

**Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова»**

Фармацевтическая технология

Краткий курс лекций

для студентов 2 курса

Специальность 36.05.01 Ветеринария

Специализация Ветеринарная фармация

Саратов 2017

Фармацевтическая технология.

Фармацевтическая технология – наука, изучающая теоретические основы технологических процессов получения и переработки лекарственных средств в лечебные, профилактические и диагностические препараты в виде лекарственных форм и терапевтических систем.

Цель изучения: Формирование системы знаний, умений, навыков по разработке и изготовлению лекарственных средств и препаратов в различных лекарственных формах, а также организация фармацевтических производств.

Задачи фармацевтической технологии: 1. Обучение студентов деятельности провизора-технолога на основе изучения теоретических законов, процессов получения и преобразования лекарственных средств и вспомогательных веществ в лекарственные формы.

2. Формирование практических знаний навыков и умений изготовления лекарственных препаратов, а также оценки качества.

3. Выработка способности выбрать наиболее эффективные и рациональные лекарственные препараты и терапевтические системы на основе современной биофармацевтической концепции принятой в мировой практике, а также выработка навыков, разработка технологий и научно-технической документации.

Фармацевтическая технология раскрывает общую взаимосвязь этапов разработки производства, нормирование и применение лекарственных препаратов.

Закономерности общего и частного характера при получении препаратов. Также изучение особенностей приготовления других препаратов.

Основные термины.

Фармакологическое средство – вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющиеся объектом клинических испытаний.

Лекарственное средство – фармакологическое средство разрешенное для применения с целью лечения, предупреждения или диагностики заболевания.

Новое лекарственное средство – лекарственное средство применяющееся около 3 лет после регистрации.

Лекарственное вещество – лекарственное средство, представляющее собой индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество.

Лекарственное растительное сырье – растительное сырье разрешенное для медицинского применения.

Вспомогательное вещество – дополнительное вещество, необходимое для приготовления лекарственного препарата в готовой лекарственной форме.

Лекарственная форма – придаваемое лекарственному веществу или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние при котором достигается необходимый лекарственный эффект.

Лекарственный препарат – лекарственное средство в вид определенной лекарственной формы.

Сильнодействующее лекарственное средство – лекарственное средство, входящее в список Б государственной фармакопеи.

Ядовитые лекарственные средства – лекарственные средства, входящие в список А ядовитых лекарственных средств.

Наркотическое лекарственное средство – лекарственное средство, утвержденное как наркотическое.

Государственный реестр лекарственных средств – документ в который вносятся сведения о разрешенных к применению и производству в стране тех или иных лекарственных средств.

Фармакопейная статья – нормативно-технический документ, устанавливающий технические требования к качеству лекарственного средства или лекарственного сырья и носящее характер государственного стандарта.

Временная фармакопейная статья – фармакопейная статья утвержденная на ограниченный срок.

Биофармацевтическое исследование – испытание различных фармацевтических факторов, характеризующих лекарственную форму препарата в отношении биологической доступности.

Стабильность – свойство лекарственного средства сохранять свои физико-химические микробиологические свойства в течении определенного времени с момента выпуска.

Срок годности – утвержденное законодательным органом на основании проведенных исследований время хранения лекарственных средств. В течении которого препарат не меняет своих свойств или меняет их в установленных пределах при соблюдении условий хранения.

Государственное нормирование производства лекарственных препаратов.

В нашей стране готовить лекарственные препараты могут только лица имеющие фармацевтическое образование. Фармацевт может готовить только под контролем провизора-технолога. Все лекарственные препараты готовят в соответствии с нормативно техническими документами (рецепт).

Одним из важных направлений нормирования является нормирование качества как исходных компонентов, так и готового продукта. Эти требования изложены в государственной фармакопее.

Большое значение приводится нормированию санитарно-гигиенических условий в которых готовятся препараты.

Классификация лекарственных форм.

I. По агрегатному состоянию.

- 1) Твердые лекарственные формы.
- 2) Жидкие лекарственные формы.
- 3) Мягкие лекарственные формы.
- 4) Газообразные лекарственные формы.

II. В зависимости от путей введения

- 1) Энтеральные лекарственные формы.
- 2) Парентеральные лекарственные формы.
- 3) Для инъекций.

III. Дисперсионная классификация.

Порошки.

Общая характеристика: Порошки – твердая лекарственная форма для внутреннего, наружного или инъекционного* применения, состоящая из одного или нескольких лекарственных веществ и обладающая свойством сыпучести.

По дисперсионной классификации порошки относятся к свободным системам с твердой дисперсной фазой и газообразной (воздушной) дисперсионной средой.

Классификация.

I. по способу применения

1. Для внутреннего применения
2. Для наружного применения
 - Присыпки (пудры).
 - Для приготовления растворов.
 - Нюхательные.
 - Зубные.
 - Порошки для вдывания.

II. по составу.

1. Простые (из 1 лекарственного вещества).
2. Сложные (из 2 и более ингредиентов).

III. По характеру дозирования.

1. Дозированные (разделенные на дозы)
2. Недозированные (отпускаемые общей массой в одной упаковке).

Порошки – древняя лекарственная форма известная с IV и V в. до н.э. (Рим, Греция).

Достоинства порошков как лекарственной формы:

1. Простота изготовления.
2. Удобство приема.

3. Точность дозирования.
4. Портативность.

Недостатки порошков:

1. Плохая сохранность.
2. Неудобство приема с неприятным вкусом, запахом, красящих.

Порошки - официальная лекарственная форма (лекарственная форма включена в действующую фармакопею).

Основные фармакологические требования по ГФХІ:

1. Сыпучесть.
2. Однородность.
3. Допустимые отклонения в массе отдельных доз.
4. Цвет, вкус, запах, упаковка, оформление, соответствующие входящим ингредиентам.

Способы выписывания порошков.

Рецепт на дозированные порошки может быть выписан распределительным и разделительным способами.

1. Распределительный. Масса лекарственного вещества выписана на одну дозу и указано, сколько доз изготовить. Для таких прописей характерна фраза: *Da tales doses numero*.

Recipe: *Acidi Nicotini* 0,05
Sacchari 0,2

Misce fiat pulvis.

Da tales doses numero 10.

Signa по одному порошку 3 раза в день.

Чаще порошки выписывают этим способом потому, что прописанное количество совпадает с лечебными разовыми дозами, которыми пользуются врачи в своей работе.

2. Разделительный. Масса лекарственных веществ выписана на все дозы и дается указание на сколько доз следует разделить порошковую смесь: *divide in partes equales*.

Recipe: *Acidi Nicotini* 0,5
Sacchari 2,0

Misce fiat pulvis.

Divide in partes equales N. 10.

Signa по одному порошку 3 раза в день.

Перед изготовлением порошков проверяют:

1. совместимость ингредиентов прописи. Для этого используют таблицу «Несовместимо сочетание лекарственных веществ в порошках». Несовместимое сочетание проявляется в образовании отсыревающих или эвтектических смесей. При этом нарушается основное свойство порошков – сыпучесть и однородность. Несовместимость можно преодолеть.

2. Норма отпуска. Если в прописи есть ингредиенты для которых приказом №328 установлена норма отпуска на 1 рецепт. Для этого сравнивают общую массу вещества по рецепту с установленной нормой. Если норма превышена, уменьшают число порошков, так чтобы масса вещества на все порошки не превышала норму.

3. Дозы лекарственных веществ. Дозы проверяют только в порошках для внутреннего применения и с учетом возраста больного. Для этого лечебную разовую дозу и лечебную суточную дозу сравнивают с высшей разовой дозой и высшей суточной дозой. В зависимости от способа выписывания рецепта:

Распределительный: масса вещества по прописи равна лечебной разовой дозе.

При разделительном способе лечебную разовую дозу определяют делением общей массы вещества на число доз. Лечебную суточную дозу рассчитывают умножая лечебную разовую дозу на число приемов в сутки.

Если превышена лечебная разовая доза без специальной отметки (количество прописью и поставлен восклицательный знак) фармацевтический работник связывается с врачом и если это не удастся, то берет $\frac{1}{2}$ высшей разовой дозы и умножает на количество доз по рецепту. Если

завышена лечебная суточная доза то берут $\frac{1}{2}$ высшей суточной дозы и умножают на число суток приема порошков.

Стадии приготовления порошков:

1. Измельчение и смешивание.
2. Оформление ППК (паспорт письменного контроля).
3. Дозирование.
4. Упаковка.
5. Оформление.
6. Контроль качества.

Лекция №2.

Измельчение и смешивание при изготовлении сложных порошков проходят одновременно.

Порошкование или диспергирование.

При измельчении порошков в ступке имеют место два способа: истирание и раздавливание. В результате измельчения увеличивается удельная поверхность порошков и как следствие возрастает поверхностная энергия. Это важно потому, что объясняет влияние измельчения на повышение биодоступности и пониженную стабильность биопрепаратов.

Положительные стороны измельчения. Повышается терапевтическая эффективность. По второму закону термодинамики любая система стремится к уменьшению свободной поверхностной энергии. Поэтому измельченные лекарственные вещества легче растворяются, быстрее всасываются, в максимальной степени проявляют адсорбирующее, обволакивающее, антисептическое действие. Измельченная порошковая смесь дольше не расслаивается при хранении.

Отрицательные последствия измельчения: 1. Снижается стабильность порошков при хранении. Уменьшение свободной поверхностной энергии происходит за счет адсорбции влаги, взаимодействия с CO_2 и O_2 . Эти явления предупреждают выбор упаковки и условий хранения. 2. При чрезмерном измельчении возможна агрегация частиц – укрупнение. Придерживаются оптимального времени.

Размер частиц измельченных порошков не более 0,16 мм, если нет указаний в частных статьях.

Присыпки и порошки для вдухания не более 0,1 мм.

Нюхательные порошки не менее 0,2 мм. Во избежание попадания порошка в глотку (трахею).

Смешивание.

Цель смешивания – получить однородный порошок, в каждой единице объема которого состав и взаимное распределение ингредиентов одинаковы. Измельчение и смешивание проводят в фарфоровых ступках. Существует 7 номеров ступок.

№	К	t, мин.	М _{ОПТ.} ,г.
1	1	1,0	0,5
2	2	1,5	1,5
3	2	1,5	1,5
4	3	2,0	3,0
5	5	2,5	6,0
6	10	3,5	18,0
7	17	5,0	42,0

Качество измельчения и смешивания зависит от правильного выбора: 1) Номера ступки. 2) Ингредиенты для затиранья пор ступки. 3) Продолжительности измельчения. 4) Последовательности добавления ингредиентов. 5) Загрузка должна быть как можно ближе к оптимальной загрузке ступки. Выбирают ступку того номера, для которого разница оптимальной загрузки и общей массы порошка минимальна.

Выбор ингредиента для затиранья пор ступки.

Если в прописи есть углеводы (сахар, глюкоза, лактоза) поры ступки затирают ими, т.к. это относительно фармакологически индифферентные вещества.

В поры ступки затирают вещества, которые меньше затираются в поры, чтобы определить это используют таблицу – «потери лекарственных веществ при измельчении в ступке №1». В таблице указаны абсолютные потери большинства лекарственных веществ в миллиграммах.

А. Если ингредиенты порошка выписаны в равном количестве, сравнивают по таблице их абсолютные потери, выбирают тот ингредиент, у которого эти потери меньше.

Б. Если ингредиенты выписаны в разных количествах сравнивают величины их относительных потерь. Для этого делают расчеты:

1. По таблице определяют абсолютную потерю веществ в ступке №1 (П), мг.
2. Определяют абсолютную потерю в нашей ступке. (П·к),мг.
3. Находят относительные потери в нашей ступке:

$$M - 100\% \quad , \text{ где } M - \text{общая масса вещества, } x - \text{относительные потери в \%} \\ P \cdot k - x$$

При отсутствии сравнительных данных о потерях веществ, поры ступки затирают веществом, выписанным в большем количестве по возможности общего списка.

Поры ступки не затирают: 1). Красящими веществами.
2). Тритурациями.
3). Веществами, стоящими на ПКУ.

Время измельчения и смешивания указано в таблице.

Последовательность смешивания.

После затиранья пор ступки ингредиенты добавляют в порядке возрастания их количества.

При измельчении и смешивании в течении времени, установленного для выбора ступки, получается однородный порошок. Если не превышено соотношение 1:20. Соотношение ингредиента минимальной массы и суммы масс остальных ингредиентов, добавленных в ступку в один прием.

Если массы ингредиентов прописи резко не отличаются, порошковую смесь готовят за один прием. Если превышает 1:20, то такие порошки готовят в 2-3 приема.

Порошок собирают целлулоидной пластинкой горкой в центре ступки и рассматривают поверхность: не должно обнаруживаться отдельных частиц, блесков.

Выписывание ППК.

Дозирование.

Дозирование для дозированных порошков проводят одним из двух способов: по массе или по объему. Чаще дозируют по массе. Проводят с помощью ВСМ. По объему – менее точное, поэтому используется для большого числа доз (с помощью дозаторов).

Упаковка.

Порошки заворачивают в капсулы. Выбор капсул зависит от физико-химических свойств ингредиентов. Вощеные или парафинированные – для гигроскопичных, гидроскопичных, выветривающихся, для веществ, содержащих кристаллизационную воду, взаимодействующих с CO_2 и O_2 воздуха, разлагающихся во влажной среде. В пергаментных капсулах, летучие, пахучие, растворимые в воске или парафине. Остальные стойкие при хранении – в бумажных.

Недозированные порошки в пакет или коробку в общей капсуле или насыпают во флакон.

Оформление.

Основная этикетка – внутренне или наружное. Порошки. Обязательные предупредительные надписи – Беречь от детей. Хранить в сухом месте. При необходимости – Хранить в прохладном, защищенном от света месте.

Порошки с веществами ПКУ опечатывают. Больному выдают сигнатуру, рецепт оставляют в аптеке.

Контроль качества.

Органолептический: однородность, сыпучесть, цвет и запах. Среднее отклонение в массе от прописанного в рецепте и сравнивают с нормой по приказу. Срок хранения порошков – 10 суток.

Recipe: Dimedroli 0,02
Papaverini hydrochloridi 0,06
Phenacetini 0,2
Analgin 0,5
Misce ut fiat pulvis/
Da tales doses numero 12.
Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Прописан сложный дозированный порошок распределительным способом. Ингредиенты прописи совместимы.

Дозы не завышены.

Рабочая пропись:

Димедрола 0,24
Папаверина гидрохлорида 0,72
Фенацетина 6,2
Анальгина 6,0
Общая масса 9,36

Развеска по 0,78 числом 12.

Выбор ступки. $M_{\text{ОПТ}} = 6 \text{ г}$, $t = 2,5 \text{ мин}$, $K = 5$.

Поры ступки затираем анальгином.

Соотношением ингредиентов по прописи 1:38. Порошок готовят в 2 приема. В ступку №5 помещают анальгин, измельчают, затирают поры. По правилу следует добавить 0,24 Димедрола, но его соотношение с анальгином 1:25, поэтому анальгин высыпают на капсулу, а в ступку добавляют димедрол, папаверин и фенацетин (1:13) измельчают и смешивают до однородности.

Дозируют в вощенные или парафинированные капсулы. Анальгин разлагается, димедрол гигроскопичен. Этикетка внутренне, порошки, беречь от детей, хранить сухом месте.

Особые случаи приготовления порошков.

Порошки с трудно измельчаемыми веществами.

С целью ускорения и облегчения эти вещества диспергируют в присутствии летучей жидкости.

Роль жидкости. Жидкость проникает в микротрещины и оказывает расклинивающее действие. Этанол или эфир частично растворяют а при испарении растворителя происходит перекристаллизация, и образуется мелкий порошок.

Трудно измельчаемые вещества подразделяют на 2 группы. Истинно трудно измельчаемые: Ментол, камфора, йод, фенилсалицилат. На 1 г. этих веществ берут 10 капель 95% этанола или 15 капель эфира.

Затруднительно измельчаемые: борная кислота, Na-тетраборат, стрептоцид, на 1 г. берут в два раза меньше жидкости.

Кислота салициловая не относится к затруднительно измельчаемым веществам, но измельчается со спиртом или эфиром из такого же расчета. Причина в том, что при измельчении образуется пыль, раздражающая слизистые носа, горла, глаз.

Ингредиенты для затиранья пор ступки определяют по общими правилам. После затиранья пор его высыпают на капсулу и проводят порошкование трудно измельчаемого вещества. Если несколько трудно измельчаемых веществ, то их измельчают вместе, далее добавляют оставшиеся вещества по общему правилу.

Лекция №3.

Если по потерям нельзя определить вещество для затирания пор ступки, но есть трудно измельчаемое вещество, поры ступки затирают им.

Порошки с окрашенными и красящими веществами.

Эти лекарственные вещества имеют окраску за счет наличия в структуре хромофорных групп, но окрашенные вещества не пачкают, красящие – пачкают. Причина в том, что красящие вещества обладают выраженной сорбцией.

Красящие - лекарственные вещества, оставляющие окрашенный след на таре, укупорочных средствах, оборудовании, не смываемой обычной санитарно-гигиенической обработкой.

Красящие вещества: метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, индигокармин для инъекций, перманганат калия, акрихин, фурациллин, йод, рибофлавин (В₂), этакридина лактат (риванол).

1. хранят в шкафу для пахучих и красящих.
2. Желательно отдельное рабочее место.
3. Отдельные ступки и весы.
4. Аккуратность в работе.
5. Ими не затирают поры ступки.
6. Вводят в состав порошков способом трехслойности. Красящие вещества помещают между двумя слоями неокрашенных, после этого измельчают и смешивают.

Окрашенные вещества: Рутин, фолиевая кислота, дерматол, ксероформ (пахучее!), сухие экстракты, сера и т.д.

С этими веществами порошки готовят по общим правилам.

Порошки с пылящими веществами.

Пылящие вещества – легкие порошки имеющие малую объемную массу – масса единицы объема свободно насыпанного порошка.

Когда определяют плотность - пористость не равна нулю.

Пылящие: магнезия оксид и магнезия карбонат основной.

1. Для определения номера ступки массу пылящего вещества условно увеличивают в 2 раза.
2. С целью уменьшения потерь за счет распыления эти вещества добавляют в последнюю очередь, порциями при аккуратном перемешивании.
3. Если потери пылящего вещества меньше других ингредиентов, часть пылящего вещества, примерно равной абсолютной потере в выбранной ступке затирают поры. Оставшуюся массу добавляют в конце.
- 4.

Порошки с использованием тритураций.

При взвешивании на ручных весах менее 0,05 получается большая ошибка, поэтому лекарственные вещества, масса которых на все порошки меньше 0,05 вводят в состав порошка в виде тритураций.

Тритурации – смесь лекарственного вещества с молочным сахаром (лактозой) или другим вспомогательным веществом, разрешенным к медицинскому применению.

Преимущества лактозы как наполнителя.

1. не гигроскопично по сравнению с другими углеводами.
2. Плотность – 1,52, что близко по значению к плотности алкалоидов и азотистых оснований. Поэтому тритурации медленно расслаиваются.
3. Химически и фармакологически индифферентна.

Тритурации готовят в соотношении 1:100 или 1:10.

1:100 в том случае, когда высшая доза лекарственного вещества выражена в мг или долях мг.

Тритурация 1:10, если ВРД и ВСД в сантиграммах.

1:100 означает, что 1 ч. лекарственного вещества + 99 частей разбавителя.

1:10 означает, что 1 ч. лекарственного вещества + 9 частей разбавителя.

Тритурацию готовит провизор-технолог по правилам приготовления сложных порошков.

Задача: приготовить тритурацию атропина 1:100 5г.

1г. – в 100 г.

10

Если в рецепте вместе с настойкой или жидким экстрактом прописаны трудно измельчаемые или затруднительно измельчаемые вещества, то жидкость используют для измельчения этих веществ. Если получится, что спирта нужно больше, то добавляют еще спирт. Следует иметь в виду, что жидкости в каплях прописываются по нормальному каплемеру, поэтому делают пересчет на эмпирический каплемер, с которым работают в аптеке.

Recipe: Streptocidi 2,0
 Talci 6,0
 Amyli 10,0
 Tincturae Mentae gtts XXX
 Misce ut fiat pulvis.
 Da. Signa. Припудривать пальцы ног.

Проверим не нарушается ли сыпучесть порошка.

30 капель – 18 г. порошка.

X капель – 1 г. порошка.

Откуда $X < 2$ капель, следовательно вывод: сыпучесть порошка не нарушается.

Стрептоцид затруднительно измельчаемое вещество:

1,0 г. стрептоцида – 5 капель, значит

2,0 г стрептоцида – 10 капель настойки мяты.

Выписано 30 капель настойки мяты по нормальному каплемеру, в аптеке пользуются эмпирическим (на этикетке указывают 1 ст.к. = 1,2 нест.). делают пересчет.

Используют ступку №6 $t=3,5$ мин. Потери указаны только для стрептоцида.

Технология приготовления. В ступку №6 помещают стрептоцид и 10 капель настойки, растирают 3,5 минуты. Далее добавляют тальк, крахмал и 26 капель настойки. Перемешивают до однородности. Взвешивают, массу указывают в ППК. Фасуют в пергаментные капсулы (т.к. присутствует пахучее вещество – Мята).

Этикетки: Наружное. Беречь от детей. Хранить в сухом прохладном месте.

Порошки с экстрактами красавки.

Промышленность выпускает: Экстракт красавки густой 1:1 (1,5% алкалоидов ВРД = 0,05; ВСД = 0,15).

Экстракт красавки сухой 1:2, разбавленный декстрином до 0,75% алкалоидов. (ВРД = 0,1; ВСД = 0,3).

Для удобства в аптеках готовят раствор густого экстракта. Для этого смешивают в равных частях густой экстракт и комплексный растворитель состава 60 частей воды очищенной (основной растворитель) 30 частей глицерина (пептизатор) и 10 частей 90% этанола (соразтворитель, консервант).

Раствор экстракта дозируют каплями, для этого капельницу калибруют. В сухой бюкс известной массы откапывают 20 капель раствора экстракта, взвешивают, по разнице масс определяют массу 20 капель. Затем по пропорции определяют какое число капель соответствует 0,1 раствора.

На этикетке пишут: Extractum Belladonnae solutum 1:2.

0,1 р-ра густого экстракта = 4 капель.

Все три вида экстрактов взаимозаменяемы.

Если в рецепте не указано, какой экстракт, то считают, что это густой 1:1. Можно готовить и с сухим 1:2 и с раствором густого экстракта 1:2, но взять их следует в двойном количестве. При этом масса одного порошка увеличивается.

Лекция №4.

Раствор густого экстракта.

Раствор добавляют в последнюю очередь к смеси порошков. Следует учесть, что сыпучесть порошка не нарушится, если на 1,0 нерастворимых в воде ингредиентов приходится не более 3-х капель жидкости. Если более 3-х капель на 1 г, то этот способ считается не рациональным.

Расчеты:

$M_{\text{общ.}} \text{ раствора густого экстракта красавки } 1:2 = (0,01 \cdot 2) \cdot 10 = 0,2$. Раствор густого экстракта отмеривают каплями в соответствии с надписью на этикетке капельницы.

Extractum Belladonnae solutum 1:2

0,1 раствора густого экстракта – 4 капли.

Используются указания этикетки, рассчитывают число капель раствора густого экстракта красавки.

0,1 раствора густого экстракта - 4 капли.

0,2 раствора густого экстракта - x капель.

Откуда $x = 8$ капель.

Проверяют не нарушится ли сыпучесть порошка. На 4,0 порошков приходится 8 капель раствора, т.е. 2 капли на 1,0 порошков. Такое количество жидкости адсорбируется порами и не нарушит сыпучести.

Рабочая пропись:

Раствора густого экстракта красавки 1:2 - капель (0,2)

Натрия гидрокарбоната 2,0

Висмута субнитрата 2,0

Развеска по 0,42 числом 10.

Технология:

Поры ступки затирают гидрокарбонатом натрия, добавляют висмута субнитрата, измельчают и смешивают (соотношение 1:1). В разные места на порошковую смесь равномерно дозируют 8 капель раствора густого экстракта, перемешивают до получения сыпучей однородной массы.

Сухой экстракт красавки 1:2.

Это самый удобный вариант изготовления. Порошок готовят по общим правилам.

Расчеты:

$M_{\text{общ.}} (0,01 \cdot 2) \cdot 10 = 0,2$

Рабочая пропись:

Экстракта красавки густого 1:2 0,2

Натрия гидрокарбоната 2,0

Висмута субнитрата 2,0

Общая масса 4,2

Развеска по 0,42 числом 10.

Технология:

Поры затираем гидрокарбонатом натрия добавляют сухой экстракт красавки, висмута нитрат основной (соотношение 1:20), измельчают и смешивают.

Используют воцеленные капсулы, т.к. экстракт красавки гигроскопичен.

Этикетка: «Внутреннее», «Порошки», дополнительные : «Беречь от детей», «Хранить в сухом месте», «Хранить в прохладном, защищенном от света месте».

Жидкие лекарственные формы.

По дисперсологической классификации - это свободные всесторонние системы, в которых лекарственные вещества распространены в жидкой дисперсионной среде.

Как физико-химические системы:

- Истинные растворы низкомолекулярных веществ.
- Истинные растворы высокомолекулярных веществ.
- Коллоидные растворы.
- Суспензии.
- Эмульсии.
- Комбинированные системы.

По применению:

- Внутрь (микстура, капли).
- Наружу (примочки, полоскание, клизмы и др.)

По составу:

- Простые (одно лекарственное вещество).
- Сложные (два или несколько лекарственных веществ).

По природе дисперсионной среды:

- Водные.
- Неводные (масляные, глицериновые, спиртовые и т.д.)

Процент жидких лекарственных форм самый высокий 50-60%.

Достоинства по сравнению с твердыми лекарственными формами:

- Высокая биодоступность лекарственных веществ.
- Снижение раздражающего действия некоторых лекарственных веществ (брома, йода, калия, аммония, хлоралгидрата).
- Удобство приема.

Недостатки:

- Нестабильность при хранении.
А) Микробная порча.
Б) Гидролиз, окисление и другие химические превращения в жидкой среде.
- Портативность.
-

Растворители (дисперсионные среды).

Требования:

1. Хорошая растворяющая способность.
2. Химическая индифферентность.
3. Нетоксичность.
4. Отсутствие неприятного запаха, вкуса.
5. Не должны являться средой для развития микробов.
6. Быть дешевым.

Вода очищенная. Aqua purificata.

ФС 42-26-19-97. Основной.

Получение: из водопроводной воды.

Методы:

- перегонка
- ионный обмен
- обратный осмос
- комбинация методов.

Получают и хранят в асептических условиях. существует ответственное лицо.

Требование:

- прозрачность, отсутствие запаха, цвета, вкуса, pH=5-7.
- Не должна содержать ионов хлора, кальция, сульфатов, нитратов, нитритов, восстанавливающих веществ, диоксида углерода, ионов тяжелых металлов.
- Нормируется содержание аммиака.
- Микробиологическая чистота должна соответствовать на питьевую воду (1 мл не более 100 микробов при полном отсутствии энтеробактерий, золотистого стафилококка, синегнойной палочки).

Контроль качества:

1. качественный анализ на отсутствие хлоридов, сульфатов, кальция в аптеке ежедневно каждый сборник.
2. Полный химический анализ – КАЛ 1 раз в квартал.
3. Микробиологический анализ СЭС 2 раза в квартал.

Хранение:

В закрытых емкостях, изготовленных из материалов не изменяющих свойств воды, защищающих от инородных частиц и микробиологического загрязнения.

Срок годности не более 3-х суток.

Неводные растворители.

I. Летучие.

Этанол – для медицинских целей используют, полученный из картофеля и зерна. Не используют синтетический, не применяют 100%.

Официальная концентрация: 95, 90, 70, 40%.

Если не указана концентрация, то берут 90% этанол.

Эфир – медицинский: диэтиловый эфир.

Хлороформ – это 3-хлорметан. Эти вещества используют редко в основном в сочетании с другими растворителями.

II. Нелетучие.

Глицерин – трехатомный спирт. Не применяют 100% (динамитный, дистиллированный). Гигроскопичен и обладает раздражающим действием.

Используют: 10-16% воды с $\rho = 1,223 - 1,235 \text{ г/см}^3$.

Жирные масла.

- растительные – смесь триглицеридов ВЖК, получают холодным прессованием семян и плодов.

Используют: миндальное, персиковое, абрикосовое, оливковое, подсолнечное.

Недостаток: прогоркание.

- масло вазелиновое (минеральное, жидкий парафин) – смесь предельных углеводородов. Переработка нефти.

Недостаток: не всасывается через кожу и замедляет всасывание лекарственных веществ.

- димексид – диметилсульфоксид – растворяет много лекарственных веществ, хорошо смешивается с водой, этанолом, хлороформом, эфиром. Является активатором всасывания лекарственных веществ. Проникает через кожу, проводя с собой лекарственные вещества. Сам оказывает противовоспалительное, обезболивающее, антимикробное действие.

Комбинированные растворители.

Смеси: Этанол + глицерин, глицерин + димексид + вода и т.п.

Условия: должны смешиваться.

Цель: сочетание в одной лекарственной форме лекарственных веществ с различной растворимостью.

Растворимость.

Растворимость – это способность вещества растворяться в различных растворителях.

Обозначение растворимости:

1. в ГФ XI приняты условные термины, подразумевающие определенное количество растворителя (мл) для растворения 1г. лекарственного вещества.

Условный термин	Объем растворителя (мл) для растворения 1 г вещества
Очень легко растворим	До 1мл
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

2. часто растворимость указывают в виде соотношения. Борная кислота растворяется в воде при 20° 1:25. Это означает. Что для растворения 1 г кислоты потребуется 25 мл воды.
Медленно растворим – для растворения 1 г потребуется больше 10 минут.

Истинные растворы низкомолекулярных веществ.

- гомогенные системы однофазные.
- Лекарственные вещества в растворе находятся в виде ионов или молекул.

Водные растворы порошкообразных лекарственных веществ.

Их готовят массо-объемным способом (приказ №308). Это означает, что лекарственные вещества берут по массе, а растворителя столько, чтобы получить требуемый объем раствора. Содержание лекарственных веществ в растворе характеризуется концентрацией:

1. в массо-объемных процентах, показываемых, сколько лекарственного вещества в граммах содержится в 100 мл раствора.
2. В массо-объемных соотношениях 1:5, 1:10. Это соотношение показывает, что 1 г лекарственных веществ содержится в 5, 10 мл раствора.

Стадии приготовления:

1. проверка доз лекарственных веществ (в растворах для внутреннего применения).
2. Норма отпуска (при необходимости).
3. Расчеты и составление рабочей прописи.
4. Изготовление.
5. Фильтрация.
6. Укупорка и проверка числоты.
7. Оформление ППК.
8. Оформление к отпуску.
9. Контроль качества.

1. Раствор дозируют ложками.

$$V_{\text{ст.л.}} = 15 \text{ ml.}$$

$$V_{\text{дес.л.}} = 10 \text{ ml.}$$

$$V_{\text{чайн.л.}} = 5 \text{ ml.}$$

1). Определяют общее число приемов $N = V_{\text{мин.}} / V_{\text{ложки.}}$

2). $\text{ЛРД} = M_{\text{л.в.}} / N(\text{число})$

3). $\text{ЛСД} = \text{ЛРД} * n$ (в сутки).

Если $\text{ЛРД} > \text{ВРД}$, то $\text{ЛРД} = \frac{1}{2} \text{ВРД}$

Если $\text{ЛСД} > \text{ВСД}$, то $\text{ЛСД} = \frac{1}{2} \text{ВСД}$

$M_{\text{в-ва}} = \frac{1}{2} \text{ВСД} * S$, где S – число суток приема.

Пример:

Rp.: Analgini 5,0
Aquae purificatae 180 ml
M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

$\text{ВРД} = 1,0$ $\text{ВСД} = 3,0$

Общий объем 180 мл

$$V_{\text{ст.л.}} = 15 \text{ мл}$$

$$N = 180 / 15 = 12 \text{ приемов.}$$

$$\text{ЛРД} = 5,0 / 12 = 0,4$$

$$\text{ЛСД} = 0,4 * 3 = 1,2$$

Дозы не завышены.

2. А) общий объем раствора.

1). Может быть указан в рецепте.

Rp.: Solutionis Analgini 5% - 150 ml.

Rp.: Solutionis Analgini 7,5 - 150 ml.

2). При раздельном выписывании ингредиентов объем равен сумме жидкостей по прописи.

Rp.: Analgini 5,0

Aq. pur. 180 ml.

Общий объем равен 180 мл.

Если в рецепте указан растворитель до определенного объема (ad), то в этом случае все другие жидкости по прописи входят в этот объем.

Rp.: Natrii tetraborati 4,0

Glycerini 10,0

Aq. pur. Ad 50,0 ml

Общий объем равен 50 мл.

Б) масса лекарственного вещества.

1). Может быть указана в рецепте.

2). Массу рассчитывают по процентной концентрации.

$$M = \frac{C \cdot V_{\text{общ}}}{100\%}$$

В) объем воды.

При растворении лекарственных веществ происходит увеличение объема, т.е. объем раствора всегда больше объема воды, поэтому для лекарственных веществ определены коэффициенты увеличения объема (КУО) они показывают на сколько мл увеличивается объем при растворении 1 г лекарственного вещества ($t=20^0$). Значение КУО указаны в таблице необходимо, чтобы после растворения лекарственных веществ увеличение не превышало допустимых отклонений по приказу №305.

Общий объем, мл.	Отклонение %.
До 10	±10
Свыше 10 до 20	±8
Свыше 20 до 50	±4
Свыше 50 до 150	±3
Свыше 150 до 200	±2
Свыше 200	±1

Поэтому определяют максимальную концентрацию лекарственных веществ при которых увеличение объема укладывается в норму.

$C_{\text{Max}} = N/\text{КУО}$, где N – норма допустимого отклонения.

Если концентрация по рецепту меньше или равна C_{Max} , увеличение не учитывают. Берут тот объем воды, который прописан, или объем воды равен объему раствора.

Если концентрация в рецепте больше или равна максимальной концентрации, то увеличение объема учитывают. Для этого воды берут меньше, чем прописано.

Вариант 1.

Рассчитывают объем воды с учетом КУО лекарственного вещества.

Прирост объема: $\Delta V = M_{\text{л.в.}} \cdot \text{КУО}$

$$V_{\text{воды}} = V_{\text{рец}} - \Delta V.$$

Вариант 2.

Если есть мерный цилиндр можно не рассчитывать точный объем воды. Лекарственные вещества растворяют в части воды, а затем доводят до требуемого объема.

При изготовлении раствора из нескольких лекарственных веществ. В также при отсутствии в таблице КУО, увеличение объема учитывают, если концентрация 3% и более.

Rp.: Analgini 5,0

Aq. pur. 180,0 ml

$$V_{\text{общ}} = 180 \text{ мл}$$

$$M_{\text{л.в.}} = 5,0$$

$$\text{КУО} = 0,68 \text{ мл/г.}$$

$$N = \pm 2\%$$

$$C_{\text{Max}} = 2/0,68 = 2,94\%$$

$$C_{\text{Рец.}} = 2,8\% \quad (5 \cdot 100/180)$$

$$C_{\text{Рец.}} > C_{\text{Max.}}$$

Анальгина 5,0
Воды 180 мл.
Общий объем 180 мл.

Rp.: Solutionis Analgini 5% - 150 ml.

$$V_{\text{общ.}} = 150 \text{ мл}$$

$$M = (5 \cdot 150)/100 = 7,5$$

$$K_{\text{УО}} = 0,68$$

$$N = \pm 3\%$$

$$C_{\text{Max}} = 3/0,68 = 4,4\%$$

$$C_{\text{Рец}} = 5\%$$

$C_{\text{Рец}} > C_{\text{Max}}$ следовательно учитываем увеличение объема.

Вариант 1.: $\Delta V = 7,5 \cdot 0,68 = 5 \text{ мл}$

$$V_{\text{Водя}} = 150 - 5 = 145 \text{ мл}$$

Рабочая пропись:

Анальгина 7,5
Воды 145 мл
Общий объем 150 мл

Вариант 2:

Анальгина 7,5
Воды до 150
Общий объем 150 мл.

4. 1. Растворение это диффузионный кинетический процесс
2. Растворение это самопроизвольный процесс.
3. Растворение сопровождается:
 - а) разрушение кристаллической решетки лекарственных веществ
 - б) гидратация, сольватация
 - в) молекулярная конвективная диффузия.

Во время первых двух процессов происходит одновременное выделение и поглощение теплоты.

Правила растворения.

1. в первую очередь в подставку наливают воду или часть воды.
2. В воде растворяют лекарственные вещества в определенной последовательности.
 - наркотические вещества, ядовитые, сильнодействующие, списка А.
 - Списка Б
 - Общего списка
5. изготовленный раствор фильтруют для очистки примесей через тампон ваты или 2-3 слоя марли, стеклянные фильтры №1,2.

Чистоту определяют визуально.

6. флакон: соответствующего объема.

Бесцветный или оранжевого стекла.

Пробки: корковая с подложенным пергаментом.

Резиновая

Пластмассовые

Сверху обвязывают бумажным колпачком или навинчивающейся крышкой.

7. ППК аналогичен ППК порошков.

8. Оформление: Внутреннее. Микстура.

Беречь от детей. Хранить в прохладном месте. Хранить в защищенном от света месте.

Контроль: Прозрачность

Цвет

Вкус (детское)

Запах
Отклонение в объеме.

Лекция №5

Растворы крупнокристаллических и медленно растворимых веществ.

Чтобы ускорить растворение используют:

1. Нагревание.
2. Измельчение лекарственных веществ.
3. Перемешивание.
4. Комбинацию приемов.

При этом возрастает скорость молекул и конвективной диффузии.1

1. Нагревание. Используют 2 варианта:

А. Растворяют при нагревании.

Б. Растворяют в нагретой воде.

NB! После охлаждения раствора проверяют объем в мерном цилиндре и при необходимости восполняют потерю за счет испарения. Используют при приготовлении растворов борной кислоты, буры, квасцов, фурациллина, этакридина лактата, глюконата кальция, перманганата калия.

2. измельчение порошка.

А. С добавлением части растворителя.

Б. Без растворителя.

Порошок измельчают в ступке. Используется для крупнокристаллических веществ, сульфатов меди, магния, натрия, квасцов и перманганата калия в концентрации более 1%.

3. Перемешивание или взбалтывание.

Используют практически всегда.

Раствор фурациллина 0,02% (1:5000).

Фурациллин очень мало растворим в воде 1:4200. Является красящим веществом. Используют как антисептик для промываний, орошений, полосканий. Раствор готовят на изотоническом 0,9% растворе NaCl с целью уменьшить раздражающее действие фурациллина и болезненные ощущения.

Состав раствора: 0,2 г NaCl, воды очищенной до 1 л. фурациллин растворяют при нагревании и перемешивании. Флакон оранжевого стекла. Хранить в защищенном от света месте.

Раствор кальция глюконата 5 и 10%.

Медленно растворим в воде комнатной температуры 1:50 (2%).

При кипячении растворимость возрастает до 1:5 при этом образуется устойчивый пересыщенный раствор. Для очистки добавляют активированный уголь 3-5% от массы кальция глюконата.

Rp.: Calcii gluconatis 10% - 200 ml

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

КУО кальция глюконата = 0,5 N=±2%.

C_{Max} = 2/0,5 = 4%.

Концентрация по рецепту 10%. C_{реп} > C_{Max}, следовательно увеличение объема учитывают. Объем воды равен: 200 мл – 20·0,5 = 190 мл.

Рабочая пропись:

Кальция глюконата	20,0
Уголь активированный	0,6
Воды очищенной	190 мл.
Общий объем	200 мл.

Технология:

В термостойкую колбу помещают 190 мл воды, 20 г кальция глюконата, 0,6 угля активированного. Доводят до кипения и кипятят 10-15 минут. Раствор фильтруют горячим через бумажный фильтр. После охлаждения объем доводят до 200 мл.

Растворы натрия гидрокарбоната.

Растворимость 1:205. При нагревании и перемешивании происходит разложение:



Поэтому растворяют при комнатной температуре. Избегают интенсивного перемешивания.

Особенности растворов очень мало растворимых или практически нерастворимых веществ.

Для изготовления таких растворов используют получение растворимых производных с помощью комплексобразования или солеобразования.

Растворы Йода.

Йод очень мало растворим в воде 1:5000, но легко в концентрированном растворе йодидов, например натрия или калия с образованием комплексного соединения состава KJ_3 или NaJ_3 .

Йод – пахучее, летучее и красящее.

Чаще всего используют раствор Люголя (стандартный раствор йода).

Существует две стандартные прописи:

1. Для внутреннего применения – 5%: йода – 1г, калия йодида – 2г, воды до 20 мл. Этот раствор использую при атеросклерозе.
2. Для наружного применения – 1%: йода – 1г, калия йодида – 2г, воды до 100 мл. используют для смазывания слизистых, десен.

Технология.

Растворяют калия йодид примерно в равном объеме воды (1:0,75). В концентрированный раствор калия йодида добавляют йод. Объем раствора доводят водой в мерном цилиндре до требуемого.

При отсутствии мерного цилиндра рассчитывают объем воды. КУО для йода и калия йодида 0,23 и 0,25 соответственно. Раствор в данном случае готовят в подставке, фильтруют через стеклянные фильтры №1 и №2. При их отсутствии через промытый водой ватный тампон или 3 слоя марли. Флакон оранжевого стекла, корковые пробки можно использовать только с наложенным пергаментом, т.к. йод их разрушает. Хранить в прохладном, защищенном от света месте.

Если в нестандартной прописи раствора йода не указан калия йодид, то беру в 2 раза больше, чем прописано йода.

Растворы Осарсола.

Это препарат мышьяка, используется для лечения сифилиса и др. Очень мало растворим в воде, но растворим в растворе натрия гидрокарбоната с образованием соли в результате реакции нейтрализации. Относится к списку А не находится на ПКУ.

Особенности. Если врач не указал в прописи щелочной компонент, то берут натрия гидрокарбонат по стехиометрическому расчету: на 1г осарсола 0,61 натрия гидрокарбоната. Сначала растворяют натрия гидрокарбонат, затем добавляют осарсол, образуется соль, выделяется двуокись углерода.

Особенности растворов окислителей. (перманганат калия и нитрат серебра)

В присутствии органических веществ эти вещества разлагаются (восстанавливаются до серебра и оксида марганца). Органические вещества могут содержаться в недоброкачественной воде, плохо вымытой посуде, фильтрующем материале. Следует также иметь ввиду, что свет интенсифицирует окислительно-восстановительные процессы. Поэтому:

1. Используют свежеполученную профильтрованную воду.
2. Особой внимание чистоте посуды.
3. Имеются особенности фильтрации:

А. Оптимальным способом фильтрации является использование стеклянных фильтров №1 и №2. При фильтрации через вату, бумагу, марлю концентрация нитрата серебра и перманганата калия снижается за счет окислительно-восстановительного разложения в присутствии органических веществ, содержащихся в этих материалах, а также за счет адсорбции, перечисленных недостатков нет у стеклянных фильтров.

Б. Если нет стеклянных фильтров, но концентрация раствора перманганата калия меньше 0,05%, а серебра нитрата меньше 1%, то можно фильтровать через ватный тампон, промытый горячей, свежеполученной водой.

Если концентрация серебра нитрата более или равна 1%, а концентрация перманганата калия больше или равна 0,5%, то очистку раствора проводят только при необходимости.

4. Отпускают во флаконах из оранжевого стекла. Хранят в прохладном, защищенном от света месте.

При приготовлении растворов перманганата калия следует помнить, что:

1. красящее вещество.

2. Медленно растворимо в холодной воде 1:18 и 1:3,5 в кипящей воде. Поэтому если выписан раствор с концентрацией меньше 1%, то готовят при нагревании, если концентрация больше или равна 1% порошок растирают в ступке, добавляя частями воду ($t = 40-50^{\circ}$). Раствор фильтруют, остаток растирают, добавляют новую порцию и так до полного растворения.

При изготовлении растворов серебра нитрата следует помнить, что это вещество списка А, находится на ПКУ.

Растворы жидких фармакопейных препаратов.

Это растворы кислот, щелочей, некоторых солей, формальдегида и перекиси водорода в стандартной концентрации (стандартные растворы). Если в рецепте выписаны растворы нестандартной концентрации, то необходимо развести стандартный раствор. Расчет количества стандартного раствора для получения требуемой концентрации зависит от того, под каким названием выписан раствор – условным или химическим.

Химическое название	Фактическая концентрация	Условное название	Условная концентрация
I группа.			
Раствор основного ацетата алюминия	До 9,2%	Жидкость Бурова	100%
Раствор ацетата калия	33-35%	Жидкость калия	100%
Раствор ацетата калия	36,5 – 37,5%*	ацетата	100%
Раствор формальдегида	37,5%*	Формалин	100%
Раствор перекиси водорода конц.	27,5 – 31%**	Пергидроль	
II группа			
Раствор перекиси водорода	2,7 – 3,3%	-	-
Раствор аммиака	9,5 – 10,5%	-	-
Уксусная кислота	не менее 98%	-	-
Уксусная кислота разведенная	29,5 – 30,5%	-	-
III группа			
Кислота соляная.	24,8 – 25,2%	-	100%
Кислота соляная разведенная	8,2 – 8,4%	-	100%

*разрешают использование меньше 36,5%

**разрешается использование больше чем 31%

разницу учитывают с помощью коэффициента пересчета (КП).

Правило №1. Если в рецепте указано химическое название, то в расчетах используют фактические концентрации.

Правило №2. Если в рецепте указано условное название, то в расчетах используют условную концентрацию 100%.

Исключения – расчеты по приготовлению раствора соляной кислоты. Несмотря на то, что их выписывают под химическим названием, концентрацию фармакопейных растворов соляной кислоты условно принимают за 100%.

Объем вычисляют по формуле разведения.

$C_1 V_1 = C_2 V_2$, где

C_1 и V_1 – концентрация и объем фармакопейного раствора.

C_2 и V_2 – концентрация и объем требуемого раствора.

Откуда $V_1 = \frac{C_2 \cdot V_2}{C_1}$, и $V_{\text{воды}} = V_2 - V_1$.

Если в рецепте не указана концентрация, опускают растворы соляной кислоты разведенный 8,3%, перекиси водорода 3%, уксусной кислоты 30%, аммиака 10%, формальдегида 37%.

Пример: Возьми раствора формальдегида 3% - 200 мл.

Раствор выписан под химическим названием, поэтому используют фактическую концентрацию.

1. Из стандартного 37% раствора. Объем раствора формальдегида = $(3 \cdot 200)/37\% = 16$ мл
Объем воды: $200 - 16 = 184$ мл.
2. Из нестандартного, например, 34% раствора. Все вычисления аналогичны.

Rp.: Sol. Formalini 3% - 200 ml.

Раствор выписан под условным названием, поэтому используют условную концентрацию 100%.

$$(3 \cdot 200)/100\% = 6 \text{ мл}$$

$$\text{Объем воды} = 200 - 6 = 194 \text{ мл.}$$

Из нестандартного (34%).

$$V_{\text{форм.}} = (3 \cdot 200)/100\% = 6 \text{ мл. далее рассчитывают коэффициент пересчета:}$$

$$\text{КП} = 37/34 = 1,08.$$

$$\text{Объем формальдегида } 34\% = 6 \cdot 1,08 = 6,5 \text{ мл.}$$

$$\text{Объем воды} = 200 - 6,5 = 193,5 \text{ мл.}$$

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxydi 7% - 20 ml.

Раствор перекиси водорода концентрированный дозируют по массе.

$$1. \text{ Из стандартного 30\% пергидроля. Масса пергидроля } m = (7 \cdot 20)/30 = 4,7 \text{ г.}$$

$$\text{Объем воды} = (20 - 4,7)/1,105 = 15,75 \text{ мл.}$$

Или воды до 20 мл.

$$2. \text{ Из нестандартного раствора 40\% пергидроля. Масса пергидроля } 40\% = (7 \cdot 20)/40\% = 3,5 \text{ г.}$$

$$\text{Объем воды} = (20 - 3,5)/1,141 = 17 \text{ мл (где 1,141 – плотность 40\% пергидроля).}$$

Rp.: Sol. Perhydroli 5% - 200 ml.

$$1. \text{ Из стандартного 30\% раствора пергидроля}$$

$$M = (5 \cdot 200)/100 = 10 \text{ г.}$$

$$\text{Объем воды} = (200 - 10)/1,105 = 191 \text{ мл, или воды до 200 мл.}$$

$$2. \text{ Из нестандартного раствора например 40\%.}$$

$$M_{30\%} = 10 \text{ г (см. выше)}$$

$$\text{КП} = 30/40 = 0,75$$

$$\text{Масса пергидроля} = 10 \cdot 0,75 = 7,5 \text{ г.}$$

$$\text{Объем воды равен } (200 - 7,5)/1,141 = 193,4 \text{ мл. или воды до 200 мл.}$$

Растворы соляной кислоты.

Кислоту соляную разведенную 8,3% и соляную кислоту 25% в ассистентской не хранят, во избежание ошибок и загрязнения воздуха парами соляной кислоты. Эти растворы находятся в материальной комнате. В ассистентской имеется только концентрат соляной кислоты 1:10 его готовят разведением в 10 раз 8,3% соляной кислоты (9 частей воды + 1 часть 8,3% соляной кислоты). Получают раствор, содержащий 0,83% соляной кислоты. Его отмеривают с помощью бюреточной установки. Использование концентратов позволяет повысить точность изготовления растворов соляной кислоты. Поэтому если выписан раствор для внутреннего применения, вначале рассчитывают объем 8,3% соляной кислоты. Условно принимая ее концентрацию за 100%. Затем делают пересчет на концентрат соляной кислоты 1:10. Его берут в 10 раз больше, чем рассчитано 8,3% соляной кислоты.

Rp.: Sol. Acidi hydrochloridi 5% - 50 ml

D.S. по 30 капель перед едой.

Соляная кислота – список Б. ВРД = 2 мл – 40 капель, ВСД = 6 мл – 120 капель.

При проверке доз в 1 мл водного раствора 20 капель.

$$V_{8,3\%} = (5 \cdot 50)/100 = 2,5 \text{ мл.}$$

$$V_{0,83\%} = 2,5 \cdot 10 = 25 \text{ мл.}$$

$$\text{Объем воды} = 50 - 25 = 25 \text{ мл.}$$

Концентрированные растворы соляной кислоты используют только для наружного применения, когда указано соляной кислоты чистой или соляной кислоты концентрированной. А также для изготовления раствора №2 по Демьяновичу.

Раствор №1 натрия тиосульфата 60% - 100 мл.

Раствор №2 соляной кислоты 6% - 100 мл.

Используют для лечения чесотки. Втирают последним в кожу. В кислой среде тиосульфат натрия разлагается с выделением серы и диоксид серы, оказывающими противопаразитарное действие.

Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 6% - 100 ml

S. Раствор №2 по Демьяновичу.

Вариант I: из 25% HCl.

$$V_{\text{к-ты}} = 6 \cdot 100 / 100 = 6 \text{ мл.}$$

$$V_{\text{воды}} = 100 - 6 = 94 \text{ мл.}$$

Вариант II: из 8,3% HCl.

При отсутствии 25% соляной кислоты можно использовать 8,3% соляную кислоту, но в 3 раза больше.

$$V_{\text{к-ты}} = 6 \cdot 3 = 18 \text{ мл}$$

$$V_{\text{воды}} = 100 - 18 = 82 \text{ мл}$$

N.B.!: Срок хранения растворов 10 суток.

Технология растворов фармакопейных жидкостей.

Фармакопейные жидкости и воду дозируют по объему. Раствор готовят сразу во флаконе для отпуска. Вначале наливают воду, затем добавляют стандартный раствор. Фильтруют при необходимости. Оформляют в соответствии со свойствами ингредиентов.

Исключения:

1. Растворы перекиси водорода концентрированной. Пергидроль взвешивают. Раствор готовят в подставке с рассчитанным объемом воды или используют мерный цилиндр для доведения до требуемого объема.
2. Растворы аммиака. Вначале во флакон наливают 10% раствор аммиака, а затем воду, т.к. плотность раствора аммиака меньше плотности воды.

Неводные растворы лекарственных веществ.

Разведение и учет этанола.

Если в аптеке отсутствует этанол требуемой концентрации его получают разведением более концентрированного водой.

Правило:

1. Водно-этаноловые смеси готовят по объему.
2. При смешении выделяется тепло и происходит контракция (сжатие объемное). Это проявляется в том, что объем водно-спиртовой смеси меньше, чем сумма объемов разводимого этанола и воды. $500+500 \neq 1000$ мл.

Эти явления объясняют образованием спиртогидратов. Их учитывают при разведении спирта.

Расчеты:

- I. по формуле разведения
- II. по алкаголиметрическим таблицам ГФ XI №4-5 (ч. I стр. 319).

Задача: Приготовить 500 мл 40% этанола из 96,5%.

- I. по формуле разведения определяют $V_{96,5\%}$

$$V_{96,5\%} = (40\% \cdot 500 \text{ мл}) / 96,5\% = 207 \text{ мл.}$$

В мерный цилиндр наливают 207 мл 96,5% этанола и доводят водой до 500 мл, при $t = 20^\circ\text{C}$.

- II. по таблице №5 находят объемы 96,5% этанола и воды для получения 1 л 40% спирта. Объем воды указан с учетом контракции.

На 1000 мл 40% этанола - 414,5 мл 96% этанола.

500 мл 40% этанола - X

$$X = 207 \text{ мл}$$

На 1000 мл 40% этанола - 615,3 мл воды.

500 мл 40% этанола - Y

$$Y = 307,5 \text{ мл}$$

Во флакон наливают 207 мл 96,5% этанола и 308 мл воды, смешивают. Величина контракции 15 мл.

Нормы отпуска.

1. в смеси с другими ингредиентами не более 50 г. 96% этанола. Хронически больным «по спец. назначению» не более 100 г. 96%.
2. В чистом виде для наложения компресса и обработки кожи не более 50 г учетной концентрации.

Учетная концентрация – та концентрация, которую получают со склада.

Перед изготовлением этаноловых растворов проверяют не превышена ли норма отпуска. Пересчет на массу 96% этанола делают по таблице №2 приложения №12 приказа №8. Если норма превышена отпускают по норме, пропорционально уменьшая массу лекарственных веществ.

Учет расхода этанола.

Находится на ПКУ, рецепт №107, красная черта. Учет по массе. Т.к. для изготовления растворов лекарственных веществ используют этанол различной концентрации и дозируют по объему, то на обороте рецепта указывают, сколько грамм этанола учетной концентрации израсходовано. Для этого используют соответствующую таблицу из приложения №12 приказа №308. Рецепт оставляют в аптеке, больному выдают сигнатуру.

Пример.

Для изготовления спиртового раствора лекарственного вещества израсходовали 50 мл 70% этанола, учесть расход, если учетной концентрацией является 96%.

По таблице №2 для 96% этанола на пересечении граф «концентрация 70%» и «объем равный 50 мл» находят 29,45. На обороте рецепта пишут «96% - 29,45»

Неводные растворы лекарственных веществ.

Это жидкие лекарственные формы, растворителем в которых является не вода, а другие жидкости (этанол, глицерин, растительное масло, вазелин, димексид, смешанные растворители).

Классификация неводных растворителей.

1. летучие растворители (спирт, эфир).
2. Нелетучие (вязкие).
3. Смеси растворителей.

Неводные растворы используют для наружного применения (смазывание, капли и др.)

Стадии приготовления.

1. Расчеты и составление рабочей прописи.
2. Дозирование лекарственных веществ и растворителей.
3. Растворение.
4. Очистка (при необходимости).
5. Упаковка.
6. Оформление (ППК).
7. Контроль качества.

Общие правила изготовления неводных растворов.

1. спиртовые растворы готовят массо-объемным способом, а остальные по массе.
2. Этанол по объему, остальные взвешивают.
3. Растворы готовят в сухом флаконе для отпуска во избежание потерь растворителя при переливании из-за вязкости и летучести. N.B.! глицериновые растворы ихтиола – в фарфоровой чашке.
4. В первую очередь порошки, затем растворитель, т.к. через смоченное узкое горлышко флакона трудно всыпать порошки.
5. Чтобы ускорить растворение (особенно вязких) укупоренный флакон нагревают на водяной бане. Растворы, содержащие летучие вещества, до температуры не более 40-45⁰С. Эфир не нагревают и отпускают с этикеткой «Беречь от огня».
6. Фильтруют при необходимости.

Летучие: через небольшой объем ваты, прикрывают воронку часовым стеклом.

Вязкие: через 2 слоя марли.

Это связано с потерей вязких и летучих растворителей при фильтровании.

7. при выборе пробок учитывают, что органические растворители извлекают из пробки экстрактивные вещества. Эфир и хлороформ растворяют резину. Оптимальная укупорка – полиэтилен с навинчивающейся крышкой.

Растворы на вязких растворителях.

Если в рецепте не указан вид масла, берут персиковое, оливковое или подсолнечное. Исключение: ментоловое 1-2% растворы ментола в вазелиновом масле (капли в нос).

Rp.: Sol. Mentoli oleosae 2% - 10,0

D.S. по 2 капли в нос 4 раза в день.

Готовят по массе.

Рабочая пропись:

Ментола	0,2
Масло вазелиновое	9,8
Общая масса	10,0

Технология:

В сухой флакон оранжевого стекла известной массы через воронку помещают ментол (пахучее). Флакон тарируют и взвешивают вазелиновое масло. Укупоривают, подогревают на водяной бане (t<45⁰С). Проверяют чистоту. Если необходимо фильтруют в другой флакон через 2 слоя марли.

ППК (масса раствора и масса тары для контроля отклонения в массе).

Этикетка: Наружное.
Капли в нос.
Беречь от детей.
Хранить в прохладном месте.

Растворы Фенола.

Фенол в аптеке может быть в виде фенола чистого (кислоты карболовой) и фенола жидкого. Оба относятся к списку А, не на ПКУ.

Фенол чистый – кристаллический порошок, мало растворим в воде 1:20, мало растворим в этаноле, глицерине, жирных маслах. Имеет своеобразный запах, на воздухе розовеет. При попадании на кожу, слизистые вызывает ожог, взвешивать осторожно!

Фенол чистый жидкий – розоватая жидкость. Получают расплавлением на водяной бане 100 г чистого фенола и 10 г воды. Его берут на 10% больше, чем прописано фенола чистого. Дозируют каплями в последнюю очередь (пахучее).

Фенол чистый жидкий используют для изготовления водных, спиртовых и глицериновых растворов. Нельзя использовать для масляных растворов, т.к. масло не смешивается с водой. (в масле будут капли концентрированного водного фенола). Масляный раствор фенола – капли в ухо, вызывают ожог барабанной перепонки. Для масляных растворов используют только фенол чистый.

Rp.: Phenoli puri 0,4
Olei helianti 10,0

Готовят по массе, только фенол чистый.

Рабочая пропись

Фенола чистого	0,4
Масла подсолнечного	10,0
Общий вес	10,4

Технология аналогична предыдущему рецепту.

Этикетка:

Наружное.
Беречь от детей.
Хранить в прохладном, защищенном от света месте.
Обращаться осторожно.
Флакон опечатывают.

Rp.: Phenoli puri 0,4
Glycerini 10,0

Раствор готовят из фенола чистого жидкого. Берут на 10% больше, чем в рецепте, т.е. 0,44.

На этикетке капельницы указано:

1 г фенола жидкого = 36 капель.

0,44 г – X капель.

X = 16 капель.

Рабочая пропись:

Фенола чистого жидкого	0,44 (16 капель)
Глицерина	10,0
Общий вес	10,44

Технология:

Во флакон известной массы добавляют 10,0 глицерина, 16 капель фенола (пахучее).

Оформление аналогично предыдущему.

Растворы Люголя с глицерином.

Применяют наружно.

Составы: 1% и 0,25%.

1%	йода	1,0
	калия йодида	2,0
	воды	3,0

	глицерина	94,0
0,25%	йода	0,25
	калия йодида	0,5
	воды	0,75
	глицерина	98,5

Технология.

Во взвешенном флаконе оранжевого стекла растворяют калия йодид в воде добавляют йод, флакон тарируют, взвешивают глицерин, смешивают.

Если выписан нестандартный раствор йода в глицерине и в рецепте не указана вода, то его готовят так:

Во флакон добавляют йод, затем калия йодид, тарируют. Взвешивают глицерин, укупоривают, не взбалтывая нагревают на водяной бане. В глицерине легко растворим калия йодид, а в концентрированном калии йодиде растворяется йод. Взбалтывают, оформляют.

Спиртовые растворы.

Если в рецепте не указана концентрация этанола, используют 90%. Исключением являются стандартные прописи:

96%:	1% и 2% растворы йода. 1% р-р цитраля.
95%:	1,5% перекиси водорода. 5% раствор йода (этанол и вода в равных количествах)
90%	1-2% раствор ментола.
70%	1%, 2% растворы салициловой кислоты. 0,5%, 1%, 2%, 3% растворы борной кислоты. 0,25%, 1%, 3%, 5% растворы левомицетина. 1%, 2% растворы резорцина. 4% танина. 2% камфоры. 1:1500 фурацилина.
60%	1% м/с 1%, 2% бриллиантового зеленого.

Если в рецепте не указана концентрация лекарственного вещества в стандартном растворе готовят:

1%	растворы ментола йода резорцина салициловой кислоты борной кислоты ментола бриллиантового зеленого
0,25%	левомицетина
2%	камфоры

Спиртовые растворы лекарственных веществ готовят массо-объемным способом. Для расчетов используют КУО для спиртовых растворов. Расчеты зависят от вида прописи.

А. В прописи указан объем этанола.

- Берут объем этанола, который указан в рецепте.
- Увеличение объема учитывают при определении общего объема раствора.
- Если $\Delta V > N$, в рабочей прописи и ППК указывают $V_{\text{общ}} = V_{\text{эт}} + \Delta V$. Это позволит избежать ошибки при анализе раствора.
- Если $\Delta V \leq N$ прирост не учитывают, т.е. $V_{\text{общ}} = V_{\text{эт}}$.

Пример:

Rp.: Mentoli 1,0
 Novocaini 3,0
 Anaesthesini 2,5
 Spiritus aetilici 50 ml
 M.D.S.

Расчеты:

$$\Delta V_{\text{МЕНТОЛА}} = \text{КУО} \cdot m = 1,1 \cdot 1 = 1,1 \text{ мл}$$

$$\Delta V_{\text{АНАСТЕЗИНА}} = 0,85 \cdot 2,5 = 2,1 \text{ мл}$$

$$\Delta V_{\text{НОВОКАИНА}} = 0,81 \cdot 3 = 2,4 \text{ мл}$$

$$\Delta V_{\text{общ}} = 5,6 \text{ мл}$$

$$N = \pm 4\% \text{ (от } 50 - 2 \text{ мл)}$$

$$\Delta V_{\text{общ}} > N (5,6 > 2) \text{ следовательно } V_{\text{общ}} = 50 + 5,6 = 55,6 \text{ мл}$$

Рабочая пропись:

Ментола 1,0
 Новокаина 3,0
 Анестезина 2,5
 Этанол 90% - 50 мл
 Общий объем 55,6 мл

Технология:

Лекарственные вещества помещают во флакон оранжевого стекла (новокаин, анестезин) добавляют 50 мл 90% этанола. Укупоривают, взбалтывают до растворения или нагревают (t^0 не более 40-45). Проверяют на чистоту. Если нужно фильтруют через ватный тампон, прикрывают воронку часовым стеклом.

Этикетка:

Наружное.

Беречь от детей.

Хранить в прохладном, защищенном от света месте.

Рецепт оставляют в аптеке. Больному выдают сигнатуру.

Б. В прописи указан объем спиртового раствора.

Объем этанола определяют с учетом C_{max} .

$$1. \text{ если } C_{\text{рец}} \leq C_{\text{max}}, \text{ то } V_{\text{эт}} = V_{\text{р-ра}}$$

$$2. \text{ если } C_{\text{рец}} > C_{\text{max}}, \text{ то } V_{\text{эт}} = V_{\text{р-ра}} - \Delta V, \text{ где } \Delta V = m_{\text{в-ва}} \cdot \text{КУО}.$$

Rp.: Sol. Novocaini spirituosae 6% - 50 ml
 Mentholi 1,0
 Anaesthesini 2,5

Расчеты:

$$1. C_{\text{max}} \text{ НОВОКАИНА} = 4/0,81 = 4,97\%$$

$C_{\text{рец}} > C_{\text{max}}$, ΔV не учитывают.

$$V_{\text{эт}} = 50 - 3 \cdot 0,81 = 47,6 \text{ мл } (3 \cdot 0,81 - \text{новокаин})$$

$$2. \Delta V_{\text{МЕНТОЛА}} = 1 \cdot 1,1 = 1,1$$

$$\Delta V_{\text{АНАСТЕЗИНА}} = 2,5 \cdot 0,85 = 2,1$$

$$\Delta V = 3,2$$

в норме $N = 4\% (2 \text{ мл})$

$$\Delta V > N \text{ следовательно } V_{\text{общ}} = 50 + 3,2 = 53,2 \text{ мл}$$

Рабочая пропись.

Новокаина 3,0
 Анестезина 2,5
 Ментола 1,0
 Этанол 90% - 47,6 мл
 Общий объем 53,2 мл

Технология аналогична предыдущему рецепту.

N.B.! Эфир медицинский и хлороформ – сильнодействующие вещества, поэтому их выписывают на рецептах формы 148, находятся на ПКУ, подвергаются двойному контролю, флаконы опечатывают, больному выдается сигнатура, на этикетке – «Обращаться осторожно».

Лекция №7

В. В прописи указан общий объем раствора.

Recipe: Anaesthrsini 2,0
Acidi borici 1,5
Glycerini 5,0
Spiritus aethylici 96% ad 50 ml
M.D.S. Смазывать кожу.

Раствор готовят массо-объемным способом.

Расчеты:

$$V_{\text{спиртового раствора}} = V_{\text{Общ.}} - V_{\text{Глицерина}}$$

$$V_{\text{Глицерина}} = M/\rho = 5/1,23 = 4 \text{ мл}$$

$$V_{\text{спиртового раствора}} = 50 - 4 = 46 \text{ мл}$$

$$\Delta V = 2 \cdot 0,85 + 1,5 \cdot 0,65 = 2,7 \text{ мл}$$

$$N = 4\% (2 \text{ мл})$$

$\Delta V > N \Rightarrow$ учитываем прирост объема.

$$V_{\text{этанол}} = 46 - 2,7 = 43,3 \text{ мл} \approx 43 \text{ мл.}$$

Рабочая пропись: Анастезина 2,0
Кислоты борной 1,5
Глицерина 5,0
Этанол 96% 43 мл
Общий объем 50 мл

Технология:

Во флакон для отпуска помещают порошки. Флакон тарируют, взвешивают глицерин. Добавляют этанол. Растворяют при перемешивании или при нагревании на водяной бане. Чистота определяется визуально. ППК и оформление аналогичны предыдущему рецепту.

Растворы ВМС.

Растворы НМС растворы ВМС являются истинными. Они гомогенны, т.к. отсутствует граница раздела фаз между макромолекулами и растворителем.

Особые характеристики:

1. Для растворения характерна стадия набухания.
2. Имеют повышенную вязкость.
3. Опалесцируют.
4. При определенной концентрации и при прокаливании возможно застуднение (гелеобразование). При нагревании гель переходит в раствор.

У растворов ВМС линейной структуры эти свойства наиболее выражены, у глобулярных ВМС эти свойства не выражены.

Растворение:

1. с глобулярной структурой. Протекает как и растворение НМВ. Макромолекулы легко гидратируются и диффундируют в воду. Такие ВМС называют неограниченно набухающими. Стадия набухания не выражена, самопроизвольно происходит растворение. К таким веществам относят пепсин, растительные экстракты и др.

2. с линейной структурой. Имеют 2 стадии:

- I. Ограниченное набухание. ВМС поглощает воду, увеличивается его масса и объем. Процесс характеризуется степенью набухания: $\alpha = (m - m_0)100\%/m_0$, где m_0 – начальная масса до набухания, m – конечная масса после набухания.

На этой стадии происходит:

- A. Диффузия воды в ВМС.
- Б. Гидратация полярных групп макромолекул и образование гидратной оболочки.
- В. Ослабление межмолекулярных связей.

- II. Собственно растворение. Наступает лишь при определенных условиях. На этой стадии: рвутся водородные связи между макромолекулами, ВМС

диффундируют в воду (ограничено набухание). Набухание самопроизвольно не переходит в растворение.

К таким веществам относят: Желатин, крахмал, МЦ, Na-МЦ и др.

Возможно нарушение стабильности растворов ВМС:

А. Высаливание.

Б. Коацервация.

Высаливание – снижение растворимости ВМС и выделение его из раствора в виде хлопьев или осадков. Происходит в результате разрушения гидратной оболочки.

Коацервация – разделение раствора на 2 фазы: концентрированный раствор ВМС и разбавленный раствор ВМС.

Факторы, вызывающие эти процессы:

1. Значительное количество электролитов.
2. Этанол, глицерин, сахарный сироп, гигроскопичные вещества.
3. Низкая температура.

Если в составе прописи есть ингредиенты обладающие высаливающим действием их растворяют в части растворителя и добавляют к раствору ВМС.

Растворы ВМС применяют в качестве лекарственных и вспомогательных веществ. (основы для мазей и суппозиториев, стабилизаторы эмульсий, пролонгаторы, солебилизаторы).

Растворы неограниченно набухающих ВМС.

Пепсин.

Глобулярный белок, протеолитический фермент. Получают из слизистой желудка свиней. Принимают при расстройствах пищеварения с соляной кислотой, т.к. фармакологическая активность проявляется при pH=1,5-2,5

Recipe:	Acidi hydrochlorici	4 ml
	Pepsini	2,0
	Aquae purificatae	200 ml

Раствор готовят массо-объемным способом.

Расчеты:

$$C_{\text{Max}} = 1/0,61 = 1,64\%$$

$$C_{\text{Рец}} = 0,98\%$$

Увеличение объема не учитываем. $V_{\text{Воды}} = 204 - 40 = 164$ мл.

Технология:

Ингредиенты смешивают во флаконе для отпуска в строгой последовательности: вода + соляная кислота (1:10) + пепсин. Нельзя пепсин растворять в воде и концентрированной соляной кислоте, т.к. в нейтральной среде и в соляной кислоте с концентрацией выше 0,5% он инактивируется. Фильтруют при необходимости.

Оформление: Внутреннее. Микстура. Беречь от детей. Хранить в прохладном месте при температуре 2 – 15 °С.

Растворимые экстракты (красавки, солодки).

Содержат комплекс ВМС (пектиновые вещества. Слизи, камеди, белки). Если не указан вид экстракта, имеется ввиду густой. Можно заменить сухим или раствором густого в двойном количестве.

Технология:

Растворение сухих и густых экстрактов проводят в ступке при перемешивании с частью воды. Раствор густого капают во флакон в последнюю очередь.

Растворы ограниченно набухающих ВМС.

Желатин.

Желатин представляет собой смесь белковых веществ фибриллярной структуры. Макромолекулы «сшиты» водородными мостиками. Получают в результате частичного гидролиза коллагена, содержащегося в костях, хрящах. В воде при комнатной температуре набухает, при нагревании растворяется. Растворы с концентрацией выше 0,9% при охлаждении застудневают.

Recipe: Solutionis gelatinae 5% - 200 ml.

S. Для клизмы.

Рецепт готовят массо-объемным способом.

Расчеты:

$$C_{\text{Max}} = 2/0,75 = 2,7\%$$

$$C_{\text{Рец}} = 5\%$$

Увеличение объема не учитывается.

$$V_{\text{воды}} = 200 - 10 \cdot 0,75 = 192,5 \approx 193 \text{ мл}$$

Технология:

Желатин заливают 4-6 кратным объемом воды при комнатной температуре в фарфоровой чашке для набухания на 45-60 минут. Добавляют оставшуюся воду, нагревают на водяной бане до растворения. Теплый раствор помещают в мерный цилиндр. Если требуется доводят объем водой до 200 мл. фильтруют через 2 слоя марли во флакон оранжевого стекла.

Оформление: Наружное. Беречь от детей. Хранить в прохладном, защищенном от света месте. Перед употреблением подогреть.

Крахмал.

Разрешается использовать картофельный, рисовый, пшеничный, кукурузный.

Крахмал – смесь двух полисахаридов: 15-25% амилозы + 80% амилопектина.

В горячей воде амилоза растворяется (имеет неразветвленную линейную структуру). Амилопектин – набухает, образуется клейстер (разветвленная структура). Раствор крахмала (клейстер, слизь, отвар) готовят по массе.

Если не указана концентрация, то готовят 2% раствор.

Recipe: Mucilaginis amyli 100,0
Chlorali hydrati 2,0
Natrii bromidi 2,0
M.D.S. На 2 клизмы.

Проверяют дозы хлоралгидрата:

Рабочая пропись:	Хлоралгидрата	2,0
	Натрия бромид	2,0
	Воды для их растворения	10 мл
	Крахмала	2,0
	Воды холодной	1 мл
	Воды горячей	80 мл
	Общая масса	104,0

Технология:

80 мл воды нагревают до кипения. Отдельно готовят взвесь крахмала в холодной воде 1:4 при перемешивании вливают смесь в кипящую воду. Кипятят 1-2 мин (пшеничный не кипятят).

В подставке готовят раствор хлоралгидрата и натрия бромиды во избежание высаливания. После охлаждения раствора крахмала добавляют раствор порошков. Фильтруют в тарированный флакон известной массы оранжевого стекла через марлю. При необходимости добавляют воды до 104 г.

Оформление: Наружное.

Беречь от детей.

Хранить в защищенном от света месте.

Срок хранения 2 суток.

Коллоидные растворы.

Это ультрамикрорегетерогенные системы. Дисперсной фазой являются коллоидные частицы (мицеллы 1-100 нм).

Для них характерно: большая поверхность раздела фаз следовательно большая свободная поверхностная энергия. Всякая система стремится к уменьшению энергии по второму закону термодинамики. Например, за счет укрупнения частиц. Поэтому не стабилизируемые гидрофобные коллоидные растворы агрегативно неустойчивы. Коллоидные частицы самопроизвольно слипаются

друг с другом (коагуляция). Внешними признаками коагуляции являются увеличение мутности, появление хлопьев, появление осадка.

По этой причине в фармакологии используют препараты защищенных коллоидов. Принцип защиты – стабилизация гидрофобного коллоидного вещества с помощью ВМС или ПАВ.

Факторы агрегативной устойчивости защищенных коллоидов.

1. Структурно-механический барьер. Вокруг коллоидных частиц образуется адсорбционно-сольватный слой из макромолекул ВМС, окруженных гидратной оболочкой. Этот слой благодаря прочности упругости и вязкости препятствует объединению частиц.
2. Электростатический. При диссоциации молекулы белка они приобретают одноименный отрицательный заряд, а в результате этого происходит электростатическое отталкивание.
3. Снижение поверхностного натяжения за счет поверхностной активности защиты.

Коагуляцию защищенных коллоидов вызывают:

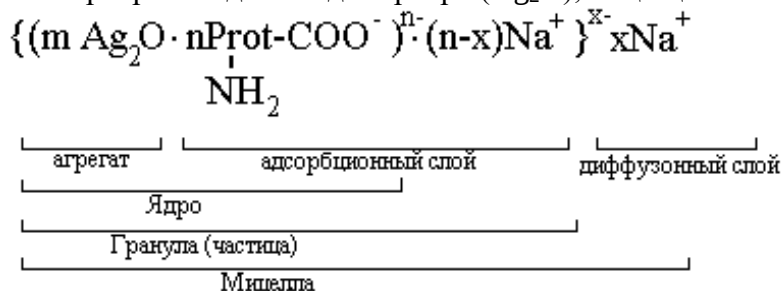
1. Этанол.
2. Глицерин, сахарный сироп, экстракты, соли тяжелых металлов, кислоты.
3. Физические факторы (температура, свет, ультразвук, электрическое поле, длительное хранение).

К препаратам защищенных коллоидов относят: протаргол, колларгол, ихтиол.

Применяют только наружно. Оказывают местное вяжущее, антисептическое действие.

Протаргол.

8% серебра в виде оксида серебра (Ag_2O), защищенного продуктами частичного гидролиза белка.



Коричневый, легкий порошок, гигроскопичен.

Recipe: Solutionis Protargoli 1% - 200 ml

Готовят массо-объемным способом.

$$C_{\text{Max}} = 2/0,64 = 3\%$$

$C_{\text{Рец}} = 1\%$, следовательно увеличение объема не учитываем.

$$V_{\text{воды}} = 200 \text{ мл.}$$

Протаргол содержит большой процент белка. В начале происходит его набухание, затем растворение (гравитационное растворение).

Технология:

Порошок помещают на поверхность воды и оставляют в покое. Образующийся раствор опускается вниз, т.к. плотность раствора больше плотности воды. Новые порции воды получают доступ к порошку. Нельзя взбалтывать, т.к. образуются комочки с пузырьками воздуха внутри, поэтому затрудняется проникновение в них воды. Раствор фильтруют через стеклянный фильтр 1 и 2, вату, марлю во флакон оранжевого стекла.

Если в состав прописи есть глицерин или нужно быстро приготовить раствор, протаргол помещают в ступку добавляют небольшое количество глицерина. Глицерин гидрофилирует. Затем добавляют воду.

Колларгол.

70% металлического серебра, защищенного продуктами частичного гидролиза белка.

Зеленовато- или синевато-черные пластинки с металлическим блеском.

Recipe: Solutionis Collargoli 1% - 200 ml

$$C_{\text{Max}} = 2/0,61 = 3,3\%$$

$C_{\text{Рец}} = 1\%$, следовательно увеличение объема не учитываем.

$V_{\text{Воды}} = 200 \text{ мл.}$

Технология:

В воде колларгол набухает и растворяется. Чтобы ускорить процесс растворения, колларгол растирают в ступке с водой до растворения, затем добавляется оставшаяся вода. Все остальное аналогично протарголу.

Ихтиол.

Природный защищенный коллоид. Перегонка битуминозных сланцев. 10% в виде производных тиофена, защищенных ПАВ (аммониевые соли сульфоихтиоловых кислот).

Черная, сиропообразная жидкость с резким запахом.

Recipe: Solutionis Ichthyoli 2% -100 ml

КУО не указано.

$C_{\text{рец}} = 2\% < 3\%$, следовательно увеличение объема не учитывают.

$V_{\text{Воды}} = 100 \text{ мл.}$

Ихтиол взвешивают в фарфоровую чашку. Смешивают с частью воды затем добавляем оставшуюся воду. Фильтруют через вату или марлю во флакон бесцветного стекла.

Лекция № 8.

Суспензии (взвеси).

Это официальная лекарственная форма (ГФХІ стр. 154.)

Суспензия – это жидкая лекарственная форма, дисперсной фазой которой является одно или несколько измельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенной в жидкой дисперсионной среде.

Не допускается приготовление суспензий с ядовитыми веществами.

Суспензии образуются в следующих случаях:

1. Лекарственные вещества нерастворимы в прописанной жидкости.
2. Завышено предел растворимости лекарственных веществ.
3. Выписанные лекарственные вещества взаимодействуют с образованием нерастворимых веществ.
4. В результате замены растворителя.

Суспензии готовят для внутреннего и наружного применения.

Устойчивость суспензий.

Существует два вида:

1. Агрегативная (конденсационная, термодинамическая) это устойчивость к укрупнению частиц в результате коагуляции.
 2. Седиментационная (кинетическая, гравитационная) это устойчивость к оседанию частиц под действием силы тяжести.
- I. Суспензии седиментационно неустойчивы. Частицы под действием силы тяжести оседают. Скорость оседания характеризуется законом Стокса:

$$v = \frac{2r^2(d_T - d_J)g}{9\eta}$$

т.е. скорость седиментации прямо пропорциональна размеру частиц, разности плотностей фазы и среды и обратно пропорциональна вязкости среды.

Суспензии отпускают с дополнительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

II. Агрегативная

А. Нерастворимые в воде вещества, которые смачиваются водой называют гидрофильными. Суспензии гидрофильных веществ агрегативно устойчивы благодаря образованию на поверхности частиц гидратной оболочки, препятствующей коагуляции. Их готовят без стабилизатора.

Б. Вещества, которые не смачиваются водой называются гидрофобными. Суспензии гидрофобных веществ агрегативно неустойчивы: не могут адсорбировать гидратную оболочку, поэтому коагулируют. Такую суспензию не возможно точно дозировать, поэтому используют стабилизатор.

Способы приготовления суспензий.

1. Массо-объемный. Если содержание суспензионной фазы менее 3%.

КУО суспензионной фазы используют для определения $V_{\text{общ}}$, если увеличение объема больше нормы, то это учитывают при анализе.

2. По массе. Если содержание суспензионной фазы больше или равно 3%.

Методы изготовления суспензий.

1. Дисперсионный (метод механического диспергирования).
2. Конденсационный.

Дисперсионный метод изготовления суспензий.

Метод основан на измельчении лекарственных веществ – диспергировании. Измельчение проводят в присутствии жидкости по правилу Б.В. Дерягина. Он установил, что на 1,0 суспензионной фазы оптимально использовать от 0,4 до 0,6 мл жидкости. Измельчение проводят в ступке до тонкой пульпы. Роль жидкости:

1). Расклинивающее действие (эффект Ребиндера). Жидкость проникает в микротрещины, образуя жидкий клин.

2). Жидкость создает вязкую среду с максимальной величиной трения.

3). Жидкость адсорбируется на частицах и снимает свободную поверхностную энергию. Не происходит агрегации частиц.

4). Жидкость устраняет амортизирующее действие воздуха.

Если в состав прописи кроме лекарственных веществ, вводимых по типу суспензии входят лекарственные вещества, растворимые в воде, следует учесть:

1). В начале готовят водный раствор лекарственных веществ, фильтруют, далее используют раствор для изготовления суспензии.

2). Не используют концентрированные растворы лекарственных веществ и бюреточной установки.

3). Срок хранения суспензий, полученных дисперсионным методом не более трех суток.

А. Суспензии гидрофильных веществ.

К таким веществам относят: Висмута субнитрат, кальция глицерофосфат, кальция карбонат, магния карбонат основной, магния оксид, цинка оксид, крахмал, тальк, белая глина.

Суспензии этих веществ готовят дисперсионным методом без стабилизатора.

1. С приемом взмучивания (если нет вязких ингредиентов).

2. Без приема взмучивания (если в прописи присутствуют вязкие ингредиенты – сиропы, глицерин).

1. Recipe: Natrii benzoatis 1,0
 Bismuthi subnitratis 2,0
 Aquae purificatae 100 ml
 M.D.S. По 1 десертной ложке 3 р/д.

Выписана микстура – суспензия с гидрофильным нерастворимым в воде веществом (висмута субнитрат). Готовят дисперсионным методом с приемом взмучивания.

Суспензионная фаза 2%, что меньше 3%, поэтому суспензию готовят массо-объемным способом.

$KУО_{\text{натрия бензоата}} = 0,6 \text{ мг/мл}$

$KУО_{\text{висмута субнитрата}} = 0,19 \text{ мг/мл}$

$C_{\text{Max}} = 3/0,6 = 5\%$ $C_{\text{Рец}} = 1\%$ $C_{\text{Рец}} < C_{\text{Max}}$ следовательно увеличение объема не учитываем.

$V_{\text{Воды}} = 100 \text{ мл.}$

Общий объем: $\Delta V_{\text{Общ}} = 0,6 + 2 \cdot 0,19 = 0,98 \text{ мл.}$

$N = \pm 3 \text{ мл.}$

$\Delta V_{\text{Общ}} < N$ следовательно увеличение объема не учитываем.

$V_{\text{Общ}} = 100 \text{ мл.}$

Технология:

Готовят раствор натрия бензоата в подставке. Фильтруют в другую подставку. Готовят пульпу висмута субнитрата в ступке с 1 мл раствора.

С целью фракционирования – разделения крупных и мелких частиц используют прием взмучивания. К пульпе добавляют 5-10 кратное количество раствора. (10 – 20 мл) перемешивают (взмучивают). Отстаивают 2-3 минуты крупные частицы. Тонкую суспензию выливают во флакон оранжевого стекла. Осадок растирают вновь добавляют 10-20 мл раствора, взмучивают, отстаивают и так до полного перевода осадка в тонкую суспензию. Раствор не фильтруют.

Оформление: Внутреннее. Микстура. Беречь от детей.

Хранить в прохладном защищенном от света месте.

Перед употреблением взбалтывать.

2. Recipe: Zinci oxydi
 Amyli ana 10,0
 Glycerini 30,0
 Aquae purificatae 100 ml
 M.D.S. Наносить на пораженные участки.

Выписана суспензия для наружного применения с гидрофильными веществами. В прописи есть вязкий ингредиент, следовательно суспензию готовят дисперсионным методом без приема взмучивания.

Суспензионная фаза больше 3%, поэтому суспензию готовят по массе.

$M_{\text{общ}} = 150 \text{ г.}$

Технология:

В тарированный флакон известной массы взвешивают глицерин. В ступку добавляют крахмал и оксид цинка и примерно 10 г глицерина. Получают тонкую пульпу. Добавляют остаток глицерина и воду (всю сразу) перемешивают, переносят суспензию в освободившийся флакон.

Б. Суспензии гидрофобных веществ.

Различают 2 подгруппы:

1. С не резко выраженными гидрофобными свойствами (терпингидрат, фенилсалицилат, сульфаниламиды).
2. С резко выраженными гидрофобными свойствами (ментол, тимол, камфора, сера).

Суспензии гидрофобных веществ готовят со стабилизатором. В качестве стабилизатора используют растворы ВМС – желатозы (продукт частичного гидролиза желатина), абрикосовой камеди, крахмала, метилцеллюлозы и др. Желатозу используют чаще других.

На 1,0 вещества с не резко выраженными гидрофобными свойствами используют 0,5 г желатозы, а с резко выраженными – 1,0 г желатозы.

Кроме лекарственного вещества и стабилизатора для приготовления пульпы берут жидкость в количестве равном полусумме гидрофобного вещества и стабилизатора.

Для предварительного измельчения трудно и затруднительно измельчаемых веществ используют эфир или этанол (аналогично порошкам).

Механизм стабилизации см. «Коллоидные растворы».

Recipe: Sol. Natrii bromidi 1,5% - 150 ml

Camphorae 0,5

Cofeini natrii benzoatis 0,5

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

Выписана микстура суспензия с веществом, нерастворимым в воде с резко выраженными гидрофобными свойствами (камфора).

Сперва проверяем дозы кофеина бензоата натрия.

Суспензию готовят дисперсионным методом без приема взмучивания. Суспензионная фаза менее 3%, следовательно суспензию готовят массо-объемным способом.

$\Sigma m_{\text{л.в.}} = 2,25 + 0,5 + 0,5 = 3,25$

$\Sigma_{\text{Конц. Р.В.}} = (3,25 \cdot 100\%) / 150 = 2,2\%$

$2,2\% < 3\%$ следовательно увеличение объема воды не учитываем.

$V_{\text{Воды}} = 150 \text{ мл}$

Камфора – трудноизмельчаемое вещество. Для его измельчения берут этанол (5 капель).

Раствора для приготовления пульпы берут $(0,5 + 0,5) / 2 = 0,5 \text{ мл.}$

Рабочая пропись:

Натрия бромид 2,25

Кофеина бензоата 0,5

Камфоры 0,5

Этанола 95% 5 капель

Желатозы 0,5

Воды очищенной 150 мл

Общий объем 150 мл.

Технология:

В подставке в воде растворяют кофеин бензоат (список Б) добавляют натрия бромид, раствор фильтруют во флакон оранжевого стекла.

В ступке растирают камфору со спиртом. Не дожидаясь полного испарения спирта добавляют желатозу и растирают до получения тонкой пульпы.

Добавляют полученный раствор, перемешивают переносят во флакон.

Суспензии серы.

Для стабилизации суспензии серы не используют ВМС. Они уменьшают ее фармакологическую активность, т.к. образуют пленку на коже, поэтому затрудняют контакт с кожей.

В качестве стабилизатора рекомендуют мыло «зеленое» (калийное) или «медицинское» (натриевое). В количестве 0,1-0,2 г на 1,0 сер, но только по указанию в рецепте. Добавление мыла не только стабилизирует суспензию, но и способствует более глубокому проникновению серы в кожу, т.к. мыло разрыхляет поры.

Возможны варианты приготовления:

1. В первую очередь добавляют к пульпе серы и растирают.
2. В последнюю очередь (во флакон к суспензии серы и сильно взбалтывают).

Изготовление суспензий конденсационным методом.

Метод основан на укрупнении частиц от молекул до суспензионных частиц. Этот метод включает два варианта.

А. Метод химического взаимодействия.

Взвесь получают в результате химической реакции. Для этого каждое вещество растворяют отдельно в части растворителя, полученные растворы фильтруют во флакон через разные фильтры при этом образуется суспензия.

Б. Метод замены растворителя.

Образуется тонкая взвесь так называемая мутная микстура (срок хранения 10 суток). Это происходит если к водному раствору лекарственных веществ добавляют препараты, растворителем в которых является этанол. При этом нерастворимые в воде вещества выделяются из раствора. В зависимости от способа введения препараты делятся на 2 группы:

А). Настойки, жидкие экстракты, некоторые спиртовые растворы. Добавляют к водному раствору во флакон в последнюю очередь порциями при взбалтывании. Если в прописи несколько спиртосодержащих растворов, то их добавляют в порядке увеличения концентрации этанола. При соблюдении этих правил резко снижается концентрация этанола, образуется много центров кристаллизации образуется мелкодисперсная взвесь.

Б). 4 препарата, содержащие эфирные масла:

Нашатырно-анисовые капли

Грудной эликсир

Настойка мяты

Раствор Цитраля 1%

Добавляют в подставку к равному объему сиропа (если есть!) или водного раствора лекарственных веществ смесь выливают во флакон к водному раствору и взбалтывают. В результате замены растворителя образуется эмульсионно-суспензионная система. Эмульсия эфирного масла и суспензия анетол или ментол выделившихся из эфирного масла.

Recipe: Natrii bezoatis 4,0
 Tincturae Belladonnae 5 ml
 Tincturae Menthae 5 ml
 Aquae purificatae ad 200 ml
 M.D.S. По 1 десертной ложке 3 р/д.

Проверить дозы настойки красавки. Суспензию готовят массо-объемным способом.

$KUO_{\text{Натриябензоата}} = 0,6$

$N = \pm 2\%$

$C_{\text{Max}} = 2/0,6 = 3,3$

$C_{\text{Рец}} = 2\%$, следовательно увеличение объема не учитывать.

$V_{\text{воды}} = 200 - 5 - 5 = 190 \text{ мл.}$

Технология:

В 190 мл воды очищенной растворяют 4,0 натрия бензоата, раствор фильтруют во флакон оранжевого стекла. Порциями при взбалтывании добавляют 5 мл раствора красавки. В стаканчик наливают примерно 5 мл раствора из флакона добавляют 5 мл настойки мяты, смешивают выливают во флакон, взбалтывают. Подставку ополаскивают микстурой.

Оформление: Внутреннее.
Микстура.
Беречь от детей.
Хранить в прохладном защищенном от света месте.
Перед употреблением взбалтывать.

Лекция №9.

Эмульсии.

Эмульсия – однородная по внешнему виду жидкая лекарственная форма, состоящая из взаимно нерастворимых тонкодисперсных жидкостей. Официальная лекарственная форма ГФ XI стр. 161.

Достоинства:

- маскировка неприятного вкуса.
- уменьшение раздражающего действия.
- сочетание в одной лекарственной форме несмешивающихся жидкостей.

Недостатки:

- сложность технологии
- малый срок хранения (3 суток).

Классификация:

По применению:

1. внутреннего применения
2. наружного применения
3. инъекционного применения (только в заводских условиях)

По типу эмульсии:

1. прямые м/в
2. обратные в/м

По концентрации дисперсной фазы:

1. Разбавленные (дисперсная фаза до 0,1%). Образуются в результате замены растворителя при смешении нашатырно анисовых капель, грудного эликсира, настойки мяты и цитраля с водным раствором. Образуется эмульсия эфирного масла. Относительно устойчива. Стабилизатор не требуется.
2. Концентрированные.

Далее речь пойдет о эмульсиях второго типа м/в для внутреннего применения.

По исходному материалу:

1. семенные
2. масляные

Семенные эмульсии.

Готовят из семян сладкого миндаля, арахиса, тыквы, мака, орехов (грецкие, фундук, кедровые).

В состав этих продуктов входит жирное масло (дисперсная фаза) а также белки, камеди, слизи, которые играют роль стабилизаторов в эмульсии. Поэтому семенные эмульсии не требуют добавления стабилизаторов.

Масляные.

Готовят из персикового, оливкового, касторового, подсолнечного, вазелина, эфирного масла, рыбьего жира и других не смешивающихся с водой жидкостей. При отсутствии в рецепте названия масла используют персиковое, оливковое, подсолнечное.

Агрегативно неустойчивы из-за избытка свободной поверхностной энергии на границе раздела масло-вода. Происходит слияние капель масла – коалесценция, а затем расслаивание. Поэтому для масляных эмульсий необходим стабилизатор, который называется эмульгатором.

Классификация эмульгаторов.

По химической структуре выделяют три группы.

1. ионогенные (Кт и Ап)
 - натрия лаурил-сульфат
 - бензалпониий хлорид
 - цетилпиридина хлорид
 - этолий хлорид

- камеди
- слизи
- пектиновые вещества.
- 2. неионогенные
- твин – 80
- T-2
- 10% раствор крахмала
- производные целлюлозы.
- 3. амфотерные
- желатоза
- казеин
- сухое молоко
- яичный желток.

Чаще всего используют желатозу.

Наиболее распространенные эмульгаторы – ПАВ, для них характерны следующие свойства.

1. дифильность
2. определенная величина гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ)
3. поверхностная активность.

Молекулы ПАВ дифильные, т.к. имеют в структуре гидрофильные и гидрофобные группы, сбалансированные определенным образом. Соотношение этих групп отражает величина ГЛБ эмульгатора. ГЛБ выражается числом от 1 до 20. Чем выше значение ГЛБ тем более выражены гидрофильные свойства эмульгатора. Для стабилизации эмульсий м/в используют гидрофильные ПАВ с высоким значением ГЛБ (более 8).

Молекула ПАВ адсорбируется на границе м/в таким образом, что полярные группы обращены к полярной жидкости (вода), а неполярные к неполярной (масло).

Механизмы стабилизации.

1. Структурно-механический барьер. Прочная адсорбционно-сольватная пленка на разделе фаз.
2. Уменьшение свободной поверхностной энергии (натяжения)
3. Электростатический механизм (использование ионогенных и амфотерных стабилизаторов).
4. Количество эмульгатора зависит от: эмульгирующей способности и концентрации эмульсии.

Способ приготовления – по массе.

Если не указана концентрация эмульсии, готовят 10% эмульсию, т.е. для приготовления 100,0 берут 10,0 масла или 10,0 очищенных семян.

Метод механического диспергирования.

Технология семенных эмульсий.

Стадии приготовления.

1. Подготовка семян.
 2. Изготовление первичной эмульсии.
 3. Разбавление первичной эмульсии.
 4. Фильтрование (кроме семян тыквы).
 5. Корректировка массы.
 6. Упаковка.
 7. Оформление.
-
1. Удаляем жесткую оболочку у миндаля, грецкого ореха, арахиса, тыквы. Удаляют семенную оболочку у миндаля, арахиса (семена заливают водой 50-60⁰ примерно на 10 минут, после чего оболочку снимают пинцетом или протирают между двумя салфетками) исключением являются семена тыквы, у них зеленую оболочку не снимаю, т.к. в ней содержатся антигельминтные вещества. Семена мака промывают на мелком сите или марле водой от 50-60⁰ от пыли.

2. Семена толкут в ступке с небольшим количеством воды (1/10 от массы семян) до получения однородной кашицы.
3. Разбавляют водой или водным раствором лекарственных веществ при перемешивании.
4. Фильтруют через два слоя марли в предварительно оттарированный флакон оранжевого стекла известной массы. Исключение: эмульсия семян тыквы (не фильтруют).
5. Доводят водой до требуемой массы.
6. Укупоривают.
7. Оформляют: «Внутреннее», «Беречь от детей», «Хранить в прохладном, защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать», «Срок хранения 3 суток».

Технология масляных эмульсий.

1. Изготовление первичной эмульсии.
2. Разбавление.
3. Фильтрация при необходимости.
4. Корректировка массы.
5. Упаковка.
6. Оформление

1. Способы приготовления.

Название способа.	Порядок смешивания
1. Английский	$(\mathfrak{A}+B)+M$ по каплям
2. Континентальный.	$(\mathfrak{A}+M)+B$
3. Русский	$\mathfrak{A}+(B+M)$

Состав первичной эмульсии.

Ингредиенты	Расчет	Пример
Масло	M	10,0
Желатоза	$\mathfrak{A}=M/2$	5,0
Вода	$B=(M+\mathfrak{A})/2$	7,5

Признаки готовности.

1. Характерное потрескивание.
2. Растекание капли воды по поверхности первичной эмульсии.

Введение в эмульсию лекарственных веществ.

Лекарственные вещества вводят с учетом растворимости:

1. Жирорастворимые лекарственные вещества. Растворяют в масле, количество эмульгатора считают на массу масляного раствора. Исключение: фенилсалицилат растворим в масле, но вводят его в эмульсии по типу суспензии, т.к. в масляном растворе затрудняется его гидролиз на котором основана антисептическое действие препарата.
2. Водорастворимые. Растворяют в воде для разбавления первичной эмульсии.
3. Нерастворимые лекарственные вещества вводят по типу суспензии. Для стабилизации гидрофобных веществ берут дополнительное количество стабилизатора. Пульпу получают с частью эмульсии. К пульпе по частям при перемешивании добавляют остаток эмульсии.

Recipe: Coffeini Natrii Benzoatis 1,0
 Extracti Belladonnae 0,15
 Mentholi 1,0
 Emulsii oleosi 200,0
 M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Выписана жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, микстура эмульсия (концентрированная типа м/в).

Проверить дозы кофеина и экстракта красавки.

Готовят по массе, методом диспергирования. Эмульсию готовят 10%, т.к. не указана концентрация масла. Можно использовать оливковое, персиковое, подсолнечное. Лекарственные вещества вводят в соответствии с их растворимостью:

Ментол – растворим в масле (растворяют в масле).

Кофеина натрия бензоат – растворим в воде (растворяют в воде).

Экстракт красавки густой добавляют в виде раствора 1:2 каплями в соответствии с надписью на этикетке в последнюю очередь.

Эмульгатор – желатоза.

Расчеты.

1. Масса масла 20,0
2. Масса желатозы = $\frac{1}{2}$ от массы раствора ментола в масле т.е. $(20+1)/2 = 10,5$
3. Воды для первичной эмульсии = $(20,0+10,5)/2 = 15,25$
4. Воды для разбавления первичной эмульсии = $200 - (20,0+10,5+15,25) = 154,75$
5. Общая масса.

Технология:

Готовят масляный раствор. В фарфоровой чашке на водяной бане растворяют в масле ментол.

Готовят водный раствор. В подставке в 154 мл воды растворяют кофеин бензоат натрия. Раствор фильтруют во флакон оранжевого стекла.

Приготовление первичной эмульсии. В большую ступку помещают желатозу и 15 мл воды, растирают до растворения желатозы, далее по каплям добавляют раствор ментола в масле. Эмульгируют движениями пестика по спирали в одну сторону до характерного потрескивания до тех пор, пока весь масляный раствор не будет заэмульгирован.

Из флакона частями при перемешивании добавляют раствор кофеина бензоата натрия.

Готовую эмульсию переносят во флакон известной массы. Если необходимо, то добавляют воды.

Очистку проводят при необходимости. Флакон укупоривают. Оформляют: «Внутреннее. Микстура», «Беречь от детей», «Хранит а прохладном, защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать».

Recipe: Emulsii olei Ricini 100,0
 Phenili salycilatis 2,0
 Sirupi sacchari 20 ml
 M.D.S. По 1 чайной ложке через 4 часа.

Выписана микстура, представляющая собой сложную дисперсную систему. Эмульсия касторового масла и суспензия фенилсалицилата. Фенилсалицилат – трудно измельчаемое вещество. На 1,0 необходимо брать 10 капель 95% этанола. Гидрофобные свойства не резко выражены, поэтому для его стабилизации дополнительно берут желатозу из расчета на 1,0 – 0,5 желатозы.

Рабочая пропись:	Масла касторового	10,0
	Желатозы (для масла)	5,0
	Желатозы (для фенилсалицилата)	1,0
	Этанола 95%	20 капель
	Фенилсалицилата	2,0
	Сиропа сахарного	20 мл ($20 \cdot 1,3 = 26,0$)
	Воды для первичной эмульсии	7,5 мл
	Воды для разбавления	76,5 мл
	М _{общ}	128,0

Технология:

1. готовят первичную эмульсию. В ступку помещают 5,0 желатозы, воды для приготовления первичной эмульсии. Желатозу растирают до полного растворения, далее по каплям добавляют касторовое масло. Эмульгируют пестиком по спирали в одну сторону до характерного потрескивания; до тех пор пока все масло не будет заэмульгировано.
2. Разбавляют водой частями при перемешивании.

3. Готовят пульпу. В другую ступку помещают фенилсалицилат, этанол и измельчают, не дожидаясь полного испарения спирта добавляют 1,0 желатозы и 1,5 готовой эмульсии, растирают.
4. К готовой пульпе по частям при перемешивании добавляют оставшуюся эмульсию и сахарный сироп.
5. Переносят в оттарированный флакон. При необходимости доводят водой до 128,0
6. Оформление аналогично предыдущему рецепту.

Концентрированные растворы, Изготовление микстур с помощью бюреточной установки.

Концентрированные растворы лекарственных веществ (концентраты).

Ассортимент использования, изготовления, контроль качества, условия и сроки хранения см. приказ №308 от 21.10.99

Концентраты – заранее изготовленные растворы лекарственных веществ более высокой концентрации. Чем та, в которой эти вещества выписывают в рецептах (5% - 50%).

При изготовлении концентратов избегают концентраций, близких к насыщенным, т.к. при понижении температуры возможна кристаллизация лекарственных веществ.

Достоинства концентратов:

1. Повышение качества жидких лекарственных форм.
2. Ускорение изготовления и отпуска жидких лекарственных форм.

Целесообразно изготавливать концентраты из веществ:

1. Часто встречающиеся в рецептуре жидких лекарственных форм.
2. Концентрированные растворы которых стабильны при хранении.
3. Гигроскопичных, выветривающихся или содержащих большое количество кристаллизационной воды.

Концентраты изготавливают по мере необходимости с учетом специфики рецептуры, объема аптеки и с учетом срока годности.

Особенности приготовления концентратов.

1. Готовит провизор-технолог в асептических условиях. В асептическом блоке с использованием стерильной посуды. Вспомогательного материала с соблюдением санитарных норм. Асептические условия способствуют увеличению срока хранения концентратов.
2. Используют свежеполученную воду очищенную.
3. Готовят массо-объемным способом, концентрацию выражают в массовых долях (10% или 1:5)
4. После изготовления концентраты анализирует химик-аналитик (качественно и количественно).

Допустимое отклонение

До 20% $\pm 2\%$

Более 20% $\pm 1\%$

Например, для 20% раствора 19,6-20,4

В случае превышения нормы концентрат укрепляют или разбавляют.

5. После получения удовлетворительных результатов анализа концентрат фильтруют через двойной бумажный складчатый фильтр с тампоном ваты.
6. Флакон оформляют: Наименование, концентрация
№ серии
№ анализа
дата изготовления
срок годности.
7. Хранят в защищенном от света месте при температуре 2-5 градусов или не выше 25. Изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, налета ранее установленного срока годности – признаки непригодности.
8. Дозирование производят с помощью бюреточной установки.

Изготовление концентратов при наличии мерной посуды.

Recipe: Solutionis glucosi 10% - 1000 ml

Расчеты:

Необходимо взять 100 г глюкозы безводной на 1 л, однако фармакопейный препарат содержит 10% кристаллизационной воды, кроме того возможна гигроскопическая влага, поэтому делают пересчет на водную глюкозу по формуле ГФ.

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

x - масса водной глюкозы

a - масса безводной глюкозы по задаче

b – содержание влаги в глюкозе.

$$x = \frac{100 \cdot 100\%}{100 - 10} = 111,1$$

технология:

В стерильную мерную колбу на 1 л наливают часть воды очищенной, через воронку глюкозу, растирают при перемешивании, доводят объем до метки и еще раз перемешивают, отдают пробу на анализ, получив положительный результат, фильтруют до полной чистоты и оформляют.

Приготовление концентратов при отсутствии мерной посуды.

Готовят в подставке, для расчета используют:

1. плотность
2. КУО лекарственного вещества.

1. $\rho_{10\%} = 1,034 \text{ г/мл}$

$$\text{масса раствора} = V \cdot \rho = 1000 \text{ мл} \cdot 1,034 \text{ г/мл} = 1034 \text{ г}$$

$$M_{\text{воды}} = V_{\text{воды}} = 1034 - 111,1 = 922,89 \text{ мл} \approx 923 \text{ мл}$$

Рабочая пропись:

Глюкозы водной	111,1
Воды очищенной	923 мл
Общий объем	1000 мл

2. КУО л.в. = 0,69 мл/г

$$\Delta V = 111,1 \cdot 0,69 = 76,67 \text{ мл}$$

$$V_{\text{воды}} = 1000 - 76,67 = 923,33 \approx 923 \text{ мл}$$

Технология:

В стерильную подставку отмеривают рассчитанный объем воды, добавляют глюкозу, растворяют при перемешивании.

Исправление концентрированных растворов.

1. Концентрация выше требуемой.

$$V_{\text{воды}} = \frac{A \cdot (C - B)}{B}$$

A – объем изготовленного раствора, мл.

C – фактическая концентрация

B – Требуемая концентрация.

Например, получен 1 л раствора КВг с концентрацией 20,8%, вместо 20%

$$x = \frac{1000 \cdot (20,8 - 20)}{20} = 40 \text{ мл}$$

2. Концентрация ниже требуемой.

$$x = \frac{A \cdot (B - C)}{100 \cdot \rho - B}$$

ρ - плотность при 20°

получен 1 л 19,2% раствора KBr, вместо 20%

$$x = \frac{1000(20-19,2)}{100 \cdot 1,144 - 20} = 8,47\%$$

после разбавления и укрепления проводят повторный анализ.

Изготовление микстур с использованием концентратов.

Готовят массо-объемным способом. Если имеется лекарственное вещество и его концентрат, то следует использовать концентрат.

Нельзя использовать концентраты:

1. Для приготовления суспензий методом механического диспергирования.
2. Если растворитель в микстуре – ароматная вода.
3. При изготовлении микстур с настоями и отварами из лекарственного растительного сырья.

Объем концентрата входит в общий объем микстуры по рецепту.

1. В аптеке имеются концентраты всех прописанных в рецепте веществ.

В этом случае микстуру готовят во флаконе для отпуска. Сперва во флакон отмеривают воду, затем концентраты (список Б, общий список). Очистку не проводят.

Пример: Recipe: Solutionis calcii chloridi 2,5% - 200 ml
 Coffeini natrii benzoatis 0,6
 Natrii bromidi 3,0
 Adonisidi 6 ml
 Tincturae Valerianae 5 ml
 M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В аптеке имеются концентраты: Кальция хлорида 10% (1:10), Кофеина натрия бензоата 5% (1:20), Натрия бромида 20% (1:5).

Проверить дозы адонизид и кофеина.

Расчеты:

1. Общий объем: $V_{\text{Общ}} = 200 + 5 + 6 = 211 \text{ мл}$

2. Объем концентратов

$$\text{CaCl}_2 - m = 2,5 \cdot 200 / 100 = 5,0$$

$$V_{\text{Кальция Хлорид}} = 5 \cdot 10 = 50 \text{ мл}$$

$$\text{Кофеин натрия бензоат } V = 0,6 \cdot 20 = 12 \text{ мл}$$

$$\text{Натрия бромид } V = 3 \cdot 5 = 15 \text{ мл}$$

Общий объем концентратов 77 мл.

3. Объем воды $V = 200 - 77 = 123 \text{ мл}$

Технология:

Во флакон оранжевого стекла отмеривают с помощью бюреточной установки воду очищенную, добавляют концентраты кофеина натрия бензоата, кальция хлорида и натрия бромида.

В последнюю очередь порциями при взбалтывании добавляют адонизид и настойку (70%, пахучее). Образуется мутная микстура. Оформление по общим правилам.

3. В аптеке отсутствуют концентраты каких-либо веществ.

Вводят в виде порошков. В этом случае в подставку отмеривают воду затем порошки с учетом списка. Раствор фильтруют во флакон, далее добавляют концентраты.

Пример: Recipe: Analgini 3,0
 Natrii Bromidi 4,0
 Tincturae Convallariae 10 ml
 Aquae purificatae ad 200 ml
 M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Примечание: имеется концентрат натрия бромид 20% (1:5), концентрат анальгина не готовят (нестабилен)

Проверить дозу анальгина.

Расчеты:

1. $V_{\text{Общ}} = 200 \text{ мл}$
2. $V_{\text{Конц}} = 4 \cdot 5 = 20 \text{ мл}$
3. $V_{\text{Воды}} = 200 - (10 + 20) = 70 \text{ мл}$

$$C_{\text{Мак Анальгина}} = 2,0/0,68 \approx 3\%$$

$$C_{\text{По рецепту}} = (3 \cdot 100)/200 = 1,5\%$$

$$C_{\text{Рец}} < C_{\text{Мак}} \Rightarrow \Delta V \text{ не учитываем}$$

Технология:

В подставку отмеривают воду, добавляют анальгин, раствор фильтруют во флакон оранжевого стекла. Из бюреточной установки отмеривают концентрат натрия бромид. В последнюю очередь порциями при перемешивании добавляют настойку ландыша. Оформление аналогично микстуре.

Пример: Recipe: Solutionis Natrii bromidi 2% - 150 ml

Natrii benzoatis 3,0
 Natrii salicylatis 2,0
 Liquoris ammonii anisati 3 ml
 Sirupi sacchari 10 ml
 M.D.S.

Имеются концентраты натрия бромид 10%, натрия бензоат и натрия салицилат в порошках.

Расчеты:

1. $V_{\text{Общ}} = 150 + 3 + 10 = 163 \text{ мл}$
2. $m_{\text{NaBr}} = 2 \cdot 150/100 = 3,0$
 $V_{\text{Конц}} = 3 \cdot 5 = 15 \text{ мл}$
3. $V_{\text{Воды}} = 163 - (10 + 3 + 15 + 3) = 132 \text{ мл}$
4. $\Sigma m = 3 + 2 = 5,0$
 $\Sigma\% = 5 \cdot 100/163 = 3,7\% > 3\%$, поэтому ΔV учитываем.
 $\Delta V_{\text{NaBenz.}} = 3,0 \cdot 0,60 = 1,8 \text{ мл}$
 $\Delta V_{\text{NaSal.}} = 2,0 \cdot 0,59 = 1,18 \text{ мл}$
 $\Delta V \approx 3 \text{ мл}$

Технология:

В подставку отмеривают воду, добавляют натрия бензоат, натрия салицилат, раствор фильтруют во флакон оранжевого стекла. Из бюреточной установки отмеривают концентрат натрия бромид. Отмеривают 10 мл сахарного сиропа, из них 3 мл наливают в подставку, остальное во флакон. 3 мл сахарного сиропа смешивают с 3 мл нашатырно-анисовых капель, получая суспензионно-эмульсионную систему.

Смесь из подставки переливают во флакон, ополаскивают частью микстуры. Оформляют.

4. растворитель – ароматная вода

Ароматная вода – это водный раствор того или иного эфирного масла (0,005% раствор фенхеля, вода мятная – 0,044%)

Готовят в аптеке в асептических условиях. Эфирное масло энергично смешивают с водой 1 мин.

При изготовлении микстур с ароматной водой концентраты не используют, чтобы не уменьшать объем ароматной воды.

Объем не уменьшают на величину изменения объема при растворении порошков, изменение объема учитывают при контроле качества, т.е. если $\Delta V > N$ при расчете общего объема используют КУО л.в.

Пример: Recipe: Glucosi 5,0
 Kalii Iodidi 2,0
 Aquae menthae 100 ml
 M.D.S. по 1 столовой ложке 6 раз в день.

Расчеты:

1. В рецепте – глюкоза безводная, делают пересчет на водную глюкозу: $5 \cdot 100/(100 - 10) = 5,56$
2. $N = \pm 3\%$ (3 мл)
 $\Delta V_{\text{Gluc.}} = 0,69 \cdot 5,56 = 3,8 \text{ мл}$
 $\Delta V_{\text{KI}} = 0,23 \cdot 2 = 0,46 \text{ мл}$

$$\Delta V = 4,3 \text{ мл}$$

$\Sigma \Delta V > N$, поэтому в рабочей прописи и ППК $V_{\text{общ}} = 104,3$ мл. Этот объем учитывается при контроле.

Технология:

В подставку отмеривают воду мятную, добавляют глюкозу, калия йодид, раствор фильтруют во флакон для отпуска оранжевого стекла.

Срок годности – 1 сутки (растворы содержащие глюкозу).

Настои и отвары.

Настои и отвары – это водные извлечения лекарственного растительного сырья или водные растворы экстрактов, концентратов.

Запрещают заменять ЛРС настоями, экстрактами, эфирными маслами.

По физико-химической природе – это комбинированные системы (сочетание истинных, высокомолекулярных, коллоидных растворов.)

Водные извлечения ЛРС.

Сырьем является высушенные части лекарственных растений. Из рыхлого по гистологической структуре сырья (трава, листья, цветки) готовят настои. Из плотного (кора, корни, корневища) – отвары.

Исключениями являются: кожистые листья толокнянки, брусники – из них готовят отвары. Из корней валерианы – настои – длительное нагревание приводит к улетучиванию эфирных масел.

Экстрагентом является вода очищенная. Извлечение (экстрагирование) – сложный процесс, т.к. извлекаемые вещества находятся в клетке. Механизм его складывается из таких массо-обменных процессов:

- диализ
- десорбция
- растворение
- диффузия (молекулярная, конвективная)
- вымывание

Движущей силой извлечения является разность концентраций БАВ в сырье и экстрагенте.

Факторы, влияющие на качество извлечений:

1. Стандартность.
2. Размер частиц.
3. Соотношение сырья и экстрагента.
4. Режим экстракции (время, температура, гидродинамические условия).
5. Материал аппаратуры.

1. Стандартность ЛРС.

В большинстве фармакопейных статей на ЛРС указан нижний предел концентрации БАВ. Например: лист мяты перечной – эфирных масел не менее 1%, кора дуба – 8% дубильных веществ.

Применение сырья содержащего БАВ ниже нормы не допустимо.

В траве горицвета нормируется нижний и верхний предел биологической активности 1 грамма сырья. В норме 50-66 ЛЕД. Можно использовать стандартное сырье или с завышенной активностью, после пересчета:

$$X = \frac{a \cdot b}{c}, \text{ где}$$

a – масса стандартного сырья по рецепту, г.

b – стандартная активность (средняя)

c – завышенная активность

x – масса сырья с завышенной активностью, г.

Recipe: Inf. Herbae Adonidis vernalis ex 5,0 – 150 ml

Примечание: 1,0 – 75 ЛЕД

Расчеты:

$$m_{\text{нест}} = \frac{5,0 \cdot 58}{75} = 3,87$$

2. Размер частиц.

Чем меньше размер частиц – тем больше площадь контакта сырья и экстрагента, поэтому по закону диффузии облегчается экстрагирование. При излишнем измельчении в извлечение переходит множество балластных веществ, что приводит к мутности. Размер частиц должен быть оптимальным.

Листья, трава, цветки – не более 5 мм.

Кожистые листья толокнянки, брусники, эвкалипта не более 1 мм.

Кора, корни, корневища, стебли – не более 3 мм.

Плоды, семена – не более 0,5 мм

Используют цельными: плоды рябины, смородины, калины, шиповника, семена льна, подорожника блошного, некоторые цветки.

Индивидуальный размер частиц:

Кора дуба – 0,2 мм.

Кора крушины и корни солодки – 0,33-0,6 мм.

Отсев пыли проводят через сито 0,2 мм. Измельчение проводят без остатка.

3. соотношение сырья и экстрагента.

Чем больше объема приходится на единицу массы сырья, тем полнее экстрагируется БАВ. Поэтому используют максимально возможный объем воды по рецепту.

Правила:

- нельзя готовить концентрированные водные извлечения, а затем разбавлять, т.к. при изготовлении концентрированного извлечения не достигается полнота экстракции.
- Чтобы не уменьшать объем воды не используют концентраты лекарственных веществ в микстурах с настоями и отварами.

В рецепте могут быть указаны массы ЛРС, и объем извлечения, или только объем.

А. Recipe: Inf. Foliorum Menthae ex 5,0 – 150 ml

Б. Recipe: Inf. Foliorum Menthae 200 ml

Если в масса ЛРС не указана, извлечение готовят 1:10. Соотношение показывает, что из 1,0 готовят 10 мл извлечения.

Исключения: Из травы горицвета, ландыша, корней и корневищ валерианы, корней истода и семян льна готовят 1:30. Из корней алтея 1:20. Настой термопсиса, наперстянки 1:400.

По прописи Б берут 20,0 листьев мяты.

Объем воды определяют с учетом коэффициента водопоглощения (КВП) ЛРС.

КВП – это объем воды в мл, удерживаемый 1,0 ЛРС после его отжимания в перфорированном стакане инфундирки.

КВП 31 вида ЛРС находятся в приказе №308. Если КВП не указан, используют условный:

Цветки, листья, трава – 2.

Кора, корни, корневища – 1,5

Семена - 3

Брикеты – 2,3

КВП мяты 2,4 мл/г.

$$V_{\text{воды}} = V_{\text{изв}} + m_{\text{сырья}} \cdot \text{КВП}$$

по прописи А – $V_{\text{воды}} = 150 + 5,0 \cdot 2,4 = 162$ мл

по прописи Б – $V_{\text{воды}} = 200 + 20 \cdot 2,4 = 248$ мл

4. Режим экстракции.

Инфундирку прогревают 15 минут на водяной бане загружают сырье и воду, закрывают. Определенное время настаивают в начале на водяной бане, затем при комнатной температуре, периодически перемешивают (ДС).

Вид извлечения	Время настаивания	
	Водяная баня	При комнатной температуре
1. настой до 1 л	15	45
2. отвар до 1 л	30	10
3. настой более 1 л	25	45

3. Настой фильтруют после полного охлаждения.
Эти условия обусловлены летучестью эфирных масел.

Б. Алкалоиды.

Трава термопсиса.

1. Встречаются настои из травы термопсиса. ГФ XI требует готовить из сухого экстракта концентрата.

В. Сердечные гликозиды.

Трава горицвета, ландыша, лист наперстянки.

1. если нестандартные соотношения – проверяют дозы.
2. Используют стандартное сырье или с завышенной активностью, после пересчета.
3. Настой листьев наперстянки готовят из сухого экстракта, концентрата.

Технология:

Настои: строго соблюдают режим экстракции, учитывая термолабильность и плохую растворимость.

Г. Дубильные вещества.

Кора дубы, корневище змеевика, лапчатки, кровохлебки, лист толокнянки, и брусники.

Последние содержат фенологликозид аргутин и дубильные вещества. Аргутин оказывает антисептическое и диуретическое действие. Дубильные вещества – сопутствующие, но они могут адсорбировать аргутин.

1. Готовят отвары без настаивания при комнатной температуре, т.к. дубильные вещества хорошо растворимы в горячей воде, при охлаждении растворимость снижается, следовательно они выпадают в осадок, поэтому фильтруют горячим.
2. Не используют металлические инфундирки, т.к. образуются танаты.
3. Особенности добавления гексаметилентетрамина и алюмо-калиевых квасцов. Они взаимодействуют с дубильными веществами с образованием осадка таннатов. Чтобы взвесь была тонкой и повысить точность дозирования добавляют к извлечению в виде раствора. Воду берут не достигающего объема до прописывания, или минимальный объем воды (объем воды вычитают из объема взятого для экстракции). Если в прописи есть глицерин его добавляют к отвару + раствор лекарственных веществ (осадка меньше).

Д. Андрогликозиды.

Корни ревеня, кора крушины, ягоды жостера, листья сенны.

Готовят отвары:

1. отвар из листьев сенны фильтруют после полного охлаждения при этом выпадают в осадок смолистые вещества, вызывающие боли в желудке.
2. Отвар из корней ревеня и крушины фильтруют без охлаждения, т.к. уменьшается количество андрогликозидов за счет адсорбции на сырье.

Кора крушины – применяют со сроком хранения не менее 1 года или прогревают при 100°C 1 час. При этом разрушается вещество, оказывающее рвотное действие.

Е. Сапонины.

Корни солодки, истода, синюхи, синегии и т.д.

1. готовят отвары. Полнее извлекаются сапонины в щелочной среде. Ее создают добавляя в воду гидрокарбонат натрия из расчета 1,0 на 10,0 сырья. Если есть в прописи.

Ж. Полисахариды.

Корни алтея, семена льна, подорожника блошного.

Готовят слизи, оказывающие отхаркивающее, слабительное, обволакивающее действия (микстуры, клизмы).

Слизь корней алтея.

Содержит 35% слизи, 37% крахмала, который является балластным веществом. Крахмал растворяется в горячей воде, настаивать на водяной бане нельзя.

Готовят холодный настой. Настаивают при помешивании в подставке при комнатной температуре 30 мин.

Фильтруют, не отжимая сырье.

При расчете количества воды и сырья используют расходный коэффициент ($K_{расх}$). Он показывает, во сколько раз увеличить массу сырья и объем воды, чтобы получить заданный объем и концентрацию извлечения.

$$K_{расх} = \frac{100}{100 - c \cdot 4,6}, \text{ где } C - \text{концентрация слизи по рецепту в процентах.}$$

4,6 – КВП корня алтея.

Если в рецепте не указана концентрация слизи, готовят 5% (1:20). Для этой концентрации $K_{расх} = 1,3$

Recipe: Inf. Radicis Althaeae ex 5,0 – 150 ml

Расчеты:

$$C = (5 \cdot 100) / 150 = 3,33\%$$

$$K_{расх} = 1,18$$

$$M_{сырья} = 5 \cdot 1,18 = 5,9$$

$$V_{Воды} = 150 \cdot 1,18 = 177 \text{ мл}$$

Технология:

Подставка + корни алтея, измельченные до 3 мм + холодная вода. Настаивают 30 мин при комнатной температуре часто помешивая. Фильтруют в мерный цилиндр, не отжимая сырье.

Слизь семян льна.

Сырье содержит около 6% слизи и 35 % жирного масла. Слизь накапливается в эпидермисе. Извлекается легко водой. Жирное масло – балластное вещество.

1. чтобы не извлекалось жирное масло, используют цельные семена.
2. Соотношение 1:30, если не указано в рецепте иное.
3. КВП не используют, т.к. семена льна не поглощают воду.
4. Слизь получают взбалтыванием семян в подставке с горячей водой (температура не менее 95°C) 15 мин. Подставка должна быть большого объема и обернута полотенцем.

Технология слизи семян подорожника блошного аналогично, но соотношение 1:10, если не указано иное.

Лекция №12.

Многокомпонентные водные извлечения.

А. Водные извлечения из ЛРС, требующие одинакового режима экстракции. Готовят в одной инфундирке.

Recipe: Fol. Menthae
 Flores Chamomillae
 Radicis Valerianae ana 3,0
 Aq. Purificatae ad 250 ml

Настой из 3-х видов ЛРС, содержащего эфирные масла.

Рассчитывают объем воды с учетом КВП ЛРС.

$$V_{\text{Воды}} = 250 + 3 \cdot 2,4 + 3 \cdot 3,4 + 3 \cdot 2,9 = 276 \text{ мл}$$

Технология:

ЛРС с соответствующим размером частиц (корни 3 мм, цветки, листья не более 5 мм) помещают в прогретую инфундирку добавляют воду настаивают 15 минут на водяной бане, без перемешивания, охлаждают при комнатной температуре, фильтруют, отжимая сырье, доводят объем при необходимости.

Б. Водные извлечения из ЛРС, требующего различного режима экстракции.

Изготавливают отдельно. Объем воды в каждой инфундирке должен быть максимально возможным, но не менее чем 10-ти кратный по отношению к массе сырья.

Объемы извлечений устанавливают пропорционально выписанной массе сырья.

Recipe: Cor. Frangulae 3,0
 Fol. Urticae 3,0
 Fol. Menthae 2,0
 Rad. Valerianae 2,0
 Aq. Pur ad 250 ml

I инфундирка: отвар коры крушины.

II инфундирка: настой крапивы по общим правилам

III инфундирка: настой мяты и валерианы.

Расчеты:

1. объем воды на 1,0 ЛРС: $250/10 = 25 \text{ мл}$

2. объемы извлечений

а). $3 \cdot 25 = 75 \text{ мл}$

б). $3 \cdot 25 = 75 \text{ мл}$

в). $4 \cdot 25 = 100 \text{ мл}$

3. объемы воды для экстрагирования

а). $75 + 3 \cdot 1,6 = 80 \text{ мл}$

б). $74 + 3 \cdot 1,8 = 80 \text{ мл}$

в). $100 + 2 \cdot (2,4 + 2,9) = 111 \text{ мл}$

рабочая пропись:

кора крушины	3,0
воды	80 мл
листья крапивы	3,0
воды	80 мл
листья мяты	2,0
корней валерианы	2,0
<u>воды очищенной</u>	<u>111 мл</u>
общий объем	250 мл

технология:

1. инфундирка + кора крушины (0,3-0,6 мм) + 80 мл воды, настаивают 30 мин на водяной бане, не охлаждая фильтруют в подставку, отжимая сырье.

- Инфундирка + листья крапивы (до 5 мм) + 80 мл воды + баня 15 мин + 45 мин при комнатной температуре, фильтруют, отжимая сырье
- Инфундирка + листья мяты и корни валерианы + 11 мл воды, настаивают 15 минут на водяной бане, оставляют при комнатной температуре до охлаждения, фильтруют отжимая сырье.

Проверяют объем водного извлечения.

Recipe: Rad. Althaeae 2,0
Fol. Farfarae 2,0
Her. Origani 1,0
Aq. Purificatae ad 150 ml

Холодный настой из корня алтея

Настой по общим правилам из листьев мать-и-мачехи

Настой травы душицы до полного охлаждения

Расчеты:

- слизь корней алтея $1:20 K_{расх} = 1,3$
 $V_{слизи} = 40$ мл
 $M_{алт} = 2 \cdot 1,3 = 2,6$ мл
 $V_{Воды} = 40 \cdot 1,3 = 52$ мл
- $V_{Воды}$ = на 1,0 ЛРС за исключением корня алтея:
 $(150 - 40):3 = 36,7$ мл
- $V_{Наст.Мать.} = 36,7 \cdot 2 = 73,4$ мл
 $V_{Воды} = 73,4 + 2 \cdot 3 = 79,0$ мл
- $V_{Наст.Душицы} = 36,7$ мл
 $V_{Воды} = 36,7 + 1,0 \cdot 2 = 38$ мл

Все остальное аналогично предыдущему рецепту.

Экстракты концентратов.

Если выписано водное извлечение и в аптеке есть экстракт-концентрат данного сырья то его используют вместо ЛРС.

Настои травы термопсиса и листья наперстянки готовят только из экстрактов-концентратов (ГФ XI).

На обороте рецепта указывают экстракт-концентрат и его количество. Это делают для того, чтобы не вводить больного в заблуждение при повторном обращении, т.к. извлечения из ЛРС и экстракты-концентраты отличаются по цвету.

Преимущества экстрактов-концентратов перед ЛРС.

1. извлечения получаются стандартными.
2. Технология проще и быстрее.
3. Можно использовать концентраты лекарственных веществ.
4. Срок хранения 10 суток.

Экстракты концентраты готовят в заводских условиях. Выпускают два вида – жидкие и сухие.

ЛРС экстрагируют специальными методами этанолом невысокой концентрации (2—40%). Если получают сухой экстракт, то извлечение высушивают и с помощью наполнителя (молочный сахар) разбавляют до стандартного содержания действующих веществ.

Экстракты концентраты стандартизованы по содержанию действующих веществ. Сухие экстракты изготавливают в соотношении 1:1 (как правило). Это означает, что в 1,0 экстракта-концентрата столько же действующих веществ, сколько содержится в 1,0 ЛРС. Поэтому сухого экстракта-концентрата берут по массе столько же, сколько ЛРС. Жидкие экстракты изготовлены в соотношении 1:2. Это означает: 2 мл экстракта-концентрата аналогичны 1,0 ЛРС, поэтому жидкие экстракты-концентраты берут по объему в 2 раза больше, чем ЛРС.

Классификация:

1. Сухие
Extracta sicca standartizatae 1:1
Горицвет

Алтей
Наперстянка
Термопсис

2. жидкие

Extracta fluida standartizata 1:2

Горицвет (в 25% этаноле)

Валерианы (в 40% этаноле)

Пустырника (в 40% этаноле)

Особенности изготовления из сухих экстрактов.

1. экстракта-концентрата берут столько же сколько ЛРС.
2. Добавляют в микстуру как порошкообразные лекарственные вещества, растворяют в рассчитанном объеме воды.

Особенности приготовления из жидких экстрактов-концентратов.

1. берут в 2 раза больше, чем ЛРС.
2. При расчете объема воды необходимо вычесть объем концентрата-концентрата.
3. Добавляют во флакон к водному раствору по правилам спиртосодержащих препаратов с учетом концентрации этанола.

Recipe: Inf. herbae Leonuri ex 12,0 – 200 ml
 Analgini 2,0
 Natrii bromidi 3,0
 Tincturae Valerianae 5 ml

Примечание: имеются экстракты-концентраты пустырника жидкий 1:2 и концентрат натрия бромида 20%

Расчеты:

1. $V_{\text{Общ}} = 205 \text{ мл}$
2. $V_{\text{NaBr}} = 3 \cdot 5 = 15 \text{ мл}$
3. $V_{\text{Э-к}} = 12 \cdot 2 = 24 \text{ мл}$
4. $V_{\text{Воды}} \cdot C_{\text{Мак.Анальгина}} = 1/0,68 = 1.47$
 $C_{\text{Рец}} = 0,98\%$
Следовательно ΔV не учитываем.
 $V_{\text{Воды}} = 200 - 15 - 24 = 161 \text{ мл}$

Технология:

Подставка + вода + анальгин + фильтруют о флакон + концентрат натрия бромида, добавляют порциями при перемешивании концентрат пустырника (40%) + настой валерианы (70% пахучее).

Recipe: Inf. herbae Thermopsidis 200 ml
 Natrii hydrocarbonati 4,0
 Elixiris pectoralis 4 ml

Примечание: имеются концентраты натрия гидрокарбоната 5%, настой травы готовят из сухого экстракта 1:1 в соотношении 1:400

Расчеты:

1. $V_{\text{Общ}} = 204 \text{ мл}$
2. $M_{\text{Э-к 1:1}} = 0,5$
3. $V_{\text{NaHCO}} = 4 \cdot 20 = 80 \text{ мл}$
4. $V_{\text{Воды}} \cdot K_{\text{УО Экстр. Терм.}} = \text{не указан, } C < 3\% \text{ поэтому увеличение объема не учитываем.}$
 $V_{\text{Воды}} = 200 - 80 = 120 \text{ мл}$

Технология:

Подставка + вода + экстракт термопсиса, фильтруют, добавляют концентрат натрия гидрокарбоната. В подставочку 4 мл раствора + 4 мл грудного эликсира, переносят во флакон, перемешивают. Подставочку ополаскивают микстурой.

Recipe: Inf. radicis Althaeae ex 5,0-100 ml

Примечание: имеется экстракт алтея сухой 1:1.

Расчеты:

1. $V_{\text{Общ}} = 100$ мл
2. $M_{\text{Э-к}} = 5,0$
3. $V_{\text{воды}} : C_{\text{Мах}} = 3/0,61 = 4,9\%$
 $C_{\text{Рец}} = 5\%$, следовательно увеличение объема учитывают.
 $\Delta V = 5 \cdot 0,61 = 3,05$ мл
 $V_{\text{воды}} = 100 - 3 = 97$ мл

Технология:

Сухой экстракт-концентрат корня алтея содержит природные ВМС растворение протекает со стадией набухания. Для облегчения растворения изготовление целесообразно проводить в ступке путем постепенного добавления к экстракту воды и непрерывного перемешивания пестиком. Фильтруют во флакон оранжевого стекла.

Линименты. (Жидкие мази)

Одна из разновидностей мазей по консистенции. Представляют собой жидкости (студнеобразные массы, применяют наружно для втирания в кожу, повязки, тампоны).

Состоят из лекарственного вещества и основы.

Классификация:

А. По виду дисперсионной среды (основы).

1. жирные линименты (Oliomenta).
Основа – жирное масло (подсолнечное, оливковое, беленное).
2. вазолименты (Vasolimenta)/
основа – вазелиновое масло.
3. мыльно-спиртовые (Sapomenta). Оподелъдоки.
Это спиртовые растворы калиевого или натриевого мыла. Лекарственные вещества – эфирные масла, настойки, раствор аммиака, камфара и др.
4. линименты спиртовые (Linimenta spirituosa)

Кроме указанных в состав основы могут входить хлороформа, эфир, скипидар, димексид, метилсалицилат.

Б. По виду дисперсной системы.

1. Гомогенные
2. Гетерогенные
 - А. Суспензионные
 - Б. Эмульсионные
 - В. комбинированные

В. по медицинскому назначению.

1. анальгезирующие
2. раздражающие
3. подсушивающие
4. противовоспалительные

Гомогенные линименты. (линименты-растворы).

Это жидкие смеси взаимно-растворимых веществ (смешивающихся жидкостей: жирные или эфирные масла, хлороформ, метилсалицилат, настойки)

Их можно рассматривать как неводные растворы на вязких (летучих растворителях). Поэтому правила изготовления те же.

Recipe: Camphorae 0,5
Olei Helianthi
Olei Hyosciami
Methyl salicylatis ana 10,0
M.D.S. Растирание.

Выписан линимент – раствор, состоящий из 3-х взаимно смешивающихся жидкостей и камфары, легко растворимой в них. Готовят по массе.

Технология.

Флакон темного стекла известной массы + камфара + тарируют и отвешивают по 10,0 масла подсолнечного и метилсалицилата (пахучее, летучее). Флакон закрывают и перемешивают до растворения. Можно подогреть на водяной бане (40-45). Очистка при необходимости.

Оформление:

Наружное. Беречь от детей. Хранить в прохладном, защищенном от действия света месте. Срок годности 10 суток.

Линимент Розенталя. (йодно-парафиновый).

Recipe:	Iodi	0,25
	Paraffini	15,0
	Spiriti aethylici 96%	10 ml
	Chloroformii	80,0
Misce ut fiat linimentum		

D.S. Наносить в виде сетки на область поясницы.

Йод растворим в хлороформе и спирте 1:10. Парафин при нагревании в хлороформе.

Готовят по массе.

$$M_{\text{общ}} = 95,5 + 10 \cdot 0,846 = 103,3$$

Технология.

Флакон темного стекла известной массы + йод + стружка парафина. Флакон тарируют и взвешивают хлороформ укупоривают + баня (растворяют йод парафин) получается однородная масса + 10 мл 96% этанола. На обратной стороне рецепта делают пересчет для учета этанола.

Оформление:

Перед употреблением подогреть в горячей воде.

Гетерогенные линименты.

Эмульсионные линименты.

Содержат несмешивающиеся жидкости. Для стабилизации в их состав вводят эмульгаторы. В некоторых линиментах эмульгатор образуется в процессе

Могут быть двух типов: масло в воде и вода в масле.

Линимент аммиачный (летучий линимент).

Linimentum ammoniatum (linimentum senvolabile)

Масло подсолнечное 74 части

Кислоты олеиновой 1 часть

Раствора аммиака 25 частей.

Применяют для растираний при невралгиях. Линимент типа масло в воде. Действующим веществом является аммиак. Олеиновая кислота вводится для образования эмульгатора. Олеиновая кислота и свободные жирные кислоты подсолнечного масла взаимодействуют с частью аммиака с образованием солей, таким образом эмульгатором являются аммониевые соли свободных жирных кислот подсолнечного масла и олеиновой кислоты.

Технология:

Готовят по массе. В тарированный флакон оранжевого стекла известной массы, взвешивают масло подсолнечное и добавляют каплями кислоту олеиновую. В последнюю очередь добавляют 10% раствор аммиака. Флакон укупоривают и сильно взбалтывают до образования однородной жидкости желтовато-белого цвета.

Оформление:

Наружное

Беречь от детей

Хранить в прохладном, защищенном от света месте

Перед употреблением взбалтывать

При хранении возможно загустевание линимента – это признак его непригодности. При этом аммониевые соли жирных кислот превращаются в амиды этих кислот и происходит превращение фаз (масло в воде – вода в масле), поэтому аммиачный линимент готовят ex tempore.

Эмульсия бензилбензоата 10% и 20%.

Применяют для лечения чесотки.

Бензилбензоат – бесцветная маслянистая жидкость с ароматным запахом, нерастворима в воде, образует эмульсию типа масло в воде.

Эмульгатором может быть масло калийное, мыло хозяйственное, эмульгатор Т₂ + мыло калийное (приказ №308).

Recipe: Emulsii benzylII benzoatis 20% - 100

D.S. Применять по схеме.

Рабочая пропись: бензилбензоата 20,0

Мыло хозяйственное 2,0

Воды очищенной 78 ml

Общая масса

Технология:

В ступке стружку мыла растирают в 18 мл горячей воды, получают примерно 10% раствор эмульгатора.

К раствору эмульгатора понемногу добавляют бензилбензоат, эмульгируют.

К первичной эмульсии добавляют при перемешивании оставшуюся горячую воду. Готовую эмульсию добавляют во флакон при необходимости массу доводят до 100,0

Суспензионные линименты.

Содержат нерастворимые в дисперсионной среде лекарственные вещества (оксид цинка, ксероформ, стрептоцид, синтомицин). Лекарственные вещества измельчают с жидкостью взятой по правилу Дерягина, в половинном количестве от массы лекарственных веществ. Получают тонкую пульпу которую разбавляют оставшейся жидкостью.

Линимент бальзамирующий по Вишневскому

Linimentum Weshnewsky

Состав: Ксероформа

Дегтя березового по 3,0

Масла касторового 94,0

Возможные замены: 1. Масло касторовое на рыбий жир

2. ксероформ на 1 мл 10% раствора йода. (масла касторового 96 мл)

3. может быть введен 5% аэросил – это загуститель, позволяет получить седиментационно устойчивый линимент (масла касторового 89 мл).

Технология:

Линимент суспензионный, т.к. ксероформ не растворим в масле.

Готовят по массе.

На отдельных весах взвешивают ксероформ, помещают в ступку. В фарфоровой чашечке взвешивают деготь. Половину дегтя добавляют к ксероформу и растирают до тонкой пульпы. Добавляют остаток дегтя и по частям масло касторовое, взвешенное в баночку для отпуска оранжевого стекла. Готовый линимент переливают в освободившуюся баночку.

Комбинированные линименты.

Содержат лекарственные вещества с различной растворимостью в жидких ингредиентах линимента.

Recipe: Zinci oxydi 5,0

Acidi borici 0,5

Mentholi 0,5

Olei Helianthi ad 50,0

Misce ut fiat linimentum.

D.S.

Выписан комбинированный линимент. Цинка оксид и кислота борная не растворимы в борной кислоте, поэтому вводятся по типу суспензии. Ментол растворим в масле, поэтому образует линимент-раствор.

Рабочая пропись: цинка оксида 5,0

Кислоты борной 0,5

Этанола 95% - 2-3 капли

Ментола 0,5

Масла подсолнечного 44,0

Общая масса 50,0

Технология:

В сухой флакон оранжевого стекла известной массы помещают ментол, тарируют и взвешивают масло, можно ускорить растворение ментола, поставив укупоренный флакон на водяную баню (40-45°C)

В ступке растирают кислоту борную с 2-3 каплями 95% этанола (затруднительно измельчаемое вещество), добавляют цинка оксид и примерно 2,75 раствора ментола (по правилу Дерягина) растирают до тонкой пульпы.

По частям при перемешивании добавляют оставшийся раствор. Готовый линимент переливают в освободившийся флакон.

Мази.

Мази - мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, слизистые оболочки, раны. Мази состоят из основы и лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных.

Классификация:

А. По консистенции.

1. Жидкие (линименты).

2. Собственно мази.

3. Кремы.
4. Гели.
5. Пасты.

Кремы – мази мягкой консистенции, представляющие собой эмульсии типа масло в воде или вода в масле.

Гели – мази вязкой консистенции, способные сохранять свою форму и обладающие упругостью и пластичностью. Различают гидрофильные и гидрофобные гели.

Пасты - мази плотной консистенции, содержание сухих веществ в которых более 25%.

Б. По характеру действия.

1. поверхностные – местного действия
2. резорбтивные

В. По типу дисперсной системы.

1. Гомогенные.
2. Гетерогенные.

Г. По области применения.

1. Дерматологические.
2. Глазные.
3. Для носа.
4. Для уха.
5. Ректальные.
6. Вагинальные.
7. Уретральные.

Мазевые основы придают мази объем, обеспечивают консистенцию мази, требуемую консистенцию лекарственных веществ. Влияют на биологическую доступность лекарственных веществ, фармакологический эффект.

Требование к мазевым основам.

1. основа должна обеспечивать проявление специфической фармакологической активности мази.
2. Биологическая безвредность, не вызывать аллергического и раздражающего действия.
3. Физико-химическая стабильность. Основа не должна реагировать с лекарственными веществами и изменяться по действием факторов внешней среды.
4. Микробиологическая стабильность.
5. Мягкая консистенция.
6. Легкость удаления с места нанесения.
7. Доступность, дешевизна.

Классификация мазевых основ.

В основу положен характерный признак – сродство к воде.

- I. липофильные
- II. гидрофильные
- III. липофильно-гидрофильные (дифильные)

I. К липофильным основам относят: а) Жиры
 б) Углеводороды
 в) Силиконы
 г) Воски

1. Жиры: а) животные
 б) гидрогенизированные жиры
 в) растительные масла

достоинства: - легко всасываются кожей

- легко высвобождают лекарственные вещества

недостатки: - быстро окисляются (прогоркают и оказывают раздражающее действие)

Б) животные жиры. В настоящее время применяют редко. Свиной жир применяют в мазях от обморожения, серной.

Свиной, гусиный, куриный жиры применяют в косметических кремах.

Б) гидрогенизированные жиры. Получают гидрогенизацией растительных масел (насыщение водородом двойных связей глицеридов жирных кислот).

Они устойчивее при хранении, чем природные жиры. ГХМ, ГПМ, ГАМ, комбижир-сплав, саломас.

В) Растительные масла:

Используются как:

1. Основа в линиментах
2. компонент основы в мазях
3. вспомогательная жидкость для измельчения лекарственных веществ в мазях.

2. Углеводороды:

- а) Вазелин
- б) парафин
- в) азокерит
- г) церезин – рафинированный азокерит
- д) петролатум
- е) масло вазелиновое
- ж) нефть нафталанская

все эти продукты получают при переработке нефти.

Достоинства:

1. устойчивы при хранении.
2. Химически индифферентны.

Недостатки:

1. нарушают газо- и теплообмен кожи.
2. Могут вызвать раздражение кожи.
3. Трудно распределяются по слизистым.

А. Вазелин. Смесь жидких, полужидких и твердых углеводородов предельного ряда. Однородная масса беловатого или желтоватого цвета, без запаха, мягкой консистенции. $T_{пл} = 36-50^{\circ}\text{C}$.

За счет вязкости может поглощать до 5% воды и водных растворов, до 2,5% этанола, до 40% глицерина. Легко смешивается с жирами и растительными маслами, за исключением касторового. Мази вазелина оказывают поверхностное действие.

Стандартные мази на вазелине:

- цинковая
- стрептомициновая
- ихтиоловая.

Б. Парафин.
В. Азокерит.
Г. Церезин.

}

Тугоплавкие углеводороды применяют как уплотнители в составе основ (добавляют 5-10%)

Д. Петролатум.

Е. Вазелиновое масло (жидкий парафин)

- основа в линиментах
- вспомогательная жидкость для измельчения лекарственных веществ в мази.

Ж. Нефть Нафталанская. Густая сироповидная жидкость с характерным запахом. Для получения основы уплотняют парафином, вазелином. Оказывает дезинфицирующее, болеутоляющее действие.

Используют в мазях для лечения чесотки, рожистых воспалений кожи, артритов, радикулитов.

3. Силиконы. Для получения основы используют силиконовые жидкости «Эсилон-4», «Эсилон-5». По химической структуре это кремний органические полимеры.

Если к силиконовым жидкостям для загущения добавлять аэросил, получается эсилон – аэросильная основа.

Достоинства:

- химически индифферентна
- рН= 5-7
- не подвергается микробной кантоминации

- вязкость не уменьшается с повышением температуры.

Недостатки:

- не применяют в мазах на слизистые, т.к. водоотнимающее, раздражающее действие.

4. Воски.

- | | |
|------------------|---|
| А. Воск пчелиный | } Жироподобные вещества, обладают в разной степени эмульгирующей способностью |
| Б. Ланолин. | |
| В. Спермацет | |

А. Воск пчелиный получают переработкой сот, используют как уплотнитель пластификатор.

Б. Спермацет получают из содержимого черепных углублений некоторых видов китов.

Используют как уплотнитель и пластификатор, а также как эмульгатор.

Воск и спермацет часто вводят в косметические кремы, т.к. образуют на коже защитную пленку, предохраняющую от потери влаги.

В. Ланолин безводный. Это очищенный шерстяной воск. Получают из промывных вод овечьей шерсти. Вязкая густая масса буро-желтого цвета со своеобразным запахом.

Достоинства:

- Химически инертен
- Нейтрален
- Устойчив при хранении
- Смягчает кожу
- Обладает высокой эмульгирующей способностью!

Способен эмульгировать до 250% воды и водных растворов, около 130% глицерина и других жидкостей. Водопоглощающая способность возрастает в смеси около 1:1 с вазелином и маслами, благодаря снижению вязкости и обеспечению большей подвижности компонентов, обладающих поверхностной активностью.

Эмульгаторами в ланолине являются высокомолекулярные циклические спирты, холестерин и изохолстерин. Ланолин образует эмульсии типа в/м

Недостатки:

- вязкая консистенция
- вызывает у некоторых людей аллергические реакции.

В аптеках чаще применяют ланолин водный, состоящий из 70% ланолина безводного и 30% воды. Он обладает лучшей консистенцией т.к. менее вязок. Если в прописи не указано, какой ланолин следует взять, то берут водный.

II. К гидрофобным основам относят:

1. гели белков (желатина, коллагена)
2. гели полисахаридов (производный целлюлозы, микроцеллюлозы, NaКМЦ)
3. гели бентонитовых глин
4. гели синтетических ВМС (ПЭГ, ПВП, ПВС)
5. гели фитостерина.

Лекция № 14.

Достоинства:

- хорошо смешивается с водой
- хорошо распределяется по коже и слизистых
- легко высвобождают лекарственные вещества
- легко смываются с кожи.

Недостатки:

- быстро подвергаются микробной порче
- быстро высыхают
- несовместимы с рядом лекарственных веществ.

III К дифильным основам относят.

Искусственно подобранные составы, обладающие одновременно липофильными и гидрофильными свойствами. Обязательным компонентом этих основ является эмульгатор.

Подразделяют на:

А) Адсорбционные – безводные сплавы липофильных основ с эмульгаторами. Например: вазелин (основа) + ланолин безводный или спермацет, или T_2 (эмульгатор). Используют когда лекарственные вещества разрушаются в присутствии воды (например, в мазах с антибиотиками).

Б) Эмульсионные – содержат в составе воду. Состав: липофильная основа + вода + эмульгатор. Бывают двух типов: вода в масле (в/м) и масло в воде (м/в) тип основы зависит от эмульгатора. Это такие основы как: смесь вазелина с водным ланолином (в различных соотношениях), консистентная эмульсия (60 частей вазелина + 30 частей воды + 10 частей эмульгатора T_2).

Достоинства:

- можно вводить жир и водо-растворимые лекарственные вещества
- легко высвобождают лекарственные вещества

Общие рекомендации по приготовлению мазей.

Готовят по массе. Основы отвешивают при помощи шпателя на тарирных весах на листе вощеной/пергаментной бумаги. Правила подбора ступки нет.

Для лучшего перемешивания ее следует несколько раз собирать в центр ступки и снова растирать. Для этого удобнее использовать 2 целлулоидные пластинки. Если в рецепте не указана мазевая основа, то используют вазелин (кроме стандартных прописей). Если в рецепте прописано вещество общего списка и не указана его концентрация, то готовят 10 % мазь.

Для веществ ядовитых и сильнодействующих концентрация должна быть указана. Если пропись мази является стандартной, то ее готовят по этой прописи.

Для равномерного распределения мази по поверхности слизистой (для носа) следует использовать адсорбционные основы (вазелин + ланолин безводный 9:1) так как мази на вазелине плохо распределяются и лекарственные вещества медленно высвобождаются.

В зависимости от способа введения лекарственных веществ в мазевую основу все мази классифицируют на гомогенные и гетерогенные.

1. гомогенные мази.

Состоят из взаимно растворимых и смешивающихся компонентов. К ним относят: мази-растворы и мази-сплавы.

1.1.мази сплавы.

- это сочетание взаимно растворимых, плавких компонентов (воск, жир, смолы, углеводороды и др.)

для приготовления таких мазей определяют $t_{пл}$ каждого компонента. Расплавляют их в фарфоровой чаше на водяной бане в порядке уменьшения температуры плавления, во избежание перегрева и потерь летучих веществ. Жидкие ингредиенты добавляют в последнюю очередь. Сплав переносят в теплую ступку и перемешивают до полного охлаждения. Мазь при этом становится мягкой, рыхлой вследствие поглощения воздуха. Перемешивание препятствует образованию внутренних мелкокристаллических каркасов, придающих мази грубую структуру.

Официальные прописи:

- восковая
- парафиновая
- спермацетовая
- нафталиновая

Recipe: Olei Persicori
 Olei Ricini ana 15,0
 Cerre albae
 Lanolini anhydrici ana 10,0
 M.D.S. для сухой кожи.

Мазь-сплав, т.к. все компоненты взаимно растворимы при сплавлении.

Воск 63-65⁰С

Ланолин 35-42⁰С

Фарфоровая чаша на водяной бане + воск + ланолин безводный + масла. Расплав в теплую ступку до полного охлаждения. Перекладывают в баночку. Оформляют.

1.2. мази-растворы.

- это мази, в которых лекарственные вещества растворимы в мазовой основе (камфара, ментол, тимол, фенол, фенилсалицилат, хлоралгидрат, анестезин (до 20%)).

Если лекарственного вещества прописано мало, их можно растворить в части мазовой основы, исходя из растворимости в предварительно нагретой ступке.

Если в прописи есть липофильные жидкости, их тоже можно использовать для растворения.

Если прописаны большие количества лекарственных веществ, их растворяют в фарфоровой чашке на водяной бане в предварительно расплавленной мазовой основе.

Летучие лекарственные вещества (ментол, камфара) растворяют в полу остывшей основе при t не выше 40-45⁰С.

Recipe: Camphorae 0,2
 Mentholi 0,1
 Lanolini anhydrici 5,0
 Vaselini 15,0
 Misce ut fiat unguentum.
 Signa. Втирать в плечо.

Выписана мазь раствор.

Технология:

Теплая ступка + часть вазелина, отвешенного на капсулу (1,5 – 2,0). В теплой ступке вазелин расплавляется + растворяют лекарственные вещества при перемешивании + оставшийся вазелин + ланолин безводный, перемешивают до полного охлаждения.

Если будет ланолин водный расплавлять нельзя.

Официальные:

- камфарная
- ихтиоловая
- камфара-скипидар
- ментол-анестезин
- и др.

Состав мази камфарной по ГФ IX

камфара 10,0
 вазелина 60,0
 ланолина б/в 30,0

в настоящее время готовят по следующим прописям:

№1.	№2.
Камфара 10,0	Камфара 10,0
Вазелина 60,0	Вазелина 54,0
Ланолина б/в 30,0	Ланолина б/в 28,0
Парафина 10,0	Парафина 8,0
Общая масса 110,0	Общая масса 100,0

Многие летучие вещества растворяются в основах с понижением температуры плавления вследствие образования эвтектики, поэтому вводят уплотняющие компоненты.

Технология:

Парафин + ланолин + вазелин расплавляют на водяной бане. В полу остывшем сплаве растворяют камфару, переносят в ступку и перемешивают до полного охлаждения.

Мази растворы гидрофильных веществ образуются при растворении их в желатин-глицерине, метилцеллюлозе.

Приготовление начинается с приготовления раствора основы.

2. Гетерогенные мази.

К таким относятся:

- суспензионные
- эмульсионные
- комбинированные

2.1. Суспензионные

Образуются, если в рецепте выписаны лекарственные вещества, не растворимые ни в воде, ни в мазовых основах (дерматол, цинка оксид, сера, анестезин в концентрации более 20%).

Если выписаны лекарственные вещества, растворимые в воде, но требующие такого количества воды, которое превышает водопоглощающую способность основы (фурациллин).

Если в рецепте указан резорцин и цинка сульфат в концентрации свыше 2%. Они очень легко растворимы в воде, но в таких концентрациях могут оказывать токсическое действие на организм.

Степень дисперсности в суспензионных мазях оказывает большое влияние на терапевтический эффект. Уменьшение размеров частиц ускоряет высвобождение лекарственных веществ из мази.

Как и в суспензиях диспергируют лекарственные вещества в присутствии жидкости, ее берут в половинной массе от твердой фазы. Жидкость обеспечит расклинивающее действие и создаст вязкую среду, пульпу с максимальной силой трения. При измельчении стрептоцид, борную кислоту, натрия тетраборат предварительно растирают со спиртом. Технология суспензионных мазей определяется процентным содержанием твердой фазы:

- **до 5% от массы мази.**

Лекарственные вещества измельчают в ступке со вспомогательной жидкостью, родственной основе (вазелин – вазелин вазелиновое масло, жирное масло, гидрофильная основа – глицерин.)

Recipe: Dermatoli 0,2
 Streptocidi 0,3
 Vasellini 15,0
 M.D.S.

Выписана мазь суспензия, т.к. дерматол и стрептоцид не растворимы, содержание твердой фазы 3,3%.

Технология:

Стрептоцид измельчают в ступке с 1 каплей спирта + дерматол перемешивают и растирают с 0,25 масла вазелинового (дозируют каплями). Получаем пульпу + частями предварительно отвешенный вазелин и смешивают до однородности.

- **от 5% до 25%**

Технология:

Лекарственное вещество тщательно измельчают в ступке с частью расплавленной основы (по правилу Дерягина). Введение вспомогательной жидкости нецелесообразно, т.к. это повлечет за собой разжижение мази. Необходимое количество основы можно расплавлять на водяной бане или использовать теплую ступку.

- **более 25%**

такие мази называют пастами. Характеризуются высокой вязкостью, трудно намазываются и применяются чаще всего путем нанесения на марлю, которую потом прикладывают на пораженный участок.

При изготовлении паст расплавляют всю основу и используют теплую ступку. Лекарственные вещества растирают до получения тонкой пульпы с расплавленной основой. Затем добавляют частями при перемешивании оставшуюся основу. Перемешивают до полного охлаждения.

Recipe: Norsulfasoli 1,5
 Pastae Zinci 50,0
 M.D.S.

<u>N.B.!</u>			
<u>Паста цинковая:</u>		<u>Мазь цинковая:</u>	
	Цинка окись		Цинка окись
	12,5		10,0
	Крахмала	Вазелина	90,0
	12,5		
	Вазелина		
	25,0		

Содержание твердой фазы 51,5%

Технология:

В фарфоровой чашке на водяной бане расплавляют вазелин. В теплую ступку помещают норсульфазол и цинка окись. Растирают с 7,0 вазелина. Крахмал – аморфный порошок, не нуждается в измельчении и к нему нельзя добавлять горячий вазелин, т.к. произойдет клейстеризация. К пульпе добавляют крахмал и оставшийся полу остывший вазелин, перемешивают до полного охлаждения.

Официальные прописи:

- паста Лассара
- Цинка окись 25,0
- Крахмал 25,0
- Кислота салициловая 2,0
- Вазелина 48,0

2.2.Эмульсионные мази.

Содержат жидкую дисперсную фазу, не растворимую в основе и распределенную в ней по типу эмульсии.

Образуется если выписаны:

- водные и спиртовые растворы
- легко растворимые в воде вещества (новокаин, димедрол)
- резорцин и цинка окись до 2%
- протаргол, колларгол, таннин, ихтиол независимо от количества, т.к. в сухом виде они не оказывают терапевтического эффекта.

Растворяют в минимальном количестве воды, которую берут дополнительно или из прописанного водного ланолина.

Сухие и густые экстракты растворяют в равном количестве спирто-глицерино-водного раствора 1:3:6.

Для эмульгирования используют ланолин водный или безводный.

Recipe: Collargoli 0,5
 Vaselini 6,0
 Lanolini 4,0 (2,8 безводного и 1,2 мл воды)
 M.D.S.

Выписана эмульсионная мазь.

Технология:

Воду берем из ланолина водного. Он содержит 7 частей безводного ланолина и 3 части воды. Колларгол растворяют в ступке с 1,2 мл воды до полного растворения. Раствор эмульгируют безводным ланолином. Смешивают с вазелином до однородности.

2.3.Комбинированные мази.

Наиболее распространенные. В своем составе имеют как суспензии, так и эмульсии. При изготовлении комбинированных мазей руководствуются правилами приведенными выше.

Лекарственные вещества вводят с учетом физико-химических свойств. Готовят концентраты мазей, потом объединяют. Технология должна быть рациональной.

Recipe: Ephedrini hydrochloridi 0,3

Novocaini

Mentholi ana 0,25

Streptocidi 0,6

Lanolini 5,0

Vaselini 15,0

Выписана комбинированная мазь:

- эфедрин, новокаин растворим в воде, следовательно это эмульсионная мазь.
- Ментол растворим в мазевой основе, следовательно это мазь раствор.
- Стрептоцид нерастворим, вводится по типу суспензии.

Технология:

Приготовление целесообразно начать с концентрата мази-раствора. В фарфоровой чашке расплавляют 1,0-2,0 вазелина, т.к. ментол растворяется 1:5.

Процент стрептоцида – 2,8%. В ступке растирают стрептоцид с 3 каплями спирта, добавляют 0,3 раствора ментола в вазелине. Получают пульпу и отодвигают ее от центра ступки. Готовят концентрат эмульсионной мази. Эфедрин (1,5 мл воды, р-мость 1:5), новокаин (р-мость 1:0,6). Для растворения эфедрина будем использовать 1,5 мл воды, которая входит в ланолин. В воде растворяют эфедрин (список А), добавляют новокаин, полученный водный раствор эмульгируют ланолином безводным, смешивают приготовленные концентраты и раствор ментола добавляют оставшийся вазелин до однородности. Мазь переносят в баночку, предварительно взвешенную, закрывают крышкой с пергаментом, опечатывают.

Оформляют.

Мазь.

Обращаться осторожно.

Хранить в прохладном, защищенном от света месте.

Беречь от детей.

Оценка качества мазей.

Стр. 18-19 методички N.B.! проверка однородности.

Суппозитории.

Суппозитории – это твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы. Предназначены для введения в полости.

Классификация:

1. По типу введения:
 - ректальные
 - вагинальные
 - палочки
2. По характеру воздействия:
 - общее действие
 - местное действие

Форма, размеры, масса.

1. Свечи: Форма: Конус, цилиндр с заостренным концом, торпеды (выливание) N.B.!
наиболее рациональная.

Размеры: $d_{\text{Max}} = 1,5$ см.

Масса: m_1 ВЗРОСЛОГО = 1,0 – 4,0 , если не указано в рецепте $m_1 = 3,0$
 m_1 ДЕТСКОЕ = 0,5 – 1,5, должна быть указана в рецепте.

2. Шарики: Форма: Сферическая (шарики),
Яйцевидная (овули),
Плоское тело с закругленным концом (пессарии).

Масса: $m_1 = 1,5 – 6,0$, если не указана в рецепте.

3. Палочки: Форма: Цилиндр с заостренным концом.

Размеры: $d_{\text{Max}} = 1,0$ см.

Масса: $m_1 = 0,5 – 1,0$

Достоинства:

1. Быстрота лечебного эффекта, сравнимая с внутримышечным и подкожными инъекциями.
2. Возможность назначения лекарственных веществ, инактивируемых в желудочно-кишечном тракте.
3. Снижение уровня аллергических реакций.
4. Отсутствие проблем вкуса, опасности инфицирования.
5. Удобство применения в педиатрической и гериатрической практике.

Требования:

1. Однородность массы.
2. Одинаковая форма.
3. Отклонение от средней массы не более $\pm 5\%$ для 20 суппозиторий, 2 из двадцати могут иметь отклонение до $\pm 7,5\%$.
4. Температура плавления не более 37°C или время полной деформации не более 15 минут на липофильных основах.
5. Время растворения не более 1 часа на гидрофильных основах.
6. Однородность дозирования лекарственных веществ.

Суппозитории состоят из основы и лекарственных веществ, равномерно в ней распределенных.

Классификация основ:

1. Гидрофобные.
 - 1.1. Масло какао.
 - 1.2. Сплавы на основе гидрогенизированных жиров.
 - 1.2.1. Бутирол (жировая основа) – сплавы гидрогенизированных жиров с маслом какао, воском, парафином в различных соотношениях.
ГПМ 60 частей

Парафина 10 частей

Масла какао 30 частей

1.3. Продукты этерификации многоатомных спиртов и высших жирных кислот.

1.3.1. Витепсол.

1.3.2. Ланоль.

2. Гидрофильные.

1.1. Желатино-глицериновые.

1.2. Мыльно-глицериновые.

1.3. Полиэтиленоксидные.

Требования:

1. Должны быть твердыми при комнатной температуре и плавиться при температуре тела человека.
2. Должны иметь наименьший интервал между температурами плавления и застывания.

Способы прописывания:

1. Распределительный.
2. Разделительный.

Проверка доз.

Суппозитории являются наружной лекарственной формой, однако всасывание лекарственных веществ происходит быстро. Лекарственные вещества резорбтивного действия попадают в кровь минуя барьер печени. Поэтому проверяют дозы, руководствуясь дозами для внутреннего применения. В палочках дозы не проверяют.

Способы изготовления.

1. Ручное выкатывание.
2. Выливание.
3. Прессование на специальном оборудовании.

Выкатывание.

Стадии:

1. Получение суппозиторной массы.
2. Формирование бруска
3. Дозирование.
4. Формирование суппозитория.
5. Упаковка, оформление.

В качестве основ пригодно только масло какао. Другие недостаточно пластичны.

Масло какао – твердый растительный жир. По химическому составу представляет собой смесь триглицеридов: стеариновой, пальмитиновой, лауриновой, олеиновой, арахиновой.

Получают из семян какао. По внешнему виду плотная масса, желтого цвета, ароматного запаха и вкуса. Температура плавления 30-34⁰С, температура застывания 25⁰С. Используют предварительно измельченное масло какао.

Достоинства:

- Пластичность
- Легкое высвобождение лекарственных веществ.

Недостатки:

- Плохо поглощают водные растворы лекарственных веществ.
- Высокая стоимость.
- Прогоркает.

- Последние две причины относятся к числу причин по которым масло какао не используют в методе выливания.

1. Лекарственные вещества, растворимые в жирах – растирают с частью стружки масла какао добавляют оставшееся масло какао по частям. Если образуется эвтектика добавляют воск или парафин.
2. Лекарственные вещества очень мало растворимые в воде (новокаин, димедрол, серебра нитрат, резорцин, цинка сульфат до 2%), а также протаргол, колларгол, таннин, растирают в минимальном количестве воды или в водном растворе по прописи + масло какао.
3. Лекарственные вещества, требующие значительное количество воды, а также лекарственные вещества нерастворимые в воде и основе – растирают с частью основы или с жидкостью из прописи затем добавляют оставшееся масло какао.
4. Густые жидкости (ихтиол, нефть) взвешивают в лунку в основе. Смешивают со всей основой. Эти жидкости оказывают пластифицирующее действие.
5. Густой экстракт красавки вводят в виде раствора 1:2 или растирают с равным количеством спирто-водно-глицериновой смеси затем добавляют оставшееся масло какао.

72

Упаковывают в «косынки» из вощеной бумаги, складывают в коробочку.

Оформление: Наружное.

Беречь от детей.

Хранить в прохладном, защищенном от света месте.

Срок годности 10 суток.

Изготовление палочек.

В рецепте обычно указывают длину, диаметр и число палочек. Массу основы рассчитывают по формуле:

$$M_{\text{общ}} = V_{\text{цил}} \cdot \rho \cdot n = \frac{\pi d^2}{4} \cdot l \cdot \rho \cdot n, \quad \text{где}$$

$$\pi = 3,14$$

d = диаметр, см

l = длина, см

n = число палочек

ρ = плотность масла какао = 0,95 г/см³.

Recipe: Natrii tetraboratis 0,1
 Olei Cacao q.s. ut fiat bacculus
 longitudinae 4 cm
 et diametro 3 cm
 Da tales doses Numero 5
 Signa. По 1 палочке в свищевой канал.

Расчеты:

$M_{\text{НАТРИЯ ТЕТРАБОРАТА}} = 0,5$ растворимость 1:25, поэтому вводят по типу суспензии.
Затруднительно измельчаемое, потребуется 2-3 капли спирта.

$$M_{\text{МАСЛАКАКАО}} = \frac{3,14 \cdot 0,3^2}{4} \cdot 4 \cdot 0,95 \cdot 4 = 1,34$$

Технология:

Бура + этанол, измельчают добавляют масло какао, уминают до получения однородной пластичной массы. Взвешивают, формируют брусок, делят на 5 частей, выкатывают цилиндр длиной 4 см по шаблону. Отпускают в коробочке между складками бумаги.

Способ выливания.

1. Менее трудоемко.
2. Более гигиенично.
3. Суппозитории одинаковы по внешнему виду.

Недостатки:

Меньше точность дозирования лекарственных веществ.

Используют специальные разъемные формы: металлические или полистерола с гнездами разного объема.

Подготовка форм: чтобы суппозитории легко отделялись гнезда смазывают: основа гидрофильная – смазка гидрофобная (вазелиновое масло), и наоборот (мыльный спирт). Затем формы охлаждают.

Стадии получения:

1. Получение суппозиторной массы.
 - Расплавление жировой или гидрофильной основы.
 - Введение лекарственных веществ.
2. Дозирование.
3. Охлаждение.

Для выливания суппозиториев используют форму с определенным объемом гнезд по глицериновой основе. Желатино-глицериновой основы в эти гнезда войдет больше, чем жировой, т.к. ее плотность больше. Поэтому для расчета основы используют модуль перехода от жировой основы к желатино-глицериновой. Он равен отношению плотности Ж : Г основы к плотности жировой основы:

$$MPI = \frac{1,15}{0,95} = 1,21$$

Recipe:	Osarsoli	1,5
	Massae gelatinosae	q.s.
	Misce ut fiat pessaria N. 6	
	Da. Signa. По 1 пессарии на ночь.	

Вагинальные суппозитории, выписаны разделительным способом. Проверить дозы осарсола (список А, не на ПКУ). Готовят способом выливания. Используют форму с объемом гнезд, соответствующим 4 г. жировой основы.

Содержание осарсола больше 5%, поэтому учитывают объем, занимаемый им.

$$1/E_{\text{ж}} = 0,69$$

$$m_{\text{жировой основы вытесненной}} = 0,69 \cdot 1,5 = 1,04$$

$$m_{\text{жировой основы}} = 6,4 - 1,04 = 22,96$$

Далее переходят к желатино-глицериновой основе: ее берут в 1,21 раз больше, чем жировой.

$$m_{\text{ж. Г. ОСНОВЫ}} = 22,96 \cdot 1,21 = 27,78$$

Соотношение желатина, воды и глицерина в основе 1:2:5, поэтому берут:

Желатина: $27,78:8=3,47$

Воды: $3,47 \cdot 2 = 6,94$

Глицерина: $27,78 - (3,47 + 6,94) = 17,37$

Осарсол очень мало растворим в воде, в глицерине 1:10. Для растворения 1,5 осарсола потребуется 15,0 глицерина. Лит целесообразно растворить его во всем глицерине. В тарированной фарфоровой чашке желатин заливают водой комнатной температуры и оставляют для набухания 30–45 минут. Добавляют раствор осарсола в глицерине и нагревают водяной бане при перемешивании до растворения желатина. При необходимости корректируют массу водой до 27,78. Заливают в охлажденную, смазанную вазелиновым маслом форму. Ставят в холодильник для застывания. Вынимают тарии. Упаковывают в гофрированные бумажные колпачки, помещают в коробочку. Опечатывают.

Наружнее.
Беречь от детей.
Хранить в прохладном, защищенном от света месте.
Обращаться осторожно.

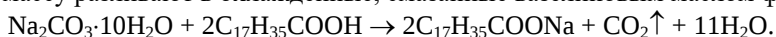
Глицериновые суппозитории. (мыльно-глицериновая основа).

Suppositoria cum Glycerino seu Massa sapo-glycerinata.

Представляют собой раствор мыла в глицерине. Оказывают слабительное действие.

Состав на 20 суппозиториях:	Глицерина	60,0
	Натрия гидрокарбонат кристаллический	2,6
	Кислоты стеариновой	5,0

При нагревании на водяной бане в глицерине растворяют натрия карбонат. После этого по частям добавляют стеариновую кислоту. Идет химическая реакция с образованием мыла и углекислого газа. После прекращения выделения газа массу разливают в охлажденные, смазанные вазелиновым маслом формы.



Пиллюли.

Пиллюли – дозированная лекарственная форма в виде шариков массой от 0,1 до 0,5, изготовленной из однородной пластичной массы предназначенных для внутреннего применения.

До 0,1 - гранулы

Более 0,5 - болюсы

Если в рецепте не указана масса, то готовят 0,2.

Достоинства:

1. Точность дозирования.
2. Возможность сочетания лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами.
3. Портативность.
4. Возможность маскировки вкуса, запаха (сахарная оболочка).
5. Локализация действия лекарственных веществ в кишечнике, за счет покрытия оболочкой, нерастворимой в кислой среде желудка.
6. Многие пиллюли оказывают пролонгированное действие.

Недостатки:

1. Сложность технологии.
2. Использование значительных количеств вспомогательных веществ.
3. Трудность соблюдения гигиенических норм.

Применяются при хронических заболеваниях.

Требования по ГФ Х:

1. Правильная шарообразная форма.
2. Сухая гладкая поверхность.
3. Однородность в разрезе.
4. Отклонение не более $\pm 5\%$ в массе отдельных пиллюль.
5. Распадаемость не более 1 часа.

В состав входят лекарственные вещества и вспомогательные вещества. Последние подразделяют на 3 группы:

1. Растворители и увлажнители.
 - вода
 - глицериновая вода (Aquae Glycerinatae 1:1)
 - глицерин
 - сахарный сироп
 - этанол
2. Связывающие вещества – склеивают частицы порошков. Эмульгируют гидрофобные жидкости, придают массе вязкость.
 - арабийская камедь
 - декстрин
 - кислота
 - экстракты солодки, одуванчика, полыни, валерианы
 - мука
 - порошок плодов шиповника
 - мед
 - ланолин безводный (только для пиллюль с KMnO_4)
3. Консистентные вещества (уплотнители, пластификаторы) имеют гидрофильные свойства, хорошо набухают и придают упругость.
 - крахмал
 - сахар
 - крахмально-сахарная смесь (Amylum cum sacchara) (крахмал 1 ч., глюкоза 3 ч., лактоза 3 ч.)
 - растительные порошки (корня солодки, одуванчика, алтея)
 - белая глина (каолин)
 - бентонит
 - алюминия гидроксид.

* первые три уплотнителя не используют для приготовления пиллюль с I_2 .

Требования к вспомогательным веществам.

1. Не должны вступать во взаимодействие с лекарственными веществами
2. Не должны препятствовать распадаемости пиллюли в организме.

Причины выбора вспомогательных веществ:

В рецептах врач обычно указывает массу лекарственного вещества на все пилюли и их число. Вспомогательные вещества и их количество не указано. Фармацевт имеет право самостоятельно выбирать вспомогательные вещества и указывать их в рецепте или в сигнатуре на случай повторного обращения. Выбор зависит от физико-химических свойств лекарственных веществ, расчет количеств вспомогательных веществ ориентировочный.

- I. Если лекарственное вещество при увлажнении не образует пластичной массы, к нему добавляют консистентные и связывающие вещества.

A.) Если нет ограничений по выбору вспомогательных веществ чаще всего используют сочетания:

Сухой экстракт + Глицериновая вода + растительный порошок.

Густой экстракт + растительный порошок.

1. К смеси прибавляют густой экстракт $1/3 - 1/4$ от предполагаемой массы пилюль + растительный порошок по разнице между массой пилюль и другими ингредиентами.
2. Сухого берут $1/5 - 1/6$ от массы пилюли + глицериновая вода 10 - 30% от массы экстракта + растительный порошок по разнице между массой пилюль и всех ингредиентов. Чаще используют сухой, густой экстракты солодки и порошок корня солодки.

Б.) Соли алкалоидов. Они адсорбируются растительными порошками, десорбция в желудочно-кишечном тракте идет медленно и не полностью, возможно образование малорастворимых солей алкалоидов с глицеризиновой кислотой, содержащаяся в порошке и экстракте корня солодки следовательно они не применяются.

Применяют легко переваривающуюся крахмальную смесь и глицериновую воду.

В.) Сильные окислители. (калия перманганат, нитрат серебра (I)).

Не совместимы с органическими веществами: в их присутствии эти лекарственные вещества разлагаются. Пилюли с перманганатом калия коричневеют за счет образования MnO_2 , а с $AgNO_3$ сереют за счет образования Ag. Поэтому применяют неорганические вспомогательные вещества: белая глина, бентонит, алюминия гидроксид, воду очищенную.

Пилюли с большой дозой перманганата калия 0,03-0,1 на 1 пилюлю рассчитаны на его медленное высвобождение, поэтому в качестве склеивающего вещества берут ланолин безводный сколько требуется. Пилюли не распадаются, а постепенно сливаются.

- II. Если лекарственные вещества при увлажнении образуют пластичную массу, пилюли готовят без консистентных веществ. К таким веществам относится кальция глицерофосфат. Даже в смеси он при увлажнении водой, сахарным сиропом образует пластичную массу.

- III. Если среди прописанных лекарственных веществ имеется экстракты придающие вязкость, то для придания упругих свойств добавляют растительные порошки.

- IV. Если в составе прописаны гидрофобные жидкости (скипидар, рыбий жир, экстракт мужского папоротника и др.), их эмульгируют. Используют сухой экстракт солодки (содержит сапонины) или пшеничную муку (белки, образующие клейковину), порошок плодов шиповника (белки пектиновые вещества, слизи), абрикосовую камедь. Эмульгируют чтобы жидкость не выделялась из пилюль.

Экстракт солодки или муку берут равной массе гидрофобной жидкости.

1. Экстракт + вода + глицерин ($1/4$ и $1/2$ соответственно от массы гидрофобной жидкости). Смешивают понемногу добавляют гидрофобную жидкость, эмульгируют до характерного потрескивания. К готовой эмульсии добавляют частями порошок корня солодки.
2. Мука + глицериновая вода в равных количествах + гидрофобная жидкость. Эмульгируют, добавляют муку/крахмал как уплотнитель.

Стадии приготовления пилюль:

1. Получение пилюльной массы.
2. Формирование стержня.
3. Дозирование.
4. Формирование пилюль.
5. Обсыпка, покрытие оболочкой.
6. Упаковка, оформление.

Введение лекарственных веществ:

1. Лекарственные вещества легко растворимые и выписанные в небольшом количестве, растворяют в небольшом объеме воды, глицерина.
2. Нерастворимые лекарственные вещества, а также требующие для растворения значительное количество растворителя измельчают и смешивают по правилам технологии порошков. При необходимости используют тритурации.
3. Гидрофобные жидкости эмульгируют.

1. Получение пилюльной массы.

Закключается в добавлении в лекарственным веществам вспомогательных веществ до получения однородной пластичной массы. Если масса не достаточно вязка, то добавляют склеивающие жидкости, если слишком вязка, то

добавляют консистентные порошки. Вспомогательных веществ должно быть минимальное количество. Готовая масса должна отставать от стенок ступки, по виду крутое тесто.

2. Формирование стержня.

Проводят на стекле пилюльной машины. Стержень должен иметь один диаметр по всей длине. Длина должна соответствовать числу желобков = количеству пилюль.

3. Дозирование.

Стержень помещают посередине нижнего резака. Верхним резаком слегка надавливают на стержень и возвратно-поступательным движением заставляют стержень вращаться, давление на резак постепенно увеличивают, разрезают на дозы. Последним движением сбрасывают на дозы.

4. Формирование пилюль.

Закругляют роликом, подсушивают, пересчитывают с помощью треугольника по формуле:

$$X = (n(n+1)/2) + k, \text{ где}$$

n - число полных рядов пилюль

k - число пилюль в неполном верхнем ряду.

5. Обсыпка пилюль.

Чтобы пилюли не слипались их обсыпают индифферентным порошком 1,0 – 1,5 на 30 пилюль.

Используют:

- ликоподий – экстракты, растительные порошки
- белая глина – окислители
- крахмал – алкалоиды.

6. Упаковывают в банки или коробки.

7. Оформляют:

Внутреннее.

Беречь от детей.

Хранить в прохладном, защищенном от света месте.

Обращаться осторожно. (При необходимости).

Частная технология пилюль.

Recipe: Kalii Iodidi 2,0
 Massae pilularum q.s
 Ut fiant pilulae №20
D.S. По 1 пилюле 2 раза в день.

$$m_1 = 0,2$$

$$m_0 = 0,2 \cdot 20 = 4,0$$

В качестве вспомогательных веществ выбираем густой или сухой экстракт солодки и порошок корня солодки.

1). Густой экстракт (1/4 от m_0)

$$4,0 : 4 = 1,0$$

Порошка корня солодки: $4,0 - (2,0 + 1,0) = 1,0$

Технология:

Калия йодид легко растворим в воде 1:0,75, но выписан в большом количестве, потребует для растворения 1,5 мл, следовательно вводят в нерастворенном виде. Калия йодид растирают в ступке, добавляют густой экстракт, смешивают. Далее добавляют порошок до получения пластичной массы обсыпка ликоподий.

2). Сухой экстракт (1/6 от m_0) = $4,0 : 6 = 0,63$

Глицериновой воды (20% от массы сухого экстракта) = $0,63 : 5 = 0,12$ (переводят в капли).

Порошка: $4,0 - (0,12 + 0,63 + 2,0) = 1,25$

Технология аналогична предыдущей.

Recipe: Iodi 0,1
 Kalii Iodidi 0,2
 Phenobarbitali 1,0
 Extr. Valerianae 2,0
 Massae pilularum q.s.
 Ut fiant pilulae № 30
D.S. По 1 пилюле 2 раза в день.

Проверить дозы!

$$m_1 = 0,2$$

$$m_0 = 6,0$$

В прописи есть густой экстракт, следовательно в качестве вспомогательных веществ необходим уплотнитель (например, порошок корня солодки).

$$6,0 - (0,1 + 0,2 + 1,0 + 2,0) = 2,7$$

Технология:

В ступку добавляют калия йодид, растворяют в минимальном количестве воды, в концентрированном растворе калия йодида растворяют йод. Далее по правилам добавляют фенобарбитал, растирают, добавляют густой экстракт, смешивают, уплотняют порошком корня солодки, для обсыпки применяют ликоподий.

Recipe: Atropini Sulfatis 0,02
Papaverini hydrochloridi 0,3
Massae pillularum q.s.
Ut fiant pilulae № 30
D.S. По 1 пилюле 3 раза день.

Пилюли с алкалоидами. Проверить дозы

$$m_1 = 0,2$$

$$m_0 = 6,0$$

используем тритурацию 1:10 атропина сульфата ($m = 0,2$)

уплотнитель: крахмал-сахар = $6,0 - (0,2 + 0,3) = 5,5$

глицериновой воды q.s.

Технология:

В затертую крахмально-сахарной смесью ступку получают тритурацию атропина сульфата, добавляют папаверин г/х, смешивают, добавляют частями крахмально-сахарную смесь. Добавляют глицериновую воду до получения пластичной массы, обсыпают крахмалом.

Recipe: Argenti nitratis 0,2
Massae pilularum q.s.
Ut fiant pilulae № 20
D.S. По 1 пилюле 3 раза в день

Пилюли с окислителем. Проверить дозы.

Используют вспомогательные вещества минерального происхождения: белая глина.

$$m = 4,0 - 0,2 = 3,8.$$

Воды q.s. для стабилизации используют азотную кислоту разведенную из расчета 1-2 капли на 0,1 серебра нитрата.

Технология:

Чистую ступку протирают тампоном, смоченным азотной кислотой (разбавленной), споласкивают и высушивают. В ступку помещают нитрат серебра, растворяют в 2-3 каплях воды добавляют 2-4 капли разведенной азотной кислоты и частями добавляют белую глину. Добавляют очищенную воду по каплям до получения пластичной массы. Резак должен быть пластмассовым. Обсыпка – белая глина. Готовые пилюли должны быть белого цвета.

Recipe: Kalii permanganatis 1,0
Massae pilularum q.s.
Ut fiant pilulae № 20
D.S. По 1 пилюле 1 раз в день.

С окислителем на 1 пилюлю 0,05 калия перманганата, следовательно применяют ланолин безводный q.s.. белой глины 3,0.

Поры ступки затирают белой глиной растирают калия перманганат, по частям добавляют белую глину, ланолин безводный до получения пластичной массы фиолетового цвета. Резак- пластмассовый. Для обсыпки применяют белую глину.

Стерильные и асептически приготавливаемые лекарственные формы.

Создание асептических условий, пирогенные вещества, схема приготовления.

Стерильные лекарственные формы – лекарственные формы полностью освобожденные от микроорганизмов.

Асептически приготавливаемые лекарственные формы – лекарственные формы, которые готовятся в условиях максимально ограничивающих попадание в них микроорганизмов.

Асептика – от греч. Aseptes – неподвергаемый разложению.

По приказу №309 от 21.10.97 асептика – это комплекс мероприятий, сводящий к минимуму попадание микроорганизмов в лекарственные формы на всех этапах технологического процесса.

В асептических условиях готовят:

- растворы для инъекций и инфузий
- глазные лекарственные формы
- лекарственные формы для новорожденных и детей до 1 года
- лекарственные формы с антибиотиками
- лекарственные формы, предназначенные для нанесения на раны и ожоговые поверхности

Для создания асептических условий необходимо:

1. Специальное помещение.
2. Стерилизация воздуха.
3. Вспомогательные материалы должны быть стерильными.
4. Растворители и лекарственные вещества должны отвечать специальным требованиям.
5. Работники должны строго соблюдать требования приказа №309.

Асептический блок должен размещаться в изолированном отсеке с отдельным входом и отделяться от других помещений шлюзами.

Шлюз – замкнутое пространство между помещениями различной чистоты, отделенное дверьми.

Оптимальный набор помещений:

1. Ассистентская – асептическая со шлюзом.
2. Асептическая фасовочная со шлюзом.
3. Закаточная.
4. Стерилизационная паром под давлением.
5. Стерилизационная для воздушной стерилизации.
6. Дистиляционная.
7. Помещение для контроля и оформления к отпуску.
8. Моечная.

Перед входом в асептический блок должны быть резиновые коврики с дезинфицирующим средством. В шлюзе – скамья для переобувания, шкаф для халатов, биксы для стерильной одежды.

Раковина с краном локтевого привода. Воздушная сушилка, зеркало.

В ассистентской не допускается подводка воды, канализации.

Для исключения поступления воздуха должна быть приточно-вытяжная вентиляция. Создаются ламинарные потоки чистого воздуха во все помещения. Воздух фильтруется через фильтры из ультратонких волокон. Для дезинфекции воздуха в помещениях устанавливают бактерицидные лампы, включают на 1,5-2 часа. После выключения можно заходить через 15 минут.

Уборка помещения проводится не реже 1 раза в смену. 1 раз неделю – генеральная. Начинают с ассистентской. Моют стены и двери от потолка к полу, оборудование, полы.

Работник перед началом работы переобувается, моет руки, одевает комплект стерильной одежды, обрабатывает руки хлоргексидином 0,5%, хлорамином 0,5%. Комплект стерильной одежды хранится в закрытых биксах не более 3 суток (халат шапочка, маска, которая меняется каждые 4 часа, перчатки, спец обувь).

Лекарственные формы для инъекций.

По ГФ XI к ним относятся:

1. стерильные водные и неводные растворы
2. суспензии эмульсии
3. сухие твердые вещества, которые растворяют в стерильной воде перед введением.

Инъекционные растворы объемом более 100 мл относятся к инфузионным.

Достоинства:

- быстрота действия
- возможность введения в бессознательном состоянии
- точность дозирования
- отсутствие действия ферментов печени и желудочно-кишечного тракта
- возможность локализации действия веществ

Недостатки:

- опасность внесения инфекции
- опасность эмболии
- болезненность при введении
- необходимость высококвалифицированного медицинского персонала (спинномозговые инъекции, внутривенные).

Виды инъекции:

Внутрикожные, подкожные, внутримышечные, внутрисосудистые, внутричерепные, спинномозговые и др. (см. учебник стр. 363 – 365).

Требования:

- стерильность
- апирогенность
- отсутствие механических примесей
- стабильность

К некоторым предъявляются: изотоничность, изоионичность, изогидричность.

Выполнение требования стерильности обеспечивается строгими асептическими условиями и стерилизацией.

Приготовление начинается со стерилизации вспомогательных материалов и заканчивается лекарственными формами.

Апирогенность – отсутствие пирогенных веществ.

Пирогенные вещества – попадая в организм развивается лихорадка, падает артериальное давление – продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов, погибшие микробные клетки. По химическому составу относятся к ВМС, липополисахаридной природы. Они термостабильны, не погибают при обычных методах стерилизации.

Пирогенные вещества не разрушаются при стерилизации паром под давлением 12 мин при 120 °С. При стерилизации паром – 5 часов при 120 °С, при 180 °С сухим жаром – 2 часа. Проходят через обычные фильтры.

Методы удаления:

1. Химические

- нагревание раствора с добавлением
 - перманганата калия
 - перекиси водорода
 - гидроксида натрия
 - соляной кислоты

2. физические

- адсорбция на угле
- адсорбция на каолине
- адсорбция на асбесте или целлюлозе
- использование ионообменных смол
- обработка ультразвуком
- мембранная фильтрация

Проверка.

По ГФ XI необходимо подвергать проверке растворы вводимые внутривенно в объемах более 10 мл биологическим методом на кроликах. Испытуемый раствор вводят в ушную вену трем кроликам определенной массы из расчета 10 мл на 1 кг. Раствор лекарственного вещества или вода считаются апирогенными, если после введения ни у одного кролика при трех измерениях не наблюдалось повышение температуры более чем на 0,6 °С и в сумме повышение температуры не превышало 1,4 °С. Если температура повысилась более, чем указано, испытание проводят на 5 кроликах, тогда в сумме увеличение температуры не должно превышать 3,7 °С.

Проверка проводится 1 раз в квартал в СЭС.

Лимулюс тест – метод определения апирогенности, основан на образовании геля при взаимодействии пирогенов с лизатом амёбоцитов краба.

Отсутствие механических примесей. Достигается тщательным фильтрованием раствора.

Стабильность. При гидролизе или окислении могут образовываться токсические продукты или меняться фармакологическое действие. Это требование выполняется добавлением стабилизирующих веществ: кислоты, щелочи, антиоксиданты.

Требования к лекарственным веществам.

Все лекарственные вещества должны отвечать требованиям ГФ, ТУ, ВФС. Некоторые вещества подвергаются дополнительной очистке и выпускаются с надписью «Годен для инъекций»:

- Глюкоза «Годен для инъекций» не должна содержать пирогенных веществ.
- Кальция хлорид не должен содержать органических примесей и железа.
- Гексаметиленetetрамин не должен содержать аминов, солей аммония, параформа.

- Кофеин-бензоат натрия не должен содержать органических примесей.
- Магния сульфат не должен содержать марганец.
- Эуфиллин – повышенное содержание этилендиамина 18-20% вместо 14-18%
- Натрия ацетат – «чистый для анализа»
- Натрия гидрокарбонат – «химически чистый» или «чистый для анализа».
- Натрия хлорид – «химически чистый», депирогенизированный. (нагревают при 180° 2 часа в открытой посуде слоем не более 6-7 см. Делают ежедневно.)
- Анальгин – отсутствие ионов хлора.
- Калия хлорид – «химически чистый».
- Тиамин бромид – прозрачность, бесцветность.
- Тиамин хлорид – не менее 99% в пересчете на сухое вещество.
- Желатин – отсутствие пирогенных веществ.
- Натрия цитрат – пересчет на водный препарат.

Препараты должны храниться в отдельном шкафу в простерилизованных штангласах с притертыми пробками. Перед заполнением штанглас необходимо мыть и стерилизовать.

Технологическая схема приготовления.

1. Подготовка посуды и вспомогательных материалов.
 2. Подготовка лекарственных веществ и растворителя
 3. Растворение.
 4. Физико-химический контроль
 5. Фильтрация
 6. Контроль чистоты
 7. Укупорка оформление
 8. Стерилизация
 9. Контроль чистоты
 10. Оформление и отпуск.
2. Получение воды для инъекций и лекарственные вещества (требования) см. выше. Основной растворитель – вода для инъекций, которая отвечает всем требованиям к воде очищенной + отсутствие пирогенных веществ.
 3. Растворы готовят массо-объемным способом в мерных колбах или цилиндрах. Другая посуда не используется, т.к. ниже точность отмеривания. Лекарственные вещества помещают в мерную колбу или цилиндр с небольшим объемом воды, растворяют и доводят объем до метки. Если готовят большие объемы, то для расчетов используют КУО или плотность вещества.
 4. Все растворы подвергаются качественному и количественному анализу. При неудовлетворительном анализе раствор укрепляется или разбавляется.
 5. Используется фильтровальная бумага высших сортов, готовят двойные складчатые фильтры + тампон длинноволокнистой ваты. Применяют стеклянные фильтры №3 (пор 10) и №4 (пор 16). Если объем раствора больше 100 мл фильтр должен быть промыт водой для инъекций, если меньше фильтр промывают раствором, а потом возвращают. Нейтральное стекло.
 6. Контроль чистоты проводят на белом и черном фоне.
 7. Резиновые пробки, обкатка металлическими колпачками.
 8. От приготовления раствора до стерилизации не более 3 часов.
 10. Этикетка: синяя полоса, название раствора, концентрация, полный состав раствора, применение, № серии, № анализа, «стерильно» / «приготовлено асептически».

Стерилизация, получение воды, стабилизация.

Стерилизация – по ГФ XI это процесс умерщвления или удаления из объекта микроорганизмов всех видов находящихся на всех стадиях.

В ГФ XI статья «Стерилизация» включает следующие методы:

- термические (паровой, воздушный)
- химические (газами, растворами)
- фильтрование
- радиационный метод

Термические методы стерилизации.

- воздушная стерилизация – стерилизация сухим горячим воздухом в шкафах сушильно-стерилизационных, температура 160°, 180°, 200°C (устройство см. стр. 339-341). При этом методе погибают все микроорганизмы за счет пирогенетического разложения белков.

Применяется к:

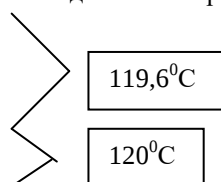
Объект стерилизации	Температурный режим, время стерилизации
Термостойкие порошки: Натрия хлорид Цинка оксид Тальк Белая глина	m < 25,0 при t=180° 30 мин. t=200 10 мин. 25,0 < m < 100,0 40; 20 мин 100,0 < m < 200,0 60; 30 мин. Более 200,0 стерилизовать данным способом нельзя
Минеральные растительные масла, жиры, ланолин, вазелин	До 100,0 t= 180° - 30 минут t= 200° - 15 минут 100,0 < m < 500,0 t=180° 40 минут t=200° 20 минут более 500,0 нельзя
Изделия из стекла, фарфора, установки для фильтрования, силиконовая резина, металл	t = 180° 60 минут t = 160° 150 минут

Недостаток: нельзя стерилизовать воду и растворы, т.к. воздух плохой проводник тепла, прогрев неравномерный.

- паровая стерилизация – осуществляется насыщенным водяным паром при давлении большем атмосферного.

Происходит комбинированное воздействие высокой температуры и влажности, следовательно гибель наступает при более низкой температуре. С повышением давления пара повышается температура.

1 АТИ (избыточная атмосфера)
1 кг/см² (килограмм силы)
0,1 МПа



величины температур соответствуют указанному давлению, если пар является чистым, а не смесью пара и воздуха.

Чем больше воздуха, тем меньше температура поэтому воздух вытесняют паром, клапан закрывают и пар впускают в стерильную камеру. По истечении срока стерилизации кран открывают, пар выпускают. Манометр устанавливается на 0, камеру разгружают.

Применение:

Объект стерилизации	Температурный режим, время стерилизации
Растворы лекарственных веществ, герметично укупоренные флаконы.	До 100 мл 8 минут при 120° 100 – 500 мл 12 минут 500 – 1000 мл 15 минут
Жиры масла, герметично укупоренные флаконы.	120° 2 часа
Стекло, фарфор, перевязочные материалы, вспомогательные материалы, спец. Одежда	120° 45 минут 132° 20 минут
Изделия из резины	120° 45 минут

Проводят в биксах, банках. Материалы укладывают не плотно, биксы должны быть открыты. Промаркированы (дата, режим стерилизации). После их закрывают и хранят не более 3-х суток. После вскрытия используют в течении суток.

Н.В! в исключительных случаях допускается стерилизация при более низких температурах. Указано в НТД, 100°, давление атмосферное, текучий пар. Нет гарантии полной стерилизации.

Контроль эффективности термических методов.

Осуществляется с помощью измерительных приборов, химических и биологических тестов.

Химические тесты - используют вещества, изменяющие цвет или физическое состояние при определенной температуре (смесь бензойной кислоты с фуксином 10:1, ам. Помещают в стерилизатор. Если смесь расплавилась, цвет изменился следовательно температура 120⁰. Температура плавления бензойной кислоты 122-124⁰, сахара, тиомочевина, янтарная кислота плавятся при 180⁰.

Химические методы стерилизации.

- газовая стерилизация – газовые стерилизаторы, используют чистую окись этилена или смесь с бромистым метилом 1:2,5. Режим зависит от концентрации газа.

При стерилизующей дозе окиси этилена 1200 мг/дм³ время стерилизации 16 часов при температуре 18⁰. Смесью при температуре 55⁰ 4 часа, при стерилизующей концентрации 2000 мг/дм³.

Стерилизуют объекты в пакетах из полиэтилена и пергамента, резины, полимерных материалов, стекла.

Недостаток: газы токсичны, после стерилизации необходима дегазация.

- стерилизация растворами. Проводят в закрытых емкостях из стекла, пластмассы при полном погружении изделия на время стерилизационной выдержки. После стерилизации изделие должно быть промыто стерильной водой в асептических условиях. Стерилизуют изделия из резины, стекла, коррозионно-устойчивые материалы.

Стерилизую растворами перекиси водорода и дезоксоном, НАД кислотами.

Стерилизующий раствор перекиси водорода (H₂O₂): при 18⁰ - 360 минут
при 50⁰ - 180 минут

Стерилизующий раствор дезоксона (1%р-р): при 18⁰ - 46 минут

Стерилизация фильтрованием.

Стерилизуют растворы термолабильных веществ, т.к. для них это единственный способ. Микробные клетки рассматриваются как нерастворимые частицы, которые могут быть отделены от жидкости механически. Перед стерилизующим фильтром помещают несколько пре-фильтров с большим диаметром пор. Все фильтры делятся на две группы:

- мембранные
- глубинные

Мембранные. Характеризуются ситовым механизмом задержания микробных клеток. Максимальный диаметр пор не более 0,3 мкм. Представляют собой тонкие диски из полимерных материалов («Владипор», ацетат целлюлозы). Используются специальные установки для фильтрования под давлением.

Глубинные. Керамические, фарфоровые, асбестовые, бумажные. Сложный механизм задержания (ситовой, адсорбционный, инерционный). Фильтрование осуществляется под вакуумом.

Радиационная стерилизация.

В аптеках не используется. Применяется для изделий из пластмасс, перевязочных материалов, изделий для одноразового использования в упаковке. Облучение в упаковке на γ -установках, ускорителях протонов и других источниках γ -лучей, радиоактивных изотопов Co⁶⁰, Cs¹³⁷.

В ГФ XI имеется статья «Испытание на стерильность». Контроль осуществляется 2 раза в месяц в СЭС.

Растворители для инъекционных растворов.

Используется вода для инъекций, растительные масла (в аптеках), вода масла, эфиры (бензилбензоат, этилолеат), спирты, глицерин (на заводах).

Вода для инъекций

Aquae pro injectionibus

Должна выдерживать все испытания для воды очищенной и быть апиrogenной. Пирогенные вещества не летучи, не перегоняются с паром, загрязнение может происходить при перебрасывании капель воды или уносе конденсата, поэтому отделяют капельную фазу от паровой. Для этого в аппаратах на пути пара устанавливают специальные брызгоуловители (сепараторы, отражатели). Они бывают:

- пленочные
- объемные
- центробежные
- комбинированные

Пленочные – набор пластин различного размера, через отверстия которых проходит пар.

Центробежные – создается вращательное движение сепарируемого пара, капли отделяются.

Объемные – капли выпадают из потока пара под действием сил тяжести, т.к. удлиняется путь пара.

Получение воды апиrogenной обеспечивают за счет тщательной сепарации пара, проходящего через отражающие экраны, которые расположены в верхней части камеры испарения. Очистка воды от пирогенных веществ осуществляется добавлением химических реагентов (калия перманганата, натрия дигидрофосфата (NaH₂PO₄)). Для них имеется капельницы-дозаторы.

Вода для инъекций используется только свежеперегнанная, хранится 24 часа в асептических условиях.

Аквадистилляторы апиrogenные находятся в дистилляционной асептической комнате.

АЭВС-4

АА-1

Вода для инъекций ежедневно контролируется аналитиком (отсутствие ионов хлора, кальция, восстанавливающих веществ, сульфат иона, солей аммония, углекислого газа). Полный химический анализ проводится 1 раз в квартал. Апирогенность – 1 раз в квартал в СЭС.

Стабилизация растворов для инъекций.

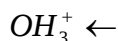
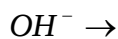
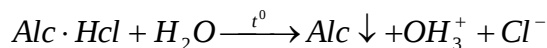
В процессе стерилизации и хранения возможно разложение веществ: могут образовываться осадки, токсические продукты, изменяется цвет, свойства. При повышении температуры на каждые 10^0C скорость химической реакции возрастает в 2-4 раза, следовательно, химические изменения во много раз ускоряются при стерилизации.

Два основных пути разложения: гидролиз и окисление.

Гидролизу подвергаются соли, у которых один или оба компонента слабые. Если компоненты сильные, то гидролиз не происходит.

Стабилизация солей, образованных сильными кислотами и слабыми основаниями.

К этому типу солей относятся соли алкалоидов, азотистых оснований (новокаин, дибазол, морфина гидрохлорид). В водных растворах имеют нейтральную или слабокислую реакцию. При стерилизации из стекла вымываются ионы щелочных металлов pH повышается, гидролиз усиливается. В осадок выпадают основания алкалоидов или азотистые основания. Если основание нерастворимо в воде, образуется осадок (атропина сульфат, дибазол, стрихнина нитрат). Основания новокаина выделяется в виде масляной жидкости.



Для сдвига гидролиза создают избыток одноименных ионов, добавляя кислоту. Если основание алкалоида относительно сильное или хорошо растворимо в воде, то выделение осадка не происходит (эфедрин, пилокарпин, кодеин, папаверин). Их готовят без стабилизации.

Иногда основание не выпадает в осадок, т.к. реагирует со щелочью, которая выделяется из стекла, с образованием растворимых продуктов. Морфина гидрохлорид образует феноляты морфина.

Если в молекуле имеются сложноэфирные или лактонные группы (новокаин, дикаин, скополамин), то при нагревании происходит омыление сложного эфира или лактона. При этом изменяется фармакологическое действие.

Роль кислоты:

- нейтрализация щелочи, выделяющейся из стекла
- смещение pH раствора в кислую сторону

Объем стабилизатора входит в объем раствора.

Растворы дибазола, атропина, морфина гидрохлорида 1%, дикаина (0,1 М HCl 10 мл на 1 л раствора).

2% р-р морфина гидрохлорида – 20 мл на 1 л раствора.

Растворы новокаина гидрохлорида.

Новокаин устойчив при pH 3,8 - 4,5. В щелочной среде происходит гидролиз и выделяется маслянистое основание новокаина. Кроме того при стерилизации происходит разрыв по сложноэфирной связи с образованием парааминобензойной кислоты. При дальнейшем декарбоксилировании может образовываться анилин.

0,25% - 3 мл 0,1М HCl

0,5% - 4 мл 0,1М HCl

1% - 9 мл 0,1М HCl

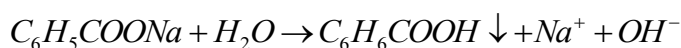
2% - 12 мл 0,1М HCl

Соли, образованные сильными основаниями и слабыми кислотами.

Устойчивы в щелочной среде и гидролизуются при сдвиге pH в кислую сторону. Кислая среда может создаваться при растворении в воде углекислого газа, который содержится в воде и воздухе. Для подавления гидролиза добавляют раствор NaOH или NaHCO₃.

Раствора кофеина-бензоата Na 10%, 20% pH 6,8 – 8,5.

Впадает в осадок бензойная кислота.



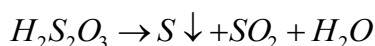
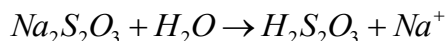
для стабилизации используют 4 мл 0,1М NaOH на 1 л р-ра.

Растворы нитрита натрия 1% pH 7,5 - 8,2

Стабилизатор 2 мл 0,1М NaOH на 1 л раствора, режим стерилизации 100° 30 минут текучим паром.

Раствор тиосульфата натрия 30% pH 7,8 – 8,4

При гидролизе выделяется тиосерная кислота:



Стабилизация 20 г на 1 л раствора гидрокарбонатом натрия. Режим стерилизации: 100° текучим паром 30 мин.

Натрия гидрокарбонат применяется химически чистый, чистый для анализа. Растворение проводят при температуре не выше 20°, сильно не взбалтывая.

Раствор кислоты никотиновой 1%.

Стабилизируют 7 г гидрокарбоната натрия на 1 л раствора.

Никотиновая кислота обладает амфотерными свойствами. pH 5 – 7 при введении подкожно обладает раздражающим действием поэтому добавляют натрия гидрокарбонат, для того, чтобы перевести никотиновую кислоту в никотинат натрия.

Стабилизация легко окисляющихся веществ.

К таким веществам относятся:

- аскорбиновая кислота

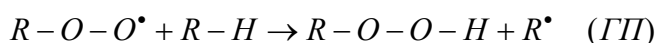
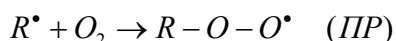
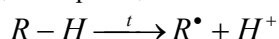
- адреналина гидротартрат
- этилморфин гидрохлорид
- викасол
- новокаиномид
- и т.д.

Причина легкой окисляемости - содержание карбонильной, фенольной, этанола-, amino- групп т.е. групп с подвижным атомом водорода. В присутствии кислорода, содержащегося в воде и над раствором, перечисленные вещества легко окисляются, особенно во время стерилизации. Продукты окисления токсичны или неактивны.

Окисление усиливают следующие факторы:

- свет
- температура
- изменение pH
- присутствие следов тяжелых металлов

согласно теории цепных реакций, подвижный атом водорода отрывается от молекулы и образуется свободный радикал. Он реагирует с кислородом, образуется пероксидный радикал. Пероксидный радикал реагирует с другими молекулами окисляющихся веществ, образуется гидропероксид и новый радикал. Гидропероксид распадается с образованием новых радикалов – цепная реакция.



Механизм стабилизирующего действия различных антиоксидантов сложен и неодинаков. Он зависит от природы антиоксидантов, наличия примеси тяжелых металлов, света, кислорода, температуры. В фармации используются следующие группы антиоксидантов:

1. Обрывающие цепь по реакции с пероксидными радикалами.
 - фенолы
 - аминифенолы
 - ароматические амины
2. разрушающие гидроперекись. Не останавливают реакции окисления, но значительно замедляют ее.
 - соединения серы
 - соединения фосфора
 - соединения азота

Соединения 2 группы, содержащие серу, используются чаще всего. Их называют прямыми антиоксидантами. Содержат серу низкой валентности, действие основано на быстром окислении серы.

К прямым антиоксидантам относятся:

- натрия сульфит
- натрия метабисульфит
- ронгалит
- унитиол
- тиомочевина

действие ряда антиоксидантов основано на том, что они имеют более низкий редокс-потенциал и окисляется быстрее, чем лекарственное вещество.

Предпочтение отдается способности антиоксидантов реагировать со свободными радикалами или препятствовать разложению гидропероксидов на радикалы.

Особую группу антиоксидантов составляют комплексоны. Они связывают ионы тяжелых металлов в комплексы. Каталитическое действие ионов тяжелых металлов проявляется в ничтожных количествах. Ионы тяжелых металлов могут попасть в раствор как производственные примеси или из стекла. В качестве комплексонов используют:

- трилон Б
- тетагин Са

гидроксильные ионы также оказывают каталитическое действие на процессы окисления, поэтому в растворы добавляют HCl или буферные смеси.

Стабилизацию растворов легкоокисляющихся веществ можно осуществлять с помощью следующих приемов.

1. Введение антиоксидантов (прерывание цепи и связывание кислорода).
2. Введение комплексонов (связывание тяжелых металлов)
3. Создание оптимальных значений pH.
4. Уменьшают содержание кислорода в растворителе и воздухе (кипячение воды, насыщение углекислым газом, заполнение в токе инертного газа).
5. Использование светонепропускающей тары и защита от света (некоторые готовят при красном свете – аминазин, фенотиазин).
6. Использование ВМС (полиглюкина, полиэтиленгликоль) – замедляют окисление.

Особенности технологии аскорбиновой кислоты.

Готовят 5%, 10% pH 2,6 – 2,8

Растворы очень болезненны при введении поэтому переводят в аскорбинат натрия, добавляя эквивалентное количество гидрокарбоната натрия до pH 6 – 7.

Аскорбиновая кислота окисляется до 2,3-дикетогулоновой кислоты, которая неактивна.

Состав:

Аскорбиновой кислоты	50;	100.
Натрия гидрокарбонат	23,85;	47,7.
Сульфит натрия безводн.	2,0.	
Воды для инъекций	до 1л.	

В мерной колбе в 1/3 воды свежeproкипяченной для инъекций растворяют натрия сульфит, аскорбиновую кислоту, натрия гидрокарбонат. После полного выделения углекислого газа, объем доводят до прописанного.

5%,10% стрептоцида растворимого	1 г/л натрия тиосульфата
3%, 10% натрия салицилата	1 г/л натрия метабисульфита
3% парааминсалицилата натрия	5 г/л натрия сульфита безводного.

Стабилизация сложными стабилизаторами.

- используется несколько стабилизаторов. Наблюдается синергизм – суммарный эффект, оказывают большее действие.

Раствор апоморфина гидрохлорида 1%.

Имеет 2 фенольных гидроксидов, легко окисляется, раствор становится зеленым.

Апоморфина гидрохлорида	10,0
Анальгина	0,5
Цистеина	0,2
Раствора соляной к-ты 0,1М	40 мл
Воды для инъекций	до 1 л

Анальгин – обрывает цепь окисления, путем связывания пероксидных радикалов и перевод в неактивное соединения.

Цистеин – выполняет роль антиоксиданта – восстановителя, разрушает гидропероксиды.

Соляная кислота – создание pH = 2,3 – 3,0, в щелочной среде окисление усиливается, предотвращение гидролиза.

Технология.

Апоморфина гидрохлорид список А, труднорастворим в воде 1:60. Вода свежeproкипяченная, сначала стабилизаторы затем соляную кислоту, затем лекарственные вещества. Флаконы доверху. Стерилизация при 120°. Срок годности 30 суток, хранить в защищенном от света месте.

Растворы новокаина 2%, 5%, 10%.

Применяются для ЛОР практики. Поверхностная анестезия. Могут быть: гидролиз и возможно окисление за счет аминогруппы.

Новокаина	20; 50; 100.
Раствора соляной кислоты 0,1М	4; 6; 8 мл
Натрия тиосульфат	0,5
Воды для инъекций	до 1 л.

Стерилизуют при 120°, срок годности 90 суток, хранить в защищенном от света месте.

Соляная кислота – pH

Натрия тиосульфат – антиоксидант

Раствор глюкозы 5%, 10%, 20%, 25%.

Неустойчивы при стерилизации и хранении. Устойчивость зависит от pH среды. (1-3).

pH 1 – 3 - окисление, образуется оксиметилфурфурол (желтого цвета).

pH > 5 - окисление по альдегидной группе, разрыв цепи, карамелизация. Образуется оксикислоты, метасахариновые кислоты и т.д.

Оптимум pH 3,0 – 4,1

Глюкозы безводной	50; 100; 200; 250 гр.
Раствора соляной кислоты 0,1М	до pH 3,0 – 4,1 (5 мл).
Натрия хлорида	0,26
Воды для инъекций	до 1 л.

Натрия хлорид и соляная кислота создают буферную систему.

Технология:

Глюкоза используется марки «Годен для инъекций» и должна выдерживать испытание на пирогенность. Необходимо делать пересчет на водную глюкозу.

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

x – количество водной глюкозы
a – количество безводной глюкозы
b – процентное содержание влаги.

Для 20% раствора глюкозы (50 мл раствора) x = 11,11.

В аптеке заранее (ежедневно) готовят раствор стабилизатора Вейбеля.

Р-р соляной кислоты 8%	4,4 мл
Натрия хлорида	5,2
Воды для инъекций	до 1 л

Его берут 5% от объема раствора глюкозы, независимо от концентрации раствора.

Растворы можно готовить на теплой воде для лучшего растворения. Стерилизуют при 120°. Срок хранения 30 суток. Растворы нельзя оставлять в паровом стерилизаторе после стерилизации. Вынимают и охлаждают искусственно. Оптимальное фильтрование – через мембранные фильтры с d = 0,22 – 0,45.

Выпускается глюкоза по ФС высокой чистоты, из которой можно готовить 5, 10, 20, 30% растворы без стабилизатора, стерилизовать при 120°, срок годности 60 суток.

Существуют растворы глюкозы 5% и калия хлорид 0,5%, 1%. Стерилизация 120⁰, срок хранения 60 суток.

Раствор глюкозы 10% солевой.

Глюкоза
Калия хлорид
Кальция хлорид
Вода для инъекций

Раствор глюкозы цитратный

Глюкозы 20%
Кислота лимонная
Натрия цитрат
Вода для инъекций

120⁰ – 30 суток

Раствор этазола натрия 10%, 20%.

Стабилизируют натрия сульфит безводный 3,5
Натрия гидроцитрат 1,0; 2,0
Стерилизуют 120⁰ – срок хранения 180 суток.

Раствор викасола.

Натрия метабисульфит 1,0 или
Натрия бисульфит 2,0
Соляной кислоты 0,1М 1,84 мл

Стерильная вода для инъекций, стерилизуют при 100⁰ – 15 минут. Срок годности 2 суток.

Изотонические растворы.

Растворы осмотическое давление которых равно осмотическому давлению жидкости организма. Осмотическое давление регулируется осморегуляторами (7,4 атм).

Если вводится в кровь большое количество гипертонического раствора – происходит плазмолиз. При введении гипотонического раствора – гемолиз.

Существуют различные методы расчета изотонической концентрации.

1. закон Вант-Гоффа
2. закон Рауля
3. использование изотонического эквивалента лекарственных веществ по натрию хлориду. $E_{Л.в./NaCl}$.

I Используется уравнения Менделеева-Клапейрона, рассчитано, чтобы приготовить изотонический раствор любого неэлектролита нужно взять 0,29 моль/л этого вещества.

$$m = \frac{0,29 \text{ моль/л} \cdot M \cdot M}{1000} \cdot V$$

М.м. глюкозы = 180,18

$$\frac{0,29 \cdot 180,18 \cdot 100}{1000} = 5,22\%$$

для натрия хлорида – 0,9%.

Для электролитов используют изотонический коэффициент i , который показывает во сколько раз увеличивается число частиц при диссоциации электролитов.

NaCl, KCl, KNO ₃	$i = 1,86$
ZnSO ₄ , MgSO ₄	$i = 1,5$
Na ₂ SO ₄ , CaCl ₂	$i = 2,5$
Слабые электрол.	$i = 1,1$

Это расчет для неэлектролитов.

II. Более точный. Устанавливается зависимость между концентрацией раствора и температурой замерзания раствора.

Понижение температуры замерзания называется депрессией. Депрессия жидкости организма постоянна и равна - 0,52⁰. Если приготовить раствор лекарственного вещества с депрессией 0,52, то он будет изотоническим. Определили депрессию 1% растворов Δt .

$$x = \frac{1 \cdot 0,52 \cdot V}{\Delta t \cdot 100}$$

Δt глюкозы = 0,1

III. Изотонический эквивалент – количество натрия хлорида, которое создает в тех же условиях осмотическое давление, что и осмотическое давление 1,0 лекарственного вещества.

Изотоническая концентрация натрия хлорида – 0,9%. $E_{Гл/NaCl} = 0,18$

Лекция № 21

0,18 NaCl	- 1,0 глюкозы	} На 100 мл
0,9 NaCl	- x глюкозы	
x = 5,0 глюкозы безводной.		

Расчет концентрации в двухкомпонентных смесях.

Recipe: Sol. Novocaini 1% - 100 ml
 Natrii chloridi q.s., ut fiat solutionis isotonicae
 D.S.

$$\mathcal{E}_{\text{нов/NaCl}} = 0,18$$

0,18 натрия хлорида - 1,0 новокаина

1,0 г. новокаина

0,9 г. натрия хлорида – 0,18 = 0,72 г. натрия хлорида.

Технология:

Стабилизатор - 9 мл/л 0,1М раствора соляной кислоты. Остальное аналогично предыдущему рецепту.

Recipe: Sol. Novocaini 1% - 100 ml
 Glucosi q.s., ut fiat sol. Isotonicae
 D.S.

Расчеты:

Рассчитываем натрия хлорид.

0,72г. натрия хлорида (схема расчета см. выше).

$$\mathcal{E}_{\text{глюкозы/NaCl}} = 0,18$$

0,18 NaCl - 1,0 глюкозы безводной

0,72 NaCl - x глюкозы

x = 4,0 глюкозы б/в или 4,44 глюкозы водной.

Стабилизируем раствором соляной кислоты.

Recipe: Atropini sulfatis 1% - 100 ml
 Natrii chloridi q.s., ut fiat sol. Isotonicae.
 D.S.

$$\mathcal{E}_{\text{атр/NaCl}} = 0,1$$

0,1 NaCl - 1 атропина

x - 0,1 атропина

x = 0,01 атропина сульфата.

0,09 натрия хлорида на 10 мл.

0,09 – 0,01 = 0,08 натрия хлорида.

Стабилизируем 10 мл/л 0,1М соляной кислотой.

Плазмозамещающие растворы.**(кровезамещающие, инфузионные).**

При различных патологических состояниях, связанных с большой потерей крови, шоком, нарушением микроциркуляции, интоксикацией и другими процессами, в организм вводят большое количество жидкости, которое способно поддерживать жизнедеятельность клеток, не вызывая сдвигов физиологического равновесия.

Требования к таким растворам:

- стерильность
- стабильность
- чистота
- изотоничность
- апиrogenность
- изоионичность (K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} , HCO_3^-)
- изогидричность
- изотермичность
- одинаковый окислительно-восстановительный потенциал - в раствор вводят глюкозу
- изовязкость 1,5 – 1,6 СП (растворы полимеров: декстраны, поливиниловый спирт и т.п., кровь или плазму).

Классификация:

По назначению:

1. Солевые растворы – регуляторы – водно-солевого и кислотно-основного состояния (коррекция состава крови при обезвоживании).
2. Гемодинамические (противошоковые) – лечение шоков различной этиологии (полиглюкин).

3. Дезинтоксикационные – выводят из организма токсины при различных интоксикациях (гемодез, полидезен, желатиноль и др.)
4. Растворы для парентерального питания (амилопектин, липофундин и др.).
5. Растворы – переносчики кислорода (восстановители дыхательной функции крови) – перфтораты.
6. Комбинированные.

Солевые растворы:

- Натрия хлорид 0,9% внутривенно, капельно до 3х литров.
- Натрия хлорид 10% внутренние кровотечения 10-20 мл

Растворы стерилизуют при 120⁰.

- Раствор натрия гидрокарбоната 3, 4, 5, 7% без стабилизатора. Применяют «Химически чистый», «Чистый для инъекций» растворяют при комнатной температуре в закрытом сосуде, не сильно взбалтывая. Разливают во флаконы на 2/3, стерилизуют при 120⁰, укупорка герметичная, стерилизаторы разгружают через 20-30 минут после достижения нулевого давления, растворы применяют через 2 часа после приготовления (полное остывание).

Если раствор натрия гидрокарбоната чистый по ГФ, то в качестве стабилизатора применяют трилон-Б.

Концентрации растворов: 3, 4, 5, 7, 8,4% стабилизатор – трилон-Б

Стабилизатор 0,1 – 3-5%
0,2 - 7-8,4%

- раствор Рингера.

Натрия хлорид	9,0
Кальция хлорид	
Калия хлорид	
Натрия гидрокарбонат	по 0,2
Воды для инъекций	до 1 л.

В растворе Рингера-ацетатном, производят пересчет на водный ацетат натрия

Растворение всех компонентов с учетом всех особенностей. Стерилизация при 120⁰.

- раствор Рингера-Локка

Натрия хлорид	9,0	Жидкость Петрова:	
Кальция хлорид		NaCl	15,0
Калия хлорид		CaCl	1,0
Натрия гидрокарбонат	по 0,2	KCl	0,2
Глюкозы безводной	1,0	Воды для инъекций	до 1 л
Воды для инъекций	до 1 л		

Готовятся 2 раствора, натрия гидрокарбонат и все остальные компоненты, стерилизуют при 120⁰, хранить 30 суток, сливают перед применением.

Сбалансированные, комбинированные препараты

Дисоль, хлорсоль, трисоль, ацесоль, лактосоль, квартасоль.

Имеюи солевой состав. Стерилизация при 120⁰. (см. Кондратьев стр. 411).

Противошоковые: этанол, наркотические, снотворные.

Спирт добавляют после стерилизации, вещества не выдерживающие высоких температур также добавляют после стерилизации.

Глазные лекарственные формы.

К ним относятся: капли глазные, растворы, мази, пленки.

90% информации человек получает с помощью зрения. Слизистая глаза – самая чувствительная. Защитным барьером является слезная жидкость. У здорового глаза слезная жидкость содержит фермент лизоцин, который защищает от микроорганизмов. Больной глаз не содержит этого фермента, поэтому происходит бурное размножение микробов.

Глазные капли.

Это водные или масляные растворы, тончайшие суспензии, предназначены для инстиляции (закапывания) в глаза. Составляют в рецептуре аптек на 40%.

Требования: Стерильность
Стабильность
Отсутствие механических примесей
Комфортность (оптимальное pH, изотоничность)
Пролонгированность действия

Стерильность: в глазных каплях может быть много микроорганизмов, что может привести к слепоте. Проводится стерилизация.

Способ стерилизации зависит от устойчивости лекарственных веществ.

<u>При 120⁰С</u>	Амидопирин	2%
	Кальция хлорид	3%
	Пилокарпина гидрохлорид	разной концентрации
	Фурацилин	0,2%
	Димедрола	0,2%
	Эфедрина гидрохлорид	3%
	Рибофлавин	0,02%
	Калия йодид	3%
	Норсульфазол	10%
	Гоматропина гидробромид	0,5%; 1%.
<u>При 100⁰С</u>	Атропина сульфат	0,25%; 0,5%; 1%
	Дикаин	- « -
	Новокаин	1%
	Скополамина гидробромид	0,25%
	Натрия йодид	3%
	Левомецетин	0,2%
	Кислота аскорбиновая	0,2%

Не стерилизуют: Растворы антибиотиков
Колларгол, протаргол
Резорцин
Адреналина гидрохлорид
Цитраль

Приготавливают в строго асептических условиях, используют стерильную воду

При 120⁰С многокомпонентные капли:

Натрия гидрокарбонат + натрия тетраборат
Рибофлавин + кислота аскорбиновая + кислота борная
Цинка сульфат + кислота борная
Калия йодид + кальция хлорид

При 100⁰С многокомпонентные капли:

Дикаин + цинка сульфат + кислота борная
Левомецетин + кислота борная + цинка сульфат
В₆ + аскорбиновая кислота + глюкоза
В₆ + калия йодид + глюкоза

Если в состав входят лекарственные вещества, которые не выдерживают стерилизации, то их добавляют после стерилизации других компонентов (основных).

Консерванты глазных капель:

В процессе использования глазные капли загрязняются, поэтому целесообразно добавлять консерванты.

Разрешаются следующие консерванты:

- хлорбутанолгидрат 0,5%
- спирт бензиловый 0,9%
- кислота сорбиновая 0,05% - 0,2%
- бензалкония хлорид 0,01%
- нипагин и нипазол

Стабильность:

Также как и растворы для инъекций глазные капли делятся на:

- | <u>Классификация</u> | <u>Стабилизатор</u> |
|---|---------------------|
| - Соли алкалоидов и N-оснований – борная кислота 2%, буферные смеси, обеспечивающие устойчивый рН. | |
| - Соли сильных оснований и слабых кислот – натрия гидроксид, натрия тетраборат, натрия гидрокарбонат, буферные смеси с щелочным значением рН. | |
| - Легко окисляющиеся вещества – антиоксиданты. | |

Консервант должен быть указан врачом или должна быть стандартная пропись.

Раствор сульфацила натрия	10%	20%	30%
Сульфацил натрия	1,0	2,0	3,0
Натрия тиосульфат		0,015	
Раствор соляной кислоты 1М		0,035 мл	
Воды очищенной		до 10 мл	

Комфортность:

Многие глазные капли вызывают дискомфорт, за счет несоответствия рН и осмотического давления слезной жидкости. Слезная жидкость подобна плазме крови и изотоническому раствору натрия хлорида. Если концентрация 1,1 – 0,7%, то натрия хлорида не берут.

Изотоничность обязательное требование. Если капли не изотоничны, то берут натрия хлорид без врача. Изотонируют также натрия нитратом и сульфат, если вещества не совместимы с натрия хлоридом.

Соответствие рН = 7,4 благоприятно для глаз. Относительно комфортны значения рН от 4,5 до 9,0. Если рН > 9 и < 4,5 то при применении капель возникает жжение.

Для регулирования значения рН применяют буферные растворы (Кондратьева, стр. 423-424).

Recipe: Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1% - 10 ml

D.S. По 1 капле 2 раза в день.

$\varnothing_{\text{NaCl}} = 0,22$

0,22 NaCl	-	1,0 пилокарпина
0,022 NaCl	-	0,1

$0,09 - 0,022 = 0,07$ натрия хлорида

Чистота:

Отсутствие механических примесей.

Технология:

Цилиндром отмеривают 10 мл воды очищенной. В 5 мл в подставке растворяют пилокарпина гидрохлорид, фильтруют во флакон для отпуска через предварительно промытый водой фильтр. Пропускают оставшуюся воду через тот же фильтр, проверяют чистоту. Проводят анализ, стерилизуют при 120°C 8 минут.

Растворы сульфацила натрия:

C_{Max} меньше концентрации в растворе, поэтому используют особый прием приготовления:

Растворяют натрия тиосульфат и сульфацил натрия в 5 мл воды очищенной, добавляют кислоту и фильтруют через фильтр в мерный цилиндр, через тот же фильтр пропускают воду до получения 10 мл. стерилизуют при 120°C 8 минут.

Пролонгированность действия

Готовят на полимерных растворителях (натрия карбоксицеллюлоза, ПВС, коллаген и т.д.)

Использование концентрированных растворов:

Для ускорения приготовления и повышения точности в аптеке готовят концентраты, фильтруют, анализируют, стерилизуют.

В аптеках применяются следующие концентраты:

- раствор калия йодида 20%
- раствор кислоты аскорбиновой 2, 5, 10%
- кислота борная 4%
- рибофлавин 0,02%
- цинка сульфат 1-2%
- рибофлавин + аскорбиновая кислота + вода (0,02 2,0 до 100мл соответственно)

Recipe: Solutionis Riboflavini 0,01% - 10 ml
Acidi ascorbinici 0,02
M.D.S.

Рибофлавина очень мало, он не создает изотонической концентрации, аскорбиновой кислоты нужно взять 0,036. Поэтому добавляют натрия хлорид.

Рабочая пропись:

Раствора рибофлавина	1:5000	5 мл
Раствора аскорбиновой к-ты	1:10	0,2 мл
Раствора натрия хлорида	1:10	0,9
Воды		3,9

Общий объем

10 мл

В отпускной флакон добавляют воду и концентраты. Если в рецепте есть не только концентраты, но и порошки, то эти вещества растворяют в недостающем объеме воды: стерилизуют, затем вскрывают флакон и отмеривают концентраты.

Тиамин бромид

Калия йодид

Резорцин

Цитраль

Раствор адреналина гидрохлорида

Растворяют в асептических условиях и не стерилизуют

Recipe: Riboflavini	0,001	1:5000 - 5ml
Acidi ascorbinici	0,05	1:10 – 0,5 ml
Kalii iodidi	0,3	20% - 1,5 ml
Aquae purificatae	10 ml	

Капли гипертоничны.

Если рибофлавина 0,02%, то концентраты других веществ брать нельзя. Отмеривают 10 мл раствора рибофлавина. В 5 мл раствора растворяют аскорбиновую кислоту и калия йодид, фильтруют, затем через этот же фильтр пропускают оставшийся раствор рибофлавина.

В тех случаях, когда натрия хлорид не совместим с лекарственным веществом, для изотонирования используют натрия нитрит или натрия сульфат. Например для изотонирования раствора нитрата серебра используют нитрит натрия, а для изотонирования раствора сульфата цинка – сульфат натрия.

Если в состав капель входит несколько ингредиентов, то проверяют изотоничность для каждого ингредиента, если от 0,7 – 1,1 то капли считают изотоничными.

Глазные капли с цитралем.

Цитраль – маслянистая жидкость, трудно растворимая в воде, хорошо растворимая в спирте, применяется в виде спиртового раствора, обладает противовоспалительным и болеутоляющим действием. В аптеке готовят 1% раствор цитраля в 96% спирте. Из него готовят 0,1; 0,01; 0,02% растворы. Для 0,1% раствора берут 10 л 1% и 90 мл горячей стерильной воды очищенной и сильно взбалтывают.

0,01% - 99 мл гор. стер. воды очищенной + 1 мл 1% раствора цитраля

0,02% - 98 мл гор. стер. воды очищенной + 2 мл 1% раствора цитраля

Хранение: 2 суток в прохладном, защищенном от света месте.

Глазные растворы.

К ним относятся: глазные примочки, ирригационные растворы (для орошения в офтальмологической хирургии), растворы для контактных линз.

Готовятся как глазные кали, но нет деления на 2 объема, т.к. готовят в больших объемах.

Особенно важное требование – изотоничность, т.к. с глазами соприкасается большее количество жидкости, чем в каплях.

Готовят глазные примочки с фурациллином (1:5000).

Фурациллин 0,02 растворяют в термостойкой колбе при нагревании на плитке в 100 мл воды, добавляют 0,9 натрия хлорида, фильтруют, анализируют, стерилизуют при 120°C 12 минут.

Пример солевого офтальмологического раствора:

Натрия хлорида	5,3
Калия хлорида	0,75
Кальция хлорида	0,48
Ацетата натрия	3,4
Глюкозы	0,8
Р-р соляной к-ты 8%	0,05 мл
Воды	до 1 л

Делают пересчет на безводные вещества

Применяют при микрохирургических операциях глаза. Выпускают во флаконах для кровезаменителей, стерилизуют при 120°C.

Глазные мази.

Особая группа мазей, наносится на слизистую оболочку глаза, за нижнее веко. Более длительное действие, чем у глазных капель. Применяют в комбинациях с глазными каплями для дезинфекции, обезболивания.

Требования:

1. Стерильность.
2. Основа должна быть нейтральна, стабильна, хорошо распределялась по слизистой оболочке глаза.
3. Лекарственные вещества должны иметь оптимальную степень дисперсности, чтобы не повреждать слизистую.
4. По ГФ основа для глазных мазей (Basis ophtalmici) состоит из 9 г. вазелина, сорта для глазных мазей и 1 г ланолина безводного. Если в рецепте не указана основа, то готовят на глазной основе, обязательный в основе ланолин.

Приготовление основы:

Сплавляют вазелин и ланолин безводный в фарфоровой чаше в водяной бане. Этот расплав фильтруют через несколько слоев марли в стерильные стеклянные баночки по 10 г, обвязывают пергаментом и стерилизуют сухим жаром при 180°C 30 минут, при 200°C – 15 минут. Хранят в защищенном от света месте в холодильнике – 30 дней.

Если в аптеке отсутствует вазелин сорта для глазных мазей, то очищают обычный вазелин. Нагревают в эмалированной посуде до расплавления и добавляют 1-2% активированного угля. В таком виде нагревают до 150°C в течение 1 часа, фильтруют через бумажный фильтр (при 90-100°C в воронке с горячим фильтром) и разливают в стерильные баночки.

Технология:

Повторяются правила приготовления мазей. Водно-растворимые лекарственные вещества – цинка сульфат, резорцин вводят в мазь в виде раствора в минимальном количестве стерильной очищенной воды (мазь-эмульсия).

N.B.! цинка сульфат и резорцин в концентрациях до 2% не оказывает токсического действия.

Нерастворимые и малорастворимые лекарственные вещества (ксероформ, окись цинка) вводят в виде мельчайших порошков, растираемых по правилу Дерягина со стерильным вазелиновым маслом или с расплавленной основой, если в концентрации выше 5%.

Для ускорения растворения протаргола, его растирают с несколькими каплями глицерина, затем он легко растворяется в минимальном количестве воды.

Мазь ртутная

Recipe: Unguenti opthalmici 10,0
(Unguenti Hydrargyri flavi)

Состав:	Оксида ртути желтого	0,2
	Стерильного вазелинового масла	0,2
	Стерильного вазелина	8,0
	Стерильного ланолина безводного	1,6
	Общая масса	10,0

Оксид ртути желтый нерастворим в воде поэтому ее вводят по типу суспензии. Готовят маленькой ступке, т.к. оксид ртути – красящее вещество, то поры ступки замасливают несколькими каплями вазелинового масла (0,2 окиси ртути – 0,1 вазелинового масла). Растирают, получают пульпу, добавляют оставшееся вазелиновое масло, частями вазелин и ланолин.

N.B.! Не используют металлические шпатели, помещают в банку темного стекла, готовят в затемненном месте, т.к. оксид ртути (II) разлагается под действием света с выделением чистой ртути. Хранят в прохладном, защищенном от света месте.

Мазь сульфациловая 30%

Состав:	Сульфацила натрия	3,0
	Стерилизованной воды очищенной	2,0
	Стерильного ланолина безводного	2,0
	Стерильного вазелинового масла	1,5
	Стерильного вазелина	1,5
	Общая масса	10,0

Сульфацил натрия хорошо растворим в воде, но его выписано много, поэтому растворяют в горячей стерильной воде. Раствор эмульгируют безводным ланолином, добавляют вазелиновое масло, чтобы лучше заэмульгировать добавляют вазелин порциями (мазь-эмульсия).

Мазь пилокарпина гидрохлорида 1% - 10,0

Готовят на глазной основе, т.к. основа не указана. Легко растворим в воде, растворяют в 2-3 каплях воды очищенной, эмульгируют глазную основу (мазь-эмульсия).

Оценка качества:

Проверяют однородность, размер частиц, отклонения в массе до 10,0 ($\pm 10\%$), 10-20г ($\pm 8\%$)

Недостатки:

При вскрытии нарушается стерильность, для повышения устойчивости предлагается добавлять консерванты. Оптимальная упаковка – алюминиевые тубы, внутренняя поверхность покрыта защитной пленкой. Упаковка сохраняет стерильность.

Глазные пленки.

Тонкие пластичные овальной формы пластинки, содержащие биорастворимую основу (полимеры акриламид, ПВП), содержащие лекарственные вещества.

Преимущества:

Сокращенное число введений. Глазные капли применяются до 10 раз, глазные мази до 6 раз, глазные пленки 1 раз в сутки. Точность дозирования, удобность стерилизации.

Недостатки:

Твердые, жесткие, вводятся при помещении за нижнее веко, чувствуется жжение, боль.

Лекарства с антибиотиками.

Антибиотики – органические соединения, образуемые микроорганизмами, обладающими способностью, в незначительном количестве тормозить рост других микроорганизмов или убивать их.

Впервые открыт Флемингом в 1928 – пенициллин.

Чтобы быть хорошими лекарственными средствами должны обладать следующими свойствами:

1. Не токсичны.
2. Воздействие на микроорганизмы должно быть быстрым.
3. Не должны понижать иммунитет.
4. В низких концентрациях должны обладать бактерицидным, хотя бы бактериостатическим действием.

Особая технология лекарственных форм – асептические условия приготовления. Чем больше микроорганизмов в лекарственной форме, тем больше антибактериальная инактивность, доза понижается. В организме больного такие лекарственные формы не обеспечивают бактерицидного действия, микроорганизмы привыкают к антибиотику. Наиболее часто готовят лекарственные формы с пенициллином, стрептоцидом, левомицетином, тетрациклином, грамицидом.

При изготовлении лекарственных форм необходимо учитывать их физико-химические свойства и устойчивость. Антибиотики разлагаются в кислой среде, в присутствии солей тяжелых металлов, окислителей, чувствительны к микроорганизмам и ферментам, термолабильны, не выдерживают стерилизации. Относительно устойчивы левомицетин, и грамицид – выдерживают нагревание до 100°C .

В рецептах врач указывает количество в ЕД. необходимо провести пересчет на массу, для этого существует специальная таблица.

1. Приготовление порошков.

Готовят присыпки и порошки для вдывания.

Термостабильны вещества (цинка окись, тальк, белая глина) предварительно стерилизуют при 180⁰С или 200⁰С в зависимости от массы, сульфаниламидные препараты при 150⁰С 1 час.

Recipe: Streptocidi

Norsulfasoli ana 1,5

Benzylpenicillini-Na 50000 ЕД

M. f. p.

Предлагается стерилизовать при 150⁰С 1 час

Бензилпенициллин – очень мелкий порошок, выпускается в пенициллиновых флаконах, его не измельчают и он стерильный.

1000000 ЕД – 0,65

50000 ЕД – x, откуда x = 0,035 (0,04)

в стерильной ступке растирают стрептоцид с 7 каплями спирта (как затруднительно измельчаемое вещество), помещают норсульфазол, растирают. Отсыпают часть порошка, чтобы выдержать соотношение 1:20. Помещают в ступку пенициллин и отсыпанный порошок, смешивают, отпускают в стерильном флаконе.

2. Жидкие лекарственные формы.

Глазные капли, примочки, капли в нос и ухо. Антибиотики в растворах неустойчивы. Глазные капли готовят на изотоническом растворе натрия хлорида. Срок годности 1 сутки.

Recipe: Penicillini 200000 ЕД

Sol. Natrii Chloridi isotinicae 10 ml

M.D.S. По 2 капли 3 раза в день.

Готовят по всем правилам раствор натрия хлорида изотонического 0,9%, стерилизуют при 120⁰С 8 минут. После охлаждения вскрывают флакон и растворяют пенициллин (0,13). Фильтровать не нужно, пенициллин выпускается чистый. Приготовлено асептически.

Капли в нос и ухо готовят на воде очищенной, стерилизуют. Срок годности 1 сутки, хранение в холодильнике 2-3 суток.

В связи с малым сроком годности удобнее применять сухие микстуры с антибиотиками.

Перед применением больной растворяет дома свежепрокипяченной воде и принимает в соответствии с дозировкой. Часто такие микстуры применяют в детской практике. Дополнительный ввод корригирующего вещества (сахар, ванилин, лимонная кислота, какао порошок).

3. Суспензии.

Recipe: Penicillini 50000 ЕД

Olei jecoris aselli 20,0

M.D.S. Для повязок.

Рыбий жир стерилизуют при 180⁰С 30 минут, при 200⁰С – 15 минут. Пенициллин растворяют в ступке по правилу Дерягина с рыбьим жиром, в полученную пульпу добавляют оставшийся рыбий жир, переносят в отпускной флакон.

4. Мази.

Дерматологические готовят на основе – вазелин 6 частей, ланолина безводного – 4 части., глазные мази готовят на глазной основе (9:1).

Антибиотики хорошо растворимы в воде, в мази их вводят по типу суспензии, т.к. в водных растворах они быстро инактивируются. Для пенициллина если концентрация мази не указана, готовят из расчета 10000 ЕД на 1,0 основы.

Recipe: Unguenti Penicillini 10,0

10,0 – 10000

10,0 – 100000 (0,07)

В стерильной ступке растирают 0,07 пенициллина с 1-2 каплями стерильного вазелинового масла, добавляют частями стерильную глазную основу. Перемешивают. На этикетке «Приготовлено асептически». Срок годности 10 дней, хранить в прохладном, защищенном от света месте.

5. Суппозитории.

Применяются когда антибиотики плохо переносятся при приеме внутрь.

Основа – масло какао. Пенициллин не теряет активность, хорошо всасывается, вводится по типу суспензии. Срок годности 40 дней.

Антибиотики относятся к списку Б, проверяют дозы.

Лекарственные формы для новорожденных и детей до года.

Готовятся в асептических условиях. Новорожденный – ребенок до 1 месяца. Организм детей очень чувствителен к микробам, которые могут находиться в лекарственных формах. Возможно развитие инфекций, пирогенная реакция в ответ на введение лекарственных форм, обсемененных микроорганизмами.

В приказах №130, 680 и т.д. указано, что все лекарственные формы для детей до года должны в обязательном порядке изготавливаться в асептических условиях.

Растворы для внутреннего и наружного применения, масла, глазные капли и растворы для инъекций должны быть стерильны.

В рецепте должен быть указан точный возраст, на требованиях должно быть специальное обозначение «для новорожденных» и специальный бланк. Режимы стерилизации, технология, сроки годности указаны в приказе №214.

Все лекарственные формы для детей обязательно подвергаются полному химическому анализу. При отсутствии в аптеке провизора-аналитика обязателен химический анализ жидких лекарственных форм для внутреннего применения. Сложные по составу жидкие лекарственные формы, не имеющие методик анализа должны изготавливаться под наблюдением.

Растворы для внутреннего употребления.

Строго асептические условия. Растворы, которые выдерживают стерилизацию, изготавливаются на воде очищенной, с последующей стерилизацией. При невозможности стерилизации – готовятся на воде очищенной стерильной. Растворы готовят без стабилизаторов и консервантов. Кроме 0,5% раствора новокаина (3 мл 0,1М раствора соляной кислоты на 1 л раствора).

Норма отпуска – не более 100 мл. в лечебных учреждениях желательно в объеме одноразового использования (10-20 мл), возможен отпуск на несколько детей: не более 200 мл при условии одномоментного использования.

Хранят в холодильнике 2-3 суток после вскрытия - ?.

Для наружного применения.

Стерилизация аналогична стерилизации растворов для внутреннего применения. Норма отпуска 5-30 мл, на несколько детей 20-100 мл.

Порошки.

Роль наполнителя играет глюкоза или лактоза, целесообразно использовать ксилит или сорбит (выдерживают стерилизацию).

Термостойкие порошки (натрия хлорид, тальк, цинка окись) предварительно стерилизуют сухим жаром при 180-200°C. Сульфаниламиды стерилизуют при 150°C. Не допускается замена в антипирине аналгина на аспирин. В порошках с эуфиллином не допускается замена глюкозы на сахар. Нельзя использовать таблетки при изготовлении порошков сложного состава, т.к. они содержат вспомогательные вещества, которые небезопасны.

Норма отпуска не более 10,0. Упаковка желательно стеклянная. Срок годности 10 суток под обкатку.

Мази.

Правила введения лекарственных веществ те же, мазевая основа – стерильно, порошки, масла – предварительно стерилизуются. Норма отпуска – 50,0. Срок годности 10 суток.

Масла для обработки кожи должны быть стерильны, сухим жаром 180-200°C, в зависимости от массы. Упаковка под обкатку, срок годности 30 суток. Норма отпуска 30,0, на несколько детей – 100,0.

Растворы для инъекций.

Готовятся по общим правилам, использование стабилизации.

Раствор калия хлорида для внутривенного введения готовится по общим правилам, хранится по списку Б, этикетка «Обращаться осторожно».

Должны быть оборудованы специальные места для хранения лекарственных форм для детей. В лечебных учреждениях – чистая промаркированная тара, выдерживающая стерилизацию и дезинфекцию.

Несовместимости и способы их преодоления.

Фармацевтическая несовместимость – это такое сочетание ингредиентов, при котором при взаимодействии лекарственных веществ между собой, изменяются их физико-химические свойства и терапевтическое действие.

Изменения могут происходить в процессе изготовления и хранения. Изменения, происходящие при совместном применении в организме больного относятся к фармакологической несовместимости.

Фармацевтическая несовместимость делится на:

1. Физико-химические несовместимости.
2. Химические несовместимости.

В приказе №328 говорится, что рецепт, содержащий несовместимые лекарственные вещества, считается недействительным.

В случае уточнения у врача, выписавшего рецепт, и изменения его работник аптеки может отпустить лекарство.

Способы преодоления несовместимости.

1. Использование особых технологических приемов без изменения состава: раздельное растворение, смешивание.
2. Введение в пропись вспомогательных веществ или изменение состава: применения стабилизаторов, эмульгаторов, антиоксидантов, солюбилизаторов, адсорбентов влаги и др.
3. Замена некоторых лекарственных веществ:
КВг на NaBr
Кодеин на кодеина фосфат (1,0 – 1,33)
Кодеина фосфат на кодеин (1,0 – 0,75)
Кофеина-бензоат натрия на кофеин (1,0 – 0,4)
Натрия тетраборат на борную кислоту (1,0 – 0,65)
Темисал на теобромин (1,0 – 0,45)
Жидкий фенол на кристаллический и наоборот
Эуфиллин на теофиллин (1,0 – 0,8)

Замена должна быть согласована с врачом.

4. Замена одной лекарственной формы другой, при условии их терапевтической эквивалентности.
5. Выделение одного из компонентов прописи (чаще в порошках), отпускают компонент, который дает несовместимость, отдельно. Нельзя выделять вещества списка А, списка Б, наркотические вещества.

Физико-химические несовместимости.

1. Лекарственные вещества и не смешиваемость.
2. Коагуляция коллоидных систем, ВМС, расслоение эмульсий.
3. Отсыревание и расплавление порошков.
4. Адсорбционные явления в лекарственных формах.

1. Превышен предел растворимости или вещество нерастворимо.

Recipe: Mentholi 0,1
 Glycerhini 10,0
 D.S.

Ментол нерастворим в глицерине. Кристаллы ментола вызывают раздражение. Можно ментол растворить в нескольких каплях 90% спирта, а затем смешать с глицерином.

Ухудшение растворимости может происходить при смене растворителей или под влиянием сильных электролитов с одноименными ионами.

Recipe: Calcii chloridi ex 10,0 - 200 ml
 Papaverini hydrochloridi 0,2
 M.D.S.

В присутствии кальция хлорида, растворимость папаверина гидрохлорида уменьшается и основание папаверина выпадает в осадок.

Касторовое масло не смешивается с вазелиновым маслом и вазелином.

Деготь- вода, спирт, глицерин.

Recipe: Phenoli fluidi 2,0
 Olei Vaselini 20,0
 M.D.S. Капли в ухо.

Жидкий фенол – водный раствор, вода не смешивается с вазелином. Можно заменить масло на глицерин; фенол жидкий, на фенол кристаллический.

2. Коагуляция – слипание частиц с образованием крупных агрегатов. В Эмульсии – коалесценция.

Коагуляцию вызывают сильные электролиты и спирт.

Recipe: Natrii chloridi 0,9% - 10 ml
 Collargoli 0,3
 M.D.S.

Происходит выпадение в осадок колларгола, поэтому лекарство не отпускаем.

3. При потере сыпучести происходит: смесь становится более гигроскопичной и отсыревает, снижается точка плавления и происходит расплавление.

На отсыревание влияют влажность исходного материала, влажность воздуха, упаковка. Отсыревание может быть началом более глубоких химических процессов.

Recipe: Кислота ацетилсалициловая
 Амидопирин по 0,25
 Фенацетин 0,2

Смесь кислоты и амидопирина отсыревает при 50% влажности, через некоторое время появляется запах уксусной кислоты. Образуется уксусная кислота и салицилат амидопирина. Лекарство не подлежит отпуску.

Эуфиллин образует отсыревающие смеси с аскорбиновой кислотой и димедролом, поэтому эуфиллин заменяют на теофиллин.

Эвтектики.

В результате взаимодействия компонентов образуются густые жидкости или комки. На расплавление влияет температура в помещении.

Recipe: Антипирина 0,25
Фенацетина 0,3

Порошки расплавляются независимо от упаковки. Лекарство не изготавливают.

Иногда образование эвтектики предусматривается специально.

Recipe: Тимол 0,1
Ментол 1,5
Кислоты борной 10,0
Белой глины
Талька по 15,0

При изготовлении присыпки тимол и ментол в виде жидкости более равномерно распределяются в порошке, чем в кристаллическом виде. Сыпучесть не нарушается.

4. Явление адсорбции чаще всего происходит в порошках. Наиболее сильными адсорбентами являются: уголь активированный, белая глина, растительные порошки, тальк, крахмал. При смешивании с другими веществами они адсорбируют их и понижают терапевтическую активность.

Recipe: Экстракт красавки 0,015
Папаверина гидрохлорид 0,03
Угля активированного 0,5

Активированный уголь адсорбирует алкалоиды красавки и папаверин. Уголь можно опустить отдельно, можно ввести сахар вместо угля.

Химические несовместимости.

Чаще всего встречаются в жидких лекарственных формах.

Классификация по типу химической реакции:

1. Гидролиз.
2. Окислительно-восстановительные реакции.
3. Реакции нейтрализации.
4. Обменное разложение.

Более удобный вид несовместимости по визуальным признакам:

1. Образование осадка.
2. Изменение цвета.
3. Выделение газа.
4. Появление запаха.
5. Без внешних проявлений.

1. В осадке могут быть ядовитые вещества. (Образование осадков алкалоидов и азотистых оснований).

Соли морфина, атропина, димедрола, дибазола чувствительны к щелочной среде.

Recipe: Папаверина гидрохлорида 0,15
Натрия гидрокарбоната 5,0
Настойки валерианы 5 ml
Воды очищенной 100 ml

В щелочной среде выпадает осадок папаверина. К отпуску не подлежит.

Сердечные гликозиды образуют осадки с солями алкалоидов, галогенами, тяжелыми металлами, дубильными веществами. Кроме того, сердечные гликозиды чувствительны к действию щелочей, кислот и окислителей.

Recipe: Р-ра натрия бромида 2% - 200 ml
Адонизид 8 мл
Натрия гидрокарбоната 1,0
Анальгина 3,0
Папаверина гидрохлорида 0,5

Папаверина гидрохлорид выпадает в осадок при взаимодействии с гидрокарбонатом натрия, образуется азотистая кислота, которая разлагается до окислов. Они окисляют сердечные гликозиды из адонизид.

2. В результате окислительно-восстановительных реакций. Окислению легко подвергаются фенолы, резорцин, пилокарпин, натрия салицилат, адреналина гидрохлорид, морфина гидрохлорид.

Recipe: Антипирина 4,0
Раствора NaNO_3 1%-200 ml

Образуется нитроантипирин зеленого цвета.

3. Если в рецепте соли аммония, гидрокарбонаты, карбонаты, перекись водорода, нитрат натрия.

Recipe: Натрия бромид 6,0 – 200 мл
Кислоты аскорбиновой 5,0
Натрия нитрата 0,6

Аскорбиновая кислота вытесняет NO_2 из нитрата натрия, имеющий характерный запах.