышающей одного года.

Если предусмотрена биологическая оценка, ее проводят с использованием биологических индикаторов.

Биологические индикаторы – это стандартизованные препараты определенных микроорганизмов, используемые для оценки эффективности процесса стерилизации.

Биологический индикатор обычно представляет собой споры бактерий, нанесенные на инертный носитель, например, полоску фильтровальной бумаги, стеклянную пластинку или пластиковую пробирку. Инокулированный носитель изолируют так, чтобы предотвратить его повреждение или загрязнение и, в то же время, обеспечить контакт стерилизующего агента с микроорганизмами. Суспензии спор могут находиться в герметично запаянных ампулах.

Биологические индикаторы готовят таким образом, чтобы обеспечить их сохранность при определенных условиях; для них должен быть указан срок годности.

Те же штаммы бактерий, что используют при производстве биологических индикаторов, могут быть инокулированы непосредственно в жидкий продукт, подлежащий стерилизации, или в жидкий продукт, аналогичный стерилизуемому. В этом случае должно быть доказано, что жидкий продукт не оказывает ингибирующего действия на споры, особенно на их прорастание.

Для биологического индикатора указывают следующие характеристики: вид бактерий, используемых в качестве эталонных микроорганизмов; номер штамма в исходной коллекции; число жизнеспособных спор, приходящееся на носитель; величину D.

Величина D – это значение параметра стерилизации (продолжительность или поглощенная доза), обеспечивающее снижение числа жизнеспособных микроорганизмов до 10% от их исходного числа. Эта величина имеет смысл для строго определенных экспериментальных условий стерилизации. Биологический индикатор должен содержать только указанные микроорганизмы. Допускается использование биологических индикаторов, содержащих более одного вида бактерий на одном носителе. Должна быть указана информация о питательной среде и условиях инкубации.

Рекомендуется размещать индикаторы в областях, наименее доступных для стерилизующего агента, определенных предварительно эмпирически или на основании предварительных физических измерений. После воздействия стерилизующего агента носитель спор переносят на питательную среду в асептических условиях.

Допускается использование биологических индикаторов промышленного производства в закрытых ампулах с питательной средой, помещенных непосредственно в упаковку, защищающую инокулированный носитель.

Выбор эталонных микроорганизмов для биологических индикаторов осуществляют с учетом следующих требований:

- устойчивость тест-штамма к конкретному методу стерилизации должна быть выше по сравнению с устойчивостью всех патогенных микроорганизмов и других микроорганизмов, контаминирующих продукт;
- тест-штамм должен быть непатогенным;
- тест-штамм должен легко культивироваться.

Если после инкубации наблюдается рост эталонных микроорганизмов, это свидетельствует о неудовлетворительно проведенном процессе стерилизации.

Целью получения лекарственных препаратов *в асептических условиях без последующей стерилизации* конечного продукта является сохранение стерильности препарата с использованием компонентов, каждый из которых был предварительно простерилизован одним из вышеописанных методов. Это достигается путем проведения процесса в помещениях определенного класса чистоты, а также использования условий и оборудования, обеспечивающих стерильность.

В асептических условиях могут осуществляться: процесс наполнения упаковки, укупорка, асептическое смешивание ингредиентов с последующим асептическим наполнением и укупоркой. Для сохранения стерильности ингредиентов и готового продукта в ходе производственного процесса особое внимание следует уделять:

- состоянию производственной среды;
- персоналу;
- критическим поверхностям;
- стерилизации упаковки и укупорочных средств и передаточным процедурам;
- предельно допустимому времени хранения продукта до момента наполнения конечной упаковки.

Валидация процесса включает надлежащую проверку всех перечисленного выше пунктов, а также систематический контроль с применением имитационных тестов с использованием питательной среды, которую инкубируют и исследуют на наличие микробной контаминации (тесты на заполнение питательными средами). Перед выпуском каждой серии продукта, простерилизованного фильтрованием и/или изготовленного в асептических условиях, следует проводить испытания стерильности на соответствующем количестве образцов.

Вода, используемая при изготовлении ЛФ для парентерального применения, должна соответствовать требованиям ФС «Вода для инъекций», при изготовлении глазных капель и примочек используют воду очищенную стерильную.

В качестве водных растворителей, кроме воды для инъекций, можно использовать изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера, раствор глюкозы 5% и др., неводных – жирные растительные масла или другие органические растворители.

Если не указано иначе в фармакопейной статье, растительные масла, предназначенные для приготовления ЛФ для парентерального применения, должны соответствовать следующим требованиям: быть прозрачными при температуре 10<sup>0</sup>С, без запаха или почти без запаха и не иметь запаха прогорклости. Кислотное число должно быть не более 0,56, число омыления должно быть от 185 до 200, йодное число от 79 до 141. Могут использоваться также жидкие синтетические моно- и диглицериды жирных кислот, которые должны быть прозрачны при охлаждении до 10<sup>0</sup>С и иметь йодное число, не превышающее 140.

В составе комплексных растворителей могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, макрогол 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и другие.

Растворители, используемые для получения лекарственных форм для парентерального применения, должны отвечать требованиям фармакопейных статей по показателям «Бактериальные эндотоксины» или «Пирогенность».

В изготовленных парентеральных или глазных ЖЛФ должны отсутствовать **видимые механические включения**.

Под механическими включениями подразумеваются посторонние подвижные нерастворимые вещества, кроме пузырьков газа, случайно присутствующие в растворах. В процессе изготовления растворы подвергаются первичному и вторичному контролю.

Первичный контроль осуществляется после фильтрования и фасовки раствора. При этом просматривается каждая бутылка или флакон с раствором. При обнаружении механических включений раствор повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают, маркируют и стерилизуют. Растворы, изготовленные асептически, просматривают один раз после розлива или стерилизующего фильтрования.

Вторичному контролю подлежат также 100% бутылок и флаконов с растворами, прошедших стадию стерилизации перед их оформлением и упаковкой.

Контроль растворов на отсутствие механических включений осуществляется провизором - технологом с соблюдением условий и техники контроля.

Для просмотра бутылок (флаконов) должно быть специально оборудованное рабочее место, защищенное от попадания прямых солнечных лучей, где устанавливается «Устройство для контроля растворов на отсутствие механических загрязнений» (УК-2).

Допускается применение черно-белого экрана, освещенного таким образом, чтобы исключить попадание света в глаза непосредственно от его источника.

Контроль растворов осуществляется путем просмотра невооруженным глазом на черном и белом фонах, освещенных электрической матовой лампой в 60 ватт или лампой дневного света 20 ватт. Для окрашенных растворов соответственно в 100 и 30 ватт. Расстояние от глаза до просматриваемого объекта должно быть 25-30 см, а угол оптической оси просмотра к направлению света около 90 град. Линия зрения должна быть направлена книзу при вертикальном положении головы. Провизор - технолог должен иметь остроту зрения, равную единице, которая при необходимости корректируется очками. Поверхность просматриваемых бутылок и флаконов должна быть снаружи чистой и сухой.

В зависимости от объема бутылки или флакона просматривают одновременно от одной до пяти штук. Бутылки или флаконы берут в одну или обе руки за горловины, вносят в зону контроля, плавным движением переворачивают в положение «вверх доньшками» и просматривают на черном и белом фонах. Затем плавным движением, без встряхивания переворачивают в первоначальное положение «вниз доньшками» и также просматривают на черном и белом фонах. Время контроля соответственно составляет: одной бутылки (флакона) вместимостью 100 - 500 мл до 20 сек., двух бутылок (флаконов) вместимостью 50-100 мл – 10 сек., от двух до пяти бутылок (флаконов) вместимостью 5-50 мл – 8 - 10 сек.

Указанное время контроля не включает затраты времени на вспомогательные операции. Забракованные по наличию механических включений бутылки (флаконы) выбирают и укладывают отдельно в специальную тару.

Полная прозрачность растворов достигается правильно проведенной фильтрацией. Для малых количеств растворов применяется фильтрация через бумажный складчатый фильтр с подложенным в устье воронки кусочком длинноволокнистой ваты.

При изготовлении малых объемов глазных капель вещества растворяются в части (половине) воды очищенной, полученный раствор фильтруют через предварительно промытый водой фильтр, затем через тот же фильтр профильтровывается оставшееся количество воды очищенной.

**Стерильность** обеспечивается точным соблюдением асептических условий изготовления, установленного метода стерилизации, температурного режима, времени стерилизации и рН среды. Методы и условия стерилизации растворов отдельных препаратов регламентируются таблицей №1 (№2 для глазных ЛФ) в приложении 15 к [27]. Интервал времени от начала изготовления раствора до стерилизации не должен превышать 3-х часов.

Не допускается стерилизация объемов более 1 литра и повторная стерилизация. Режимы стерилизации регистрируются в журнале регистрации режима стерилизации.

Если полученная ЛФ требует защиты от повышенной температуры, то есть не может быть простерилизована, то ее следует изготавливать в асептических условиях на стерильной воде без последующей стерилизации или с использованием стерилизации фильтрованием.

**Стабильность** – неизменность свойств, содержащихся в растворах веществ, достигается строгим соблюдением правил асептики, подбором оптимальной температуры и времени стерилизации, использованием стабилизаторов соответствующих природе субстанций, использование консервантов, позволяющих достигать необходимого эффекта стерилизации при более низких температурах.

Несмотря на многообразие и сложность процессов разложения ЖЛФ, наиболее часто имеет мест гидролиз и окисление.

ЖЛФ, требующие стерилизации, можно разделить на 3 группы:

- 1) Соли, образованные сильными кислотами и слабыми основаниями;
- 2) Соли, образованные сильными основаниями и слабыми кислотами;
- 3) Легкоокисляющиеся вещества.

Стабилизация растворов сильных кислот и слабых оснований (соли алкалоидов, азотистых оснований) производится чаще всего 0,1М HCl, поскольку соли в данных ЛФ подвергаются гидролизу, а прибавление избытка кислоты этот гидролиз будет подавлять.

Например, таким способом стабилизируют растворы атропина сульфата, дибазола,

Стабилизация солей сильных оснований и слабых кислот осуществляется при помощи щелочи или (что реже) натрия гидрокарбоната, поскольку они, увеличивая рН, останавливают диссоциацию.

Таким способом стабилизируют кофеин-бензоат натрия, кислоты никотиновой.

Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ (кислота аскорбиновая, натрия салицилат, стрептоцид растворимый, адреналина гидротартрат, этилморфина гидрохлорид, викасол, новокаиномид, производные фенотиазина и другие лекарственные вещества, содержащие карбонильные, фенольные, этанольные, аминные группы с подвижными атомами водорода) производится при помощи антиоксидантов – веществ, образующих комплексные соединения с солями тяжелых металлов, которые в свою очередь в свободном состоянии являются катализаторами окислительных процессов.

Для стабилизации используют:

1. Прямые антиоксиданты, сильные восстановители, обладающие более высокой способностью к окислению. Действие их основано на быстром окислении серы низкой валентности:

- Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> - натрия сульфит;
  - Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> - натрия метабисульфит;
  - NaHSO<sub>3</sub> - натрия сульфит кислый;
  - тиомочевина;
  - ронгалит (натрия формальдегидсульфоксилат);
  - унитиол (2, 3-димеркаптопропансульфонат натрия).
2. Органические вещества, содержащие альдегидные, этанольные и фенольные группы:
- парааминофенол;
  - кислота аскорбиновая и др.
3. Антикатализаторы.
4. Комплексоны:
- ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота;
  - трилон Б - динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты;
  - тетацин-кальций;
  - кальций-динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты.

Общим свойством комплексонов является способность образовывать прочные внутрикомплексные водорастворимые соединения с большим числом катионов, в том числе и тяжелых металлов.

Все составы таких препаратов, условия изготовления и стерилизации, сроки хранения строго регламентированы, однако следует запомнить:

1. Стабилизацию растворов глюкозы осуществляют путем добавления раствора, состоящего из натрия хлорида, кислоты хлористоводородной и воды очищенной (жидкость Вейбеля) до pH 3,0 – 4,0.

#### Состав жидкости Вейбеля

Для объемов более 1 л (на 1 л раствора)	Для объемов менее 1 л (5 % от объема раствора глюкозы)
Натрия хлорида 0,26 Кислоты хлористоводородной 0,1 М 5 мл	Натрия хлорида 5,2 Кислоты хлористоводородной 8,3 % 4,4 мл Воды для инъекций до 1 л

2. Стабилизация растворов кислоты аскорбиновой. Применяют антиоксидант натрия метабисульфит в количестве 2,0 г на 1 л 5% раствора. С целью снижения болезненности инъекций к раствору добавляют натрия гидрокарбонат в эквивалентных количествах. Наполняют флакон почти под пробку для уменьшения количества кислорода. Раствор готовят на свежепрокипяченной воде для инъекций.

3. Стабилизация растворов новокаина. Проводится 0,1М кислотой хлористоводородной в зависимости от концентрации.

#### Количество 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной на 1 л раствора новокаина для инъекций

Содержание новокаина, %	Объем кислоты хлористоводородной, мл
0,25	3
0,5	4
1	9
2	12

4. Стабилизация растворов натрия гидрокарбоната. Если натрия гидрокарбонат содержит солей кальция более 0,05%, его растворы стабилизируют добавлением трилона Б.

Количество трилона Б на 1 л раствора натрия гидрокарбоната для инъекций

Содержание натрия гидрокарбоната, %	Количество трилона Б, г
3	0,02
4	0,03
5	0,04
7	0,05

5. Стабилизация раствора кислоты никотиновой проводят натрия гидрокарбонатом. Состав 1% раствора объемом 1 литр:

Кислоты никотиновой 10,0

Натрия гидрокарбоната 7,0

Воды для инъекций до 1 литра

Стабильны при действии высоких температур, а значит, не требуют введения стабилизаторов растворы димедрола, папаверина, натрия хлорида, эфедрина, анальгина, калия хлорида, кальция глюконата, кальция хлорида, кислоты глютаминовой, магнезии сульфата, натрия бензоата, натрия бромида, натрия йодида, натрия цитрата, кислоты борной.

Дополнительной особенностью изготовления инфузионных ЛФ и глазных ЛФ является обеспечение **изотоничности**. Изотоническими называют растворы, которые имеют осмотическое давление близкое к давлению плазмы крови.

Почему следует изотонировать инъекционные растворы и глазные капли?

Если в кровь будет введен раствор с осмотическим давлением выше давления плазмы крови (гипертонический раствор), то внутри эритроцитов и окружающей его плазмы начинается движение воды из эритроцитов для уравнивания разности давлений. Эритроциты при этом, лишаясь части воды, сморщиваются (плазмолиз). Если же вводится раствор с малым осмотическим давлением (гипотонический), жидкость пойдет внутрь эритроцитов, они набухнут, при этом клеточная оболочка может лопнуть (гемолиз), рис. 4.

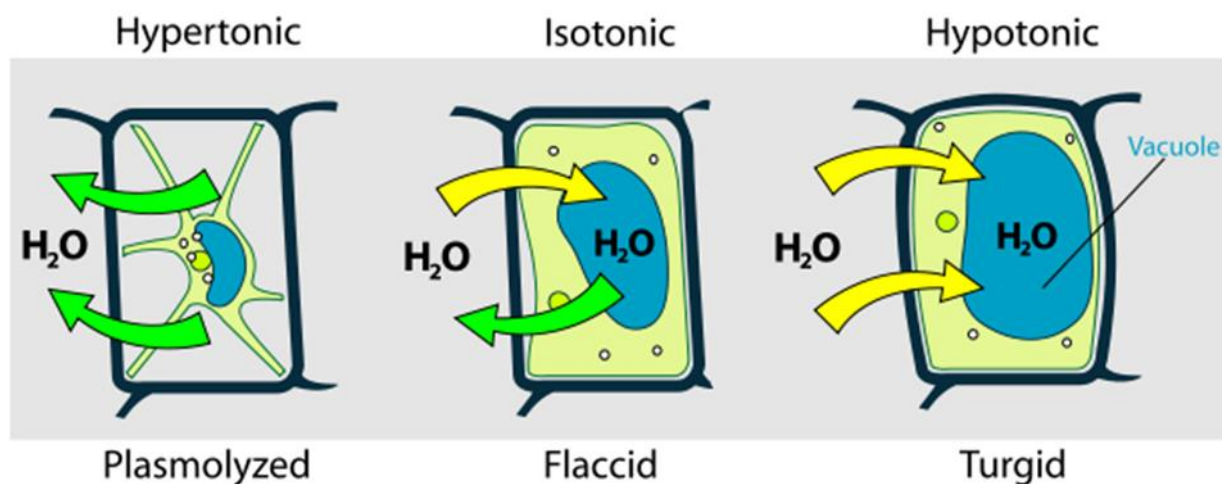


Рис. 4. Изменение в клетке при введении растворов с различным осмотическим давлением

Чтобы избежать этих явлений, необходимо проводить изотонирование инфузионных растворов путем некоторых расчетов.

Зачем нужно изотонировать глазные капли?

Хоть глазные капли и не попадают в кровеносное русло, изотонировать их обязательно, поскольку в противном случае применение их будет вызывать неприятные ощущения, которые в литературе обозначают термином «дискомфорт» – неудобство. Изотонирование и правильно подобранное рН раствора как раз и отвечают за комфортность капель.

Оптимальное значение рН глазных лекарственных форм должно соответствовать рН слезной жидкости – 7,4. Значение рН может отличаться от оптимального, но должно находиться в пределах от 3,5 до 8,5. Глазные капли, рН которых находится в данных пределах, называют изогидричными.

Изотоничными считают глазные капли, имеющие такое же осмотическое давление, что и растворы натрия хлорида в концентрации  $0,9\% \pm 0,2\%$  (то есть от 0,7 до 1,1%).

Как проводить расчет изотонической концентрации?

1 способ: по закону Вант-Гоффа. Установлено, что для приготовления изотонического раствора любого неэлектролита необходимо взять 0,29 грамм-молекулы этого вещества и рассчитать его изотоническую концентрацию.

Пример 1.1:

Рассчитать изотоническую концентрацию глюкозы.

1) По таблице Менделеева считаем молекулярную массу глюкозы. Она получилась равной 180,18.

2) Умножаем это число на 0,29:  $180,18 \times 0,29 = 52,25$ . Это число показывает, сколько глюкозы надо взять для приготовления 1 л раствора. Соответственно, если требуется приготовить не 1 л, а 100 мл, составим пропорцию:

1000 мл – 52,25

100 мл – X.

X=5,22 глюкозы надо взять для приготовления 100 мл физиологического (изотонического) раствора.

Если же вещество, которое мы будем растворять, электролит, то формула расчета его количества принимает вид:

$$m = 0,29 \times \text{молекулярная масса} \times \text{объем раствора} : 1000 \times K.$$

K – значения степени электролитической диссоциации.

У однозарядных веществ: K = 1,86 (NaCl, KCl, NaNO<sub>3</sub>)

У бинарных веществ: K = 1,5 (ZnSO<sub>4</sub>, MgSO<sub>4</sub>, CuSO<sub>4</sub>)

У тринарных веществ: K = 2,5 (CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>)

Пример 1.2:

Сколько натрия хлорида следует взять для приготовления 100 мл изотонического раствора?

$m = 0,29 \times 58,45$  (по табл. Менделеева)  $\times 100 \text{ мл} : 1000 \times 1,86 = 0,91$  г натрия хлорида следует взять для приготовления изотонического раствора натрия хлорида 100 мл.



2 способ: криоскопический метод. Основан на депрессии точки замерзания. Под депрессией понимают понижение температуры замерзания растворов по сравнению с температурой замерзания чистого растворителя.

3 способ: метод расчета по изотоническим концентрациям натрия хлорида. Это основной способ изотонирования в производственных аптеках. Суть его в том, что ведется расчет массы натрия хлорида, которую следует добавить, чтобы гипотоничный раствор стал изотоничным.

Пример 2:

Сколько натрия хлорида следует добавить для изотонирования 100 мл 2% раствора папаверина гидрохлорида?

1) Находим массу папаверина:

$$2 - 100$$

$$X - 100 \text{ мл.}$$

$$X = 2,0 \text{ грамма}$$

2) По «Таблице изотонических эквивалентов по натрию хлориду», приведенной в ГФ смотрим, какое давление создает 1,0 того или иного вещества.

В таблице записано, что 1,0 папаверина создает давление как 0,10 г натрия хлорида. Какое тогда давление будет создавать 2 грамма данного вещества? Составляем пропорцию:

$$1,0 - 0,10$$

$$2,0 - X.$$

$$X = 0,20.$$

3) Концентрация натрия хлорида в физиологическом растворе 0,9%. Соответственно, в 100 мл (по задаче) натрия хлорида должно содержаться:

$$0,9 - 100$$

$$X - 100 \text{ мл.}$$

$$X = 0,9 \text{ г натрия хлорида в } 100 \text{ мл физиологического раствора.}$$

4) Сколько натрия хлорида следует добавить, если давление должно быть 0,9, а папаверин создает давление 0,2?

$m$  натрия хлорида =  $0,9 - 0,2 = 0,7$  г натрия хлорида следует добавить для изотонирования раствора в данном случае.

Упаковка парентеральных ЛФ осуществляется в соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». ЛФ для парентерального применения выпускают во флаконах, ампулах, шприцах, картриджах или полимерной упаковке. Упаковки должны быть изготовлены из достаточно прозрачных материалов, позволяющих проводить визуальный контроль содержимого, за исключением упаковки для имплантатов и других случаев, описанных в фармакопейных статьях.

Марка стекла и укупорочных средств должны быть указаны в фармакопейной статье. Материалы, которые используются при производстве упаковок и укупорочных средств, не должны обладать токсическим действием.

Упаковка и укупорочные средства должны обеспечивать герметичность лекарственных форм для парентерального применения, быть химически и физически индифферентными по отношению к лекарственному средству, сохранять его

терапевтическую активность, качество и чистоту в процессе приготовления, хранения, транспортирования, реализации и использования.

Пластиковые материалы или эластомеры, используемые при производстве укупорочных средств, должны быть достаточно плотными и эластичными, чтобы при прохождении иглы сохранялась целостность пробки и обеспечивалась герметичность упаковки после удаления иглы.

ЛФ для парентерального применения могут выпускаться в однодозовых упаковках (ампулы, картриджи или заполненные шприцы) или в многодозовых, содержащих несколько доз действующего вещества.

Объем ЛФ для парентерального применения в однодозовой упаковке должен быть достаточным для однократного введения, но не должен превышать 1 л. Лекарственные формы для парентерального применения, предназначенные для орошения, гемофильтрации, диализа или парентерального питания, освобождаются от указанного ограничения по объему.

ЛФ для парентерального применения, предназначенные для внутривенных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций или инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, должны выпускаться только в однодозовых упаковках.

Имплантаты и таблетки для имплантации упаковывают в индивидуальные стерильные упаковки.

На упаковке ЛФ для парентерального применения указывают название действующих веществ и их количества, перечень названий всех вспомогательных веществ, для инфузионных растворов – дополнительно количества вспомогательных веществ. При использовании антимицробных консервантов для всех лекарственных форм для парентерального применения указывают концентрацию каждого антимицробного консерванта.

Для инфузионных растворов указывают осмолярность, при указании в фармакопейной статье – дополнительно ионный состав в ммоль/л.

Если к порошку, порошку лиофилизированному или лиофилизату, предназначенному для приготовления инъекционных или инфузионных ЛФ прилагается упаковка с растворителем, на этикетке упаковки должен быть указан состав растворителя.

На упаковке концентратов для приготовления инъекционных или инфузионных ЛФ дополнительно должно быть указано, что раствор разводят перед использованием в соответствии с инструкцией по применению.

Хранят парентеральные ЛФ в стерильной упаковке, обеспечивающей стабильность для парентерального применения в течение указанного срока годности, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15<sup>0</sup>С, если нет других указаний в фармакопейной статье.

Глазные ЛФ хранят в стерильной упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 8 до 15<sup>0</sup>С, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.

## *Тема 10. Фармацевтические несовместимости и затруднительные прописи в технологии жидких лекарственных форм*

### **Словарь терминов**

Фармацевтическая несовместимость в жидких лекарственных формах [1, теоретический материал]

Фармакологическая несовместимость в жидких лекарственных формах [1, теоретический материал]

Физическая несовместимость в жидких лекарственных формах [1, теоретический материал]

Химическая несовместимость в жидких лекарственных формах [1, теоретический материал]

### **Контрольные вопросы к теме**

1. Физическая несовместимость в жидких лекарственных формах. Причины, факторы и возможные способы преодоления. Примеры [1, теоретический материал].
2. Химическая несовместимость в жидких лекарственных формах. Причины, факторы и возможные способы преодоления. Примеры [1, теоретический материал].

### **Теоретический материал**

В самой прописи (рецепте) заложены элементы целесообразности и рациональности. Составляя рецепт, врач стремится создать такую ЛФ, которая была бы разумна не только по подбору субстанций, но и содержала бы совместимые компоненты. При этом совместимость должна быть полная: физическая, химическая и фармакологическая. Однако в аптеку иногда поступают рецепты, не отвечающие указанным требованиям. Это бывает в тех случаях, когда врач решает задачу подбора нужных лекарственных веществ односторонне, не учитывая возможности их сочетания. В результате этого несоответствия появляются нерациональные или несовместимые сочетания лекарственных веществ в рецептурных прописях.

Если причиной несовместимости служат явления физического порядка (например, отсыревание порошков, расслоение эмульсии и т. п.), то такие нерациональные прописи называют физическими несовместимостями. В случаях, когда в основе нерациональности прописей лежат химические явления, т. е. прописанные вещества реагируют между собой, в результате чего появляются новые вещества с новыми свойствами, прописи называют химическими несовместимостями. Химические и физические несовместимости входят в группу фармацевтических.

Когда в основе нерациональности лежит физиологический антагонизм прописанных веществ, прописи называют фармакологическими несовместимостями.

### **Физическая несовместимость лекарственных веществ в ЖЛФ.**

Под физическими несовместимостями подразумеваются случаи несовместимости, обусловленной физическими свойствами компонентов лекарственной композиции или влиянием физических факторов.

Причинами физической несовместимости могут быть:

- 1) влияние света (пример 1);
- 2) влияние высоких или низких температур (пример 2);
- 3) растворимость ингредиентов (пример 3);
- 4) отсыревание или образование эвтектических смесей (см. модуль 1);
- 5) коагуляция коллоидных растворов (пример 4);
- 6) расслоение эмульсий (пример 5);

## 7) адсорбция лекарственных веществ.

### Пример 1.

Rp.: Aminazini 0,25  
Natrii chloridi 1,44  
Aq. purif. 240 ml  
MDS. По 1 столовой ложке 2 раза в день

Аминазин и ЛФ, его содержащие, легко окисляются на свету и темнеют, в связи с чем их следует хранить в склянках из темного стекла в защищенном от света месте. Растворы препарата готовят при красном свете. Прописанный раствор на свету и под влиянием кислорода воздуха краснеет, подвергаясь в этих условиях и определенным химическим превращениям. Стабилизировать его можно с помощью антиоксидантов, например, натрия метабисульфита, однако врачом он не прописан и поэтому ЛФ изготовлению и отпуску не подлежит.

### Пример 2.

Rp.: Novocaini 0,1  
Acidi ascorbinici 0,1  
Aq. pro injectionibus 10 ml  
Sterilisetur!  
DS. Внутримышечно.

ЛФ, изготовленная по данной прописи, имеет низкое значение рН (около 2,5), создаваемое аскорбиновой кислотой. При стерилизации интенсивно протекает процесс гидролиза новокаина с образованием диметиламиноэтанола и парааминобензойной кислоты, в результате чего раствор желтеет. На холоде такая реакция протекает медленно. Это затруднение может быть преодолено отдельной стерилизацией растворов новокаина и аскорбиновой кислоты и их последующим сливанием в асептических условиях

Нерастворимость ингредиентов – наиболее часто встречающийся вид физической несовместимости, поскольку свойство лекарственных веществ выпадать в осадок ярко проявляется в растворах при добавлении других компонентов или их растворов в результате уменьшения растворимости, пример 3.

### Пример 3.

Rp.: Cupri sulfatis 0,05  
Zinci sulfaris 0,4  
Spiritus camphorati 3,0  
Spiritus aethylici 70% 50 ml  
MDS. По 1 столовой ложке на ночь.

Сульфаты (в данном случае меди и цинка) нерастворимы в спирте и водно-спиртовых смесях. Препарат невозможно получить без осадка, поэтому оно не подлежит отпуску.

Такие лекарственные вещества, как ихтиол, колларгол, протаргол, слизи, камеди, крахмал, образуют коллоидные растворы, которые легко коагулируют при высаливании, добавлении водоотнимающих растворителей (спирт, ацетон), смешивании коллоидных растворов, частицы которых несут противоположные заряды, пример 4.

Пример 4.

Rp.: Aluminis 0,06  
Collargoli 0,1  
Novocaini 0,2  
Aq. purif. 10 ml  
MDS. По 1 капле в ухо 2 раза в день.

Под влиянием квасцов и новокаина раствор колларгола коагулирует в результате снятия электрического заряда с его частиц. Такие капли вследствие этого отпустить нельзя.

Пример 5.

Rp.: Emolsi seminum Amygdalarum dulcis 200 ml  
Extr. Belladonnae 0,15  
Magnesii sulfatis 8,0  
Promedoli 0,1  
MDS. По 1 столовой ложке на ночь.

В данной смеси присутствует электролит (магния сульфат), под влиянием которого эмульсия теряет устойчивость и расслаивается.

Адсорбция веществ может иметь место при использовании в лекарственных смесях таких адсорбентов, как активированный уголь, каолин, алюминия гидроксид, растительные порошки и др., особенно в тех случаях, когда указанные адсорбенты находятся в тонкодисперсном состоянии. Адсорбция лекарственных веществ значительно снижает терапевтическую активность применяемого препарата.

#### **Химическая несовместимость лекарственных веществ в ЖЛФ.**

Как показывает само название, этот вид фармацевтических несовместимостей обусловлен химическим взаимодействием компонентов лекарственной смеси. Могут происходить следующие явления:

- 1) нейтрализация;
- 2) обменные реакции;
- 3) гидролиз;
- 4) окислительно-восстановительные процессы.

Химическая несовместимость может иметь место во всех ЛФ, но наибольшее распространение она получила в жидкостях. Это связано с тем, что в жидкой среде создаются наиболее благоприятные условия для возникновения реакций обменного разложения и взаимодействия ингредиентов смеси.

Химические превращения ингредиентов в ЛФ обычно сопровождаются легкодоступными наблюдениями: 1) выпадением осадка (пример 6), 2) изменением окраски (пример 7), 3) газообразованием (пример 8), 4) изменением консистенции (пример 9). Иногда встречаются случаи химической несовместимости, протекающей без видимых внешних проявлений.

Пример 6.

Rp.: Sol. Sulfacyli natrii 30% 15 ml

Dicaini 0,15  
MDS. По 1 капле в оба глаза 2 раза в день.

Раствор сульфацил-натрия имеет щелочную реакцию, поэтому в нем осаждается основание дикаина. Глазные капли отпускаются не подлежат.

Пример 7.

Rp.: Sol. Calcii chloridi 10,0 200 ml  
Codeini 0,2  
Natrii bromidi 4,0  
Adonisidi 8 ml  
MDS. По 1 столовой ложке 2 раза в день

Микстура желтеет при непродолжительном хранении, поскольку в щелочной среде, создаваемой кодеином, происходит разложение адонизида, сопровождающееся изменением окраски. Препарату изготовлению и отпуску не подлежит.

Пример 8.

Rp.: Calcii chloridi 10,0  
Natrii bromidi 4,0  
Natrii thiosulfatis 6,0  
Ac. ascorbinici 1,0  
Dimedroli 0,5  
Aq. purif. 200ml  
MDS. По 1 столовой ложке 2 раза в день

При взаимодействии между натрия тиосульфатом и аскорбиновой кислотой выделяется газ (сернистый ангидрид) и раствор мутнеет в результате выделения серы.

Пример 9.

Rp.: Zinci oxydi 10,0  
Ac. salicylici 4,0  
Glycerini 4,0  
Aq. purif. 40 ml  
MDS. Наружно. Накладывать на кожу 1 раз в день.

При изготовлении ЛФ в результате взаимодействия между салициловой кислотой и цинка окисью образуется быстро твердеющая масса цинка салицилата. Препарату не может быть изготовлен.

Фармакологическая несовместимость лекарственных веществ. Комбинированное назначение лекарственных веществ предполагает не только сохранение в сложной ЛФ их фармакологического действия, но и определенное усиление их активности. В одних случаях синергизм проявляется в виде простого суммирования эффектов действия, в других - в более сложной форме потенцирования, когда эффект действия смеси больше суммы эффектов действия отдельных ее ингредиентов. При комбинировании лекарственных веществ не исключена возможность ослабления или даже полной потери лечебного эффекта лекарственной формы. Эти негативные явления должны, естественно, наблюдаться в случае сочетания веществ, действующих на организм в противоположном направлении. Однако для объективной оценки той или иной лекарственной комбинации в фармакологическом отношении формальных знаний провизора (фармацевта) о действии

лекарственного препарата на организм еще недостаточно и при выявлении подобных несовместимостей требуется обратиться к лечащему врачу.

#### Литература для студентов:

а) основная учебная литература:

1. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов [Электронный ресурс] / Гаврилов А.С. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414255.html> (глава 6, ).

б) дополнительная литература:

2. ОФС.1.4.1.0003.15 «Глазные лекарственные формы» (ГФ XIII том 2, стр. 28-37) <http://femb.ru/feml>

3. ОФС 1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы» (ГФ XIII том 2, стр. 10-14) <http://femb.ru/feml>

4. ОФС.1.4.1.0006.15 «Лекарственные формы для ингаляций» (ГФ XIII том 2, стр. 46-56) <http://femb.ru/feml>

5. ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения» (ГФ XIII том 2, стр. 57-66) <http://femb.ru/feml>

6. ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары» (ГФ XIII том 2, стр. 118-123) <http://femb.ru/feml>

7. ОФС.1.4.1.0019.15 «Настойки» (ГФ XIII том 2, стр. 124-126) <http://femb.ru/feml>

8. ОФС.1.4.1.0011.15 «Растворы» (ГФ XIII том 2, стр. 83-88) <http://femb.ru/feml>

9. ОФС.1.4.1.0014.15 «Суспензии» (ГФ XIII том 2, стр. 96-99) <http://femb.ru/feml>

10. ОФС 1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств» (ГФ XIII том 1, стр. 207-217) <http://femb.ru/feml>

11. ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты» (ГФ XIII том 2, стр. 134-138) <http://femb.ru/feml>

12. ОФС.1.4.1.0017.15 «Эмульсии» (ГФ XIII том 2, стр. 115-117) <http://femb.ru/feml>

13. Постановление Правительства РФ от 30.06.1998 № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации».

14. Постановление Правительства РФ от 29.12.2007 № 964 «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих...»

15. Постановление Правительства РФ от 31.12.2009 № 1148 «О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров».

16. Приказ Минздрава России от 01.08.2012 № 54н «Об утверждении формы бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также правил оформления».

17. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.02.2007 № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».

18. Приказ Минздрава России от 22.04.2014 № 183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету».

22. Приказ Минздрава России от 17.06.2013 № 378н «Об утверждении правил регистрации операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения, включенных в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету, в специальных журналах учета операций, связанных с обращением лекарственных средств

для медицинского применения, и правил ведения и хранения специальных журналов учета операций, связанных с обращением лекарственных средств для медицинского применения»

23. Приказ Минздрава России от 11.07.2017 № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

24. Приказ Минздрава России от 24.07.2015 № 484н «Об утверждении специальных требований к условиям хранения наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в установленном порядке в качестве лекарственных средств, предназначенных для медицинского применения в аптечных, медицинских, научно-исследовательских, образовательных организациях и организациях оптовой торговли лекарственными средствами».

25. Приказ Минздравсоцразвития России от 17.05.2012 N 562н «Об утверждении Порядка отпуска физическим лицам лекарственных препаратов для медицинского применения, содержащих кроме малых количеств наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров другие фармакологические активные вещества».

26. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 706н «Об утверждении Правил хранения ЛС».

27. Приказ Минздрава России от 21.04.2016 № 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

28. Приказ Минздрава России от 14.01.2019 № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».

29. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Лойд В. Аллен, А. С. Гаврилов - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970427811.html>.

30. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс] : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко; Под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970435274.html> .

31. Федеральный закон от 08.01.1998 № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах».

32. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении ЛС».