

федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии

Жукова О.В., Малыгина Д.С., Воробьева О.А.

**ГЕТЕРОГЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.
ОСОБЕННОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И КОНТРОЛЯ
КАЧЕСТВА**

Учебное пособие

Нижний Новгород
Издательство ПИМУ, 2020

УДК

ББК

Ф-

Авторы: Жукова О.В., к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии; Малыгина Д.С., к.фарм.н. доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии; Воробьева О.А., к.фарм.н. доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии

Рецензенты:

Мартинсон Екатерина Александровна — заведующий кафедрой биотехнологии ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», к.т.н., доцент

Гордцов Александр Сергеевич - заведующий кафедрой общей химии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, д.х.н., профессор

Ф- **Гетерогенные лекарственные формы. Особенности изготовления и контроля качества:** Учебное пособие по фармацевтической технологии / О.В. Жукова, Д.С. Малыгина, О.А.Воробьева. — Нижний Новгород: Изд-во «ПИМУ», 2020. — 59 с.

В учебном пособии приведены краткая теоретическая справка, общие правила изготовления жидких гетерогенных лекарственных форм, алгоритмы расчетов, примеры с детальным описанием технологии. С целью контроля студентами своих знаний предлагаются тесты с эталонами ответов, ситуационные задачи и контрольные вопросы.

Учебное пособие предназначено для обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования – программам специалитета «Фармация».

Для более успешного освоения материала, пособие содержит вопросы и тестовые задания для самостоятельной работы.

Утверждено и рекомендовано к изданию цикловой методической комиссией по фармацевтическим дисциплинам (протокол № _ от « » _____ 2020 г.) и центральным методическим советом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № _ от « » _____ 2020 г.)

© ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава
России, 2020

ISBN

СОДЕРЖАНИЕ

	Список сокращений.....	4
1	Общая характеристика жидких лекарственных форм.....	5
2	Растворители, требования к ним, классификация.....	6
3	Особенности технологии коллоидных растворов.....	8
4	Особенности технологии суспензий.....	14
5	Особенности технологии эмульсий.....	23
6	Оформление жидких лекарственных форм к отпуску...	30
7	Методические рекомендации по практической работе...	33
8	Вопросы для контроля знаний.....	46
9	Тесты для самоконтроля	49
10	Ситуационные задачи.....	54
11	Рекомендуемая литература.....	58
12	Список нормативных документов.....	58
	Приложение 1. Стабилизаторы гетерогенных систем....	59

Список сокращений

ВМВ – высокомолекулярные вещества

ГФ – Государственная фармакопея

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

МО – медицинская организация

Н.О. – норма отпуска

ПАВ – поверхностно активные вещества

ЧП – число приемов

1. Общая характеристика жидких лекарственных форм

В медицинской практике лекарственные формы с жидкой дисперсионной средой применяют достаточно широко. Они составляют около 60% общего числа рецептов индивидуального изготовления. В настоящее время отмечена тенденция возрастания числа рецептов, поступающих в аптеки, на изготовление жидких лекарственных форм наружного применения.

Жидкие лекарственные формы отличаются большим разнообразием состава и способов применения.

К жидким лекарственным формам относятся растворы на водных и неводных растворителях, микстуры, водные извлечения из лекарственного растительного сырья, растворы высокомолекулярных веществ, растворы защищенных коллоидов, суспензии, эмульсии, гомеопатические растворы, разведения, смеси.

Преимущества жидких лекарственных форм:

- способность регулировать биологическую доступность, скорость высвобождения и всасывания лекарственных средств (быстрое высвобождение и всасывание обеспечивают растворы для инъекций, клизмы; пролонгированный эффект характерен для эмульсий, суспензий; направленный транспорт может быть обеспечен, например, применением липосомальных или магнитоуправляемых жидкостей);

- усиление фармакологического эффекта некоторых веществ (растворы защищенных коллоидов, танин, экстракты);

- снижение сильно раздражающего действие ряда веществ (бромидов, йодидов, салицилатов, хлоралгидратов и др.), которое проявляется при использовании в форме порошков;

- улучшение органолептических свойств препарата (вкус, цвет, запах), что особенно важно в педиатрии и гериатрической практике;

Кроме того, жидкие лекарственные формы способны обеспечивать разнообразие путей введения (внутрь, наружно, в виде инстилляций, инъекций, ионофореза и др.); точность дозировки (особенно в случае применения истинных растворов); портативность некоторых видов упаковки (ампулы, флаконы для капель и др.); удобство применения.

Жидкие лекарственные формы могут обеспечить местное (локальное) действие лекарственных средств, например, при назначении примочек, а также общее (резорбтивное или рефлекторное) действие на организм, например, растворы для инъекций, растворы ректального применения. Они могут быть направленного типа действия с регулируемым высвобождением (липосомальные, магнитоуправляемые жидкости).

Однако следует отметить, что жидкие лекарственные формы, изготавливаемые в аптеке, имеют следующие недостатки:

- малые сроки хранения (1 - 10 суток). Это связано с возможным нарушением различных видов стабильности (антимикробной, химической, физико-химической) особенно в водной среде. Потеря физико-химической (термодинамической) стабильности сопровождается процессами коагуляции (растворы защищенных коллоидов); седиментации (суспензии), коалесценции (эмульсии) и др. В водной среде более активно протекают процессы взаимодействия ингредиентов (особенно при термической стерилизации):

- нарушение дозировки препарата при приеме.

Растворы (ГФ XIV) – жидкая лекарственная форма, получаемая растворением жидких, твердых или газообразных веществ в соответствующем растворителе или смеси взаимосмешивающихся растворителей с образованием гомогенных дисперсных систем.

Классификация растворов:

По физико-химической природе:

1. Гомогенные системы (не имеющие границы раздела фаз)
 - Истинные растворы
 - Растворы высокомолекулярных веществ
2. Гетерогенные системы (имеющие границы раздела фаз)
 - Коллоидные растворы
 - Суспензии
 - Эмульсии

2. Растворители. Требования к ним, классификация

Растворители (дисперсионные среды) классифицируют по происхождению, размеру молекул, степени гидрофильности, по назначению.

1. По происхождению:

- природные – неорганические (вода очищенная и для инъекций); органические (этанол, глицерин, масла жирные и минеральные);
- синтетические и полусинтетические – органические, димексид, ПЭО-400);
- элементарноорганические (полиорганосилоксановые жидкости).

2. По размеру (величине) молекул:

- низкомолекулярные вещества (вода, глицерин, этанол);
- высокомолекулярные (полиэтиленоксиды).

3. По степени гидрофильности:

- гидрофильные (вода, глицерин);
- липофильные (жирные и минеральные масла, хлороформ, эфир);
- дифильные (этанол, димексид).

4. По назначению:

- собственно дисперсионные среды (в растворах защищенных коллоидов, суспензиях, эмульсиях, сложных микстурах);
- растворители (в истинных растворах низко- и высокомолекулярных веществ);
- экстрагенты (для получения водных извлечений, экстракционных препаратов различной природы).

К дисперсионным средам предъявляются высокие требования, они должны:

- обладать растворяющей способностью или обеспечивать достижение оптимальной дисперсности;
- обеспечивать биологическую доступность лекарственных средств;
- не подвергаться микробной контаминации;
- быть химически индифферентными, биологически безвредными;
- иметь оптимальные органолептические свойства;
- быть экономически выгодными.

К экстрагентам предъявляются дополнительные требования: высокая диффузионная способность; проницаемость через поры биологического материала и клеточные мембраны; десорбирующая способность; избирательная (селективная) растворяющая способность.

Универсальных дисперсионных сред и экстрагентов, которые отвечали бы всем перечисленным выше требованиям, к сожалению, пока нет.

В зависимости от характера дисперсионной среды и дисперсной фазы изготовление жидких лекарственных форм осуществляется в массо - объемной концентрации, по массе или объему:

- **концентрация по массе** показывает долю лекарственного средства или индивидуального вещества (в граммах) в общей массе жидкой лекарственной формы (в граммах). Данным методом изготавливаются растворы твердых и жидких лекарственных средств в вязких и летучих растворителях, дозируемых по массе, а также эмульсии и суспензии.
- **концентрация по объему** показывает долю лекарственного средства или индивидуального вещества (в мл) в общем объеме жидкой лекарственной формы (в мл). В объемной концентрации изготавливают растворы этанола, кислоты хлористоводородной и стандартные растворы, выписанные в рецепте под условным названием. Изготовленные препараты контролируют по объему.
- **массо - объемная концентрация** показывает долю лекарственного средства или индивидуального вещества (в граммах), в общем объеме жидкой лекарственной формы (мл). В массо - объемной концентрации изготавливают водные и водно - этанольные растворы твердых веществ; разведения стандартных растворов, выписанных в рецепте, с указанием концентрации лекарственного средства. Изготовленные препараты контролируют по объему.

3. Особенности технологии коллоидных растворов.

Коллоидные растворы — это гетерогенные дисперсные системы с величиной частиц дисперсной фазы от 0,001 до 0,1 мкм. Частицы дисперсной фазы коллоидных растворов состоят из агрегатов атомов и молекул, называемых мицеллами. Мицеллы, как правило, нельзя рассмотреть с помощью обыкновенного микроскопа, но они видимы в ультрамикроскопе — светящиеся точки, находящиеся в непрерывном движении (броуновское движение).

Коллоидные растворы легко проходят через обычные фильтры, но не проникают через перепонки с очень мелкими порами, например, через перепонки из коллодия, пергамента или бычьего пузыря. Устойчивость коллоидных растворов обусловлена степенью дисперсности частиц, имеющих электрические заряды, а также сольватацией (гидратацией) коллоидных частиц.

Адсорбируя молекулы растворителя, коллоидные частицы окружаются сольватными оболочками, препятствующими их соединению в более крупные агрегаты. Очевидно, что у гидрофобных веществ, обладающих слабым сродством к дисперсионной среде, сольватация также происходит, но в значительно меньшей степени, чем у гидрофильных.

Если к золю гидрофобного коллоида прибавить небольшое количество электролита, то коллоидные частицы будут соединяться в более крупные агрегаты и оседать. Объясняется это адсорбцией коллоидными частицами противоположно заряженных ионов электролита, ведущей к резкому снижению заряда коллоидных частиц. Укрупнению частиц также способствует происходящее при этом разрушение сольватных оболочек.

Следует учесть, что повышение температуры также способствует коагуляции, так как при этом понижается способность адсорбировать ионы, придающие коллоидным частицам заряд, и разрушается сольватная оболочка. Прибавление высокомолекулярного вещества к золю гидрофобного коллоида значительно повышает устойчивость последнего к действию электролитов.

Сущность этого явления, называемого коллоидной защитой, заключается в адсорбции высокомолекулярного вещества частицами гидрофобного, в результате чего последние окружаются гидратными оболочками, способствующими агрегативной устойчивости коллоидной системы. Характерной особенностью всех коллоидных растворов является самопроизвольное укрупнение частиц дисперсной фазы (старение коллоидов), что приводит к седиментации.

При изготовлении коллоидных растворов гидрофильных зелей растворение (пептизация) происходит при непосредственном соприкосновении частиц препарата с водой (танин). Процесс пептизации некоторых коллоидных препаратов ускоряется при растирании с частью растворителя (колларгол, ихтиол). В случаях,

когда пептизации предшествует длительная стадия набухания, для ускорения последнего коллоидное вещество насыпают тонким слоем на поверхность растворителя (протаргол).

Если коллоидный препарат прописан в растворе вместе с электролитом, то в первую очередь пептизируют коллоидное вещество, а затем добавляют электролит (лучше в виде водного раствора). При обратном порядке растворение будет протекать более длительно.

Фильтровать коллоидные растворы через обычную фильтровальную бумагу нельзя, так как бумага при смачивании заряжается противоположным по знаку зарядом и будет адсорбировать коллоидные частицы. Кроме того, необезоленная фильтровальная бумага содержит примеси солей железа, кальция, магния и другие вещества, обладающие коагулирующим действием. Также фильтрация обуславливает длительный контакт фильтрующего материала с раствором, что приводит к адсорбции веществ из раствора. В связи с этим коллоидные растворы при крайней необходимости следует профильтровать сквозь вату или марлю, либо использовать стеклянные фильтры.

В фармацевтической практике применяют главным образом растворы «защищенных коллоидов» (ихтиол, колларгол и протаргол) в качестве антисептических, противовоспалительных, вяжущих средств для смазывания слизистой оболочки верхних дыхательных путей, промывания мочевого пузыря, гнойных ран, в глазной практике и т.д.

Растворы ихтиола

Ихтиол является продуктом перегонки битуминозных сланцев и представляет собой природный защищенный коллоид. Гидрофобная часть коллоида — тиофен — защищена аммониевой солью сульфоихтиоловой кислоты. Внешне ихтиол — почти черная с буроватым оттенком сиропообразная жидкость, растворимая в воде и глицерине. Вследствие высокой вязкости ихтиол растворяется медленно, поэтому его растворяют в фарфоровых чашках или ступках при растирании пестиком. Фильтруют через рыхлый тампон ваты или через марлю (рецепт 1).

Rp.: Solutionis Ichthyoli 5 % — 150 ml

D. S. Для компрессов.

(рецепт 1)

ППК № _____
Дата _____

Ichthyoli 7,5
Aquae purificatae ad 150ml

Изготовил _____
Проверил _____

Для изготовления такого раствора в фарфоровую чашку или в ступку отвешивают 7,5 г ихтиола, тщательно размешивают пестиком вначале с небольшим количеством воды, а затем при непрерывном помешивании добавляют остальную воду. Готовый раствор фильтруют через марлю или вату во флакон для отпуска.

Растворы колларгола

Колларгол — это препарат коллоидного серебра, защищенный продуктами щелочного гидролиза белка, содержит 70 % серебра. При обработке водой колларгол набухает и растворяется, образуя темные, дающие щелочную реакцию, отрицательно заряженные золи, быстро подвергающиеся старению, поэтому их нельзя готовить заранее.

Растворы колларгола легко коагулируют при действии кислот и солей тяжелых металлов, замещающих натрий в защитной части коллоида на водородный или металлические катионы. Щелочи же, напротив, стабилизируют колларголовые золи. Помещенный в воду колларгол быстро растворяется, образуя темно-бурый золь, обладающий в отраженном свете сильно выраженной опалесценцией.

Существует два способа изготовления раствора колларгола:

1. Колларгол растирают в ступке с $\frac{1}{2}$ воды от его массы, затем постепенно добавляют остальную воду
2. Колларгол заливают небольшим количеством воды, примерно пятикратным и оставляют набухать на 3-4 часа (даже до 1 суток), затем растирают с помощью пестика и добавляют остальную воду.

Растворы протаргола и колларгола можно фильтровать через ватный тампон или фильтровать через обеззоленную фильтровальную бумагу марки ФО. Через обычную фильтровальную бумагу фильтровать нельзя, так как она вызывает коагуляцию, и веществ будут адсорбироваться на поверхности фильтра (рецепт 2).

Rp.: Solutionis Collargoli 1 % — 200 ml

D. S. Для спринцеваний.

(рецепт 2)

Расчеты:

Колларгола (по рецепту) 2,0

Допустимые отклонения в общем объеме ЖЛФ (200мл) = $\pm 2\%$

$$V_{\text{д.о.}} = \frac{200 \times 2\%}{100\%} = 4\text{мл}$$

КУО колларгола = 0,61; $V_{\text{пр.}} = 4,0 \times 0,61 = 2,44\text{мл}$

2,44мл < 4мл

Vводы = 200мл

ППК № _____

Дата _____

Collargoli 2,0

Aquae purificatae 200 ml

Изготовил _____

Проверил _____

В фарфоровую ступку отвешивают 2,0 г колларгола, добавляют небольшое количество очищенной воды (1 мл) и растирают. Затем добавляют при помешивании остальное количество воды. При необходимости раствор фильтруют через ватный фильтр во флакон для отпуска из оранжевого стекла.

Растворы протаргола

Протаргол представляет собой коллоидный препарат окиси серебра, защищенной продуктами щелочного гидролиза белков. Содержание серебра в препарате составляет около 8 %, поэтому растворению препарата предшествует более длительная по сравнению с колларголом стадия набухания. При растворении в воде протаргол образует щелочные отрицательно заряженные золи,

обладающие довольно значительной устойчивостью. Со временем вследствие постепенного старения раствора количество суспендированных частиц увеличивается, а фармакологическая активность падает.

При изготовлении растворов протаргола используется его способность неограниченно набухать (благодаря защитным белкам, так как много ВМВ стадия набухания проходит быстро 5-7 минут) и самопроизвольно переходить в раствор. При этом происходит постепенное набухание частичек протаргола на границе раздела с водой и пептизация (растворение). Во время набухания нельзя взбалтывать и перемешивать, так как при взбалтывании образуется пена, которая обволакивает частички протаргола, и он всплывает в виде комочков, то есть затрудняется пептизация (рецепт 3).

Rp.: Sol. Protargoli 1% – 100ml

D.S. Для промывания носовой полости

(рецепт 3)

Расчеты:

Протаргола – 1,0

Допустимые отклонения в общем объеме ЖЛФ

(100мл) = ± 3%

$$V_{\text{д.о.}} = \frac{100 \times 3\%}{100\%} = 3\text{мл}$$

КУО протаргола = 0,64 ; $V_{\text{пр.}} = 1,0 \times 0,64 = 0,64\text{мл}$

0,64мл < 3мл

V воды = 100мл

ППК № _____

Дата _____

Aquae purificatae 100 ml

Protargoli 1,0

Vобщ 100 ml

Изготовил _____

Проверил _____

Мерным цилиндром отмеривают 100 мл воды очищенной, помещают в подставку. На ручных весах отвешивают 1,0 протаргола, тонким слоем насыпают на поверхность воды.

Оставляют для набухания на 5- 10 минут, не взбалтывая и не перемешивая. После растворения полученный раствор фильтруют через промытый тампон ваты во флакон для отпуска.

Помимо защищенных коллоидов, к группе коллоидных растворов относят **коллоидные электролиты (полуколлоиды)**. Они представляют собой комплексы ассоциированных молекул, имеющих небольшое количество (1—2) ионогенных групп. В растворах полуколлоиды характеризуются наличием равновесия между мицеллами и индивидуальными молекулами или ионами. Ассоциация молекул в водных растворах коллоидных электролитов происходит благодаря действию межмолекулярных сил взаимодействия между углеводородными цепями молекул или ионов электролита. Размеры ассоциатов определяются силами электростатического отталкивания между сближенными ионогенными группами, концентрацией раствора, величиной рН, температурой и наличием электролитов. В растворах коллоидных электролитов могут отмечаться явления высаливания, коагуляции и студнеобразования при действии солей и изменениях рН. К числу коллоидных электролитов принадлежат мыла и синтетические детергенты, дубители, красители (например, анилиновые). Многие основания алкалоидов в водных растворах также являются типичными коллоидными электролитами.

Растворы этакридина лактата.

Этакридина лактат относится к органическим основаниям, но в водных растворах ведет себя также как полуколлоид. Растворимость этакридина лактата в воде (1:4200), готовят при растворении в горячей воде, кипятить нельзя.

4. Особенности технологии суспензий

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

Случаи образования суспензий

- при нерастворимости лекарственного средства в дисперсионной среде, указанной в прописи (например, суспензии цинка оксида, стрептоцида, висмута нитрата основного, серы и др.);
- при превышении предела растворимости лекарственного средства в данной дисперсионной среде (например, для натрия гидрокарбоната в концентрации более 8%, для борной кислоты - более 4%);
- в результате снижения растворимости вещества под влиянием избыточного количества одноименного иона (например, папаверина гидрохлорид выпадает в осадок при содержании в растворе избытков иона хлора);
- в результате высаливающего, коагулирующего действия сильных электролитов (например, кальция хлорида на экстрактивные вещества настоек, настоев, экстрактов);
- вследствие химического взаимодействия лекарственных средств;
- в результате ухудшения условий растворения при смешивании двух или нескольких растворителей, отличающихся растворяющей способностью (например, при добавлении к водному раствору спирта камфорного, настоек, экстрактов и других жидкостей, содержащих этанол и т.п.).

Положительные стороны суспензий:

- создание депо лекарственных средств, т.е. получение лекарственных препаратов пролонгированного действия;
- менее интенсивный вкус суспензий, чем растворов. Кроме того, имеется возможность коррекции вкуса лекарств путем введения сиропов, ароматизаторов;
- возможность отпуска в виде сухих полуфабрикатов (порошков или гранул) - так называемые «сухие» суспензии;
- возможность обволакивающего действия для ряда лекарственных средств;
- лекарственные средства в суспензиях более стабильны, чем в растворе. Это особенно важно при изготовлении лекарственных форм с антибиотиками.

Недостатки суспензий (связаны с ее гетерогенностью):

- нестабильность (седиментационная, агрегационная, гидролитическая и микробиологическая);

- относительная сложность изготовления;
- необходимость пациенту перед применением интенсивно перемешивать суспензии для восстановления однородного состояния;
- непродолжительный срок годности.

В зависимости от состава и способа изготовления различают грубые суспензии, имеющие величину частиц дисперсной фазы от 0,1 до 50, иногда до 100 мкм и тонкие суспензии, имеющие размер частиц от 0,1 до 1 мкм. Частицы видимы в оптический микроскоп, могут быть различимы невооруженным глазом, задерживаются на бумажных фильтрах, практически не участвуют в броуновском движении и диффузии.

Характерным свойством суспензий является их оптическая неоднородность, выражающая в большей или меньшей степени мутности. Мутность является неотъемлемым внешним признаком суспензий из-за наличия в ней нерастворимых частиц, непроницаемых для света. Степень мутности суспензий может быть различной и определяется концентрацией взвешенной фазы и степенью ее дисперсности. Для технологии это свойство важно с точки зрения внешнего вида и оценки качества лекарственной формы.

Как микрогетерогенные системы суспензии характеризуются кинетической (седиментационной) и агрегативной (конденсационной) неустойчивостью. Кинетическая неустойчивость выражается в неспособности системы противостоять оседанию частиц и сохранять равномерное распределение частиц по всему объему или массе суспензии. Под агрегативной неустойчивостью понимают слипание частиц суспензии под действием молекулярных сил, при этом образуются агрегаты.

Вследствие неустойчивости суспензий, нарушается точность дозирования, поэтому в суспензиях для внутреннего применения запрещается изготовление лекарственных препаратов, содержащих ядовитые ЛС, при изготовлении суспензий, содержащих сильнодействующие вещества, масса этого вещества не должна превышать высшую разовую дозу.

Согласно приказу МЗ РФ №751н все суспензии изготавливают по массе, при этом концентрированные растворы водорастворимых

лекарственных средств при изготовлении суспензий не используют.

Методы изготовления суспензий:

В фармацевтической технологии используют два метода изготовления суспензий: дисперсионный и конденсационный. Чаще всего суспензии готовят дисперсионным методом, который основан на измельчении частиц лекарственного средства. При конденсационном методе суспензии образуются в результате укрупнения исходных частиц растворенного вещества до частиц, образующих суспензию.

Дисперсионный метод изготовления суспензий

Дисперсионным методом изготавливают суспензии в том случае, если в прописи рецепта выписаны лекарственные средства практически не растворимые в данной дисперсионной среде или с превышением предела растворимости. Метод диспергирования требует затраты энергии на преодоление сил межмолекулярного взаимодействия и накопление свободной энергии образовавшихся частиц. Общий принцип дисперсионного метода заключается в том, что грубодисперсные частицы твердой фазы измельчаются до нужных размеров. Это достигается путем постепенного уменьшения размера частиц дисперсионной фазы в присутствии дисперсионной среды.

Конденсационный метод изготовления суспензий

При изготовлении суспензий методами конденсации частицы твердой фазы выделяются из пересыщенных жидких растворов, которые образуются при охлаждении, изменении растворяющей способности среды (метод замены растворителя), вследствие химических реакций, приводящих к образованию малорастворимых соединений. Размер частиц кристаллизующегося вещества обусловлен соотношением скоростей - образования центров кристаллизации и роста кристаллов. Дисперсность образующихся суспензий можно так же регулировать с помощью добавления ПАВ.

Замена растворителя

По методу замены растворителя получают более тонкие суспензии, чем при механическом диспергировании. Конденсационным способом могут быть получены при замене растворителя - добавление к воде или водным растворам настоек,

жидких экстрактов, спиртов (камфорного, салицилового и других). Внешне они представляют собой опалесцирующие жидкости (размер частиц 0,1 - 1 мкм), в связи с чем, за данной группой микстур закрепилось название мутных (Mixture turbidae).

Чаще мутные микстуры получают при добавлении к водным растворам настоек, жидких экстрактов и некоторых других галеновых препаратов. В результате происходящего при этом значительного понижения концентрации спирта наблюдается выпадение из экстрактов или настоек веществ, растворимых в крепком спирте, но не растворимых в слабом спирте (концентрация менее 20%) и воде. К числу трудно растворимых или не растворимых в воде экстрактивных веществ, характерных для многих настоек и жидких экстрактов, относятся эфирные масла, смолы, стеарины, воск, жиры, хлорофилл и т.п. В зависимости от условий замены одного растворителя другим (спирта водой), количества и свойств водонерастворимых веществ их выделение происходит различно и приводит к образованию систем с различной степенью дисперсности: зелей, мутей, суспензий.

Во всех случаях, когда в микстуру, содержащую спиртовые экстракционные препараты, входят сиропы, слизи или содержащие слизь препараты, которые могут стабилизировать гидрофобную суспензию, целесообразно использовать эти ингредиенты для предварительного смешения с ними спиртовых препаратов (рецепт 4).

Rp.: Sol .Natrii bromidi 2% - 150ml

Glucosi 6,0

Tincturae Leonuri 5 ml

Adonisidi 3 ml

Misce. Da.

Signa: принимать по 1 столовой ложке 3 раза в день

(рецепт 4)

В рецепте выписана жидкая лекарственная форма - микстура. В прописи указаны спиртосодержащие ингредиенты: настойка пустырника и адонизид; при добавлении их к водному раствору, происходит смена растворителя и экстрактивные вещества выпадают в осадок. При изготовлении лекарственной формы можно использовать концентрированные растворы.

Технология: во флакон для отпуска вместимостью 200 мл отмеривают 105 мл воды очищенной, 15 мл 20% раствора натрия

бромиды, 30 мл 20% раствора глюкозы. В последнюю очередь 3 мл адонизида и 5 мл настойки пустырника.

Химическое взаимодействие лекарственных средств

Для получения тонких суспензий могут быть использованы химические реакции (химическая конденсация). С целью получения возможно более тонкой суспензии необходимо, чтобы исходные вещества находились в состоянии сильно разбавленных растворов или тонких дисперсий.

Суспензии образуются в результате химической реакции при смешивании двух веществ, порознь хорошо растворимых в дисперсионной среде, но при совместном присутствии образующие осадки. Суспензии, получаемые этим методом, встречаются крайне редко (рецепт 5).

Rp.: Natrii hydrocarbonatis 4,0

Calcii chloridi 8,0

Aquae purificatae 200 ml

M.D.S.: Принимать по 1 столовой ложке 2 раза в день

(рецепт 5)

В рецепте выписана жидкая лекарственная форма - суспензия для внутреннего применения, которая образуется при химическом взаимодействии натрия гидрокарбоната и кальция хлорида.

Технология: во флакон для отпуска отмеривают 80 мл воды очищенной, 40 мл 20% раствора кальция карбоната и 80 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната, используя бюреточную установку. В результате, при смешении растворов солей прописанных веществ образуется тонкая суспензия кальция карбоната.

Классификация суспензионных лекарственных средств

- *гидрофильные ЛС* - они хорошо смачиваются водой. При полном смачивании капля жидкости полностью растекается в тонкую пленку по поверхности твердого вещества. К гидрофильным веществам относят висмута нитрат основной, цинка оксид, крахмал, магния оксид и карбонат, кальция карбонат и глицерофосфат, глину белую, тальк.

Изготовление суспензий из гидрофильных веществ, как правило, не требует введения стабилизатора. Агрегативную и седиментационную устойчивость обеспечивают соответствующими технологическими приемами.

- *ЛС с не резко выраженными гидрофобными свойствами* - к таким ЛС относят сульфомоноксидин, сульфодиметоксин,

терпингидрат, фенилсалицилат, этазол, фталазол, стрептоцид, сульфадимезин и другие мало растворимые сульфаниламиды.

- ЛС с резко выраженными гидрофобными свойствами - ментол, тимол, камфора, кислота салициловая, сера.

Для изготовления суспензий из гидрофобных ЛС требуется введения стабилизатора (табл. 1).

Таблица 1. Стабилизаторы суспензий

Стабилизатор суспензий	Стабилизируемые компоненты (гидрофобное ЛС 1,0)	
	С резко выраженными свойствами	С нерезко выраженными свойствами
Желатоза	1,0	0,5
Крахмал	1,0 (в виде 5% раствора)	0,5 (в виде 5% раствора)
Метилцеллюлоза	1,0 (в виде 5% раствора)	0,5 (в виде 5% раствора)
Твин - 80	0,2	0,1

Особенности технологии суспензий, изготавливаемых дисперсионным методом из веществ гидрофильного характера.

Изготовление суспензий гидрофильных веществ не требует введения стабилизатора, так как на поверхности частиц, имеющих сродство к дисперсионной среде, образуется сольватный слой, обеспечивающий устойчивость системы. Для получения тонко измельченного ЛС при его диспергировании рекомендуется добавлять растворитель (для получения пульпы суспензии) в количестве 0,5 от массы измельчаемого ЛС (правило Б. В. Дерягина). Введение вспомогательной жидкости основано на эффекте Ребиндера. Частицы лекарственного средства имеют трещины, в которые проникает жидкость. Жидкость оказывает расклинивающее давление на частицу, которое превосходит стягивающие силы, что и способствует измельчению. После измельчения лекарственного средства используют прием взмучивания с целью фракционирования частиц. Взмучивание состоит в том, что при смешивании твердого вещества с жидкостью, в 10-20 раз по объему превосходящей его массу,

мелкие частицы находятся во взвешенном состоянии, а крупные оседают на дно. Этот эффект объясняется разной скоростью седиментации частиц разных размеров (закон Стокса). Взвесь наиболее измельченных частиц сливают, а осадок повторно измельчают и взмучивают с новой порцией жидкости до тех пор, пока весь осадок не перейдет в тонкую взвесь (рецепт б).

Rp.: Natrii hydrocarbonatis 1% - 150 ml

Magnesii oxydi 2,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовой ложке при изжоге (рецепт б)

Расчеты:

Масса суспензии: $150,0+2,0=152,0$

Добавление стабилизатора не требуется.

Объем воды: $150-1,5=148,5$

Раствора натрия гидрокарбоната для образования пульпы:

$2,0:2=1$ мл

Масса натрия гидрокарбоната: 1-100

$x-150, x=1,5$

ППК № _____

Дата _____

Aquae purificatae 148,5

Natrii hydrocarbonatis 1,5

Magnesii oxydi 2,0

Мбщ=152,0

Изготовил _____

Проверил _____

Технология: в подставку отмеривают 148,5 мл воды очищенной и в ней растворяют 1,5 натрия гидрокарбоната.

Полученный раствор натрия гидрокарбоната фильтруют через промытый тампон ваты.

В ступке измельчают 2,0 магния оксида. Затем добавляют 1 мл раствора натрия гидрокарбоната, измельчают и смешивают до образования кашицеобразной массы (пульпы). К пульпе добавляют 20-40 мл изготовленного раствора и перемешивают пестиком. Дают отстояться 1-2 минуты. Полученную тонкую взвесь смывают в

отпускной флакон на 150 мл. Осадок повторно измельчают, добавляют 20-40 мл раствора и повторяют операцию до полного перехода осадка в тонкую взвесь. Флакон с готовой суспензией укупоривают полиэтиленовой пробкой и закрывают навинчивающейся крышкой.

Особенности технологии суспензий, изготавливаемых дисперсионным методом из веществ гидрофобного характера.

Для получения устойчивых суспензий гидрофобных веществ необходимо введение стабилизатора. В качестве стабилизаторов в суспензиях гидрофобных веществ применяют природные и синтетические ПАВ. Выбор стабилизатора и его количество обусловлено свойствами стабилизируемого вещества, степенью его гидрофобности (см. табл.1).

При изготовлении суспензий, содержащих трудноизмельчаемые гидрофобные вещества, для измельчения твердых лекарственных средств (камфора, ментол и т.д.) используют 95% спирт этиловый.

Для изготовления пульпы жидкую фазу берут в количестве $\frac{1}{2}$ от массы выписанного гидрофобного вещества и стабилизатора. Затем пульпу в 3-4 приема разбавляют дисперсионной средой и переносят во флакон для отпуска (рецепт 7).

Rp.:Mentholi 0,5
Natrii hydrocarbonatis
Natrii chloridi ana 1,5
Aquae purificatae 100 ml
M.D.S. Полоскание

(рецепт 7)

Расчеты:

Масса суспензии: $0,5+1,5+1,5+100=103,5$

Стабилизатора желатозы 0,5

Спирт этиловый 95% для измельчения ментола:

1,0-10 кап.

0,5 – x, x=5 кап.

Объем воды: $100 \text{ мл} - 0,5 = 99,5$

Раствора солей для изготовления пульпы по правилу Дерягина:

$(0,5+0,5):2=0,5$

ППК № _____

Дата _____

Mentholi 0,5

Spiritus aethylici 95% gttss V

Gelatosae 0,5

Aquae purificatae 99,5 ml (H₂O_I = 0,5)

Natrii hydrocarbonatis 1,5

Natrii chloridi 1,5

M общ=103,5

Изготовил _____

Проверил _____

Технология: На специальных весах отвешивают 0,5 ментола (берут в шкафу «Пахучие»), помещают в ступку, на поверхность ментола отмеривают 5 капель спирта этилового 95%, измельчают до улетучивания спирта. Отвешивают 0,5 желатозы, помещают в ступку, смешивают с ментолом. В 99,5 мл растворяют 1,5 натрия гидрокарбоната и 1,5 натрия хлорида. Раствор фильтруют через промытый тампон ваты во вспомогательную подставку. Примерно 0,5 полученного раствора помещают в ступку и смешивают с ментолом и желатозой до образования пульпы, затем постепенно добавляют оставшийся раствор. Перемешивают. Помещают во флакон для отпуска. Укупоривают. Оформляют этикетками.

5. Особенности технологии эмульсий

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

Эмульсии как лекарственная форма имеют свои положительные и отрицательные качества.

Выделяют следующие достоинства фармацевтических эмульсий:

- возможность совмещения в одной лекарственной форме несмешивающихся жидкостей;
- введение в состав гидрофобных и гидрофильных лекарственных средств;
- возможность маскировки неприятного вкуса лекарственных средств;

- регулирование биодоступности лекарственных средств;
- устранение раздражающего действия на слизистые оболочки ЖКТ и кожу, свойственные отдельным лекарственным средствам.

Жирорастворимые лекарственные средства в составе эмульсий типа М/В легко усваиваются в организме. Эмульсии можно рекомендовать как основу для создания комбинированных препаратов, поскольку в их состав можно вводить гидрофильные и липофильные лекарственные средства.

Имеются и отрицательные качества эмульсий:

- малая стойкость, так как они быстро разрушаются под влиянием различных факторов;
- эмульсии являются благоприятной средой для развития микроорганизмов;
- относительная длительность изготовления;
- необходимость применения эмульгаторов, чтобы удержать фазу в диспергированном состоянии.

В связи с тем, что эмульсии представляют собой неустойчивую гетерогенную дисперсную систему, которая легко разрушается под влиянием различных факторов, их готовят только на непродолжительный срок (срок годности эмульсий 3 суток).

Свойства и условия стабильности эмульсий

Эмульсии, как правило, стабилизированы эмульгаторами. Существует два основных типа эмульсий – дисперсии масла в воде (м/в) – эмульсии первого рода и воды в масле (в/м) – эмульсии второго рода. Кроме того, существуют «множественные» эмульсии, в которых в каплях дисперсной фазы диспергирована жидкость, являющаяся дисперсионной средой, например, в/м/в или м/в/м.

Методы определения типа эмульсии

Тип образующейся эмульсий зависит от ряда факторов, но во многом определяется природой эмульгатора в соответствии с правилом Банкрофта. Существует несколько экспериментальных методов определения типа эмульсий.

- **Метод смачивания гидрофобной поверхности (метод парафиновой пластинки):** при нанесении капли испытуемой эмульсии на стеклянную пластинку, покрытую слоем парафина,

капля растекается, если дисперсионной средой служит масло (эмульсия типа В/М), и не растекается, если таковой является вода (эмульсия типа М/В).

- **Метод разбавления:** эмульсии типа М/В сохраняют устойчивость при разбавлении их водой и становятся неомогенными при добавлении масла; эмульсии обратного типа сохраняют устойчивость при добавлении масла, но становятся неомогенными при добавлении воды. Каплю испытуемой эмульсии помещают на предметное стекло рядом с каплей воды. Слияние капель произойдет лишь при условии, если эмульсия – масло в воде. В другом опыте рядом с каплей эмульсии наносят каплю масла: капли сольются, если испытуемая эмульсия – вода в масле.

- **Метод определения непрерывной фазы (метод окраски):** дисперсионная среда окрашивается краской, растворимой либо в воде, либо в масле. На каплю испытуемой эмульсии наносят крупинку краски, растворимой в воде, например, крупинку метиленового синего, и наблюдают под микроскопом. В случае эмульсии типа «масло в воде» дисперсионная среда окрасится в голубой цвет, и будут видны неокрашенные «глазки» – капли масла. В случае эмульсии обратного типа крупинки метиленового синего останутся лежать на поверхности капли, так как краска не сможет проникнуть в капельки воды, а в масле она не растворима.

- **Метод определения электропроводности:** в эмульсию помещают два электрода, соединенные с источником переменного тока и неоновой лампой. Если эмульсия типа М/В, то неоновая лампа загорается, т.к. водная непрерывная среда обладает намного большей электропроводностью, чем масляная.

Виды нестабильности эмульсий

Основной проблемой в технологии эмульсий является обеспечение их физической стабильности. Эмульсиям - дисперсным системам с развитой поверхностью раздела фаз и обладающим избытком свободной поверхностной энергии свойственны следующие виды нестабильности:

- термодинамическая (агрегативная);
- кинетическая (седиментационная);
- обращение фаз (инверсия).

Термодинамическая (агрегативная) устойчивость эмульсий – способность сохранять во времени неизменные размеры капель дисперсной фазы. Большинство эмульсий являются термодинамически неустойчивыми системами. Нестабильность проявляется в виде **коалесценции (слияния)** капелек дисперсной фазы, т.к. вследствие высокой концентрации капли находятся в постоянном контакте. Коалесценция протекает в две стадии: первая – **флокуляция (слипание)**, когда капельки дисперсной фазы образуют агрегаты; вторая – **собственно коалесценция**, когда агрегировавшие капли соединяются в одну большую. Для стабилизации эмульсий используют эмульгаторы;

Кинетическая (седиментационная) устойчивость – способность сохранять неизменной во времени распределение капель дисперсной фазы по объему системы, т.е. способность системы противостоять действию силы тяжести. Разбавленные эмульсии тонкодисперсны и седиментационно устойчивы благодаря наличию броуновского движения и диффузных электрических слоев.

Концентрированные эмульсии седиментационно неустойчивы, что проявляется в виде **осаждения (седиментации)** или **всплывания (кремаж)** частиц дисперсной фазы под влиянием силы тяжести, согласно закону Стокса. Устойчивость таких эмульсий зависит только от эмульгатора.

Обращение фаз (инверсия) – изменение типа эмульсии от в/м к м/в и наоборот. На инверсию влияют объемное соотношение фаз, природа, концентрация и гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) эмульгаторов, температура, способ изготовления эмульсии. Обращение фаз происходит чаще всего при изменении свойств эмульгатора. Изменение типа эмульсии – переход М/В в В/М или обратно – наблюдается в том случае, если добавленное ПАВ является стабилизатором обратного типа эмульсии. Например, эмульсия типа М/В, стабилизированная натриевым мылом, может быть обращена в эмульсию типа В/М взбалтыванием с раствором кальция хлорида (поскольку при этом образуется эмульгатор-антагонист – кальциевое мыло). Обращение фаз при добавлении противоположного эмульгатора происходит не сразу. Вначале образуются оба типа эмульсии, но затем остается или преобладает одна, более устойчивая система.

Эмульгаторы

Эмульгаторами называются вещества, препятствующие слиянию шариков дисперсной фазы и способные превратить неустойчивую эмульсию в относительно устойчивую систему.

Требования к эмульгаторам

Эффективность эмульгаторов определяется степенью дисперсности, которую они способны придать диспергируемой жидкости, и тем минимальным количеством, которое является достаточным для покрытия адсорбционным слоем всей поверхности дисперсной фазы. Немаловажное значение при оценке эмульгаторов имеют также их доступность, размер ресурсов и стоимость. Обязательным условием для использования вещества в качестве эмульгатора в составе лекарственных форм является его фармакологическая безвредность.

При выборе эмульгаторов для фармацевтических эмульсий необходимо учитывать механизм их стабилизации, токсичность, величину рН, химическую совместимость с лекарственными средствами. Для изготовления эмульсий для внутреннего применения необходимо использовать эмульгаторы, не обладающие неприятным вкусом, что ограничивает применение большинства синтетических ПАВ. Эмульгаторы, используемые для получения парентеральных эмульсий, не должны обладать гемолитическими свойствами. Для стабилизации эмульсий эмульгаторы используют в широком диапазоне концентраций (0,1 – 25%). Современные эмульгаторы, используемые для изготовления эмульсий, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Эмульгаторы, применяемые для изготовления эмульсий

№ п/п	Стабилизатор	Стабилизированные компоненты: Масляная фаза 10,0
1	Желатоза	5,0
2	Крахмал	5,0 (используется в виде 10% раствора)
3	Лецитин (фосфатидилхолин)	от 0,75 до 2,0
4	Метилцеллюлоза (МЦ)	1,0 (используется в виде 5% раствора)

5	Моноглицериды дистиллированные (МГД)	2,0
6	Пектин	5,0
7	Сухое молоко	10,0
8	Твин - 80	2,0
9	Эмульгатор Т-2	1,5-2,0

Технология изготовления эмульсий

Эмульсии могут быть семенные (*Emulsa seminalia*) и масляные (*Emulsa oleosa*). Семенные эмульсии получают из жиромасличных семян и плодов без добавления эмульгаторов, поскольку таковые (белки, слизи, камеди) находятся в семенах и плодах вместе с жирным маслом. Масляные эмульсии изготавливают из жирных масел, а также из бальзамов и смол при добавлении эмульгаторов.

Семенные эмульсии (*Emulsa seminalia*)

Семенные эмульсии изготавливают из семян сладкого миндаля, мака, тыквы, земляного ореха. Эмульгаторами в таких эмульсиях являются белки с характером глобулинов, в большинстве семян составляющих главную часть запасного белка. В маслянистых семенах глобулинов содержится значительно больше, чем в крахмалистых. Перед изготовлением эмульсий из некоторых семян (миндаля и земляного ореха) предварительно удаляют семенную оболочку с целью получения эмульсии чисто белого цвета. Кроме того, содержащиеся в семенной оболочке дубильные вещества могут вызвать частичную коагуляцию белков семени. Семенные эмульсии также нельзя фильтровать через бумажные фильтры, поскольку они задерживают капельки масла.

Если в рецепте нет других указаний, для приготовления 100 г эмульсии берут 10г семян.

Масляные эмульсии (*Emulsa oleosa*)

Масляные эмульсии готовят по массе. Если в рецепте нет других указаний, для приготовления 100 г эмульсии берут 10 г

масла. Эмульсии должны готовиться в больших ступках при энергичном движении пестика.

Изготовление первичной эмульсии. Масло или масляный раствор растирают в ступке с эмульгатором и водой, предназначенной для образования первичной эмульсии. Количество воды для первичной эмульсии рассчитывают, как $\frac{1}{2}$ массы масла и эмульгатора. Наиболее целесообразной последовательностью добавления компонентов является смешивание эмульгатора с водой, рассчитанной для образования первичной эмульсии, и постепенное, по частям, добавление масла при тщательном перемешивании в ступке пестиком до характерного потрескивания. Последнее, а также растекание капли воды по поверхности заэмульгированного масла являются признаками готовности первичной эмульсии.

Разбавление первичной эмульсии. К заэмульгированному маслу добавляют понемногу (при тщательном перемешивании) воду, предназначенную для разбавления первичной эмульсии, или водный раствор веществ, прописанных в рецепте и растворимых в воде, вначале малыми порциями, затем увеличивая их объем. Количество воды для разбавления первичной эмульсии определяют по разности массы эмульсии и ее составляющих – масла, эмульгатора и воды для первичной эмульсии.

Фильтрация. Готовую эмульсию нельзя фильтровать через бумажный фильтр, поскольку могут задерживаться капельки масла. Эмульсию фильтруют через двойной слой марли и доводят до указанной в рецепте массы.

Измельчение и смешение с готовой эмульсией лекарственных средств, вводимых по типу суспензии, идут практически одновременно, поэтому объединены в одну операцию.

Введение жидких лекарственных средств (галеновых препаратов, спиртовых растворов и др.). Добавляют к совершенно готовой эмульсии в последнюю очередь непосредственно в отпускную склянку (рецепт 8).

Rp.: Emulsii ex oleis 200,0

D.S. По 1 чайной ложке 3 раза в день

(рецепт 8)

Расчеты:

Масла персикового 20,0 г, т.е. $\frac{1}{10}$ от массы эмульсии

Желатозы 10,0 г, т.е. $\frac{1}{2}$ от массы масла.

Воды для образования первичной эмульсии - 15 мл, т.е. $1/2$ от суммы массы масла и желатозы: $(20 + 10) : 2 = 15$ мл.

Воды для разбавления первичной эмульсии: $200 - (20 + 10 + 15) = 165$ мл. Общая масса эмульсии - 200,0 г.

ППК № _____

Дата _____

Olei Persicorum 20,0

Gelatosae 10,0

Aquae purificatae 15 ml

Aquae purificatae 165 ml

Изготовил _____

Проверил _____

Технология: в большой ступке с носиком смешивают 10,0 желатозы с 20,0 г масла и 15 мл воды для образования первичной эмульсии. Перемешивают до характерного потрескивания или растекания капли воды по поверхности эмульсии, что свидетельствует о полном эмульгировании и получении первичной эмульсии. Затем частями при тщательном перемешивании добавляют 165 мл воды, предназначенной для разбавления первичной эмульсии. Фильтруют через предварительно промытый двойной слой марли в тарированный флакон для отпуска. Определяют качество. Оформляют к отпуску.

6. Оформление жидких лекарственных форм к отпуску

Согласно приказу №751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» от 26.10.2015г. все лекарственные препараты, изготовленные в аптечных учреждениях (предприятиях), оформляются соответствующими этикетками.

По способу применения жидкие лекарственные формы представляют собой лекарственные форму для внутреннего или наружного применения, следовательно, должны быть снабжены этикетками «Внутреннее. Микстура» (аптечные этикетки имеют на

белом фоне поле сигнального зеленого цвета) или «Наружное» соответственно (аптечные этикетки имеют на белом фоне поле сигнального оранжевого цвета).

На всех этикетках для оформления лекарственных препаратов, изготовленных для населения, должны быть типографским способом отпечатаны предупредительные надписи: "Хранить в прохладном и защищенном от света месте". Этикетки обязательно должны содержать предупредительную надпись "Хранить в недоступном для детей месте".

Размеры этикеток определены в соответствии с размерами посуды, в которой отпускаются лекарства.

На всех этикетках для оформления лекарственных препаратов, изготовленных для населения, должны быть следующие обозначения (Приложение 1, приказ 751 н от 26.10.2015):

- эмблема (чаша со змеей);
- наименование аптечного учреждения (предприятия);
- местонахождение аптечного учреждения (предприятия);
- № ... рецепта;
- Гр..... (фамилия больного);
- способ применения (наружное или внутреннее);
- подробный способ применения (должно быть оставлено место для указания способа применения, которое заполняется от руки или штампом);
- дата приготовления;
- годен до
- цена
- "хранить в недоступном для детей месте"

Текст аптечных этикеток, предназначенных для оформления лекарств, изготовляемых индивидуально, а также способ применения должны быть напечатаны на русском или местном языке.

Оформление лекарственных препаратов, изготовленных по требованиям медицинских организаций

Лекарственные препараты, приготовляемые для МО следует оформлять этикетками "Наружное" или "Внутреннее" .

Для лекарственных препаратов, требующих особых условий хранения, обращения и применения на этикетках могут печататься или наклеиваться предупредительные надписи:

- "Пред употреблением взбалтывать" - на белом фоне зеленый шрифт;
- "Хранить в защищенном от света месте"- на синем фоне белый шрифт;
- "Хранить в прохладном месте"- на голубом фоне белый шрифт;
- "Детское" - на зеленом фоне белый шрифт;
- "Для новорожденных" - на зеленом фоне белый шрифт;
- "Обращаться с осторожностью" - на белом фоне красный шрифт;
- "Беречь от огня" - на красном фоне белый шрифт.

На всех этикетках для оформления лекарственных препаратов,готавливаемых для МО, должны быть следующие обозначения:

- местонахождение аптечного учреждения (предприятия)
- наименование аптечного учреждения (предприятия)
- больница № ...
- отделение
- дата (приготовления)
- срок годности, дней ...
- изготовил ..., проверил ..., отпустил ...
- анализ №
- способ применения ("наружное", "внутреннее")
- состав лекарственного препарата (предусматривается пустое место для указания состава).

Состав лекарственного препарата пишется от руки или наносится штампом. Наименования лекарственных препаратов, часто встречающихся в рецептуре аптек, могут быть напечатаны типографским способом.

Все обозначения в тексте этикеток, способ применения и предупредительные надписи должны быть напечатаны типографским способом на русском или местном языках.

7. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЕ

Изготовление коллоидных растворов

<p>Рецепт № 1 Rp.:Sol. Ichthyoli 2% -50 ml Da. Signa. Для примочек</p>	<p><i>Фармацевтическая экспертиза рецепта</i> Бланк 107-1/у Проверка фармацевтической (физико-химической, химической и фармакологической) совместимости ингредиентов прописи. Вывод. Лекарственные средства совместимы. ЛП для наружного применения – дозы не проверяем. Препарат может быть изготовлен. Оформление основной этикетки «Наружное» и предупредительных надписей: «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать» для стадии оформления (маркировки) – Приказ МЗ №751н от 26.10.15г.</p>
--	--

Физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ

Ихтиол - аммониевая соль сульфокислот сланцевого масла.

Почти черная, в тонком слое бурая сиропообразная жидкость со своеобразными резким запахом и вкусом. Растворим в воде, глицерине, частично в спирте и эфире. Водные растворы ихтиола при взбалтывании сильно пенятся.

Ихтиол содержит 10,5 % органически связанной серы. Несовместим в растворах с йодистыми солями, алкалоидами и солями тяжелых металлов.

Вода очищенная – Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха и вкуса. рН от 5,0 до 7,0. Используют свежеприготовленную и хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений.

<p>Расчеты проводятся до изготовления раствора</p>	<p>Лицевая сторона выписывается</p>	<p>ППК после</p>
--	-------------------------------------	------------------

<p>Оборотная сторона ППК Ихтиола 2,0 – 100мл х – 50мл х=1,0 Воды – до 50мл</p>	<p>изготовления раствора, по памяти. Лицевая сторона ППК Дата _____ ППК к рецепту № 5 Ichthyoli 1,0 Aquaе purificatae ad 50 ml V_{общ.} = 50 ml Дополнительные отклонения 4% (пр. №751н) => 50 ± 2 мл Изготовил _____ Проверил _____</p>
--	--

Технология изготовления (с указанием названия стадий)

1. Отвешивание ЛС, отмеривание растворителя, растворение. В фарфоровую чашку или в ступку отвешивают 1,0 ихтиола (берут в шкафу «Пахучие»), тщательно размешивают пестиком вначале с небольшим количеством воды, а затем при непрерывном помешивании добавляют остальную воду (примерно половину от 50 мл). Полученный раствор переливают в цилиндр и доводят водой очищенной до 50 мл.

2. Фильтрация, упаковка.

Готовый раствор фильтруют через марлю или вату во флакон для отпуска.

3. Укупорка.

Флакон укупоривают пластмассовой пробкой и навинчивающейся крышкой.

4. Оформление (маркировка)

Основная этикетка «Наружное» и предупредительные надписи: «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать».

Теоретическая основа технологического процесса и обоснование его стадий.

Вследствие высокой вязкости ихтиол растворяется медленно, поэтому его растворяют в фарфоровых чашках или ступках при

растирании пестиком. Фильтруют через рыхлый тампон ваты ил
через марлю

Контроль на стадиях изготовления

- 1 Стадия – ЛС растворено полностью.
- 2 Стадия – Однородная жидкость темно-коричневого цвета с характерным запахом ихтиола, механические включения отсутствуют.
- 3 Стадия – вместимость флакона соответствует объему раствора, укупорка плотная.
- 4 Стадия – основная этикетка и предупредительные надписи соответствуют требованиям НД.

Контроль готового препарата

1. Анализ документации. Фармацевтическая экспертиза проведена верно. Номера препарата, рецепта, паспорта соответствуют. Правильно сделаны расчеты. ППК оформлен верно.
2. Оформление. Основная этикетка с указанием номера аптеки, номера рецепта, Ф.И.О. больного, способа применения, даты изготовления, число, месяц, год, цены. Имеются предупредительные надписи.
3. Упаковка с укупоркой
Вместимость флакона соответствует объему раствора (50 мл); цвет стекла – физико-химическим свойствам ингредиентов.
4. Органолептический контроль. Запах и цвет раствора соответствуют ингредиентам, входящим в состав раствора. Раствор прозрачный, без механических включений, расслаивания не наблюдается.
5. Физический контроль. Отклонения в массе укладываются в норму допустимых отклонений пр. №751н - 4% \Rightarrow 50 мл \pm 2 мл [48 мл; 52 мл]

Вывод. Препарат изготовлен удовлетворительно.

Контроль при отпуске

ФИО пациента и № рецепта на этикетке, рецепте и квитанции соответствуют. Основная этикетка оформлена верно. **Вывод.** Препарат может быть отпущен пациенту.

Изготовление суспензий из гидрофильных ЛС

<p>Рецепт № 2 Rp.:Zinci oxydi 1,0 Sol.Natrii hydrocarbonatis 1%-50 ml M.D.S.На пораженные участки кожи.</p>	<p><i>Фармацевтическая экспертиза рецепта</i> Бланк 107-1/у Проверка фармацевтической (физико-химической, химической и фармакологической) совместимости ингредиентов прописи. Вывод. Лекарственные средства совместимы. ЛС не имеют доз – дозы не проверяем. Препарат может быть изготовлен. Оформление основной этикетки «Наружное» и предупредительных надписей: «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать» для стадии оформления (маркировки) – Приказ МЗ №751н от 26.10.15г.</p>
---	---

Физико-химические свойства лекарственных средств и вспомогательных веществ

Цинка оксид. Белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок без запаха. Поглощает углекислоту воздуха.

Растворимость. Практически нерастворим в воде и спирте, растворим в растворах щелочей, разведенных минеральных кислотах, а также в уксусной кислоте. **Хранение.** В хорошо укуполенной таре. Вяжущее средство.

Вода очищенная – Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха и вкуса. рН от 5,0 до 7,0. Используют свежеприготовленную и хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений.

Натрия гидрокарбонат - Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, соленощелочного вкуса, устойчив в сухом воздухе, медленно разлагается во влажном. Водные растворы имеют щелочную реакцию.

Растворимость. Растворим в воде, практически нерастворим в 95% спирте. Хранение. В хорошо укупоренной таре.

<p>Расчеты проводятся до изготовления раствора</p> <p>Оборотная сторона ППК</p> <p>М суспензии=1,0+50,0=51,0</p> <p>Воды первичной для образования пульпы суспензии=1,0/2=0,5</p> <p>Натрия гидрокарбоната=0,5</p> <p>Воды вторичной=51,0-1,0-0,5-0,5=49 мл</p>	<p>Лицевая сторона ППК выписывается после изготовления раствора, по памяти.</p> <p>Лицевая сторона ППК</p> <p>Дата _____</p> <p>ППК к рецепту № 6</p> <p>Magnesii oxydi 1,0</p> <p>Aquae purificatae 49,5 ml (1-0,5;2-49)</p> <p>Natrii hydrocarbonatis 0,5</p> <p>М_{общ.}= 51,0</p> <p>Дополнительные отклонения 3% (пр. №751н) => 51 ± 1,53</p> <p>Изготовил _____</p> <p>Проверил _____</p>
--	---

Технология изготовления (с указанием названия стадий)

1. Изготовление водного раствора. В подставку отмеривают 49,5 мл воды очищенной. На ВР отвешивают 0,5 натрия гидрокарбоната, помешают в подставку, растворяют, избегая сильного взбалтывания и перемешивания.

2. Фильтрация.

Готовый раствор фильтруют через промытый тампон ваты во вспомогательную подставку.

3. Изготовление суспензии. В ступке измельчают 1,0 магния оксида. Затем добавляют 0,5 мл раствора натрия гидрокарбоната, измельчают и смешивают до образования кашицеобразной массы (пульпы). К пульпе добавляют 10 мл изготовленного раствора и перемешивают пестиком. Дают отстояться 1-2 минуты. Полученную тонкую взвесь смывают в отпусковой флакон на 50 мл. Осадок повторно измельчают, добавляют 10 мл раствора и повторяют операцию до полного перехода осадка в тонкую взвесь.

4. Упаковка с укупоркой

Флакон с готовой суспензией укупоривают полиэтиленовой пробкой и закрывают навинчивающейся крышкой.

5. Оформление (маркировка)

Основная этикетка «Наружное» и предупредительные надписи: «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать»

Теоретическая основа технологического процесса и обоснование его стадий.

Данная лекарственная форма – суспензия, содержащая 1 суспензионное вещество (магния оксид). Т. к. ЛС гидрофильное, хорошо смачивается водой, добавление стабилизатора не требуется. Суспензию готовят методом механического диспергирования, т.к. ЛС не набухает, то можно готовить суспензию методом взмучивания (разновидность метода механического диспергирования).

Контроль на стадиях изготовления

- 1 Стадия – ЛС растворено полностью.
- 2 Стадия – бесцветная прозрачная жидкость без запаха, механические включения отсутствуют.
- 3 Стадия – суспензия белого цвета.
- 4 Стадия – вместимость флакона соответствует объему раствора, укупорка плотная.
- 5 Стадия – основная этикетка и предупредительные надписи соответствуют требованиям НД.

Контроль готового препарата

1. Анализ документации. Фармацевтическая экспертиза проведена верно. Номера препарата, рецепта, паспорта соответствуют. Правильно сделаны расчеты. ППК оформлен верно.
2. Оформление. Основная этикетка с указанием номера аптеки, номера рецепта, Ф.И.О. больного, способа применения, даты изготовления, число, месяц, год, цены. Имеются предупредительные надписи.
3. Упаковка с укупоркой
Вместимость флакона соответствует объему раствора (51,0); цвет стекла – физико-химическим свойствам ингредиентов.
4. Органолептический контроль. Запах и цвет раствора соответствуют ингредиентам, входящим в состав раствора.

Суспензия белого или почти белого цвета, без запаха; при хранении на поверхности может образоваться слой прозрачной жидкости, при энергичном взбалтывании флакона гомогенность суспензии восстанавливается.

5. Физический контроль. Отклонения в массе укладываются в норму допустимых отклонений пр. №751н - 3% => 51 ± 1,53 [49,47; 52,53]

Вывод. Препарат изготовлен удовлетворительно.

Контроль при отпуске

ФИО пациента и № рецепта на этикетке, рецепте и квитанции соответствуют. Основная этикетка оформлена верно. **Вывод.** Препарат может быть отпущен пациенту.

Изготовление суспензий из гидрофобных ЛС

<p>Рецепт № 3 Rp.:Streptocidi 2,0 Natrii benzoatis 0,5 Aquaе purificatae 100 ml M.D.S. По 1 десертной ложке 3 раза в день</p>	<p><i>Фармацевтическая экспертиза рецепта</i> Бланк 107-1/у Проверка фармацевтической (физико-химической, химической и фармакологической) совместимости ингредиентов прописи. Вывод. Лекарственные средства совместимы. Проверка доз. Масса стрептоцида на всю лекарственную форму не превышает ВРД. Препарат может быть изготовлен. Оформление основной этикетки «Внутреннее. Микстура» и предупредительных надписей: «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать» для стадии оформления (маркировки) – Приказ МЗ №751н от 26.10.15г.</p>
---	--

Физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ

Вода очищенная – Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха и вкуса. рН от 5,0 до 7,0. Используют свежеприготовленную и хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений.

Стрептоцид- белый кристаллический порошок без запаха. Мало растворим в воде, легко растворим в кипящей воде, в разведенной соляной кислоте, растворах едких щелочей и ацетоне, трудно растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Хранение. В хорошо укупореженной таре.

Высшая разовая доза внутрь 2,0 г.

Высшая суточная доза внутрь 7,0 г.

Антибактериальное средство.

Натрия бензоат - белый кристаллический порошок без запаха или с очень слабым запахом, сладковато-соленого вкуса. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте. Хранение – в хорошо укупореженной таре. Отхаркивающее средство.

<p>Расчеты проводятся до изготовления раствора</p> <p>Оборотная сторона ППК</p> <p>$M_{\text{суспензии}} = 2,0 + 0,5 + 100,0 = 102,5$</p> <p>Масса желатозы: $1,0 - 0,5$ $2,0 - x, x = 1,0$</p> <p>Спирт для измельчения стрептоцида: $1,0 - 10 \text{ кап}$ $2,0 - x, x = 20 \text{ кап.}$</p> <p>Воды первичной для образования пульпы суспензии $= 2,0 + 1,0 / 2 = 1,5$ мл</p> <p>Воды вторичной $= 102,5 - 2,0 - 0,5 - 1,0 - 1,5 = 97,5$</p>	<p>Лицевая сторона ППК выписывается после изготовления раствора, по памяти.</p> <p>Лицевая сторона ППК</p> <p>Дата _____</p> <p>ППК к рецепту № 7</p> <p>Streptocidi 2,0</p> <p>Spiritus aethylici 95% gtts XX</p> <p>Gelatosae 1,0</p> <p>Aquae purificatae 99 ml (1-1,5; 2-97,5)</p> <p>Natrii benzoatis 0,5</p> <p>$M_{\text{общ.}} = 102,5$</p> <p>Дополнительные отклонения</p>
---	--

	3% (пр. №751н) => 102,5 ± 3,075 Изготовил _____ Проверил _____
--	--

Технология изготовления (с указанием названия стадий)

1. Изготовление водного раствора. В подставку отмеривают 99 мл воды очищенной. На ВР отвешивают 0,5 натрия бензоата, помешают в подставку, растворяют.

2. Фильтрация.

Готовый раствор фильтруют через промытый тампон ваты во вспомогательную подставку.

3. Изготовление суспензии. В ступку отвешивают 2,0 стрептоцида, на поверхность стрептоцида в разные точки отмеривают 20 капель этилового спирта 95%, измельчают до полного улетучивания спирта. В ступку добавляют 1,0 желатозы, смешивают со стрептоцидом. Затем добавляют 1,5 мл раствора натрия бензоата, измельчают и смешивают до образования кашицеобразной массы (пульпы). К пульпе добавляют постепенно оставшуюся воду, перемешивают, помещают во флакон для отпуска не процеживая.

4. Упаковка с укупоркой

Флакон с готовой суспензией укупоривают полиэтиленовой пробкой и закрывают навинчивающейся крышкой.

5. Оформление (маркировка)

Основная этикетка «Внутреннее. Микстура» и предупредительные надписи: «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать».

Теоретическая основа технологического процесса и обоснование его стадий.

Данная лекарственная форма – суспензия, содержащая 1 суспензионное вещество (стрептоцид). Т. к. ЛС гидрофобное с неярко выраженными свойствами, плохо смачивается водой, требуется добавление стабилизатора желатозы, в количестве 0,5 на 1,0. Суспензию готовят методом механического диспергирования.

Контроль на стадиях изготовления

1 Стадия – ЛС растворено полностью.

2 Стадия – бесцветная прозрачная жидкость без запаха, механические включения отсутствуют.

3 Стадия – суспензия белого цвета.

4 Стадия – вместимость флакона соответствует объему раствора, укупорка плотная.

5 Стадия – основная этикетка и предупредительные надписи соответствуют требованиям НД.

Контроль готового препарата

1. Анализ документации. Фармацевтическая экспертиза проведена верно. Номера препарата, рецепта, паспорта соответствуют. Правильно сделаны расчеты. ППК оформлен верно.

2. Оформление. Основная этикетка с указанием номера аптеки, номера рецепта, Ф.И.О. больного, способа применения, даты изготовления, число, месяц, год, цены. Имеются предупредительные надписи.

3. Упаковка с укупоркой

Вместимость флакона соответствует объему раствора (102,5); цвет стекла – физико-химическим свойствам ингредиентов.

4. Органолептический контроль. Запах и цвет раствора соответствуют ингредиентам, входящим в состав раствора. Суспензия белого или почти белого цвета, без запаха; при хранении на поверхности может образоваться слой прозрачной жидкости, при энергичном взбалтывании флакона гомогенность суспензии восстанавливается.

5. Физический контроль. Отклонения в массе укладываются в норму допустимых отклонений пр. №751н - 3% => $102,5 \pm 3,075$ [99,43;105,56]

Вывод. Препарат изготовлен удовлетворительно.

Контроль при отпуске

ФИО пациента и № рецепта на этикетке, рецепте и квитанции соответствуют. Основная этикетка оформлена верно. **Вывод.** Препарат может быть отпущен пациенту.

Изготовление эмульсий

Рецепт № 4 Rp.: Emulsi olei Ricini 100,0 Phenylii salicylatis 1,0 M. D.S. По 1 ч. л. 5	<i>Фармацевтическая</i> <i>рецепта</i> Бланк 107-1/у Проверка	<i>экспертиза</i> фармацевтической
---	--	--

<p>раза в день.</p>	<p>(физико-химической, химической и фармакологической) совместимости ингредиентов прописи. Вывод. Лекарственные средства совместимы. Проверка доз не проводится. Препарат может быть изготовлен. Оформление основной этикетки «Внутреннее. Микстура» и предупредительных надписей: «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать» для стадии оформления (маркировки) – Приказ МЗ №751н от 26.10.15г.</p>
---------------------	---

Физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ

Вода очищенная – Бесцветная прозрачная жидкость, без запаха и вкуса. рН от 5,0 до 7,0. Используют свежеприготовленную и хранят в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды и защищающих ее от инородных частиц и микробиологических загрязнений.

Фенилсалицилат - белый кристаллический порошок или мелкие бесцветные кристаллы со слабым запахом. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте и растворах едких щелочей, легко растворим в хлороформе, очень легко - в эфире. Хранение. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. Антисептическое средство, применяется внутрь.

Касторовое масло - жирное масло, получаемое прессованием с последующей очисткой семян культивируемого растения клещевины. Прозрачная, густая и вязкая, бесцветная или слегка желтоватая жидкость; запах слабый, вкус своеобразный, неприятный. На воздухе в тонком слое медленно густеет, но не образует плотной или твердой пленки. Смешивается во всех соотношениях с абсолютным спиртом, ледяной уксусной кислотой, эфиром и хлороформом. При охлаждении до -16° застывает в беловатую мазеобразную массу.

<p>Расчеты проводятся до изготовления раствора</p> <p>Оборотная сторона ППК</p> <p>$M \text{ эмульсии} = 1,0 + 100,0 = 101,0$</p> <p>Масса масла не указана, готовят 10%: 10,0 на 100,0 эмульсии.</p> <p>Масса желатозы: 5,0 на 10,0 масла</p> <p>Спирт для измельчения фенилсалицилата:</p> <p>На 1,0- берут 10 кап</p> <p>Желатозы для фенилсалицилата: 0,5 на 1,0</p> <p>Воды первичной для образования корпуса эмульсии $= 10,0 + 5,0 / 2 = 7,5$</p> <p>Воды вторичной $= 101,0 - 1,0 - 0,5 - 10,0 - 5,0 - 7,5 = 77,0$</p>	<p>Лицевая сторона ППК выписывается после изготовления раствора, по памяти.</p> <p>Лицевая сторона ППК</p> <p>Дата _____</p> <p>ППК к рецепту № 8</p> <p>Olei Ricini 10,0</p> <p>Gelatosae 5,0</p> <p>Aquae purificatae 84,5 ml (1-7,5; 2-77)</p> <p>Phenylii salicylatis 1,0</p> <p>Spiritus aethylici 95% gttс X</p> <p><u>Gelatosae 0,5</u></p> <p>$M_{\text{общ.}} = 101,0$</p> <p>Дополнительные отклонения 3% (пр. №751н) $\Rightarrow 101,0 \pm 3,03$</p> <p>Изготовил _____</p> <p>Проверил _____</p>
--	--

Технология изготовления (с указанием названия стадий)

1. Изготовление корпуса эмульсии. В ступку отвешивают 10,0 касторового масла, отвешивают 5,0 желатозы, смешивают. Добавляют 7,5 мл воды очищенной по каплям, тщательно смешивая, до крепитации. Проверяют корпус эмульсии на готовность, для этого каплю вторичной воды помещают на стенку ступки, капля растекается, оставляя белый след – корпус эмульсии готов.

2. Разбавление первичной эмульсии. Постепенно добавляют вторичную воду, тщательно перемешивая. Эмульсию помещают во флакон для отпуска не процеживая.

3. Изготовление суспензии. В ступку отвешивают 1,0 фенилсалицилата, на поверхность стрептоцида в разные точки отмеривают 20 капель этилового спирта 95%, измельчают до полного улетучивания спирта. В ступку добавляют 0,5 желатозы, смешивают с фенилсалицилатом. Затем добавляют 0,75 готовой эмульсии, смешивают до образования кашицеобразной массы

(пульпы). К пульпе добавляют постепенно оставшуюся эмульсию, перемешивают, помещают в старированный флакон для отпуска не процеживая, при необходимости доводят водой очищенной до 101,0.

4. Упаковка с укупоркой

Флакон с готовой суспензией укупоривают полиэтиленовой пробкой и закрывают навинчивающейся крышкой.

5. Оформление (маркировка)

Основная этикетка «Внутреннее. Микстура» и предупредительные надписи: «Хранить в недоступном для детей месте», «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать».

Теоретическая основа технологического процесса и обоснование его стадий.

Данная лекарственная форма – эмульсия. Не указана концентрация эмульсии, по указанию ГФ на 100, 0 эмульсии берут 10,0 масла. Фенилсалицилат растворим в масле, но в эмульсию его вводят по типу суспензии, т.к. после растворения в масле он трудно подвергается гидролизу в кишечнике.

Контроль на стадиях изготовления

- 1 Стадия – однородная масса белого цвета.
- 2,3 Стадия – жидкость белого цвета, однородная, механические включения отсутствуют, со специфическим запахом.
- 4 Стадия – вместимость флакона соответствует объему раствора, укупорка плотная.
- 5 Стадия – основная этикетка и предупредительные надписи соответствуют требованиям НД.

Контроль готового препарата

1. Анализ документации. Фармацевтическая экспертиза проведена верно. Номера препарата, рецепта, паспорта соответствуют. Правильно сделаны расчеты. ППК оформлен верно.
2. Оформление. Основная этикетка с указанием номера аптеки, номера рецепта, Ф.И.О. больного, способа применения, даты изготовления, число, месяц, год, цены. Имеются предупредительные надписи.
3. Упаковка с укупоркой

Вместимость флакона соответствует объему раствора (101,0); цвет стекла – физико-химическим свойствам ингредиентов.

4. Органолептический контроль. Запах и цвет раствора соответствуют ингредиентам, входящим в состав раствора. Жидкость белого цвета, однородная, механические включения отсутствуют, со специфическим запахом.

5. Физический контроль. Отклонения в массе укладываются в норму допустимых отклонений пр. №751н - 3% $\Rightarrow 101,0 \pm 3,03$ [97,97;104,03]

Вывод. Препарат изготовлен удовлетворительно.

Контроль при отпуске

ФИО пациента и № рецепта на этикетке, рецепте и квитанции соответствуют. Основная этикетка оформлена верно. **Вывод.** Препарат может быть отпущен пациенту.

8. ВОПРОСЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

Вопросы для контроля знаний по теме «Коллоидные растворы»

1. Коллоидные растворы. Определение.
2. Особенности строения мицелл.
3. Общие свойства растворов ВМВ и коллоидов, их различия.
4. Особенности технологии неограниченно и ограничено набухающих ВМВ.
5. Особенности изготовления растворов защищенных коллоидов.
 - растворы протаргола
 - растворы колларгола
 - растворы ихтиола
6. Основные правила хранения растворов коллоидов.
7. Особенности изготовления полукolloидных растворов.

Вопросы для контроля знаний по теме «Изготовление суспензий»

1. Суспензии. Определение.
2. Особенности суспензий как гетерогенной системы.
3. Случаи образования суспензий.
4. Виды устойчивости суспензий как гетерогенной системы.

5. Факторы, влияющие стойкость суспензий.
6. Методы изготовления суспензий.
7. Классификация ЛС, образующих суспензии.
8. Стабилизаторы для изготовления суспензий.
9. Проверка доз ЛС в суспензиях.
10. Правило проф. Б.В.Дерягина и приёма взмучивания при изготовлении суспензий.
- 11.Изготовление суспензий из гидрофильных веществ.
- 12.Изготовление суспензий из гидрофобных веществ.
- 13.Изготовление суспензий серы.
- 14.Оформление суспензий к отпуску.
- 15.Условия и сроки хранения суспензий.
- 16.Основные показатели оценки качества суспензий.
- 17.Изменения, которым могут подвергаться суспензии в процессе хранения.

Вопросы для контроля знаний по теме «Изготовление эмульсий»

1. Эмульсии как лекарственная форма. Определение.
2. Характеристика эмульсий как дисперсной системы.
3. Типы эмульсий (масло/вода; вода/масло; смешанный) и методы их определения.
4. Классификация эмульсий в зависимости от концентрации дисперсной фазы (разбавленные, концентрированные, высококонцентрированные).
5. Виды неустойчивости эмульсий:
 - агрегативная (понятие о флокуляции, коалесценции)
 - кинетическая
 - обращение фаз
6. Эмульгаторы, используемые в технологии эмульсий. Требования, ассортимент, механизмы стабилизирующего действия.
7. Общие правила и способы изготовления эмульсий.
8. Расчеты количества эмульгатора, воды и масла.
9. Введение лекарственных средств с различными физико-химическими

свойствами в состав масляных эмульсий. Особенности введения фенилсалицилата.

10. Оценка качества, оформление к отпуску, хранение эмульсий в соответствии с требованиями НД.

9. ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выберите один правильный ответ

1. ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДОЙ ЯВЛЯЕТСЯ ВОДА, СУСПЕНЗИЮ ОБРАЗУЕТ

- 1) камфора
- 2) протаргол
- 3) пепсин
- 4) глюкоза
- 5) магния сульфат

2. СУСПЕНЗИИ ОБРАЗУЮТСЯ В СЛУЧАЯХ

1. в результате химических реакций
 2. если прописаны вещества, растворимые в данной жидкости
 3. если превышен предел растворимости
 4. при смене растворителя
 5. если прописаны вещества сильнодействующие вещества
 6. если вещество нерастворимо в данном растворителе
- 1) 1,2,4,5
 - 2) 2,3,4,6
 - 3) 3,4,5,6
 - 4) 1,3,4,6
 - 5) 1,3,4,5

3. ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ СУСПЕНЗИЙ ДЛЯ ДИСПЕРГИРОВАНИЯ ВЕЩЕСТВ В СТУПКУ ПОМЕЩАЮТ ЖИДКОСТЬ В КОЛИЧЕСТВЕ

- 1) 30% от массы сухих веществ
- 2) в равном количестве
- 3) в половинном количестве от массы веществ
- 4) в количестве 25%

4. ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ СУСПЕНЗИЙ ИСПОЛЬЗУЮТ ЖЕЛАТОЗУ ДЛЯ

- 1) камфоры, ментола, фенилсалицилата
- 2) цинка оксида, талька, висмута субнитрата
- 3) оксида магния, белой глины, серы

- 4) магнезия карбонат основной, крахмал, кислота борная

5. ЭМУЛЬСИИ – ЭТО ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТОЯЩАЯ ИЗ

- 1) диспергированной фазы в жидкой дисперсионной среде
- 2) тонко диспергированных, несмешивающихся жидкостей
- 3) макромолекул и макроионов, распределенных в жидкости
- 4) мицелл в жидкой дисперсионной среде

6. ПРИ ОТСУТСТВИИ УКАЗАНИЙ О КОНЦЕНТРАЦИИ В СООТВЕТСТВИИ С ГФ XIII ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ 100,0 ЭМУЛЬСИИ БЕРУТ МАСЛА

- 1) 50,0
- 2) 5,0
- 3) 10,0
- 4) 20,0
- 5) 1,0

7. ПРИ ОТСУТСТВИИ УКАЗАНИЯ О ТОМ, КАКОЕ МАСЛО СЛЕДУЕТ ВЗЯТЬ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЭМУЛЬСИИ, МОГУТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНЫ МАСЛА

1. оливковое
 2. персиковое
 3. касторовое
 4. эфирные
 5. подсолнечное
 6. вазелиновое
- 1) 1,2
 - 2) 1,2,3
 - 3) 5,6
 - 4) 1,2,5
 - 5) 1,2,3,4,5

8. ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ РЕГЛАМЕНТИРУЕТСЯ ПРИКАЗОМ МЗ РФ

- 1) № 214
- 2) № 1175 н
- 3) № 751 н
- 4) № 309

9. РАСТВОРЕНИЕ КОЛЛАРГОЛА УСКОРЯЕТ

- 1) настаивание при комнатной температуре
- 2) диспергирование
- 3) нагревание
- 4) охлаждение

10. КОЛЛОИДНЫЕ РАСТВОРЫ В ВОДЕ ОБРАЗУЕТ

- 1) анальгин
- 2) новокаин
- 3) протаргол
- 4) натрия бромид

11. КОЛЛОИДНЫЕ РАСТВОРЫ ОБРАЗУЮТ ВЕЩЕСТВА

- 1) метилцеллюлоза, экстракт красавки, йод
- 2) крахмал, пепсин, желатоза
- 3) колларгол, ихтиол, протаргол
- 4) камфора, ментол, тимол

12. К ОСОБЕННОСТЯМ ИЗГОТОВЛЕНИЯ НА ВЯЗКИХ РАСТВОРИТЕЛЯХ ОТНОСЯТСЯ

1. изготовление по массе
 2. фильтрование через тампон ваты, промытой водой
 3. растворение в отпускном флаконе
 4. растворение в подставке по правилам изготовления водных растворов
 5. нагревание укупоренного флакона на водяной бане на стадии растворения
- 1) 1,3,5
 - 2) 2,4
 - 3) 1,5
 - 4) 1,2,3

13. ОБЩИМ СВОЙСТВОМ СУСПЕНЗИЙ И ЭМУЛЬСИЙ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) гомогенность
- 2) гетерогенность
- 3) полидисперсность

14. ПРЕДУПРЕДИТЕЛЬНОЙ ЭТИКЕТКОЙ «ПЕРЕД УПОТРЕБЛЕНИЕМ ПОДОГРЕТЬ» СНАБЖАЮТ РАСТВОРЫ

- 1) колларгола
- 2) поливинилпирролидона
- 3) желатина
- 4) пепсина

15. СОЛИ ТЯЖЕЛЫХ И ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ КОАГУЛЯЦИЮ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ

- 1) не вызывают
- 2) вызывают

16. РАСТВОРЕНИЕ КОЛЛАРГОЛА УСКОРЯЕТ

- 1) нагревание
- 2) добавление солюбилизаторов
- 3) диспергирование (измельчение) в ступке с частью растворителя

17. КОАГУЛЯЦИЯ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ ПРИ ФИЛЬТРОВАНИИ ОБУСЛОВЛЕНА

1. влиянием углекислоты воздуха
 2. скоростью фильтрования
 3. примесями ионов металлов в фильтрующем материале
 4. проявлением заряда на фильтрующей поверхности
 5. давлением столба фильтруемой жидкости
- 1) 3,4
 - 2) 1,2
 - 3) 4,5
 - 4) 2,4,5

18. РАСТВОР ПРОТАРГОЛА – ЭТО СИСТЕМА

- 1) ультрамикрорегетерогенная
- 2) гомогенная
- 3) полидисперсная

19. КОЛЛОИДНЫЕ РАСТВОРЫ В ВОДЕ ОБРАЗУЮТ

1. висмута нитрат основной
2. сульфадимезин
3. протаргол

- 4. ИХТИОЛ
- 5. КОЛЛАРГОЛ
- 6. ФЕНИЛСАЛИЦИЛАТ
- 1) 1,2
- 2) 3, 4, 5
- 3) 4,5,6
- 4) 2,4,6

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Вопрос №	Ответ	Вопрос №	Ответ
1	1	11	3
2	4	12	1
3	3	13	2
4	1	14	3
5	3	15	2
6	3	16	3
7	4	17	1
8	3	18	1
9	2	19	2
10	3		

10. Ситуационные задачи

Задача 1

Rp.: Sol. Protargoli 2% - 100 ml

Da. Signa. Для спринцеваний

Студент отмерил в подставку 100мл воды очищенной, отвесил 2,0г протаргола, растворил при тщательном перемешивании. Профильтровал раствор через рыхлый тампон ваты в отпускной флакон. Флакон оформил к отпуску этикеткой “Наружное”, “Хранить в защищенном от света месте”.

Задание: Оцените действия студента. Приведите теоретическое обоснование.

Ответ:

Расчеты:

Протаргола – 2,0 (по рецепту)

Допустимые отклонения в общем объеме ЖЛФ
(100мл) = $\pm 3\%$

$$V_{\text{д.о.}} = \frac{100 \times 3\%}{100\%} = 3\text{мл}$$

КУО протаргола = 0,64 ; $V_{\text{пр.}} = 2,0 \times 0,64 = 1,28 \text{ мл}$

$$1,28 \text{ мл} < 3\text{мл}$$

$$V \text{ воды} = 100\text{мл}$$

При изготовлении растворов протаргола используется его способность неограниченно набухать (благодаря защитным белкам, так как много ВМВ стадия набухания проходит быстро 5-7 минут) и самопроизвольно переходить в раствор. При этом происходит постепенное набухание частичек протаргола на границе раздела с водой и пептизация (растворение). Во время набухания нельзя взбалтывать и перемешивать, так как при взбалтывании образуется пена, которая обволакивает частички протаргола, и он всплывает в виде комочков, то есть затрудняется пептизация.

Технология:

Мерным цилиндром отмеривают 100 мл воды очищенной, помещают в подставку. На ручных весах отвешивают 2,0 протаргола, тонким слоем насыпают на поверхность воды. Оставляют для набухания на 5- 10 минут, не взбалтывая и не перемешивая. После растворения полученный раствор фильтруют через промытый тампон ваты во флакон для отпуска.

Задача 2

Rp.: Sol. Natrii benzoatis 1% - 80 ml

Phenylii salicylatis 1,5

Misce. Da. Signa. По 1 ст.л. 3 раза в день

Студент отмерил в подставку 72 мл воды очищенной, 8 мл раствора натрия бензоата (1:10). В ступке измельчил 1,5 г фенолсалицилата с 1,5 г желатозы и 1,5 мл раствора натрия бензоата. Пульпу смыл в отпускной флакон. Суспензию оформил к отпуску этикеткой «Микстура».

Задание: Оцените действия студента. Приведите теоретическое обоснование.

Ответ:

Суспензии по приказу № 751 н готовят по массе. Фенолсалицилат – гидрофобное лекарственное средство с неярко выраженными гидрофобными свойствами, требуется добавление стабилизатора желатозы (на 1,0 ЛС – 0,5 желатозы)

Расчеты:

М суспензии = 80,0 + 1,5 = 81,5

Масса натрия бензоата 0,8

Желатозы на 1,0 - 0,5

$$1,5 - X \quad X = 0,75$$

Воды первичной для приготовления пульпы суспензии $(1,5 + 0,75) / 2 = 1,2$ мл

Воды вторичной $81,5 - 1,5 - 0,75 - 1,2 - 0,8 = 77,25$ мл

Спирта для измельчения фенолсалицилата 15 капель (10 кап. на 1,0)

Технология:

В подставку отмеривают 78,5 мл воды очищенной, в ней растворяют 0,8 натрия бензоата, фильтруют через промытый тампон ваты во вспомогательную подставку. В ступке измельчают

и 1,5 фенилсалицилата с 15 каплями 95% спирта этилового. Добавляют в ступку 0,75 желатозы, смешивают, добавляют 1,2 мл раствора натрия бензоата, смешивают до получения пульпы суспензии. Добавляют оставшийся раствор натрия бензоата в ступку, перемешивают пестиком, переносят во флакон для отпуска не процеживая.

Задача 3

Rp.: Sulfuris praecipitati 5,0

Glycerini 15,0

Aquae Plumbi 100 ml

Misce. Da. Signa. Протирать кожу головы

Студент растер в ступке 5,0 г серы с 2,5 г желатозы и 4,0 г глицерина, добавил оставшийся глицерин, смыл пульпу в отпускной флакон свинцовой водой. Оформил флакон к отпуску этикеткой «Микстура» и предупредительной надписью «Перед употреблением взбалтывать».

Вопрос: Какие ошибки совершил студент? Ответ обоснуйте.

Ответ:

Изготовление суспензии с серой требует особого подхода, так как она относится к числу суспензионных веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами. Адсорбируя на своей поверхности воздушные пузырьки частицы серы всплывают в виде пенистого слоя. Применение для стабилизации серы общепринятых стабилизаторов нерационально, так как они снижают её фармакологическую активность.

Для стабилизации суспензий серы используют калийное или медицинское мыло из расчёта на 1,0 серы 0,1-0,2 мыла, если оно прописано в рецепте. Если мыло в рецепте не прописано, то серу растирают с глицерином, спиртом или эфиром, входящим в состав рецепта.

Задача 4

Возьми: Эмульсии из масла касторового 120,0

Фенилсалицилата 2,0

Смешай.

Выдай.

Обозначь. По 1 ч.л. 3 раза в день

Студент отвесил в выпарительную чашку 12,0 г масла касторового, растворил при нагревании 2,0г фенолсалицилата. В ступке смешал 7,0г желатозы с 10,5 мл воды очищенной, добавил по каплям при тщательном перемешивании раствор фенолсалицилата в масле до образования первичной пульпы. К первичной эмульсии добавил по частям при тщательном перемешивании 90,5 мл воды очищенной. Готовую эмульсию процедил через двойной слой марли в отпускной флакон. Эмульсию оформил к отпуску этикеткой «Микстура».

Задание: Оцените действия студента.

Ответ:

Фенолсалицилат – растворим в масле, но вводится в эмульсию по типу суспензии, так как при растворении в масле труднее подвергается гидролизу в кишечнике.

Расчеты:

Масла касторового 12,0 (т.к. не указана концентрация, по указанию ГФ готовят 10%).

Желатозы для масла 6,0

Желатозы для фенолсалицилата 1,0 (гидрофобное ЛС, с неярко выраженными свойствами, на 1,0 ЛС берут 0,5 желатозы)

Спирта для фенолсалицилата 20 капель

Воды первичной для получения корпуса эмульсии = $(12,0+6,0)=9$ мл

Масса эмульсии = $120,0+2,0=122,0$

Воды вторичной для разбавления корпуса эмульсии $122,0-12,0-6,0-2,0-1,0-9,0=92$ мл

Технология:

В ступку отвешивают 12,0 касторового масла, смешивают с 6,0 желатозы, добавляют 9 мл воды очищенной, смешивают до характерного потрескивания, вращая пестиком в одну сторону. Проверяют первичную эмульсию на готовность и постепенно добавляют вторичную воду 92 мл. Переносим эмульсию во флакон для отпуска, фильтруя через двойной слой марли. В ступке измельчают 2,0 фенолсалицилата с 20 каплями спирта 95%, добавляют желатозы 1,0, добавляют 1,5 эмульсии, смешивают, постепенно добавляют оставшуюся эмульсию, перемешивают, помещают в старированный флакон для отпуска. При

необходимости доводят водой очищенной до требуемой массы. Укупоривают. Взбалтывают. Оформляют к отпуску.

11. Рекомендуемая литература

Основная литература:

1. Гаврилов А.С., Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов / А.С. Гаврилов - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 760 с.
2. Краснюк, И. И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Л. И. Мурадова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 560 с.
3. Краснюк И.И., Фармацевтическая технология. Руководство к практическим занятиям : учебное пособие / И. И. Краснюк, Н. Б. Демина, М. Н. Анурова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 368с.

Дополнительная литература:

4. Краснюк И.И., Биофармация, или основы фармацевтической разработки, производства и обоснования дизайна лекарственных форм : учебное пособие / Краснюк И.И. [и др.] - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 192 с.
5. Сливкин А.И., Фармацевтическая технология. Высокмолекулярные соединения в фармации и медицине / А.И. Сливкин [и др.] ; под ред. И.И. Краснюка. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 560 с.
6. Раменская, Г. В. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств : учебно-методическое пособие по производственной практике / под ред. Г. В. Раменской, С. К. Ордабаевой - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 352 с.

12. Список нормативных документов

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание.
2. Приказ МЗ РФ № 751н от 26.10.2015г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»

Стабилизаторы гетерогенных систем
Приказ Минздрава РФ от 26 октября 2015 г. N 751н
(приложение 12)

№ п /п	Стабилизатор суспензий и эмульсий	Стабилизированные компоненты		
		масляная фаза 10 г	гидрофобное твердое лекарственное средство 1 г	
			с резко выраженными свойствами	с нерезко выраженными свойствами
1.	Желатоза	5,0	1,0	0,5
2.	Крахмал	5,0 (используется в виде 10% раствора)	1,0 (используется в виде 5% раствора)	0,5 (используется в виде 5% раствора)
3.	Лецитин (фосфатидилхолин)	от 0,75 до 2,0	-	-
4.	Метилцеллюлоза (МЦ)	1,0 (используется в виде 5% раствора)	1,0 (используется в виде 5% раствора)	0,5
5.	Моноглицериды дистиллированные (МГД)	2,0	-	-
6.	Пектин	5,0	-	-
7.	Сухое молоко	10,0	-	-
8.	Твин-80	2,0	0,2	0,1
9.	Эмульгатор Т-2	1,5-2,0		