

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

## ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

---

Под редакцией профессора И.И. Краснюка,  
профессора Г.В. Михайловой

### УЧЕБНИК

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГОУ ВПО «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальности 060301.65 «Фармация» по дисциплине «Фармацевтическая технология (курс – технология лекарственных форм)»



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2015

**Авторский коллектив:** сотрудники кафедры фармацевтической технологии фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова — *Краснюк Иван Иванович*, проф., зав. кафедрой; *Михайлова Галина Владимировна*, проф.; *Денисова Татьяна Викторовна*, доц.; *Скляренко Валентина Ивановна*, доц.

**Ф24**      **Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм** : учебник / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 656 с. : ил.  
ISBN 978-5-9704-3527-4

В учебнике объяснены основные понятия и методология предмета, дана классификация лекарственных форм по агрегатному состоянию, характеру дозировки, особенностям воздействия на организм с учетом возраста пациента, перечислены компоненты лекарственных препаратов. Отдельно по главам рассмотрены классификация и технология изготовления порошков, офтальмологических растворов, лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой, растворов лекарственных веществ в разных растворителях, лекарственных форм для инъекций, суспензий, эмульсий, настоев и отваров, а также мазей, суппозиторий, пилюль. Особое внимание уделено процессу изготовления препаратов для детей в условиях аптеки, а также технологии гомеопатических лекарственных форм.

Предназначен студентам учреждений высшего профессионального образования, обучающимся по специальности «Фармация» по дисциплине «Фармацевтическая технология».

УДК 661.12(075.8)  
ББК 52.82я73

*Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение или распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».*

© Коллектив авторов, 2013  
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015  
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,  
оформление, 2015

ISBN 978-5-9704-3527-4

# СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения и условные обозначения.....	8
Предисловие.....	9
<b>РАЗДЕЛ I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>11</b>
<b>Глава 1. Краткий очерк истории развития технологии лекарственных форм .....</b>	<b>13</b>
1.1. Медицина и фармация древних цивилизаций.....	13
1.2. Медицина и фармация Ближнего Востока и Западной Европы в период Средневековья .....	19
1.3. Развитие фармации в период формирования капитализма в Европе. Зарождение гомеопатии .....	23
1.4. Формирование фармации в России.....	25
1.5. Дальнейшее развитие фармации в нашей стране.....	29
Контрольные вопросы .....	32
<b>Глава 2. Основные понятия и методология предмета.....</b>	<b>33</b>
2.1. Термины.....	33
2.2. Технология лекарственных форм как наука .....	40
2.3. Аптечное изготовление и промышленное производство лекарственных препаратов .....	43
2.4. Основные этапы профессиональной деятельности провизора-технолога .....	44
2.5. Аллопатическое и гомеопатическое направления в фармации .....	47
Контрольные вопросы .....	48
<b>Глава 3. Классификация лекарственных форм .....</b>	<b>49</b>
3.1. Классификация по агрегатному состоянию.....	50
3.2. Классификация в зависимости от пути введения и способов применения.....	51
3.3. Классификация на основе строения дисперсных систем (дисперсологическая).....	54
3.4. Классификация по характеру дозировки .....	58
3.5. Классификация лекарственных форм в зависимости от возраста пациентов.....	58
3.6. Классификация по особенностям воздействия на организм ....	62
Контрольные вопросы .....	62

<b>Глава 4. Государственная регламентация производства лекарственных препаратов и контроля их качества.....</b>	<b>63</b>
4.1. Нормативные документы. Государственная фармакопея.....	63
4.2. Право на фармацевтическую деятельность.....	68
4.3. Нормирование составов лекарственных препаратов.....	69
4.4. Нормирование условий и технологического процесса изготовления лекарственных форм .....	80
4.5. Контроль качества лекарственных препаратов.....	96
Контрольные вопросы .....	102
<b>Глава 5. Компоненты лекарственных препаратов .....</b>	<b>103</b>
5.1. Лекарственные средства .....	103
5.2. Вспомогательные вещества.....	107
Контрольные вопросы .....	143
<b>Глава 6. Биофармацевтический и энергоинформационный аспекты технологии лекарственных форм.....</b>	<b>144</b>
6.1. Биофармация как теоретическая основа технологии лекарственных форм .....	144
6.2. Современные направления научного обоснования эффективности гомеопатических препаратов .....	150
Контрольные вопросы .....	152
<b>Глава 7. Стерилизация. Методы и аппаратура.....</b>	<b>153</b>
7.1. Термические методы стерилизации.....	153
7.2. Химические методы стерилизации .....	160
7.3. Стерилизация фильтрованием .....	163
7.4. Стерилизация излучением .....	167
Контрольные вопросы .....	169
<b>Глава 8. Операции дозирования в технологии лекарственных форм .....</b>	<b>170</b>
8.1. Дозирование по массе.....	170
8.2. Дозирование по объему и каплями .....	176
Контрольные вопросы .....	181
<b>РАЗДЕЛ II. ТВЕРДЫЕ И ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ .....</b>	<b>183</b>
<b>Глава 9. Твердые лекарственные формы .....</b>	<b>185</b>
9.1. Общая характеристика и классификация аллопатических порошков .....	185



9.2. Технология изготовления порошков .....	188
9.3. Тритурации гомеопатические ( <i>triturationis homoeopathicae</i> ) ....	217
Контрольные вопросы .....	220
<b>Глава 10. Лекарственные формы с жидкой дисперсионной средой. Характеристика дисперсионных сред</b> .....	<b>222</b>
10.1. Общая характеристика и классификация жидких лекарственных форм .....	222
10.2. Классификация дисперсионных сред. Требования, предъявляемые к дисперсионным средам.....	227
10.3. Краткая характеристика вязких и летучих дисперсионных сред.....	229
10.4. Вода очищенная и для инъекций. Общая характеристика. Способы получения.....	235
Контрольные вопросы .....	251
<b>Глава 11. Истинные растворы низкомолекулярных лекарственных веществ в разных растворителях</b> .....	<b>252</b>
11.1. Общая характеристика аллопатических растворов.....	252
11.2. Растворы в вязких и летучих растворителях, изготавливаемые в концентрации по массе.....	257
11.3. Растворы лекарственных веществ объемной и массообъемной концентрации .....	264
11.4. Изготовление микстур с помощью бюреточной системы ...	287
11.5. Капли .....	294
11.6. Гомеопатические жидкости для внутреннего и наружного применения .....	296
Контрольные вопросы .....	305
<b>Глава 12. Офтальмологические растворы</b> .....	<b>307</b>
12.1. Требования, предъявляемые к офтальмологическим растворам .....	307
12.2. Изготовление офтальмологических растворов.....	318
Контрольные вопросы .....	328
<b>Глава 13. Лекарственные формы для инъекций</b> .....	<b>330</b>
13.1. Краткая характеристика инъекционного способа введения .....	330
13.2. Растворы для инъекций и инфузионные растворы. Общая характеристика .....	335
13.3. Требования, предъявляемые к инъекционным и инфузионным растворам.....	336

13.4. Изготовление инъекционных и инфузионных растворов.....	351
Контрольные вопросы .....	383
<b>Глава 14. Растворы высокомолекулярных веществ .....</b>	<b>385</b>
14.1. Общие сведения.....	385
14.2. Изготовление растворов высокомолекулярных веществ в аптеке.....	390
Контрольные вопросы .....	396
<b>Глава 15. Растворы защищенных коллоидов.....</b>	<b>397</b>
15.1. Общая характеристика коллоидных растворов.....	397
15.2. Изготовление растворов защищенных коллоидов в аптеке .....	399
Контрольные вопросы .....	402
<b>Глава 16. Суспензии .....</b>	<b>404</b>
16.2. Технология изготовления суспензий .....	409
Контрольные вопросы .....	423
<b>Глава 17. Эмульсии .....</b>	<b>425</b>
17.1 Общая характеристика и классификация.....	425
17.2. Технология изготовления эмульсий.....	430
Контрольные вопросы .....	439
<b>Глава 18. Водные извлечения из лекарственного растительного сырья (настои и отвары) .....</b>	<b>440</b>
18.1. Направления переработки лекарственного растительного сырья. Характеристика и классификация.....	440
18.2. Теоретические основы экстрагирования .....	446
18.3. Технология изготовления водных извлечений.....	463
18.4. Водные извлечения гомеопатические. Настойки ферментированные.....	481
Контрольные вопросы .....	487
<b>РАЗДЕЛ III. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С УПРУГОВЯЗКОПЛАСТИЧНОЙ СРЕДОЙ.....</b>	<b>489</b>
<b>Глава 19. Мази.....</b>	<b>491</b>
19.1. Общая характеристика и классификация.....	491
19.2. Краткая характеристика кожи и особенности всасывания лекарственных веществ.....	494
19.3. Основы для мазей.....	496

19.4. Технология изготовления мазей.....	516
19.5. Гомогенные мази.....	528
19.5. Эмульсионные мази.....	532
19.6. Суспензионные мази.....	535
19.7. Комбинированные мази.....	537
19.8. Линименты.....	538
19.9. Глазные мази.....	540
19.10. Особенности изготовления мазей для новорожденных детей и с антибиотиками.....	541
19.11. Направления совершенствования мазей.....	545
19.12. Мази гомеопатические.....	554
Контрольные вопросы.....	560
<b>Глава 20. Суппозитории.....</b>	<b>562</b>
20.1. Классификация и общая характеристика.....	562
20.2. Основы для суппозиториев.....	565
20.3. Технология изготовления суппозиториев.....	570
20.4. Суппозитории гомеопатические.....	586
Контрольные вопросы.....	587
<b>Глава 21. Пилюли.....</b>	<b>589</b>
21.1. Характеристика лекарственной формы.....	589
21.2. Технология изготовления пилюль.....	590
21.3. Гранулы гомеопатические.....	599
Контрольные вопросы.....	602
<b>Глава 22. Фармацевтическая несовместимость ингредиентов в прописях рецептов.....</b>	<b>603</b>
22.1. Основные положения.....	603
22.2. Физико-химическая несовместимость.....	610
22.3. Химическая несовместимость.....	621
22.4. Несовместимость ингредиентов в гомеопатических прописях.....	638
Контрольные вопросы.....	639
<b>Литература.....</b>	<b>640</b>
<b>Предметный указатель.....</b>	<b>644</b>

# СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

- — ЛС не зарегистрировано в РФ
- ◉ — ЛС в России аннулировано, т.е. исключено из официального Регистра лекарственных средств
- ♦ — торговое название ЛС
- БО — бактерицидный облучатель
- ВКТ — весы тарирные технические на колонке
- ВМВ — высокомолекулярные вещества
- ВНО — весы настольные обыкновенные
- ВР — весы ручные
- ВРД — высшие равные дозы
- ВСД — высшие суточные дозы
- ВСМ — весы для сыпучих материалов
- ГЛБ — гидрофильно-липофильный баланс
- ГСКЛС — государственные стандарты качества лекарственных средств
- ГФ — Государственная фармакопея
- ДМДБАХ — диметилдодecilбензиламмония хлорид
- ДМСО — диметилсульфоксид
- ЕД — единицы действия
- КУО — коэффициент увеличения объема
- МНН — международное непатентованное название
- МЦ — метилцеллюлоза
- НБО — настенный бактерицидный облучатель
- НД — нормативный документ
- ОФС — общая фармакопейная статья
- ПАВ — поверхностно-активные вещества
- ПБО — потолочный бактерицидный облучатель
- ПВП — поливинилпирролидон
- ПВС — поливиниловый спирт
- ПДК — предельно допустимая концентрация
- ППК — паспорт письменного контроля
- ПЭГ — полиэтиленгликоль
- ПЭО — полиэтиленоксид
- СИ — международная система единиц
- СШВ — спирты шерстного воска
- ТТС — трансдермальные терапевтические системы
- ФС — фармакопейная статья
- ФСП — фармакопейные статьи предприятий

# ПРЕДИСЛОВИЕ

В области разработки лекарственных препаратов, их производства и контроля качества должны работать специалисты высокой квалификации, хорошо владеющие теоретическими основами фармацевтической технологии и необходимыми для работы практическими умениями и навыками. Фармацевтическая технология как одна из профильных дисциплин имеет огромное значение в системе подготовки провизоров. Учитывая ее специфику как дисциплины, объединяющей технологию изготовления лекарственных форм в аптеке, в условиях малосерийного и промышленного производства, в учебнике максимально отражены преемственность и взаимосвязь между этими направлениями.

Учебник построен в соответствии с основными направлениями современной государственной регламентации изготовления и контроля качества лекарственных препаратов. В основу программы изучения тем курса технологии лекарственных форм положена дисперсологическая классификация как определяющая для провизора-технолога. Включена глава «Краткий очерк истории развития технологии лекарственных форм», в которой даны исторические сведения о становлении дисциплины как науки, что необходимо для правильного понимания предмета, для дальнейшего научного и практического совершенствования.

Гомеопатические лекарственные формы представлены как подразделы в соответствующих главах, посвященных аллопатическим лекарственным формам, для того чтобы сформировать у студентов понимание взаимосвязи двух законодательно утвержденных направлений в медицине и фармации. Это связано с тем, что выпускники фармацевтических вузов работают в гомеопатических аптеках и фирмах, число которых значительно возросло в последние годы. Для успешного начала работы в гомеопатических аптеках необходимо понимание гомеопатии как одного из направлений современной медицины, ее отличительных особенностей и знакомство с основными принципами изготовления и оценки качества гомеопатических лекарственных форм и препаратов.

Большое внимание уделено современной терминологии. Названия химических веществ в учебнике приведены в соответствии с Международной химической терминологией, утвержденной комиссией Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК) и рекомендованной для Государственной фармакопеи (ГФ), а названия лекарственных средств и препаратов — в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств РФ.

В процессе изучения учебного курса фармацевтической технологии студенты должны овладеть теоретическими основами решения профессиональных задач, связанных с изготовлением лекарственных препаратов по индивидуальным прописям рецептов и контролем их качества в соответствии с нормативными документами.

В учебнике выражены связи фармацевтической технологии с другими профильными дисциплинами (фармакогнозией, фармацевтической химией, управлением, организацией и экономикой фармации и др.) и интеграция с базовыми предметами (химией, физикой, биологией, гигиеной, микробиологией), которые формируют научную и практическую основу современной фармацевтической технологии.

При написании учебника был обобщен многолетний опыт преподавания дисциплины на кафедре технологии лекарственных форм Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова.

Все замечания и пожелания по структуре и содержанию учебника будут приняты авторами с благодарностью.

# **Раздел I**

## **ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

# КРАТКИЙ ОЧЕРК ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

## 1.1. МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ ДРЕВНИХ ЦИВИЛИЗАЦИЙ

Предыстория человечества начинается приблизительно 25–14 млн лет назад (эпоха миоцена). Вид *Homo sapiens* сформировался приблизительно 350–200 тыс лет назад, а вид *Homo sapiens sapiens* появился приблизительно 40–35 тыс лет назад.

В период неолита, характеризовавшийся началом обработки земли и продолжавшийся около 7 тыс лет до н.э., были заложены материальные и духовные основы древних культур Месопотамии, Египта, Китая, Японии и Америки. Коренное изменение материальной, художественной и религиозной сторон жизни людей произошло после появления письменности в Месопотамии и Египте к третьему тысячелетию до н.э.

**Древняя Месопотамия (конец III тысячелетия до н.э. – VII в. до н.э.).** В Древней Месопотамии право изготавливать лекарства имели люди, принадлежавшие к высшей касте священнослужителей (жрецы). Важную роль в процессе излечения имели амулеты и талисманы. Первым источником, содержащим прописи для изготовления лекарств, считается глинописная табличка, обнаруженная при раскопках в г. Нипур (Шумер — Южная Месопотамия), которая содержала 15 рецептов (III тысячелетие до н.э.).

**Древний Египет (3000–332 гг. до н.э.).** Создание всей духовной жизни Египта египтяне приписы-



вали богу Тоту — богу мудрости, счета и письма, покровителю медицины. Его называли «Фармаки» — избавитель, целитель, защитник. Отсюда, предполагают, и произошло название «фармация».

В Египте около 1550 г. до н. э. была составлена «Книга изготовления лекарств для всех частей тела», впоследствии получившая название «Папирус Эберса» (по фамилии археолога, открывшего папирусы).

В папирусах описаны лекарства из растений и средств животного происхождения (женское молоко, мускус, амбра, бобровая струя, змеиный яд, молоко коз, бычья и рыбья желчь, печень, мед, жиры, мозг, кровь и экскременты различных животных и др.). Всего в них содержится около 900 рецептов (прописей) лекарственных средств.

Древнеегипетские медики полагали, что в возникновении болезней виноваты злые духи и вредные вещества, содержащиеся в пище, поэтому очень распространены были рвотные, мочегонные, слабительные, потогонные средства и очистительные процедуры. В текстах медицинских папирусов встречается большое количество магических формул, заклинаний и обрядов, выполнение которых должно было сопровождать изготовление и применение лекарства. Основные приемы изготовления лекарственных препаратов (микстур, отваров и др.) были сходны с приемами приготовления пищи.

Мази изготовляли на жировой основе, чаще всего для этого использовали ланолин, который получали из шерсти овец, выполняя ряд последовательных операций: кипячение, промывание смеси морской водой, фильтрование продукта, отбеливание на солнце. Масла извлекали путем выдавливания из оливок, миндаля, орехов, плодов кунжута, эфирные масла — из цветов при обычной или повышенной температуре, используя для этого оливковое или ореховое масло. Так получали, например, розовое масло.

В папирусе из Кахуна (2200–2100 или 1850 гг. до н.э.) содержится пропись противозачаточного пессария (тампона из шерсти, пропитанного лекарственной смесью), в состав которого входят листья акации, мелко растертые с финиками и медом. Современные исследователи считают эту пропись рациональной — акация содержит камедь, которая при растворении образует молочную кислоту — один из основных компонентов современных противозачаточных средств. Для женщин, например, готовили пилюли с медом.

В «Папирусе Эберса» описаны косметические средства (для разглаживания морщин, удаления родинок, изменения цвета кожи, окраски волос и бровей, усиления роста волос и др.). Древнеегипетские косметические средства обладали высокой стойкостью, не раздражали кожу, а иногда оказывали противовоспалительное и фотозащитное действие.

**Древняя Индия (2500 г. до н.э. — 700 г. н.э.).** Древний Китай, Тибет. Фармация Древней Индии, Древнего Китая и Тибета находилась на достаточно высоком уровне и имела много общего с древнеегипетской. Изготовление лекарств также было преимущественно сосредоточено в руках служителей культа (жрецов, браминов, лам), императоров.

В отличие от фармации Древней Индии, в Древнем Китае было широко распространено изготовление препаратов из органов животных. В Китае за 1000 лет до н.э. умели обрабатывать и применять оспенные струпья человека в целях профилактики оспы. В Европе прививки от оспы стали делать только в XVIII в.

**В Китае в XV—XI вв. до н.э.** была создана древнейшая фармакопея мира «Трактат о корнях и травах Шень-Нуна», в которой содержится описание 365 лекарств растительного, животного и минерального происхождения.

Позднее, в 502 г., в Китае была составлена великолепная фармакопея в 7 томах, содержащая рецепты из 70 видов лекарственных растений, пантов оленей, различных лекарственных веществ (камфора, ртуть, сера и др.).

Предупреждению болезней в Древнем Китае придавали очень важное значение. В «Трактате о внутреннем» говорилось, что мудрый лечит ту болезнь, которой еще нет в теле человека, потому что применять лекарства, когда болезнь уже началась, это все равно что начинать копать колодец, когда человека уже мучит жажда, или ковать оружие, когда противник уже начал бой.

В древней тибетской медицине перечень лекарственных средств также был достаточно обширный — около 1 тыс. Методы изготовления препаратов тогда были примитивными, элементарной была и механизация процессов. Так, прессование (выжимание) проводилось при помощи мешка, на который помещали доски, камни и т.п.

В восточной медицине для изготовления лекарств в основном использовали растения — 700—900 видов. Особое значение придавали лекарствам из корня женьшеня. Их называли «чудом мира», «даром бессмертия». Не меньшей популярностью пользовался корень солодки, который в различной обработке входил практически во все препараты тибетской медицины.

В лекарственных препаратах часто применяли пепел костей животных, препараты из драгоценных камней; свинец, олово, цинк, мышьяк и др. Особым почетом пользовалась ртуть. Даже существовало изречение: «Врач, знакомый с целебными свойствами корней и трав, — человек, знакомый со свойствами ножа и огня — демон, знающий силу молитв — пророк, знакомый со свойствами ртути — бог». Золото и серебро, подвергнутые особой обработке, применяли как общеукрепляющие средства.

В древних Египте, Китае, Индии, Тибете широко использовали такие лекарственные формы, как пилюли, мази, пластыри, примочки, припарки. Выжимали сок из растений, готовили настои, отвары и другие лекарственные формы. Встречались прописи очень сложного состава. Например, в пропись препарата для лечения туберкулеза легких входило 43 ингредиента (пропись медицины Древнего Тибета).

**Древняя Греция (конец III – конец II тысячелетия до н.э. – 30-е годы IV в. – 30 г. до н.э.).** Изготовлением лекарств в Древней Греции занимался врач при помощи рабов. Собственно, фармации еще не существовало. Средства, применявшиеся врачами Древней Греции, имели много общего с препаратами, описанными в «Папирусе Эберса». Операции дозирования были весьма приблизительными.

Гораздо позднее, в 1140 г., была составлена первая в Европе Фармакопея (г. Салерно, Южная Италия) под названием «Антидотарий», которая ввела в практику единицы аптекарского веса (позднее — массы), применявшиеся до появления метрической системы мер. Предварительно были проведены исследования, позволившие установить, какому количеству лекарственного средства соответствуют применявшиеся ранее термины: «крупинка», «щепотка», «горсточка». Была установлена единица весовой системы — гран — масса пшеничного зерна (0,0625 г).

Греческая фармацевтическая техника была уже на более высоком уровне, чем египетская. Грекам был известен способ очистки воды методом дистилляции. Каждый врач имел свои запасы лекарственного сырья, которые хранились в специально отведенном для этого месте (от греч. *apoteca* — кладовая, амбар). Отсюда возникло название «аптека».

Гиппократ — основатель научной медицины, самый знаменитый врач Античности. Основным источником сведений о состоянии медицины в Древней Греции является сборник Гиппократа (ок. 460 — ок. 370 г. до н.э.). Согласно учению Гиппократа здоровье человека зависит от правильного сочетания четырех телесных соков: крови, мокроты, желтой и черной желчи, нарушение которого ведет к болезни. Гиппократ призывал лечить больного, а не болезнь, придавая большое значение лечению природными средствами. Гиппократ считается образцом безупречного этического поведения врача.

Древнегреческие врачи изготавливали и применяли порошки, лепешки (концентраты-полуфабрикаты), жидкие лекарственные формы: припарки, супы; похлебки с приправами; отвары в воде, вине, козьем молоке; мелократ (мед с водой); оксимель (мед, вода, уксус); глазные лекарственные формы; мягкие лекарственные формы. Внутри применяли так называемые кашки, пирожки, наружно — мази, пластыри; суппозитории в форме шарика, желудя, свечи, пессария.

Основами для мазей служили мед, масла, сало свиное, стуженные соки и отвары в воде или вине.

Некоторые древнегреческие лекарственные смеси трудно отнести к определенной лекарственной форме. Характерно, что многие широко применявшиеся средства — мед, масла, соки растений — являлись «лекарственными препаратами» и одновременно жидкими и вязкими средами, корригентами вкуса и запаха, формообразующими веществами.

**Фармация Древнего Рима (VIII–V вв. до н.э. — 476 г. н.э.).** Во II в. до н.э. Рим стал покорять одно государство за другим, заимствуя у греков почти все из области искусства, философии, науки, медицины, особенно в Восточной Римской, или Византийской, империи, просуществовавшей до 1453 г.

Процесс взаимного влияния и обогащения медицины греческой и латинской пошел особенно интенсивно после того, как Греция вошла в состав Римской империи (146 г. до н.э.).

Развитие лекарствоведения в Древнем Риме также преемственно связано с древнегреческой фармацией. Применялись лекарственные средства в основном растительного происхождения, пепел животных, измельченные металлы (медь). Многие препараты были очень сложными по составу. Например, некоторые пластыри состояли более чем из 20 ингредиентов, териаки (сложные каши в виде тестообразной массы, состоящие из смеси растительных порошков с медом или другими веществами) — из 60. Последние применялись вплоть до XX в., их использование прекратилось в связи с нестойкостью при хранении.

Лекарства предпочитали применять в сыром виде или подвергали относительно примитивной обработке. Их совокупность называлась «материя медика». В чистом виде использовали, например, кровь (собаки, гиены, козленка), клопов, паутину и т.п.

Широко распространены были лекарственные формы:

- порошки, которые применяли внутрь и наружно в виде присыпок, при их изготовлении использовали пепел, полученный при сжигании животных, птиц, моллюсков, измельченной меди и оксида меди и др.;
- жидкие лекарственные формы (растворы, взвеси, соки, отвары, смеси масел, воды, меда, уксуса). Готовили не только водные, но и винные, уксусные отвары. Смешивая равные количества морской, дождевой воды и меда, получали, например, талассомель — мягкое слабительное средство;
- глазные лекарственные формы, способы изготовления которых не были специфичны, но указывалось, что чем сильнее воспален глаз, тем более смягчающим надо сделать лекарство, для этого применяли яичный белок или женское молоко;

- мягкие лекарственные формы, которые изготавливали как для внутреннего, так и для наружного применения. Например, для внутреннего применения использовали пастилки, пилюли; для наружного — мази, пластыри, компрессы, ароматические лепешки, суппозитории, припарки.

Примером мази может служить мазь для лечения язв, в состав которой входили: коровье масло, телячий мозг, телячье сало, гусиный жир, воск, мед, смола теребинтного дерева (*Pastacia terebinteus*), масло розовое, масло египетской клещевины. Все компоненты прописи приводили в жидкое состояние, потом смешивали, одновременно растирая.

В этот период значительное развитие получила косметика: в большом количестве изготавливались зубные порошки, помады, средства для волос и др.

Совершенствовали средства механизации процесса приготовления лекарств: начали применять винтовой пресс и другие мелкие приспособления.

Древнеримские ученые внесли большой вклад в развитие медицины и фармации.

Диоскорид Педаний (I в. н.э.) в сочинении «О лекарственных средствах» описал все известные к тому времени лекарства растительного, животного и минерального происхождения (более 900), сгруппировал по морфологическим признакам свыше 500 растений. Труды Диоскорида пользовались непрерываемым авторитетом вплоть до XVI в.

Большое значение имели энциклопедические труды Авла Корнелия Цельса и Плиния Старшего. Цельс создал энциклопедию «Искусства», включавшую книги с VI по XII — «О медицине». Первое печатное издание вышло в 1478 г. и с тех пор переиздавалось более 70 раз. В обзоре истории медицины Цельс отметил, что после Гиппократы произошло разделение медицины на три части: «Одна лечит образом жизни, другая — лекарством, третья — хирургическим путем». Первую часть называли диетической, вторую — фармацевтической, третью — хирургической.

Плиний Старший (23 или 24–79 гг. н.э.; род. в Северной Италии) — автор 37-томного труда энциклопедического характера «Естественная история». Сокращенный текст «Естественной истории» известен под названием «Медицина Плиния». Плиний Старший был государственным деятелем, историком, писателем, он погиб, участвуя в спасательных работах при извержении Везувия.

Труды Клавдия Галена (ок. 130 — ок. 200 гг. н.э.) пользовались огромным авторитетом, который сохранился на протяжении 15 сто-

летий после его смерти. Он был продолжателем дела Цельса, стремившегося к отделению фармацевтической деятельности от медицинской. Гален имел свою аптеку, при которой была мастерская (завод, лаборатория) — *officina*. Термин «галеновые препараты» появился спустя 13 веков при Парацельсе.

## 1.2. МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ БЛИЖНЕГО ВОСТОКА И ЗАПАДНОЙ ЕВРОПЫ В ПЕРИОД СРЕДНЕВЕКОВЬЯ

**Арабская фармация.** В течение нескольких веков после смерти К. Галена фармация как бы застыла на основах, заложенных римскими учеными. Продолжателями развития фармации стали арабы. Так, в 754 г. халиф Альманзор в Багдаде основал первую аптеку. Позже, завоевав Пиренейский полуостров, арабы перенесли устройство аптеки в Западную Европу, откуда эти учреждения распространились по всему миру.

История фармакопеи начинается с 840 г., когда в персидском городе Джонджабуре было узаконено составленное арабским врачом Сабур Ибн Сахелем (в некоторых источниках литературы известного под именем Сабур Ибн Заала и Сабур Ибн Саала) руководство по изготовлению лекарственных препаратов, названное Крабадином (или Грабадином).

В VIII в. у арабов произошло отделение фармации от медицины. В результате перехода лабораторий в руки специалистов (фармацевтов, а не врачей) были усовершенствованы многие лекарственные формы и появились новые. В XIII в. начали изготавливать спирты и настойки, так как были найдены практические способы получения этилового спирта. Они применяли сиропы, медицинские конфеты, юлеп (подслащенную ароматную воду), нафту (очищенное минеральное масло), безоар (органопрепараты безоарового камня желудочно-кишечного тракта некоторых животных) как противоядие, лоохи (густые сахарные микстуры, представляющие собой смесь из выпаренных вытяжек с медом и другими веществами), рообы (сгущенные соки или водные экстракты некоторых плодов). Некоторые лекарственные формы используются и в настоящее время, но большинство из них потеряли значение из-за нестойкости при хранении.

Арабы усовершенствовали методы получения эфирных масел, открыли много химических соединений и применили их в лечебных целях; ввели предварительные испытания на животных.

В период с IV в. до начала XVI в. фармация была тесно связана с алхимией. Алхимики, занимаясь поисками «философского камня», способного превращать неблагоприятные металлы в золото, пытались

отыскать «жизненный эликсир» — панацею — исцеляющее средство от всех болезней; накапливали опыт исследования веществ. Приборы и аппараты для получения лекарств перешли в средневековую аптеку из лабораторий алхимиков. Арабские алхимики изобрели водяную баню, перегонный куб; описали операции плавления, декантации, выпаривания, дистилляции, сублимации, растворения, коагуляции; получили азотную и соляную кислоты, этанол, хлорную известь. Персидский ученый Абу Мансур аль Харави Мувафпат впервые в 975 г. описал применение дистиллированной воды в фармацевтических целях.

Важную роль в создании рациональной фармации сыграли работы Бируни. В «Минералогии» он описал свойства и лечебное применение различных минералов и металлов. В этом труде Бируни привел обширные и интересные сведения о хорошо известном на Востоке лекарственном средстве «мумиё асиль», которое в наши дни вновь привлекло к себе внимание исследователей.

Другое его сочинение «Фармакогнозия» («Китаб ас-сайдана») представляет собой обширный словарь лекарственных средств.

Наиболее существенный вклад в историю развития медицины внес Авиценна (Ибн Сина) (ок. 980—1037 гг.) — персидский философ и врач. Он оставил после себя 156 трудов, охватывающих все области естественных наук, и стал непререкаемым авторитетом в медицине. Наиболее значительный труд Авиценны «Канон врачебной науки», изданный в 1020 г., это итог, обобщение взглядов и опыта греческих, римских, индийских и среднеазиатских врачей, продолжение традиций Гиппократа, Диоскорида, Цельса, Галена и других его предшественников. Благодаря Авиценне многие достижения древних и средневековых медиков стали доступны европейским врачам.

Авиценна описал 526 лекарственных средств растительного, 125 — животного, 85 — минерального происхождения. Специалисты подсчитали, что 150 из них используются и в настоящее время. Так, медный купорос он применял как вяжущее, рвотное средство, при заболеваниях глаз. В настоящее время медный купорос также применяют как вяжущее антисептическое средство. Из лекарственных и вспомогательных веществ животного происхождения, успешно применявшихся Авиценной, на сегодняшний день остались воск, ланолин, кровь, желчь. В настоящее время используют такие препараты желчи, как витогепат, аллохол, холензим, желчь медицинская.

Он использовал для изготовления лекарственных препаратов рога, вымя, яички, сычуг крупного рогатого скота, а также внутренние оболочки птичьих желудков при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Такие назначения можно рассматривать как прообраз биологических стимуляторов и эндокринных препаратов

(пантокрин, питуитрин, фолликулин, инсулин, лактин), которые применяют в настоящее время.

Авиценна придавал большое значение взаимосвязи свойств лекарственных средств, технологических операций (измельчения, нагревания, обжигания и др.) и качества лекарств (основы современной биофармации).

В эпоху Средневековья большое значение в медицине имели териак (терьяки) — антидоты в виде многокомпонентной каши ( *Electaria* ) — лекарственная форма для внутреннего применения, состоящая из смеси порошков, жидких и полужидких веществ. История кашек связана с историей ядов и противоядий. Лучшим противоядием, как указывал Ибн Сина, являлся терьяк, изготовленный по прописи придворного врача римского императора Нерона — Андромаха Старшего. Терьяк состоял более чем из 60 компонентов (I в. н.э.). Авиценна наиболее совершенным лекарством считал «терьяк фарук», что означало буквально «разделяющий терьяк», т.е. отделяющий болезнь от здоровья, или смерть от жизни, или яд от «человеческой природы».

Терьяк применяли при укусах змеи, скорпиона, бешеной собаки и др.

Последователь Аристотеля Авиценна подчеркивал необходимость научных исследований. По его мнению, геометрия, акустика, астрономия, математика — помощники медицины.

**Фармация в Западной Европе в эпоху Средневековья.** Большое влияние на формирование фармации этого периода оказали два направления в развитии химии: алхимия и ятрохимия. Впервые разрозненные сведения по алхимии обобщил арабский медик и алхимик Джабир ибн Хайян (Гебер) (ок. 721 — ок. 815). Таким образом, западноевропейские ученые восприняли алхимию от арабов, живших в VIII—IX вв.

На протяжении многих десятилетий алхимией увлекались ученые и шарлатаны, монахи, коронованные особы, князья, графы. Хотя считается, что чудодейственные средства алхимики не получили, но не исключено, что некоторые добивались интересных результатов. Очень часто, чтобы скрыть свои знания и умения от непосвященных, алхимики в своих сочинениях прибегали к символике, что делало невозможной расшифровку и вело к потере информации.

Исследования алхимиков дали мощный толчок развитию химии. Было открыто большое количество химических соединений, усовершенствованы многие лабораторные процессы (перегонка, фильтрация, осаждение, кристаллизация и др.), появились специальные лабораторные приспособления (дистилляторы, холодильники, воронки, фильтры и пр.).

Открытые алхимиками новые химические соединения все шире стали применяться в лечебных целях. На основании этого в XVI в.



зародилось новое направление в медицине, получившее название «ятрохимия», или лечебная химия.

Основателем и страстным приверженцем ятрохимии был Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс) (1493–1541). Он был самым известным врачом в Европе, несмотря на то, что коллеги отвергали его нетрадиционные способы лечения. Парацельс считал врачебным искусством правильное дозирование лекарств, полученных химическими методами. Врачебная практика и знание природы определили своеобразную философию этого ученого — врача и естествоиспытателя. По его мнению, человеческий организм представляет совокупность определенных химических веществ, соединенных в точном количественном соотношении, при нарушении этого соотношения развивается болезнь. Для исцеления необходимо ввести в организм недостающие вещества.

Парацельс связывал возникновение болезни с нарушением равновесия в организме трех начал согласно положению алхимиков — ртути, серы и соли.

Поэтому он широко применял для лечения различные минеральные вещества, в том числе препараты ртути, мышьяка и сурьмы, коллоидный раствор золота («золотую тинктуру»). Парацельс, как и многие его предшественники, считал «внутреннюю природу» лекарств духовной. Он называл ее тинктурой (от лат. *tingo* — крашу), так как окраска вещей, по его убеждению, зависит от их внутренней природы. Парацельс рекомендовал применять не лекарственные растения, а выделенные из них чистые действующие вещества. Наряду с химическими веществами он применял вытяжки из растений и органов животных, отрицая при этом учение Галена и других знаменитых ученых. Доходило до того, что Парацельс сжигал книги Галена.

Именно в этот период сторонников старого учения стали называть «галенистами», а нового — «спагириками» (*or spao* — тяну; *ageiro* — собираю).

Все старые фармацевтические препараты, независимо от того, кем они были предложены, получили название «галеновые». К таким препаратам были отнесены и препараты арабов — сиропы, юлепы, медицинские конфеты и другие, а затем и препараты самих спагириков (экстракты, эликсиры, эссенции).

Попытки стабилизировать жидкие лекарственные формы путем добавления к ним консерванта (уксуса) привели к появлению уксусомедов, сохранивших свое значение до конца XIX в. (уксусомеды вошли и в Российскую фармакопею IV издания — уксусомеды безвременника, морского лука, уксусомед простой, в Фармакопеях России V и VI изданий остался только простой уксусомед).

Появляются усовершенствованные средства механизации: сита для просеивания порошков, специальные настольные и ручные весы, шаровые мельнички, «эксцельсиоры» и т.п.

Для изготовления суппозиторий (глобулей, палочек, свечей), пилюль, капсул были сконструированы специальные механизмы, позволяющие работать быстро, гигиенично и точно; начали использовать стеклянные, асбестовые фильтры, фильтрующие аппараты, стерилизаторы (автоклавы). Уровень знаний того времени позволял ятрохимикам получать экстракты, настойки и эликсиры.

В XVII в. были сделаны первые попытки внутривенных вливаний лекарственных средств и переливания крови, которые нередко заканчивались гибелью больного, так как данные методы лечения еще не имели научной основы.

В средневековой Западной Европе были широко распространены мистические представления. В лечении использовались талисманы, гороскопы и магические заклинания.

### **1.3. РАЗВИТИЕ ФАРМАЦИИ В ПЕРИОД ФОРМИРОВАНИЯ КАПИТАЛИЗМА В ЕВРОПЕ. ЗАРОЖДЕНИЕ ГОМЕОПАТИИ**

В этот период в городах открываются аптеки с крупными лабораториями. Появляются прообразы фармацевтических заводов (укрупненные лаборатории), на которых изготавливают лекарственные, косметические, хозяйственные препараты, затем начинается их специализация (галеновые производства, химические предприятия, косметические производства). Появляются такие новые лекарственные формы, как таблетки, растворы для инъекций. Развивается аллопатическое направление в медицине: лекарственное воздействие направлено на устранение патологических симптомов и уничтожение возбудителя заболевания.

В первой четверти XIX в. в передовых капиталистических странах того времени — США, Англии, Франции и Германии — начался переход к промышленному производству галеновых препаратов.

В XIX в. значительными достижениями технологии лекарственных форм является изобретение У. Брокдоном таблеток (1843), внедрение французским фармацевтом Лехабом твердых желатиновых капсул (1846), использование в качестве основ для мазей вазелина (1873) и ланолина (1875). Последний применяли еще в Древней Греции, но в Средние века он был забыт. Применение ланолина возродил немецкий фармаколог О. Либрайх.

Большое влияние на фармацевтическую технологию оказали достижения микробиологии. Французский ученый Л. Пастер (1822–1895)

и другие доказали, что брожение и гниение являются следствием жизнедеятельности низших микроорганизмов. Под влиянием работ Л. Пастера английский хирург Д. Листер предложил способ предохранения ран от нагноения («ничто не должно касаться раны, не будучи обеспложненным») при помощи карболовой кислоты (1867). В конце 80-х гг. XIX в. метод Д. Листера был дополнен физическими способами стерилизации.

Важными в развитии технологии инъекционных растворов являются следующие события: внедрение метода стерилизации паром в аппарате Коха (1885); результаты изучения голландским физиологом Д. Хамбургером внутрисосудистого применения гипо- и гипертонических растворов, а также использования 0,9 % раствора натрия хлорида в качестве физиологического раствора (1885); предложение В. Беркефельда о стерилизации растворов путем фильтрования через керамические свечи (1891). В 1916 г. лауреат Нобелевской премии австрийский физикохимик Р. Жигмонди изготовил мембранные фильтры из производных целлюлозы.

Гомеопатия, как система лечения, начала развиваться в конце XVIII – начале XIX в. Ее основоположником был Христиан Фридрих Самуэль Ганеман, который родился 10 апреля 1755 г. в г. Майссене (Саксония).

В 1790 г., работая над переводом пособия по лекарствоведению профессора эдинбургского университета Куллена «*Materia Medica*», С. Ганеман заинтересовался информацией о том, что лечебное действие коры хинного дерева, предположительно, связано с возбуждающим действием на желудок. Экспериментируя на себе (открыв тем самым первый принцип гомеопатии — действие лекарств должно проверяться на здоровых людях), С. Ганеман неожиданно обнаружил, что отвар коры хинного дерева в больших дозах вызывает симптомы, сходные с симптомами малярии, которую лечили хиной.

Он впервые изложил принцип подобия в 1796 г. в своей статье «Новый принцип нахождения лекарственных веществ с некоторым взглядом на старые принципы». Спустя 10 лет в работе «Опытная медицина» он систематизировал научные наблюдения и факты, назвав свой метод лечения гомеопатическим, а существовавшую тогда медицину — аллопатией. Позднее, в 1810 г., С. Ганеман в труде «Органон врачебного искусства» сформулировал основные принципы гомеопатии, а в 1835 г. этот труд, наряду с другими книгами по гомеопатии, был переведен на русский язык.

В 1811–1819 гг. С. Ганеман завершил и опубликовал шеститомный труд «Чистое лекарствоведение» («*Reine Arsneimittellehre*»), в котором приведены данные о симптомах и применении 62 гомеопатических препаратов.

С момента возникновения гомеопатическое направление встретило упорное сопротивление со стороны врачей-аллопатов и фармацевтов и стало альтернативным направлением в медицине. Но уже тогда появилось и много последователей. С 1821 г. немецкие врачи на практике стали применять гомеопатический метод лечения.

К настоящему времени гомеопатия в мире получила широкое развитие. В той или иной степени метод гомеопатии разрешен более чем в 30 странах мира. В Индии около 50 % врачей применяют гомеопатическую систему лечения, в Англии — 45, во Франции — 32, в Германии — 25 %.

В институтах многих стран есть кафедры гомеопатии; существуют гомеопатические госпитали, поликлиники, издаются более 70 журналов. В Германии, например, с 1934 г. выпускают «Гомеопатическую книгу лекарств», которую дополняют при каждом новом издании. В некоторых странах (Англии, США, Германии, Индии) существуют Гомеопатические фармакопеи, в других — либо разделы фармакопеи, либо законодательные документы разнообразного содержания. На стадии разработки находится Европейская гомеопатическая фармакопея.

#### **1.4. ФОРМИРОВАНИЕ ФАРМАЦИИ В РОССИИ**

В Древней Руси право на изготовление лекарств не было ограничено. Этим могли заниматься монахи, живописцы, охотники и т.д. Лекарства были простыми по составу, технология их изготовления — примитивной. Широко применялись заговоры и заклинания. Врачи сами изготавливали лекарства — «лечители». Лекарства можно было приобрести у знахарей, позднее их можно было получить в зеленых (зеленных) или москательных лавках. От этого периода сохранились письменные памятники — травники, вертограды и т.п.

В XVI в. Иван Грозный учредил Аптекарскую палату, которая в конце века была преобразована в Аптекарский приказ. Он руководил и вел наблюдение за изготовлением лекарств. В централизованном порядке насаждались аптекарские огороды для выращивания лекарственных трав, а при огородах организовывались производственные лаборатории (коктории) для получения из трав ароматных вод, эфирных масел, мазей, пластырей и др. В лабораториях имели право работать только специалисты, сдавшие экзамен при Аптекарском приказе, поэтому препараты стали более стандартными, а качество их повысилось.

В 1581 г. в Москве была открыта первая «царева» аптека. Уже с этого момента в России начала складываться система контроля

качества лекарственных препаратов. Комната, в которой хранились и готовились лекарства, называлась «казенкой». Рецепт, выписанный врачом, поступал в Аптекарский приказ с донесением — «сказкой», в которой описывались фармакологические свойства всех ингредиентов. «Сказка» докладывалась начальнику Аптекарского приказа и царю. Состав лекарства и фамилия составителя заносились в особую книгу, хранившуюся в Аптекарском приказе. После разрешения царя рецепт поступал в аптеку. Лекарство аптекарь изготавливал в присутствии доктора и дьяка, который обычно опечатывал «казенку» своей печатью. Изготовленное лекарство пробовал доктор, прописавший его, аптекарь, изготовивший, и кто-либо из придворных.

В XVI–XVII вв. в зеленых лавках перешли к изготовлению значительных количеств лекарств, их ассортимент стал разнообразным. По составу некоторые препараты начали приближаться к современным. В 1673 г. была открыта первая в России аптека для населения.

Во второй половине XVII в. были составлены рукописные «фармакопеи», содержавшие прописи и способы приготовления настоев, экстрактов, настоек, медицинских масел, мазей, порошков и других лекарственных форм. Сохранились фамилии авторов трех дошедших до нас фармакопей XVII в.: лекарь Иван Венедиктов, аптекарь Данила Гурчин и архиепископ Афанасий (Алексей Артемьевич Любимов). Фармакопеи не являлись официальными руководствами, но положили начало обобщению и унификации технологических сведений о лекарствах и их качестве, послужили материалом для составления будущих фармакопей.

В аптеках при дозировании сильнодействующих средств использовали «скалвы» (весы). Часто отсутствующий разновес заменяли монетами — «гривнами», «гривенками» или бобовыми и ячменными зернами. Во второй половине XVII в. в Москве было три аптекарских огорода.

Петр I реорганизовал аптечное дело. Он издал закон об аптечной привилегии в России (1701), указы об открытии 8 аптек (первая — в 1701 г.). Аптекам были даны привилегии, что привлекло в Россию иностранцев. По этому закону приготовление лекарств разрешалось только аптекам. Торговля лекарствами в зеленых рядах, лавках знахарей и других местах была запрещена. Наряду с организацией государственных аптек разрешалось открытие в Москве под наблюдением Аптекарского приказа частных («вольных») аптек. С начала XVIII в. государственная регламентация изготовления и контроля качества лекарственных препаратов получила дальнейшее развитие как система. Во второй половине XVIII в. частные аптеки открылись и в провинциальных городах.

В XVIII в. аптеки функционировали как химические исследовательские и производственные лаборатории и школы для подготовки специалистов. В аптечных лабораториях изготавливали лекарственные препараты, проводили очистку солей, получали спирт, кислоты, готовили минеральные воды.

В России в конце XVIII в. изготовление лекарств впервые стало регламентироваться Государственной фармакопеей, иностранное засилье в России ослабло, появились отечественные специалисты, способствующие быстрому развитию фармации. Большой вклад в развитие фармации XVIII–XIX вв. внесли Московский университет и Медико-хирургическая академия в Санкт-Петербурге.

В разработку технологии лекарственных форм и галеновых препаратов большой вклад внесли А.А. Иовский (профессор кафедры фармации Московского университета) и А.П. Нелюбин, возглавлявший кафедру фармации Петербургской медико-хирургической академии.

Начальник кафедры фармации Петербургской медико-хирургической академии академик Ю.К. Трапп (1814–1908) составил несколько фармакопей, а также руководства по приготовлению лекарственных препаратов, по фармацевтической химии, фармакогнозии, исследованию ядов.

В 1882 г. профессор кафедры фармации и фармакогнозии Московского университета В.А. Тихомиров (1841–1915) опубликовал «Курс фармации» — руководство по изготовлению лекарств и фармацевтической химии.

В 1885 г. петербургский аптекарь профессор А.В. Пель предложил использовать при изготовлении подкожных инъекций гранулы, содержащие небольшое количество антисептиков — стиrolа, бензальдегида, тимола. Одновременно он предложил изготавливать инъекционные растворы в ампулах. В начале XX в. изготовление лекарственных препаратов в асептических условиях получило более широкое распространение. В 1900 г. профессор Л.Ф. Ильин представил диссертацию «О спрессованных медикаментах, или таблетках» — первое в России исследование, посвященное данной теме.

С появлением аптек и развитием сети госпиталей подготовка фармацевтов осуществлялась в госпитальных и частных аптеках после окончания четырех классов гимназии. Молодых людей определяли в аптекарские ученики. По окончании обучения они сдавали экзамен на звание «аптекарь-помощник». К экзамену допускались лица, проработавшие учениками в течение 3–5 лет, а на звание «провизор» — после работы в аптеке в последующие 2–3 года. В 1845 г. установили высшую фармацевтическую ученую степень «магистр». Указом от 11 мая 1898 г. было разрешено «производство сложных фармацевтиче-

ских препаратов (галеновых) в особо устроенных фабриках (заводах), лабораториях и отдельных химических заводах». Управляющими этих заводов должны были стать магистры фармации или лица с законченным высшим химическим образованием.

В России производства начали возникать одно за другим в период Первой мировой войны, но они были в основном кустарными. В них преобладал ручной труд. Только некоторые были оснащены вакуум-аппаратами, таблеточными машинами и небольшими дробилками. По-прежнему существовали и лаборатории при аптеках, где продолжали изготавливать препараты, производство которых давало аптеке прибыль. Обычно такие лаборатории занимали одну или две комнаты. Они были оборудованы перегонным кубом (для получения дистиллированной и ароматных вод), на котором помещалась паровая баня для плавления масел и их основ и для выпаривания жидкостей; ручной траво-корнеперезкой; большой чугунной ступкой с пестиком, который прикреплялся иногда к потолку при помощи пружины или жерди. При изготовлении лекарств использовали фарфоровые ступки, чашки, набор сит, деревянные рамы с полотном для процеживания, пластырную машинку, стеклянные воронки, винтовой пресс, оловянные или фарфоровые биксы (паровые снаряды) для изготовления водных извлечений, медные или железные кастрюли, ведра, бочки и др.

Характерная особенность медицины первой половины XIX в. — дифференциация медицинских знаний, в частности, тенденция к выделению лекарствоведения в самостоятельную дисциплину.

В 20-х гг. XIX в. в России начала развиваться гомеопатия. Новый метод лечения в Россию привез доктор Д. Адам, который познакомился в Германии с С. Ганеманом.

В период царствования Николая I были открыты первые гомеопатические аптеки в Санкт-Петербурге, Москве, Риге и Киеве. В дворянских семьях появились врачи-гомеопаты, и популярность метода постепенно стала возрастать.

Однако не обходилось и без конфликтов между представителями старой и новой школ. И.И. Пирогов, А.П. Нелюбин, А.А. Иовский, большинство русских врачей относились к гомеопатии настороженно, а иногда и просто отрицательно.

Первую гомеопатическую аптеку в Москве (на ул. Петровка) открыл А.О. Форбрихер в 1835 г.

Во второй половине XIX в. интерес врачей к гомеопатии начал возрастать, увеличилось число гомеопатических аптек. Во многих городах появились гомеопатические общества, занимавшиеся популяризацией метода лечения и организацией медицинской помощи населению. История гомеопатии того времени в нашей стране связана с именами

таких докторов, как В.В. Дерикер, Н.Е. Габрилович, Л.Е. Бразоль, Ф.И. Осецкий, И.М. Луценко и др.

## 1.5. ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ ФАРМАЦИИ В НАШЕЙ СТРАНЕ

В советский период большую роль в организации фармацевтических учебных заведений и становлении фармацевтической науки сыграли профессоры Л.Г. Спасский (1868–1929), Б.А. Бродский (1872–1937), Л.Ф. Ильин (1871–1937), И.А. Обергард (1888–1937), М.Г. Вольпе (1884–1940), Г.Я. Коган (1889–1942), С.Ф. Шубин (1898–1942), Н.А. Александров (1858–1935), Р.К. Алиев (1917–1966), И.Г. Кутателадзе (1887–1963).

Успешно развиваются аллопатическая медицина и фармация, однако отечественной гомеопатии после революции был нанесен серьезный удар. А.В. Луначарский, ознакомившись с трудами С. Ганемана, объявил гомеопатию идеалистическим и реакционным учением. И хотя официально она не была запрещена, развитие гомеопатии в России было приостановлено, прекратило работу общество гомеопатов.

В конце 60-х гг. XX в. гомеопатический метод вновь подвергся нападкам. Полулегальное положение гомеопатии длилось почти 20 лет. Однако развитие метода, к счастью, шло волнообразно и никогда не было запрещено окончательно.

В настоящее время гомеопатия наряду с аллопатией — законодательно признанное направление в медицине и фармации.

С середины XX в. широкое развитие получили биофармацевтические исследования. Биофармация стала научной основой разработки и производства лекарственных препаратов. Быстрыми темпами стало развиваться биотехнологическое направление получения лекарственных средств (в культуре тканей, методами генной инженерии, путем микробиологического синтеза).

Значительным событием конца XX — начала XXI вв. стало использование нового методического подхода при создании лекарственных форм: конструирование систем направленной доставки лекарственных веществ; основные идеи этого подхода были сформулированы еще в 70-е гг. XX в.

Сравнительный анализ российских и зарубежных публикаций в области фармацевтической технологии показал, что научный фармацевтический потенциал концентрируется в основном на совершенствовании качества традиционных лекарственных форм за счет модификации состава и (или) способа получения, введения новых вспомогательных веществ; на разработке растительных лекарственных препаратов, например, ранозаживляющего действия.



Среди лекарственных форм нового типа исследователи уделяют наибольшее внимание микроформам (липосомам, микрокапсулам и др.) и нанотехнологиям, получению лекарственных препаратов направленного типа действия и регулируемого высвобождения (магнитоуправляемые, трансдермальные, имплантируемые и другие лекарственные формы).

По исследованиям в области биофармации и биотехнологии уровень российских исследований близок к мировому.

Большая часть научных исследований в настоящее время направлена на создание лекарственных форм из вновь полученных и уже имеющих лекарственных средств (веществ, субстанций); совершенствование состава и технологии; получение лекарственных препаратов из сырья природного происхождения; разработку детских лекарственных форм и препаратов; изучение упаковочных и укупорочных материалов; изучение возможности использования новых вспомогательных веществ (продолжительных — удлиняющих эффект; улучшающих биологическую доступность препарата; повышающих стабильность и др.); получение лекарственных средств (веществ, субстанций) методами генной инженерии (методами биотехнологии) и др.

Большую роль в развитии фармацевтической технологии XX в. сыграли многие видные ученые.

**И.А. Муравьев** — профессор, заслуженный деятель науки РФ, почетный член многих зарубежных обществ. Более 40 лет он заведовал кафедрой технологии лекарственных форм Пятигорского фармацевтического института (ныне академии), автор учебников «Технология лекарств» для высших и средних фармацевтических учебных заведений, выдержавших три издания. Возглавлял научные исследования в области биофармации, экстракционных процессов, процессов таблетирования и др.

**А.И. Тенцова** — профессор, член-корреспондент Академии медицинских наук СССР, долгие годы была директором Всесоюзного научно-исследовательского института фармации (ВНИИФ). Возглавила исследования в России по биофармации, созданию детских лекарственных форм, применению простагландинов и ненасыщенных жирных кислот. Многие современные направления исследований в области фармацевтической технологии связаны с именем А.И. Тенцовой.

**Т.С. Кондратьева** — профессор, долгие годы возглавляла кафедру технологии лекарственных форм ММА им. И.М. Сеченова. С ее именем связаны серьезные исследования в области микробиологической чистоты лекарственных препаратов в различных лекарственных формах, создания лекарственных форм для офтальмологии, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

**М.Т. Алюшин** — профессор, почетный член многих зарубежных фармацевтических обществ, преподавал на кафедре технологии лекарственных форм ММА им. И.М. Сеченова, долгое время был директором ВНИИФ. Возглавлял исследования в области применения медицинских полимеров для создания лекарственных форм (мазей и др.).

Существенный вклад в развитие технологии внесли: профессор И.С. Ажгихин, много сделавший для развития научного подхода в области создания лекарственных препаратов, развития биофармацевтических исследований в России, получения препаратов из морских организмов — гидробионтов и других; профессор В.М. Грецкий — автор ряда монографий в области мягких лекарственных форм; профессор Л.А. Иванова, проводившая исследования в области применения коллагена в различных лекарственных формах; профессор В.Я. Лебеденко, который изучал процессы микрокапсулирования.

В последние годы интересные исследования проводят в области создания твердых дисперсных систем, применения сополимеров акриловой кислоты (А.Е. Добротворский и др.); в области изучения осмотической активности как показателя качества инъекционных, инфузионных и офтальмологических растворов (В.А. Попков, И.И. Краснюк); в области создания магнитоуправляемых препаратов (О.Г. Черкасова) и др.

Активное развитие гомеопатии в России началось благодаря приказу Минздрава РСФСР «О развитии гомеопатического метода в медицинской практике и улучшении организации обеспечения населения гомеопатическими лекарственными средствами» от 01.07.1991 № 115. Этим приказом был утвержден план развития гомеопатических аптек в различных регионах России.

Согласно приказу Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении» от 28.11.1995 № 335 метод С. Ганемана был официально признан и юридически защищен. Большой вклад в развитие гомеопатической фармации внесли научные сотрудники НИИ фармации РФ (директор М.Т. Алюшин, затем — Л.В. Мошкова, в настоящее время И.А. Самылина), где была создана лаборатория гомеопатических лекарственных средств (руководитель З.П. Костенникова). В лаборатории разработаны и разрабатываются общие фармакопейные статьи на гомеопатические лекарственные формы (тинктуры, матричные растворы, тритурации, мази, масла и др.). Разработано значительное количество частных фармакопейных статей на конкретные матричные настойки. В настоящее время НИИ фармации входит в состав Первого МГМУ имени И.М. Сеченова и продолжает работу по созданию Российской гомеопатической фарма-

копей. Многочисленные исследования и открытия в области химии и других смежных наук послужили сильным толчком для развития в современной фармации как аллопатического, так и гомеопатического направлений.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Какое значение для современного развития фармацевтической технологии имеет знание истории ее развития?
2. Сравните состояние медицины и фармации Древних Египта, Индии, Китая, Тибета, Греции, Рима.
3. Какие врачи древности внесли существенный вклад в развитие медицины и фармации?
4. Каковы особенности развития медицины и фармации в Средние века?
5. Какие врачи и фармацевты Средневековья внесли существенный вклад в развитие медицины и фармации?
6. Как шло развитие медицины и фармации в период зарождения капитализма?
7. Каковы особенности развития фармации в России?
8. Какие ученые внесли значительный вклад в развитие фармации в России?

## 2.1. ТЕРМИНЫ

*Фармацевтическая технология* (от греч. *techné* — искусство, мастерство, умение и *logos* — учение, наука) — наука, изучающая теоретические основы технологических процессов получения и переработки лекарственных средств (субстанций) в лечебные, профилактические, реабилитационные и диагностические препараты в различных лекарственных формах и терапевтических системах с оптимальной биологической доступностью.

Задача фармацевтической технологии заключается в выявлении физических, химических, механических свойств веществ в целях определения и использования на практике наиболее эффективных и экономичных производственных процессов.

Фармацевтическая технология — это составная часть фармацевтической науки — комплекса научных знаний об изыскании, свойствах, производстве, анализе лекарственных средств и препаратов, а также об организации фармацевтической службы и маркетинга.

Значение технологии велико. В настоящее время 90 % всех назначений врача приходится на использование лекарственных препаратов для диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний. Большая роль в обеспечении населения лекарственными препаратами индивидуально-го изготовления принадлежит аптекам.

Для успешной работы в любой области науки, техники и производства необходимо понимание и правильное применение специальных терминов. Термин (лат. *terminus* — предел, граница) — слово или словосочетание, отражающее определенные понятия какой-либо области науки, техники и т.д. По мере развития науки проводят пересмотр терминологии, упорядочение, унификацию и стандартизацию терминов.

В фармации, как и в любой науке, недопустимо произвольное толкование терминов. Они должны полностью отражать смысл заключенного в них содержания для объективного восприятия и адекватной оценки накопленных фактов.

Их стандартизация особенно важна при использовании ЭВМ.

В Федеральный закон «О лекарственных средствах» и «Терминологический словарь» включено 108 терминов. Приведены базовые (основные) термины технологии лекарственных форм и биофармации, а также термины, характеризующие отдельные лекарственные формы.

Фармацевтическая терминология как терминологический комплекс включает термины фармацевтических (фармакогнозии, фармацевтической химии, технологии лекарственных форм, организации, управления и экономики фармации и др.); химических, физических, технических и медицинских наук (рис. 2.1).

К основным терминам фармацевтической технологии относят: лекарственное средство, лекарственное вещество, лекарственную

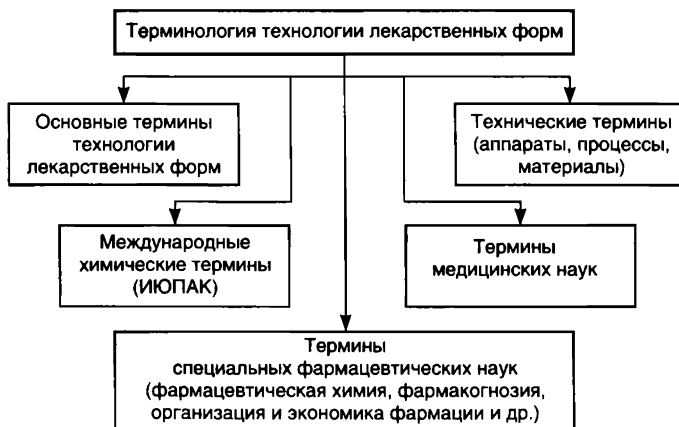


Рис. 2.1. Связь основных терминов технологии лекарственных форм с терминами других отраслей науки

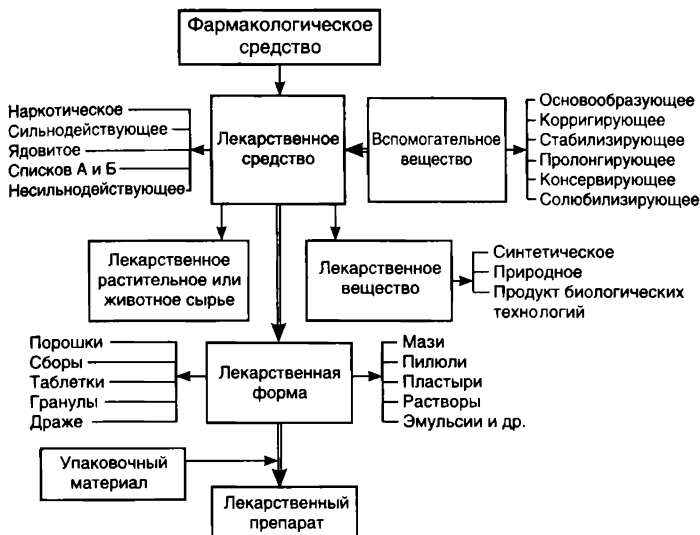


Рис. 2.2. Основные термины и понятия фармацевтической технологии

форму и лекарственный препарат (ранее лекарство). Словарь основных терминов и определений сформулирован в Федеральном законе № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 01.09.2010, ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств GMP» и ОСТ 91500.05-00 «Стандарты качества лекарственных средств». Основные положения» (рис. 2.2).

В настоящее время насчитывается более 500 фармацевтических терминов, около 200 — технологических, поэтому работа по их упорядочению продолжается.

Основные термины и понятия, используемые в технологии лекарственных форм:

- *фармакологическое средство* — вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющееся объектом клинических испытаний. После получения положительных результатов клинических испытаний и утверждения уполномоченными на то органами Министерства здравоохранения и социальной защиты Российской Федерации к применению получает название «лекарственное средство»;
- *лекарственное средство* — фармакологическое средство, разрешенное уполномоченным на то органом соответствующей страны в установленном порядке для применения с целью предупре-

- ждения, диагностики или лечения заболевания у человека или животного;
- *лекарственное вещество (субстанция)* — лекарственное средство, представляющее индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество;
  - *вспомогательные вещества* — дополнительные вещества, необходимые для изготовления лекарственного препарата в готовой лекарственной форме;
  - *лекарственное растительное сырье* — растительное сырье, разрешенное уполномоченным на то органом в установленном порядке для медицинского применения;
  - *лекарственный препарат* — лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы<sup>1</sup>;
  - *лекарственная форма* — придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект;
  - *биофармацевтическое исследование* — испытание разных фармацевтических факторов, характеризующих лекарственную форму препарата в отношении его биологической доступности;
  - *стабильность* — свойство лекарственного (или фармакологического) средства сохранять свои физико-химические и микробиологические свойства в течение определенного времени с момента его выпуска;
  - *срок годности* — утвержденное законодательным органом на основании результатов специального исследования время хранения лекарственного средства, в течение которого препарат сохраняет свои физико-химические, микробиологические и терапевтические свойства без изменений или изменяет их в установленных для него пределах, при соблюдении условий хранения;
  - *Государственная фармакопея (ГФ)* — сборник фармакопейных статей, методов анализа и других нормативных требований, утвержденный компетентными органами здравоохранения соответствующих стран;
  - *фармакопейная статья (ФС)* — нормативно-технический документ, устанавливающий требования к качеству лекарственных средств или лекарственного растительного сырья и носящий характер Госстандарта;

---

<sup>1</sup> Иногда в нормативных документах или в медицинской практике с позиций врача или пациента лекарственный препарат называют лекарственным средством, что приводит к неоднозначности толкования этого термина.

- *временная фармакопейная статья или фармакопейная статья предприятия* (ВФС или ФСП) — фармакопейная статья, утвержденная на ограниченный срок.

Исходным среди базовых терминов для провизора-технолога служит термин «Лекарственные средства».

*Лекарственные средства* — это вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, из растений, микроорганизмов, минералов, методами синтеза или с применением биологических технологий.

Различают: сильнодействующие (список Б), ядовитые (список А), в том числе наркотические, и несильнодействующие лекарственные средства (вещества, субстанции) общего списка. Лекарственные средства чрезвычайно разнообразны по внешнему виду, происхождению и составу (см. гл. 5). Они служат исходным материалом для изготовления лекарственных препаратов.

Лекарственными средствами для аптечного изготовления препаратов могут служить индивидуальные лекарственные вещества (субстанции), суммы веществ, лекарственное растительное сырье, а также препараты промышленного производства.

Лекарственные средства (вещества, субстанции) применяют в определенных дозах. Различают терапевтические (лечебные), токсические и смертельные, или летальные (от лат. *letum* — смерть), дозы. Терапевтические дозы, в свою очередь, подразделяют на пороговые (малые), средние (стандартные) и максимальные (высшие). Интервал доз от пороговой до максимальной лечебной называют шириной специфического терапевтического действия. Отношение максимальной лечебной дозы к пороговой называют индексом специфического терапевтического действия.

Для характеристики безопасности применения лекарственного средства (вещества) используют понятия «терапевтическая широта» и «терапевтический индекс».

- *Терапевтическая широта* означает интервал доз от минимальной терапевтической до минимальной смертельной.
- *Терапевтический индекс* — это отношение минимальной смертельной дозы к минимальной терапевтической. В экспериментальной фармакологии терапевтический индекс определяют как отношение дозы, вызывающей гибель 50 % экспериментальных животных ( $LD_{50}$ ), к средней дозе, вызывающей специфический фармакологический эффект.

Для ядовитых (список А) и сильнодействующих (список Б) веществ устанавливают высшие (максимальные) терапевтические дозы для разового и суточного приема. Они приведены в Государственной и



Международной фармакопеех. Для некоторых лекарственных средств указывают дозы не только для энтерального, но и инъекционного применения.

Лекарственные средства (вещества) кроме отнесения к спискам А и Б могут быть также выделены в список наркотических веществ, а также веществ, находящихся на предметно-количественном учете. На основе физико-химических свойств они могут быть включены в списки пахучих, красящих веществ и др. Все эти особенности провизор-технолог должен учитывать при изготовлении, хранении и отпуске лекарственных препаратов.

Для характеристики лекарственных средств применяют такие понятия, как «стабильность» и «срок годности».

- *Стабильность* — это свойство лекарственного (или фармакологического) средства сохранять свои физико-химические и микробиологические свойства в течение определенного времени с момента его выпуска.
- *Срок годности* — утвержденное законодательным органом на основании результатов специального исследования время хранения лекарственного средства, в течение которого препарат сохраняет свои физико-химические, микробиологические и терапевтические свойства без изменений или изменяет их в установленных для него пределах при соблюдении условий хранения.

В соответствии с ОСТ 91.500.05.001-00 — это период, в течение которого лекарственное средство должно полностью удовлетворять всем требованиям Государственного стандарта качества лекарственного средства.

При изготовлении лекарственных форм необходимы вспомогательные вещества.

- *Вспомогательные вещества* — это дополнительные органические или неорганические вещества, которые используют в процессе производства готовых лекарственных форм для придания им необходимых свойств. В зависимости от вида лекарственной формы это могут быть вещества, увеличивающие вязкость, поверхностно-активные вещества (ПАВ) и буферные вещества, корригенты, консерванты, стабилизаторы, наполнители и др.
- *Лекарственная форма* — это придаваемое лекарственному средству удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект. Изготовление лекарственных форм из лекарственных средств обычно сопровождается приданием им определенных геометрических форм. Например, таблетки имеют форму дисков, пилюли — шариков, свечи — конуса и т.д. Причем геометрическую форму подбирают таким

образом, чтобы обеспечить максимальное фармакологическое действие лекарственного средства и удобство применения.

В настоящее время существует довольно большое количество лекарственных форм. Они отличаются друг от друга по консистенции, внешнему виду, способу изготовления, путям введения в организм и т.д.

Благодаря лекарственной форме действие лекарственного вещества (средства) можно ускорить или затормозить. Неудачно выбранная форма снижает эффект, а в ряде случаев вызывает ухудшение состояния больного. Например, если бензилпенициллин назначить больному в виде раствора для приема внутрь, то вследствие разрушающего влияния желудочного сока действие препарата будет ослаблено, а возможно, его не будет совсем. Если ввести бензилпенициллин в виде инъекций, то будет сохранен его терапевтический эффект. Лекарственная форма должна обеспечивать заданную продолжительность действия (например, действие глазных капель продолжается 3–4 ч, глазных мазей до 12–14 ч, а офтальмологических лекарственных пленок до 2 сут и более). Она должна быть удобна для больного (например, некоторые инъекции можно заменить ингаляциями или ректальными лекарственными формами — суппозиториями, клизмами, ректиолями, ректальными мазями).

- *Лекарственные препараты* — это дозированные лекарственные средства в определенной лекарственной форме. Ранее под этим термином понимался широко известный термин «лекарство», но по согласованию с зарубежными странами принят единый термин «лекарственный препарат».
- Лекарственный препарат — это готовый продукт, который используют в лечебных, профилактических и/или диагностических целях. Готовят лекарственные препараты из лекарственных средств, придавая им с помощью вспомогательных веществ удобное для применения состояние (лекарственную форму), благодаря которому достигается необходимый эффект.

Иногда трудно провести резкую границу между понятиями «лекарственное средство», «лекарственная форма», «лекарственный препарат», особенно в тех случаях, когда технологические процессы, которым подвергались лекарственные средства при изготовлении лекарственных форм, были простыми. Например, сульфаниламид, находящийся в одной большой упаковке (штангласе, пакете), является лекарственным средством (веществом, субстанцией). Тот же сульфаниламид, в виде порошка, развешенный на отдельные дозы, например по 0,3 г, и упакованный в бумажные капсулы с указанием способа применения, является лекарственным препаратом. Настойка валерианы, находящаяся в баллоне вместимостью 10 л, — лекарственное средство или галеновый препарат промышленного производства.

Эта же настойка валерианы, дозированная во флаконы по 30 мл, назначенная больному в виде капель для внутреннего применения, — лекарственный препарат в лекарственной форме «Капли».

### Пример 2.1

Rp.: Aethylmorphini hydrachloridi 0,1

Vaselini

Lanolini ana 5,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa.: мазь для носа

В данном примере: этилморфин — лекарственное средство (индивидуальное вещество, субстанция); вазелин и ланолин — вспомогательные вещества (основа); мазь — лекарственная форма; мазь этилморфина на вазелино-ланолиновой основе в дозировке с учетом индивидуальных особенностей пациента и характера течения заболевания — лекарственный препарат.

Производство и контроль качества лекарственных средств в нашей стране регламентированы Государственной фармакопеей (ГФ).

*Государственная фармакопея* в соответствии с ОСТ 91.500.05.001-00 — это сборник государственных стандартов качества лекарственных средств, имеющий законодательный характер. ГФ подлежит переизданию каждые 5 лет.

Процесс изготовления лекарственного препарата заключается в придании лекарственному средству с помощью вспомогательных веществ оптимальной лекарственной формы (определенной геометрической формы, агрегатного состояния, консистенции, структурно-механических свойств и других физико-химических и технологических характеристик), обеспечивающей стабильность, возможность точного дозирования, оптимальный фармакологический эффект, удобство применения при минимальном побочном действии.

## 2.2. ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ КАК НАУКА

В середине XIX в. профессор кафедры фармации Медико-хирургической академии А.П. Нелюбин впервые сформулировал определение фармации как науки, базирующейся на достижениях естественных наук. Он говорил, что аптекарь, занимающийся приготовлением лекарств эмпирически, не зная ни действий процесса, ни самих причин, его производящих, есть не кто иной, как простой ремесленник.

По определению профессора А.А. Иовского, технология лекарственных форм — вершина фармации, ее завершающий этап. Не зная свойств лекарственных веществ (неорганической, органической,

фармацевтической химии), лекарственного растительного сырья (биологии, ботаники, фармакогнозии) и основных положений ряда других наук, невозможно правильно изготовить лекарственную форму.

На современном этапе быстрого развития фармацевтической науки и практики фармацевтической технологии приходится решать важные задачи. К ним следует отнести:

- совершенствование существующих (традиционных) методов изготовления лекарственных форм;
- совершенствование составов и способов изготовления (модификация) традиционных лекарственных форм;
- создание новых способов изготовления лекарственных форм на основе развития теории и использования достижений смежных наук;
- создание лекарственных форм и систем доставки лекарственных средств к органам и тканям, которые были бы способны обеспечить оптимальный фармакологический эффект, направленный транспорт, регулируемое высвобождение, минимальное побочное действие и удобство применения.

Перечисленные задачи решают путем:

- проведения научных исследований с использованием современных приборов, аппаратов, методов анализа;
- обобщения экспериментальных и теоретических исследований, применения достижений базовых и смежных наук;
- расширения ассортимента вспомогательных веществ: новых носителей лекарственных средств, дисперсионных сред; веществ, обеспечивающих физико-химическую, термодинамическую стабильность (стабилизаторов, диспергаторов, структурообразователей), антимикробную стабильность лекарственных форм (консервантов); корректирующих веществ; регуляторов скорости и степени высвобождения действующего вещества, всасывания, локализации действия;
- совершенствования технологического процесса, создания и использования средств механизации;
- совершенствования упаковки с использованием современных упаковочных материалов;
- унифицирования прописей врачей, изготовления препаратов по унифицированным прописям в специализированных аптеках в качестве внутриаптечной заготовки, на фармацевтических фабриках, малых предприятиях и фирмах;
- введения новых физико-химических методов оценки качества лекарственных форм, разработки и использования объективных методов оценки технологических параметров при контроле качества;

- биофармацевтического изучения лекарственных форм и препаратов на всех этапах их создания (в опытах *in vitro* — вне организма — в организме и *in vivo*), используя различные модели.

Реализация этих задач позволяет значительно повысить качество лекарственных препаратов и тем самым уровень профилактики, диагностики заболеваний и лечения больных. Это под силу лишь специалистам, имеющим высокий уровень профессионализма. Поэтому в процессе изучения технологии лекарственных форм как учебной дисциплины студентам необходимо:

- сформировать умения изготавливать лекарственные препараты по индивидуальным прописям (стандартным и магистральным) в различных лекарственных формах;
- учитывать при изготовлении препаратов физико-химические, фармакологические свойства лекарственных и вспомогательных веществ;
- возрастные особенности организма больного;
- руководствоваться при изготовлении препаратов нормативными документами;
- развивать творческое мышление, позволяющее специалисту проводить исследования, связанные с разработкой новых лекарственных препаратов и совершенствованием (модификацией) существующих.

Технология лекарственных форм сравнительно молодая наука. Только с начала 20-х гг. XX в. она перестала быть областью эмпирических знаний и завоевала право быть наукой. Началось интенсивное развитие теоретических и экспериментальных исследований. Этому способствовали прикладной характер и научные достижения в области химии, физики, биологии, медицины.

В начале 60-х гг. XX в. в фармацевтической науке сформировалось новое направление исследований — биофармацевтическое.

*Биофармация* стала научной основой исследований, направленных на разработку, создание и использование высокоэффективных лекарственных препаратов. Биофармация, изучающая взаимосвязь между физико-химическими свойствами лекарственных средств и их фармакологическим действием (в конкретной лекарственной форме), начала развиваться после установления фактов терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов, т.е. лекарственных препараты одного состава, но изготовленные разными предприятиями, отличались по эффективности. Началось целенаправленное изучение влияния фармацевтических факторов: физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ (дисперсность, характер кристаллов, полиморфизм и др.); концентрации лекарственных и вспомогательных веществ; вида лекарственной формы; характера

технологического процесса, включая используемое оборудование, на скорость наступления и силу фармакологического эффекта; на характер всасывания, транспорта, биотрансформации, распределения и выведения из организма лекарственных веществ и их метаболитов (см. гл. 6).

В настоящее время все изучаемые лекарственные формы рассматриваются с позиций биофармации.

Академик И.П. Павлов отмечал, что лекарственный препарат служит универсальным оружием врача и никакие вмешательства — хирургические, акушерские или другие, не обходятся без использования лекарственных препаратов. Их роль в настоящее время возрастает. Увеличивается количество лекарственных форм, содержащих новые, эффективные лекарственные средства, создаются новые и совершенствуются существующие лекарственные формы с оптимальной биологической доступностью, в том числе направленного и контролируемого действия с требуемой стабильностью [например, глазные лекарственные пленки, аэрозоли — спреи, микрокапсулы, трансдермальные терапевтические системы (ТТС) и др.]

### **2.3. АПТЕЧНОЕ ИЗГОТОВЛЕНИЕ И ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Лекарственные препараты в нашей стране производят учреждения и предприятия в системе Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (аптеки, фармацевтические производства, фармацевтические фабрики различных форм собственности). Аптеки изготавливают препараты по индивидуальным прописям (рецептам), а для ускорения отпуска проводят внутриаптечную заготовку на основании анализа часто повторяющихся рецептов. Промышленное производство является крупносерийным и механизированным.

Обеспеченность населения страны лекарственными средствами — одна из важнейших социальных задач. В некоторых зарубежных странах готовые лекарственные препараты составляют до 95 %. В нашей стране количество их также сравнительно велико и имеет тенденцию к увеличению.

Препараты промышленного производства рассчитаны на длительное хранение (не менее 2 лет). В условиях аптек изготавливают лекарственные препараты, нестойкие при хранении, что не позволяет производить их на промышленных предприятиях. Однако лекарственные препараты, изготовленные в аптеках, в большей степени решают проблему индивидуального подхода при лечении конкретного боль-

ного с учетом анатомо-физиологических и возрастных особенностей его организма.

Изготовление лекарственных препаратов в условиях аптеки дополняет промышленное производство, так как уровень развития отечественной промышленности еще недостаточно высок для обеспечения спроса на некоторые лекарственные препараты для разных возрастных групп пациентов, особенно для новорожденных, гериатрических больных, в некоторых случаях на препараты в форме инъекций, фитопрепараты, лечебно-косметические препараты.

В связи с этим аптеки могут быть специализированными: для гериатрических больных, для детей, фитоаптеки, ветеринарные, лечебно-косметические, больничные (госпитальные) и межбольничные.

Оба направления технологии лекарственных форм — аптечное изготовление и промышленное производство — дополняют друг друга и должны развиваться и совершенствоваться параллельно. Если отечественная промышленность готовых лекарственных препаратов получит надлежащее развитие, то индивидуальное изготовление их в аптеке может быть уменьшено.

## **2.4. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОВИЗОРА-ТЕХНОЛОГА**

При поступлении рецепта или требования в аптеку в первую очередь проводят их фармацевтическую экспертизу. Проверяют совместимость ингредиентов прописи во избежание возможного образования токсичных продуктов, ослабления действия, нарушения однородности при взаимодействии выписанных ингредиентов. Экспертизу проводят с учетом физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ, их количественного соотношения в прописи, вида лекарственной формы и других факторов.

Фиксируют наличие в прописи рецепта или требования наркотического, снотворного или психотропного средства (вещества) и сравнивают выписанную массу вещества, находящегося на предметно-количественном учете, с предельно допустимым для отпуска количеством вещества по одному рецепту в соответствии с приказом Минздравсоцразвития Российской Федерации от 12.02.2007 г. «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания».

Проверяют разовые и суточные дозы лекарственных веществ списков А и Б в лекарственных препаратах энтерального (через желудочно-кишечный тракт) и инъекционного введения. При провер-

ке обращают внимание на возраст больного и наличие особых пометок на рецепте, например: «По специальному назначению» и др.

На основании фармацевтической экспертизы рецепта провизор делает вывод о возможности изготовления препарата. Он оформляет основную этикетку, указывая на ней номер аптеки, фамилию, имя и отчество больного (или состав препарата, в случае отпуска в отделение больницы), способ приема, номер рецепта (требования), дату и срок годности препарата, номер анализа (в случае его проведения) после изготовления.

Далее провизор рассчитывает стоимость препарата, выдает квитанцию для получения препарата после изготовления. Номер квитанции при этом соответствует номеру принятого рецепта.

Необходимые для изготовления препарата расчеты повторяют в ассистентской комнате аптеки. Их выполняют на оборотной стороне специального документа — паспорта письменного контроля (ППК). Лицевую сторону паспорта заполняют после изготовления, если лекарственная форма не дозированная (микстуры, капли, мази), или до стадии дозирования (порошки, пилюли, суппозитории). Паспорт выписывают на латинском языке. Порядок написания названий лекарственных и вспомогательных веществ при этом должен соответствовать последовательности добавления ингредиентов. На паспорте указывают все вспомогательные вещества, формулы, общий объем или массу лекарственной формы; массу или объем одной дозы, число выписанных доз, массу тары (без крышки) в случае контроля общей массы препарата. Паспорт письменного контроля — один из видов внутриаптечного контроля. В соответствии с приказом Минздрава России он должен храниться в аптеке в течение 2 мес.

В том случае, если в прописи рецепта указано наркотическое, психотропное, снотворное или ядовитое вещество, т.е. вещество, находящееся на предметно-количественном учете, оформляют оборотную сторону рецепта (требования) для получения его у специалиста, отвечающего за хранение, отпуск и учет указанных веществ.

На обороте рецепта пишут название лекарственного вещества на латинском языке, указывают его массу (цифрами и прописью), дату получения. Свои подписи ставят специалисты: выдавший вещество и получивший его.

Большое значение для провизора-технолога имеет знание свойств лекарственных и вспомогательных веществ, включенных в состав прописи, и умение использовать их при выборе оптимального варианта технологии. Например, размер частиц и характер структуры кристаллов лекарственных веществ имеют большое значение при изготовлении порошков, растворимость — при изготовлении жидкой лекарственной формы. Для обеспечения процесса экстракции



очень важны измельченность лекарственного растительного сырья, содержание действующих и сопутствующих веществ, необходимые числовые показатели. Важно знать условия хранения лекарственных и вспомогательных веществ, так как это определяет в конечном итоге особенности хранения уже изготовленного препарата.

Провизор должен понимать также суть физико-химических процессов, лежащих в основе технологии. Технологический процесс осуществляют строго по стадиям изготовления (включая упаковку, укупорку и оформление препарата), соблюдая требования нормативных документов. Контроль качества проводят в несколько этапов: контроль при поступлении лекарственных и вспомогательных веществ в аптеку; фармацевтическая экспертиза прописи, контроль на стадиях изготовления; контроль изготовленного препарата и при отпуске. На каждом из этих этапов могут быть использованы те или иные виды внутриаптечного контроля: физический, химический, органолептический, письменный, опросный. На основании проведенного контроля делают заключение об удовлетворительном или неудовлетворительном изготовлении препарата. Если лекарственный препарат не отвечает предъявляемым к нему требованиям, его изготавливают повторно.

Качество всех лекарственных препаратов проверяют по следующим показателям:

- цвет, запах — в соответствии со свойствами ингредиентов (вкус — только для детских, в случае сомнения);
- однородность;
- отсутствие механических включений; отклонение в массе или объеме;
- соответствие упаковки массе, объему, виду лекарственной формы, свойствам входящих в состав препарата ингредиентов;
- качество укупорки, оформление; анализируют сопроводительные документы.

При контроле правильности оформления проверяют наличие основной этикетки: «Порошки», «Микстура», «Капли», «Капли глазные», «Глазная мазь» или «Внутреннее», «Наружное» (если отсутствуют специальные этикетки), а также наличие предупредительных надписей или дополнительных этикеток.

При анализе сопроводительных документов проверяют: наличие рецепта, рецептурного номера (на упаковке и на этикетке); наличие и правильность оформления паспорта письменного контроля, сигнатуры — копии рецепта (в случае присутствия в составе препарата вещества, находящегося на предметно-количественном учете). Сигнатуру выдают больному вместо рецепта, а рецепт остается в аптеке.

Оценка качества лекарственного препарата с учетом специфики лекарственной формы представлена в каждом соответствующем разделе учебника.

## 2.5. АЛЛОПАТИЧЕСКОЕ И ГОМЕОПАТИЧЕСКОЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ФАРМАЦИИ

До недавнего времени основным направлением медицины и фармации было *аллопатическое*. Врачи этого направления лечат, главным образом, по принципу «*Contra-ria cotur-ribus curentur*» («противоположное лечится противоположным»). Назначаемый в сравнительно больших дозах аллопатический препарат предназначен для устранения патологической причины заболевания (например, антимикробные препараты) и подавления негативных симптомов заболевания (снятие боли, воспаления и др.).

*Гомеопатическая фармация* — раздел фармации, объектом внимания которого служат гомеопатические лекарственные препараты, полученные по гомеопатической технологии и применяемые в здравоохранении в соответствии с принципами гомеопатического метода лечения.

Особенность гомеопатических препаратов состоит в том, что они не имеют побочного действия при правильном применении; ориентированы на резервы самого организма, усиливают его защитные функции; действуют на системном уровне, т.е. не на отдельный орган, а организм в целом.

Эффективность их обусловлена выбором лекарственного средства по закону подобия, изготовлением препарата путем последовательных разведений, потенцированием активности в процессе изготовления.

Принимают гомеопатические препараты регулярно и длительно. Традиционные лекарственные формы, изготавливаемые провизорами и фармацевтами гомеопатических аптек: гранулы, капли (разведения), тритурации, спирты, мази, опodelьдоки, масла, свечи (суппозитории). В настоящее время изготавливают также сиропы (эликсиры), растворы для инъекций и глазные капли, назальные спреи, таблетки и другие лекарственные формы.

Гомеопатия как система лечения существует уже более 200 лет. Результаты наблюдений, проведенных С. Ганеманом, позволили ему сформулировать основной принцип гомеопатии — «принцип подобия» (*similia similibus curentur* — «подобное лечится подобным», *homoeos* — подобный, *pathos* — болезнь). Кроме принципа подобия, основные принципы гомеопатии следующие:

- применение лекарств в малых дозах, вплоть до бесконечно высоких разведений;
- потенцирование (динамизация) как метод изготовления гомеопатических препаратов путем встряхивания;
- испытания лекарственных веществ в нетоксичных дозах на здоровых людях, индивидуальный и всесторонне комплексный

подход к диагностике и лечению больного, учет индивидуальной картины болезни.

В настоящее время гомеопатия в России в соответствии с приказом Минздравмедпрома России от 29.11.1995 г. № 335 является методом лечения, разрешенным к медицинскому применению и подлежащим лицензированию в установленном порядке. Официальное признание гомеопатического метода лечения стало мощным стимулом для дальнейшего развития отечественной гомеопатии.

С недавних пор Россия вошла в число стран мира, в которых гомеопатия занимает достойное место, что подтверждается проведением в России Конгресса Международной гомеопатической лиги в июне 2002 г.

Увеличивается внимание к изучению гомеопатии в фармацевтических вузах и колледжах, как в основном курсе, так и в рамках элективного курса.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Каковы этапы становления и перспективы развития технологии лекарственных форм как самостоятельной науки?
2. Какие из задач, решаемых технологией лекарственных форм как наукой, в настоящее время наиболее актуальны?
3. Каковы тенденции развития современной фармацевтической технологии?
4. В чем заключаются особенности аптечного изготовления лекарственных препаратов?
5. Какие основные термины и понятия используют в технологии лекарственных форм?
6. Какие взаимосвязи и различия существуют между аптечным и промышленным производством лекарственных препаратов?
7. Какие различия вы можете назвать между аллопатическим и гомеопатическим направлениями медицины и фармации? Что сближает эти направления? Каковы перспективы их совместного развития?

# КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Эффективность лечения зависит от вида лекарственной формы и ее качества. Она должна соответствовать следующим современным требованиям:

- обеспечивать необходимое фармакологическое действие;
- способствовать биодоступности лекарственных веществ и обеспечению соответствующей фармакокинетики;
- иметь равномерное распределение лекарственных веществ в массе (объеме) вспомогательных ингредиентов и обеспечивать точность дозирования;
- быть стабильной в процессе требуемого срока хранения;
- соответствовать нормам микробной чистоты, а при необходимости быть стерильной;
- быть компактной, удобной в применении;
- обеспечивать возможность корректирования неприятных органолептических свойств;
- быть экономически оправданной (целесообразной).

Кроме отмеченных требований к каждой лекарственной форме предъявляют специфические требования, отраженные в ГФ или других нормативных документах.

Многообразии лекарственных форм требует их классификации. Она помогает характеризовать отдельные явления, факты в зависимости от принадлежности к той или иной группе, определить оптимальную схему изготовления лекарственного

препарата, облегчает изучение материала и, кроме того, позволяет предвидеть еще неизвестные или неизученные явления и предметы.

В настоящее время существует несколько классификаций лекарственных форм, основанных на разных подходах и принципах, но ни одну из них нельзя считать универсальной, поэтому возможно их дальнейшее совершенствование.

Провизор-технолог должен знать все классификации лекарственных форм, так как они позволяют профессионально решить те или иные задачи:

- провести систематизацию изготавливаемых лекарственных форм;
- осуществить выбор необходимых условий изготовления и оптимального варианта технологии;
- прогнозировать поведение лекарственных препаратов при хранении;
- обеспечить необходимый контроль качества на всех этапах технологического процесса;
- создать в аптеке и рекомендовать пациенту или медицинскому персоналу больниц необходимые условия и оптимальные сроки хранения;
- предвидеть характер фармакологического эффекта (скорость, полноту высвобождения и всасывания лекарственных веществ из лекарственной формы).

### 3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ПО АГРЕГАТНОМУ СОСТОЯНИЮ

Согласно этой классификации все лекарственные формы подразделяют на четыре группы: твердые, жидкие, мягкие, газообразные. Агрегатное состояние лекарственной формы обусловлено в основном дисперсионной средой, и только аллопатических порошков и гомеопатических тритураций — дисперсной фазой.

К *твердым* лекарственным формам относят сборы, порошки, гомеопатические тритурации, таблетки, пилюли, суппозитории, гранулы, микрогранулы; к *жидким* — микстуры, капли, в том числе гомеопатические, гомеопатические спирты, масла, настойки матричные, водные извлечения, примочки, полоскания, ванны, инъекционные и инфузионные препараты; к *мягким* — мази, пасты, гомеопатические опodelьдоки, пластыри, суппозитории (при температуре тела); к *газообразным* — газы, пары (распыленные жидкости), аэрозоли.

Классификация по агрегатному состоянию, при всем своем несовершенстве, позволяет выполнить следующие задачи:

- провести первичную систематизацию лекарственных форм, установить долю конкретной группы в общем количестве изготавливаемых препаратов, например, жидкие лекарственные формы в экстремальной рецептуре аптеки составляют 60 %, твердые — 20, мягкие — 20 %;
- получить первичное представление о характере технологического процесса, так как с агрегатным состоянием связана возможность придания препарату определенной геометрической формы;
- выбрать упаковку, подходящую для данного агрегатного состояния (суппозитории, порошки упаковывают в бумажные капсулы; мази, пилюли — в стеклянные банки; жидкие микстуры — в стеклянные флаконы и т.д.);
- в некоторой степени прогнозировать скорость наступления фармакологического эффекта: жидкие лекарственные формы, как правило, действуют быстрее, чем твердые, растворы для инъекций характеризуются абсолютной биологической доступностью.

Однако классификация по агрегатному состоянию имеет следующие недостатки:

- одна и та же лекарственная форма, в зависимости от физических свойств вспомогательных веществ, может входить в разные группы. Например, суппозитории, изготовленные на масле какао, — мягкие лекарственные формы, на полиэтиленоксидной основе — твердые;
- не учитывает особые требования, предъявляемые к лекарственным формам, в зависимости от области применения. Например, порошки, наносимые на раневую поверхность или предназначенные для инъекционного применения (после растворения в соответствующем растворителе), должны изготавливаться в асептических условиях и быть стерильными, в отличие от порошков, предназначенных для внутреннего применения, в которых регламентирована микробиологическая чистота;
- не позволяет получить полную информацию о характере технологического процесса. Например, жидкие лекарственные формы могут иметь различные стадии технологического процесса в зависимости от применяемой дисперсионной среды, свойств лекарственных веществ, пути введения препарата.

### **3.2. КЛАССИФИКАЦИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ И СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ**

Эта классификация, впервые предложенная В.А. Тихомировым, в настоящее время усовершенствована. В зависимости от путей введе-

ния все лекарственные формы делят на две большие группы: энтеральные (вводимые через желудочно-кишечный тракт) и парентеральные (которые вводят, минуя пищеварительный тракт).

**Энтеральный** путь введения препарата включает в себя два способа.

**Пероральный** (от лат. *per* — через, *os, oris* — рот) — наиболее распространенный, простой и удобный путь введения лекарственного препарата. Через рот удобно принимать и твердые, и жидкие лекарственные формы: они относительно медленно всасываются в желудке и тонком кишечнике, обнаруживаются в кровяном русле не ранее чем через 30 мин после введения.

Время всасывания препарата зависит от функционального состояния слизистой оболочки, содержимого желудочно-кишечного тракта, pH среды и других факторов. Поэтому данный способ применения не может быть использован для оказания быстрой лечебной помощи. Для некоторых веществ этот способ введения неэффективен, так как вещества разрушаются или в кислой среде желудка (панкреатин, инсулин, антибиотики), или под влиянием ферментов кишечника.

Модификацией применения *per os* служит сублингвальное введение (под язык) в целях местного и общего действия. Лекарственные вещества довольно быстро всасываются через слизистую оболочку ротовой полости, поступают в общий круг кровообращения, минуя барьеры желудочно-кишечного тракта и печени. Сублингвально назначают вещества с высокой активностью: валидол\*, нитроглицерин, доза которых невелика.

**Ректальный** (от лат. *rectus* — прямой) способ применения — через прямую кишку (*per rectum*) используют как в целях местного, так и общего действия. Ректальное введение удобно в детской практике, в гериатрии; для больных, находящихся в бессознательном состоянии. Всасывание лекарственных веществ наступает спустя 7–10 мин через систему нижней и средней геморроидальных вен, нижнюю полую вену. При этом более 75 % лекарственного вещества поступает сразу в общий кровоток, минуя печень; вещества не подвергаются воздействию ферментов пищеварительного тракта. При ректальном введении следует проверять дозы веществ списков А и Б.

**Парентеральный** (от лат. *par entheron* — мимо кишечника) путь введения отличается большим разнообразием способов.

**На кожный покров** наносят препараты в различных лекарственных формах (присыпки, припарки, мази, пасты, линименты, пластыри и др.). Действие лекарственных веществ при этом может быть как местным (локальным), так и общим (резорбтивным или рефлекторным), благодаря способности некоторых веществ всасываться через неповрежденную кожу и наличию в коже значительного количества нервных окончаний.

Через кожу хорошо всасываются вещества, растворимые в жирах (фенол, камфора) и жидкостях, растворяющих жировую пленку эпидермиса (этанол, хлороформ, эфиры). Легко проходят через кожу газы и летучие вещества (йод<sup>1</sup>). Всасывающая способность кожи увеличивается при наличии механических повреждений, гиперемии и мацерации кожи. Через неповрежденную кожу почти не всасываются водные растворы. Хорошо проникают через кожу вещества в составе эмульсий. Лекарственные вещества через неповрежденную кожу можно ввести при помощи ионофореза — физиотерапевтического метода, основанного на действии постоянного электрического тока, например, растворы электролитов, алкалоидов, антибиотиков.

Широко применяется нанесение лекарственных средств на слизистые оболочки: глазные, для носа, ушные, уретральные, вагинальные лекарственные формы. Слизистые оболочки обладают хорошей всасывающей способностью благодаря наличию большого количества капилляров. Слизистые оболочки лишены жировой прослойки, поэтому хорошо всасывают водные растворы лекарственных веществ.

*Уретральные и вагинальные* формы широко используют местно и для воздействия лекарственных веществ на органы малого таза.

С помощью *ингаляционных* форм (от лат. *inhalarе* — вдыхать) вводят лекарственные вещества через дыхательные пути: газы (кислород, оксид азота, аммиак), легколетучие жидкости (эфир, хлороформ). Малолетучие жидкости можно вводить при помощи ингаляторов. Интенсивность всасывания лекарственных веществ в этом случае объясняется огромной поверхностью легочных альвеол (50–80 м<sup>2</sup>) и обильной сетью кровеносных сосудов. Достигается быстрое действие лекарственных веществ, так как происходит их прямое проникновение в кровоток.

К числу парентеральных относятся *инъекционные* лекарственные формы, вводимые в организм при помощи шприца. Лекарственные вещества быстро проникают в кровь и оказывают действие через 1–2 мин и ранее. Инъекционные формы необходимы для оказания срочной помощи. Они удобны при бессознательном состоянии больных, для введения лекарственных средств, разрушающихся в желудочно-кишечном тракте.

К инъекционным лекарственным формам предъявляют особые требования: стерильность, апиrogenность, отсутствие механических включений и др.

Классификация лекарственных форм в зависимости от пути введения имеет технологическое значение, так как в зависимости от этого к

<sup>1</sup> Йод при комнатной температуре представляет собой темно-фиолетовые кристаллы со слабым блеском. При нагревании при атмосферном давлении он сублимируется (возгоняется), превращаясь в пары фиолетового цвета (*примеч. ред.*).



лекарственным формам предъявляют определенные требования, выполнение которых должно быть обеспечено технологическим процессом. Данная классификация позволяет выполнить следующие задачи:

- решить вопрос о необходимости проверки доз веществ списков А и Б. Всегда проверяют дозы препаратов энтерального пути введения;
- прогнозировать скорость наступления фармакологического эффекта и характер всасывания. Абсолютной биологической доступностью обладают инъекционно вводимые лекарственные формы;
- обеспечить необходимые условия изготовления (асептические — при изготовлении инъекционных растворов, лекарственных форм для новорожденных, для нанесения на раны, ожоговые поверхности);
- выбрать вид контроля (отсутствие пирогенных веществ — в инфузионных жидкостях; размер частиц — в порошках и т.п.);
- оформить препарат в соответствии со способом применения. В зависимости от пути и способа введения применяют этикетки соответствующего сигнального цвета.

Классификация лекарственных препаратов по способам введения имеет ряд недостатков:

- разные лекарственные формы, резко отличающиеся по виду, структуре и технологии, включены в одну и ту же группу. Например, для внутреннего применения могут быть выписаны порошки, пилюли, микстуры. В то же время капли могут быть предназначены для внутреннего применения, нанесения на слизистую оболочку глаза, введения в естественные или патологические полости организма и др.;
- не дает представления о характере технологического процесса в целом;
- некоторые современные лекарственные формы сложно однозначно включить в определенную группу (сублингвальные, имплантируемые, магнитоуправляемые и др.).

Данная классификация лекарственных форм в основном имеет значение для врача. Путь введения определяет силу и скорость проявления действия лекарственного вещества.

### **3.3. КЛАССИФИКАЦИЯ НА ОСНОВЕ СТРОЕНИЯ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ (ДИСПЕРСОЛОГИЧЕСКАЯ)**

Дисперсологическую классификацию следует рассматривать как наиболее совершенную и важную для технолога, так как в ее основу

положен определяющий признак — характер строения дисперсных систем.

При изготовлении всех сложных лекарственных препаратов решают две основные задачи: оптимально диспергировать лекарственные вещества и равномерно распределить их в массе (объеме) носителя. Эти задачи приходится решать во всех случаях, независимо от агрегатного состояния, пути введения и способа применения лекарственного препарата.

Известно, что физико-химические системы, в которых измельченное вещество распределено в другом, называются дисперсными (от лат. *dispersus* — рассеянный, рассыпанный). Распределенное вещество составляет *дисперсную фазу* системы, а носитель — непрерывную *дисперсионную среду*. Следовательно, все сложные лекарственные формы — разнообразные дисперсные системы. Технология лекарственных форм представляет собой разновидность дисперсологии — учения о дисперсных системах, которое разработано академиком П.А. Ребиндером и его школой. Дисперсологическая классификация лекарственных форм предложена Н.А. Александровым и разработана А.С. Прозоровским. Она позволяет рассматривать все лекарственные формы с учетом следующих факторов: наличие или отсутствие связи между частицами дисперсной системы; агрегатное состояние дисперсионной среды; характер раздробленности дисперсной фазы.

В зависимости от наличия или отсутствия связи между частицами дисперсной системы согласно современной классификации различают две основные противоположные группы: свободнодисперсные и связнодисперсные системы.

В *свободнодисперсных системах* отсутствует взаимодействие между частицами дисперсной фазы или оно слабо выражено, благодаря чему частицы могут свободно перемещаться друг относительно друга под влиянием теплового движения или силы тяжести. Свободнодисперсными системами являются растворы водные, растворы в вязких и летучих растворителях, микстуры, капли для внутреннего и наружного применения, полоскания, примочки, эмульсии, суспензии, водные извлечения, невязкие линименты и т.п.

*Связнодисперсные системы* состоят из мелких частиц твердых тел, которые соприкасаются друг с другом и связаны молекулярными силами, образуя при этом в дисперсионной среде пространственные сетки и каркасы. Частицы фазы не перемещаются и могут совершать лишь колебательные движения. Как правило, связнодисперсные лекарственные формы — это твердые пористые тела, которые получают путем сжатия или склеивания порошков (гранулы, прессованные таблетки, микродраже). К этой подгруппе относятся также твердые

микрористаллические сплавы (масло какао, твердый парафин, глицериновые свечи, суппозитории на студневидных основах).

Связнодисперсные системы могут содержать дисперсионную среду или быть свободными от нее.

В зависимости от наличия или отсутствия дисперсионной среды и ее агрегатного состояния дисперсные системы подразделяют на несколько подгрупп: без дисперсионной среды, с жидкой, вязкой пластичной, твердой, газообразной дисперсионными средами, системы пенной структуры.

*В системах без дисперсионной среды* частицы твердого вещества не распределены в массе носителя, т.е. дисперсионная среда отсутствует, так как она не вносится в процессе изготовления лекарственной формы. Если рассматривать воздух в качестве дисперсионной среды, эти системы можно назвать *аэродисперсиями*. По дисперсности эти системы подразделяют на грубодисперсные (сборы) и мелкодисперсные (порошки, гомеопатические triturации). Получают их путем механического измельчения и перемешивания. Основные свойства: большая удельная поверхность; соответствующий запас свободной поверхностной энергии; повышенная адсорбционная способность; подчиненность действию силы тяжести.

*Системы с жидкой дисперсионной средой* — это все жидкие лекарственные формы. По дисперсности фазы и характеру связи с дисперсионной средой выделяют следующие виды дисперсных систем:

- растворы в различных растворителях — гомогенные системы (ионная и молекулярная дисперсность), связь с растворителем за счет образования сольватных комплексов при отсутствии поверхности раздела между фазами — истинные растворы низкомолекулярных (1–2 нм) и высокомолекулярных веществ (1–100 нм);
- золи или коллоидные растворы (мицеллярная степень дробления). Размеры поперечника частиц не превышают 100 нм, намечается граница раздела между фазами (ультрамикрогетерогенные системы);
- суспензии (взвеси) — микрогетерогенные системы с твердой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой. Граница раздела между фазами видна невооруженным глазом. Размеры частиц не превышают 0,5–50,0 мкм. В фармацевтических суспензиях эти размеры находятся в пределах 30–50 мкм;
- эмульсии — дисперсные системы, состоящие из двух жидкостей, нерастворимых или слабо растворимых друг в друге, фаза и среда — жидкости взаимно несмешивающиеся. Размеры капель жидкой фазы 1–150 мкм. Оптимальный размер — 20 мкм;

- комбинированные системы. В этом случае технологический процесс сводится к растворению или пептизации, суспендированию или эмульгированию дисперсной фазы в дисперсионных средах разной вязкости.

*Системы с вязкопластичной дисперсионной средой* по агрегатному состоянию занимают среднее положение между жидкостью и твердым телом. В зависимости от дисперсности и агрегатного состояния фазы аналогично системам с жидкой дисперсионной средой это могут быть растворы, золи, суспензии, эмульсии, комбинированные системы. Они могут представлять бесформенные системы, имеющие вид сплошной общей массы (мази, пасты), которым нельзя придать геометрическую форму, или сформированные (свечи, шарики, палочки), которые получают путем разлива в специальные формы или ручного изготовления (выкатывания).

*Спумоиды* — дисперсные системы пенной структуры (от лат. *spuma* — пена), в которой жидкая или вязкопластичная среда представлена непрерывной, тонкой пленкой. Типичными спумоидами являются высококонцентрированные суспензии и эмульсии, пилюли.

В *системах с твердой дисперсионной средой* дисперсная фаза может быть растворенной, в виде твердых частиц или эмульгированной. Наиболее часто применяются литые и прессованные шарики, медицинские карандаши, изготовленные на основе жировых масс или твердых синтетических основ (например, полиэтиленоксидов).

К *системам с газообразной дисперсионной средой* относятся газоразносные растворы, туманы, дымы: ингаляции, окуривания, курительные дымы, аэрозоли.

По характеру раздробленности дисперсной фазы в любой из перечисленных выше дисперсионных сред различают гомогенные, гетерогенные и комбинированные дисперсные системы.

*Гомогенными* (молекулярная и ионная дисперсность) системами считаются истинные растворы низкомолекулярных веществ, гомеопатические разведения; истинные растворы высокомолекулярных веществ.

К *гетерогенным системам* относят ультрагетерогенные (коллоидные растворы); микрогетерогенные — суспензии (твердые частицы дисперсной фазы), эмульсии (жидкие частицы дисперсной фазы).

*Комбинированные системы* могут быть представлены различными типами дисперсных систем (настойки матричные гомеопатические, настои и отвары, мази).

Классификация лекарственных форм на основе строения дисперсных систем в большей степени, чем другие виды классификации, определяет характер технологического процесса, т.е. сущность и последовательность технологических операций. Она позволяет решить следующие задачи:

- выбрать оптимальный вариант технологии (измельчение — при изготовлении порошков, суспензий; растворение — при изготовлении истинных и коллоидных растворов; стабилизация — в случае изготовления суспензий, эмульсии и др.);
- предвидеть стабильность лекарственных форм в процессе хранения как гомогенных (длительно устойчивых), так и гетерогенных (нестабильных) систем;
- оценивать качество изготовленного препарата, например, растворы должны быть прозрачными (гомогенные системы), суспензии — равномерно мутными (микрогетерогенные системы), суспензии, суспензионные мази, порошки должны иметь определенный размер частиц.

### **3.4. КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХАРАКТЕРУ ДОЗИРОВКИ**

В соответствии с этой классификацией различают: дозированные (порошки, пилюли, суппозитории, таблетки, драже, растворы для инъекций в ампулах, пленки глазные); недозированные (микстуры, порошки, мази, некоторые гомеопатические лекарственные формы и др.). Данная классификация позволяет осуществить разный подход при проверке доз веществ списков А и Б; решить вопрос о характере фасовки; выбрать соответствующую упаковку; осуществить разный подход при контроле качества (проверка числа доз, отклонение в массе дозы и др.).

Несовершенство классификации заключается в следующем:

- в одну и ту же группу попадают лекарственные формы, имеющие различную структуру, агрегатное состояние, различные характер технологического процесса и путь введения;
- одна и та же лекарственная форма может быть дозированной и недозированной (например, порошки, растворы для инъекций во флаконах и ампулах);
- возможен переход лекарственных форм, относящихся к группе недозированных, в группу дозированных лекарственных форм (например, мази в однодозовой упаковке).

### **3.5. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ**

Эта классификация предполагает деление лекарственных форм на следующие группы:

- детские лекарственные формы (педиатрические) — пациентам в возрасте до 14 лет (особую группу составляют лекарственные формы и препараты для новорожденных — детей в возрасте до 1 мес);
- для средневозрастной категории пациентов (от 14 до 60 лет);
- гериатрические (для пациентов старше 60 лет).

Различия состоят в основном в выписываемых дозах веществ спсиков А и Б и других, допустимости введения тех или иных лекарственных и вспомогательных веществ с учетом анатомо-морфологических и физиологических особенностей организма. Например, в лекарственные препараты для новорожденных детей не вводят консерванты, стабилизаторы физико-химических процессов (за редким исключением); для этой группы строго регламентированы условия изготовления препаратов.

Детский организм отличается от организма взрослого рядом анатомо-физиологических особенностей. Он развивается очень быстро. Каждый этап в жизни ребенка (неделя, месяц, год) следует рассматривать уже как совершенно иной тип организма. Это необходимо учитывать провизорам и фармацевтам при изготовлении препаратов для детей.

Период новорожденности характеризуется незрелостью всех систем и органов ребенка, особенно ЦНС. В этом возрасте очень часто проявляется патология, которая бывает либо результатом сложного родового акта (например, расстройство мозгового кровообращения, асфиксия, гипертонус), либо последствием внесения инфекции (через пуповину, пупочную ранку, легкоранимую и проницаемую кожу).

Для грудного возраста (дети в возрасте до 1 года) характерны: быстрые темпы увеличения роста и массы ребенка; интенсификация обмена веществ; дальнейшее совершенствование ЦНС, но недоразвитие пищеварительных органов и желез внутренней секреции. С периода новорожденности у ребенка уже развит вкус, он хорошо различает сладкое и горькое, охотно пьет сладкие смеси. С 6-месячного возраста дети начинают различать цвет, но обоняние развито слабо: они различают лишь некоторые слабые запахи. Учитывая это, технологи решают проблему корригирования вкуса, цвета, запаха при разработке и изготовлении лекарственных препаратов для детей.

Абсорбция веществ в желудке новорожденных и детей в возрасте до 1 года в значительной степени зависит от рН. Прогнозировать скорость всасывания тех или иных веществ — очень сложная задача, поскольку рН желудка в этот период — величина переменная (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Значение рН желудочного сока в зависимости от возраста ребенка

Период жизни ребенка	Значение рН желудочного сока
новорожденный	8,0
через несколько часов	3,0–1,0
1-й месяц жизни	5,80
3–7 мес	4,94
7–9 мес	4,48
3 года	1,50–2,50

При приеме препаратов *per os* всасывание идет в основном в тонком кишечнике (рН 7,3–7,6). Постоянная скорость всасывания у детей устанавливается к полутора годам. Отличительной особенностью кишечника служит повышенная проницаемость стенок для токсинов, микроорганизмов и многих лекарственных веществ, вплоть до развития токсикозов.

Все лекарственные формы для новорожденных и детей в возрасте до 1 года независимо от способа их применения должны изготавливаться в аптеках в асептических условиях. Известно, что даже микроорганизмы низкой вирулентности могут вызвать серьезные заболевания, особенно у ослабленных новорожденных. Игнорирование специфических особенностей детского организма приводит к проявлению токсических свойств лекарственных веществ, вторичному инфицированию ребенка, тяжелым осложнениям и даже к летальному исходу, поэтому существуют нормативные документы, регламентирующие особый подход к изготовлению препаратов для детей (особенно новорожденных).

В 1991 г. нормативные материалы по растворам для новорожденных впервые вошли в «Методические указания по изготовлению стерильных растворов в аптеке». В Методических указаниях 1994 г. номенклатура препаратов для новорожденных сохранилась без изменения. В настоящее время номенклатура препаратов для новорожденных в разных лекарственных формах представлена в инструкции «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках».

Во всех нормативных документах обращается особое внимание аптек, обслуживающих родильные дома и детские лечебные учреждения, на необходимость строго соблюдать технологический режим и установленный порядок контроля качества изготавливаемых лекарственных форм.

При поступлении в аптеку рецепта или требования на индивидуальное изготовление препарата на этапе фармацевтической экспертизы прописи рецепта (требования) необходимо помнить о том, что многие лекарственные вещества детям в возрасте до 1 года вообще не назначают например, антибиотики (хлорамфеникол, тетрацилин, мономицин\*),

наркотические вещества — морфин, этилморфин, апоморфин, омнопон\*, тримеперидин, кодеин, кофеин, теофиллин, стрихнин, тимолол и некоторые другие. Для детей в возрасте до 6 мес не назначают: феназон, фенилбутазон, карбромал®, кодеин, эметин, аминофиллин, белладонны листья, галантамин под кожу, амбенония хлорид, папаверин, прозерин\*. Только в случае острых показаний и очень осторожно назначают детям атропин, хлорпромазин, дигоксин, аминофиллин, сульфаниламиды.

Для аптек лечебно-профилактических учреждений растворы для внутреннего применения отпускают в отделения больницы в объеме индивидуального использования (10–20 мл). Разрешается отпуск в объеме до 200 мл, рассчитанном на нескольких детей, но также из расчета 10–20 мл на одного ребенка для одновременного приема. Препараты для наружного применения отпускают в количестве 5–30 г (мл) для индивидуального применения или для нескольких детей, но не более 20–100 г (мл). Вскрытие флакона должно проводиться в асептических условиях, содержимое флакона должно быть использовано немедленно, так как хранению не подлежит.

По амбулаторным рецептам растворы внутреннего употребления для новорожденных детей отпускаются из аптек в объемах, рассчитанных на хранение не более 3 сут, т.е. не более 100 мл (г).

Для лекарственных форм энтерального применения (жидкости для внутреннего применения, клизмы, суппозитории, мази ректальные) обязательна проверка доз веществ списков А и Б.

В ГФ имеется таблица высших равных (ВРД) и высших суточных (ВСД) доз для детей в зависимости от возраста. Дозы указывают и в соответствующих фармакопейных статьях, и фармакопейных статьях предприятий (ФСП) на конкретный препарат. В случае отсутствия указания о дозах в соответствующих нормативных документах используют схему, рекомендованную ГФ.

Дозы препарата для ребенка, в зависимости от возраста, в соответствии с рекомендациями ГФ представлены в табл. 3.2.

**Таблица 3.2.** Дозы для детей в зависимости от возраста

Возраст ребенка	Часть от дозы взрослого
До 1 года	1/24–1/12
1	1/12
2	1/8
4	1/6
6	1/4
7	1/3
14	1/2
16	3/4



В настоящее время педиатры используют много различных методик расчета дозы для конкретного ребенка. Иногда рассчитанные педиатром по новым методикам дозы могут не совпадать с высшими дозами, рекомендованными фармакопеей, поэтому необходимо быть очень внимательным и ответственным на этапе фармацевтической экспертизы рецепта. Несмотря на значительное число методик, наиболее верным подходом считается установление доз в процессе клинических испытаний.

Также много внимания в последние годы исследователи в области медицины и фармации уделяют разработке препаратов для гериатрии.

### **3.6. КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ОСОБЕННОСТЯМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ**

В соответствии с этой классификацией лекарственные формы подразделяют на две группы: *преимущественно местного (локального) действия* (например, на кожу или слизистую оболочку); *общего действия* на организм (резорбтивного или (и) рефлекторного). Это подразделение в ряде случаев очень условно. Лекарственные формы, в зависимости от применяемых вспомогательных веществ и характера технологического процесса, могут обеспечивать либо местное (локальное), либо общее действие на организм. Применяя различные вспомогательные вещества, можно осуществить направленный транспорт лекарственных веществ к органу-мишени; регулируемое высвобождение; пролонгированное действие; активное всасывание за счет высокой скорости высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы и (или) быстрой резорбции (всасывания).

### **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Каково значение классификации лекарственных форм по путям введения, агрегатному состоянию?
2. Какое значение для технологии лекарственных форм имеет дисперсологическая классификация?
3. Какое значение для провизора-технолога имеют классификация по характеру дозировки и в зависимости от возраста пациента?
4. На какие дисперсные системы подразделяют лекарственные формы в зависимости от размера и характера частиц дисперсной фазы?
5. Какие требования предъявляют в настоящее время к лекарственным формам?

# **ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И КОНТРОЛЯ ИХ КАЧЕСТВА**

## **4.1. НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ. ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ**

Специфика фармацевтического продукта состоит в том, что потребитель не в состоянии самостоятельно установить качество лекарственного препарата, от которого зависят сила фармакологического эффекта, отсутствие побочного, нередко токсического, действия.

В настоящее время государственный контроль производства лекарственных препаратов осуществляется во всех странах. Государственные фармакопеи издаются правительственными органами и отражают достижения фармацевтической науки данной страны.

С 1979 г. выпускается Международная фармакопея (МФ), переведена на русский язык фармакопея США.

Серьезное внимание в нашей стране уделяется системе государственной регламентации изготовления и контроля качества лекарственных препаратов. Она представляет собой комплекс требований (узаконенных соответствующими документами) к фармацевтическому персоналу, качеству лекарственных средств, вспомогательных веществ и материалов, условиям изготовления, технологическому процессу и изготовленным лекарственными препаратами.

В настоящее время государственный контроль производства, изготовления, качества, эффектив-

ности, безопасности лекарственных средств осуществляют на основании Федерального закона № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 01.09.2010. Он регулирует отношения, возникающие в связи с разработкой, производством, изготовлением, доклиническими и клиническими исследованиями лекарственных средств, контролем их качества, эффективности, безопасности и торговли.

При производстве лекарственных препаратов учитывают рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международной федерации фармацевтов (МФФ), которые разрабатывают, утверждают и издают нормативные рекомендательные документы.

Контроль качества осуществляют соответствующие государственные учреждения.

Нормативные документы регламентируют: право на фармацевтическую деятельность; состав лекарственных препаратов; условия и технологию изготовления лекарственных препаратов; контроль качества на стадиях производства, а также готовых лекарственных препаратов.

В своей работе провизор-технолог использует следующие нормативные документы:

- Государственную фармакопею России (ГФ);
- ГОСТы, ОСТы;
- приказы, инструкции, методические указания (рекомендации), утвержденные Минздравом России и Минздравсоцразвития России;
- производственные технологические регламенты (для условий промышленного или малосерийного производства);
- общие фармакопейные статьи (ОФС), фармакопейные статьи (ФС), фармакопейные статьи предприятий (ФСП), утвержденные уполномоченными на то органами.

*Государственная фармакопея* является сборником обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств (веществ), вспомогательных веществ, лекарственных форм и препаратов и имеет законодательный характер. Требования фармакопеи обязательны для всех предприятий и учреждений Российской Федерации, изготавливающих, хранящих, контролирующих и применяющих лекарственные средства, независимо от форм собственности.

*Общая фармакопейная статья (ОФС)* — государственный стандарт качества лекарственного средства, содержащий основные требования к лекарственной форме и/или описание стандартных методов контроля лекарственных средств. Разрабатывается и пересматривается через 5 лет.

**ФС** — государственный стандарт качества на лекарственное средство под международным непатентованным названием (МНН), если оно имеется, содержащий обязательный перечень показателей и методов контроля качества с учетом лекарственной формы. Разрабатывается и пересматривается через 5 лет.

**ФСП** — государственный стандарт качества на лекарственный препарат под торговым названием, содержащий обязательный перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства конкретного предприятия, учитывающий конкретную технологию и прошедший экспертизу и регистрацию в установленном порядке.

Срок действия устанавливается с учетом уровня технологического процесса конкретного производства, но не более 5 лет.

Термин «фармакопея» (от греч. *pharmacopon* — лекарство и *poieo* — делать) дословно может быть переведен как «руководство по изготовлению лекарств». Первоначально фармакопеи действительно представляли сборники лекарственных препаратов с описанием способа их изготовления. Однако с течением времени все большее внимание в фармакопеях стали уделять описанию лекарственных веществ и оценке их качества.

В России фармакопеи начали издаваться в XVIII в. Первая российская общегосударственная фармакопея была издана в 1778 г. на латинском языке, принятом тогда для всех медицинских изданий, спустя четыре года она была выпущена повторно. На русском языке I фармакопея вышла в свет в 1866 г., II — в 1871 г., III — в 1880 г., IV — в 1891 г., V — в 1902 г., VI — в 1910 г.

Первая фармакопея советского периода была выпущена в 1925 г. (VII издание). В 1946 г. была издана ГФ VIII, а дополнения к ней — в 1952 и 1955 гг., в 1961 г. вышла в свет ГФ IX, в 1968 г. вступила в силу ГФ X.

Прогресс отечественной науки позволил значительно расширить и улучшить содержание Государственной фармакопеи. Большинство статей были переработаны и обновлены, исключены из номенклатуры устаревшие, снятые с производства лекарственные средства; увеличено количество статей об антибиотиках; впервые включены препараты радиоактивных изотопов. Значительно увеличилась номенклатура прописей таблеток и лекарственных препаратов в ампулах.

В 1987 г. вступила в силу ГФ XI, в ее составлении приняли участие более 12 НИИ и лабораторий. ГФ XI была издана в двух частях, состоящих из отдельных томов. Выпуск I состоит из разделов: «Введение», «Правила пользования фармакопейными статьями», «Единицы измерения и сокращения», «Физические, физико-химические и химические методы анализа», «Методы анализа лекарственного растительного сырья», «Алколометрические таблицы» и двух приложений.

Выпуск 1 включает 54 статьи о физических, физико-химических, химических методах анализа и методах анализа лекарственного растительного сырья. Важное значение для технологии лекарственных форм имеют такие статьи, как «Измерение вязкости на ротационных вискозиметрах», «Растворимость» и др.

В разделе «Правила пользования фармакопейными статьями» даны указания, которыми надлежит руководствоваться при выборе температуры растворителей, способов обозначения концентрации растворов и др. В разделе «Единицы измерения» отмечено, что в ГФ XI используются наименования и символы единиц измерения Международной системы единиц (СИ), принятой в 1960 г., и единицы, временно допущенные к применению наряду с единицами СИ.

Выпуск 2 включает разделы: «Общие методы анализа», «Биологические методы контроля качества медицинских лекарственных средств» и «Лекарственное растительное сырье».

В выпуск включены в основном общие (групповые) статьи, XI издание дополнено статьями «Суспензии». «Аэрозоли», «Испытание на микробиологическую чистоту». Например, статья «Стерилизация» содержит описание методов стерилизации фильтрованием через мембранные и глубинные фильтры, а также радиационного метода стерилизации. Статья «Мази» включает описание собственно мазей, паст, кремов, гелей и линиментов, а также метод определения дисперсности твердой фазы в суспензионных мазях с помощью микроскопа. В статью «Суппозитории» введены нормирование массы и размера суппозитория для детей (от 0,5 до 1,5 лет), показатель «растворение» для суппозитория, изготовленных на гидрофильных основах.

Раздел «Микробиологические методы исследования лекарственных средств» включает статью «Испытание на стерильность» (с описанием метода мембранной фильтрации для веществ, обладающих антимикробным действием). В статье «Испытание на микробиологическую чистоту» рассмотрены методы определения общего количества бактерий и возбудителей грибковых заболеваний в нестерильных лекарственных средствах, а также выявления контаминирующей флоры — возбудителей кишечных инфекций, наличие которых не допускается. Указаны пределы допустимой микробной контаминации в отношении бактерий и грибов. В настоящее время существуют изменения и дополнения к этой статье.

Особый интерес и большое значение для технологии имеют общие статьи о лекарственных формах. В общих статьях даны определения, приведены сведения о способах изготовления лекарственных форм, требованиях к ним и показателях качества, перечислены вспомогательные вещества, которые могут быть использованы в случае отсутствия указаний в рецепте, даны рекомендации по введению

лекарственных веществ в лекарственную форму (необходимая дисперсность, последовательность технологических операций и т.д.). Значительное внимание уделено требованиям, предъявляемым к лекарственной форме: точность (верность) дозирования, допустимые отклонения в массе или объеме, прозрачность (для растворов), стерильность (для инъекционных растворов и т.п.).

В некоторых случаях, когда не удается регламентировать качество лекарственной формы, в фармакопее конкретизирован процесс ее изготовления. Например, в статье «Настои и отвары» указаны режимы экстрагирования лекарственного растительного сырья с учетом анатомо-морфологического строения, природы действующих веществ, стандартности, размеров частиц. Приведены конкретные указания по технологии изготовления.

В разделе «Биологические методы контроля и качества лекарственных средств» особое значение имеют статьи, посвященные контролю пирогенности, стерильности, микробиологической чистоты.

В 2008 г. вышел 1-й том 5-томного (XII) издания Фармакопеи РФ, 5-й том которой будет посвящен гомеопатии.

Основным руководством по технологии изготовления гомеопатических препаратов в России до настоящего времени является «Гомеопатические лекарственные средства: руководство по изготовлению гомеопатических лекарств» В. Швабе.

В Общей части руководства дана характеристика гомеопатической фармации, изложены общие методы изготовления и исследования (контроль качества) гомеопатических лекарственных препаратов. В Специальной части представлены основные и дополнительные (реже назначаемые) гомеопатические средства. В Специальную часть руководства включено 514 средств.

Описание каждого средства начинается с его рецептурного названия на латинском и русском языках, так как отпускаемые из аптеки препараты оформлены в русской транскрипции, далее следуют: наименование исходного вещества, синонимы, семейство, формула, молекулярная масса (там, где это возможно). Это необходимо, так как часто рецептурное название не соответствует его ботаническому или химическому наименованию. При описании средств указаны места их распространения или культивирования или способ изготовления. Для растений, входящих в ГФ, приведено общее ботаническое описание применяемой части растения, иногда указано время сбора сырья. Затем идет характеристика лекарственной формы, даны указания по ее изготовлению, приведены методы анализа, содержание действующего начала, употребляемые разведения и стандарт.

В настоящее время практически на все лекарственные формы, которые изготавливаются в гомеопатических аптеках РФ, утверж-

дены общие фармакопейные статьи, которые послужат основой для Гомеопатической фармакопеи РФ.

## **4.2. ПРАВО НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ**

В настоящее время нормативные документы Министерства здравоохранения и социального развития регламентируют номенклатуру должностей аллопатических и гомеопатических аптек. Право на самостоятельную практическую деятельность имеют специалисты, получившие сертификат через систему последипломного образования. Внедряется новая система сертификации, аттестации и аккредитации (лицензирование, получение патента), т.е. получения и подтверждения права на производственную фармацевтическую деятельность.

В соответствии со статьей Федерального закона «О лекарственных средствах» изготовление лекарственных препаратов осуществляют в аптечном учреждении, имеющем лицензию на фармацевтическую деятельность, в строгом соответствии с правилами изготовления, утвержденными федеральным органом контроля качества. Имена физических лиц, ответственных за изготовление и качество аллопатических и гомеопатических лекарственных препаратов, указываются в лицензии на фармацевтическую деятельность, они несут дисциплинарную, административную и уголовную ответственность за нарушение указанного закона.

В нашей стране право изготавливать лекарственные препараты имеют только лица с высшим и средним фармацевтическим образованием. В порядке исключения при отсутствии фармацевтов на медицинском пункте лекарственные препараты могут изготавливать фельдшеры (но не медицинские сестры), используя при этом только лекарственные вещества по специальному списку. Самостоятельная работа в гомеопатических аптеках возможна после обучения на специализированных курсах и получения соответствующего сертификата.

На основании приказа Минздравсоцразвития России провизор-технолог обязан осуществлять фармацевтическую экспертизу рецептов с точки зрения правильности написания и оформления, совместимости ингредиентов, разовых и суточных доз ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств. Он также руководит работой фармацевтов на всех этапах изготовления и внутриаптечной заготовки лекарственных препаратов, контролирует выполнение всех технологических требований, соблюдение санитарного режима в производственных помещениях, исправность и точность всех измерительных приборов. За ошибки при изготовлении лекарственных препаратов,

явившиеся причиной отравления, провизоры-технологи и фармацевты несут дисциплинарную и уголовную ответственность.

Задачи и обязанности ответственных сотрудников указывают в должностных инструкциях с четким разграничением сфер ответственности. Все сотрудники, которым поручена работа, связанная с обеспечением качества, должны регулярно проходить обучение.

### 4.3. НОРМИРОВАНИЕ СОСТАВОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Рецепт на лекарственный препарат.** Состав препарата, изготавливаемого в аптечном учреждении, регламентируется прописью, которую выписывает врач в рецепте или требовании (в больничных и межбольничных аптеках). Прописи могут быть стандартные, т.е. представленные в соответствующих нормативных документах: ГФ, ФС, ФСП, а также авторские (мануальные) прописи и нестандартные (врачебные или магистральные), в этом случае рецепт является единственным нормативным документом. *Стандартные прописи* подразделяют на официальные и мануальные.

*Официальные прописи* (*formulae officinales*, от лат. *officina* — мастерская, лаборатория) утверждены государственными и законодательными органами Минздравсоцразвития России и включены в фармакопейные статьи, фармакопейные статьи предприятий.

*Мануальные прописи* (*formulae manuales*, от лат. *manus* — рука) широко применяют на практике, но состав их приведен не в Государственной фармакопее, а в специальных сборниках прописей, называемых мануалами. Большинство мануальных прописей имеют условные названия, часто связанные с фамилией врачей, впервые предложивших эти прописи (например, микстуры Бехтерева, Павлова, капли Зеленина). Нормирование состава мануальных прописей установлено приказом Министерства здравоохранения СССР № 223 от 12 августа 1991 г. «Об утверждении сборника унифицированных лекарственных прописей». Сборник утвержден в целях повышения качества обеспечения населения лекарствами, сокращения малопроизводительного ручного труда в аптечных учреждениях и организации серийного производства часто повторяющихся прописей лекарственных средств в аптеках и на промышленных предприятиях.

Всего в сборнике приведено более 1000 прописей, в том числе под авторскими названиями, указаны технология изготовления, показания, противопоказания, дозировка с учетом возраста больного.

*Нестандартные* (индивидуальные) *прописи* выписывают врачи в рецептах определенным больным. Их называют врачебными, или магистральными (*formulae magistrales*, от лат. *magister* — мастер).



Современная аптека изготавливает препараты по стандартным и нестандартным прописям, но только по предъявлении рецепта. *Рецепт* (*receptum*, от лат. *recipere* — брать, принимать) — это письменное предписание врача об изготовлении лекарственного препарата или отпуске готового препарата с указанием способа применения. В рецепте (требовании) стандартные препараты могут быть выписаны в сжатой форме (название препарата без перечисления ингредиентов прописи). В этом случае технолог должен обратиться к соответствующему нормативному документу. При развернутой форме все ингредиенты лекарственного препарата должны быть перечислены полностью. Приказом Минздравсоцразвития России № 110 от 12.02.2007 г. установлены правила выписывания рецептов. Право выписывания рецептов предоставляется лицам с высшим медицинским образованием — врачам. Другие категории медицинских работников (средний медицинский персонал, фельдшеры — заведующие самостоятельными медицинскими пунктами, акушеры, стоматологи и др.) могут выписывать некоторые препараты только в соответствии со своей специальностью и согласно утвержденному списку.

Рецепты выписывают четко и разборчиво чернилами или шариковой ручкой с обязательным заполнением всех предусмотренных в бланке граф. Исправления в рецепте не допускаются.

Все неправильно выписанные рецепты оставляют в аптеке, погашают штампом «рецепт недействителен» и регистрируют в специальном журнале с последующим сообщением о неправильно выписанных рецептах руководителю соответствующего лечебно-профилактического учреждения.

Врачи, выписывающие рецепты, и провизоры (фармацевты), готовые по ним лекарственные препараты, несут юридическую ответственность за качество препарата.

Рецепт выполняет очень важные функции:

- медицинскую, так как представляет собой предписание врача провизору об изготовлении препарата;
- технологическую (предполагает соответствующий технологический процесс в зависимости от лекарственной формы);
- экономическую, так как является финансовым документом, по которому осуществляется оплата препарата;
- юридическую (предполагает ответственность всех лиц, принимавших участие в изготовлении препарата на различных его этапах: выписывания, изготовления, контроля качества). Присутствие в рецепте наркотических, ядовитых и сильнодействующих веществ в значительной степени увеличивает эту ответственность. Рецепт является документом учета и отчетности. Он включает несколько основных разделов и граф.

*Inscriptio* (от лат. *inscribere* — надписывать) — надпись, в которой указывают наименование, адрес и телефон лечебного учреждения, в котором был выписан рецепт. Код лечебно-профилактического учреждения должен быть напечатан полностью (индивидуальное штрихкодирование) или заменен штампом. На рецепте частнопрактикующего врача должны быть указаны его фамилия, домашний адрес и номер телефона. Отмечается возрастная группа больного: взрослый, детский.

В льготных рецептах должны быть указаны: серия, номер и вид оплаты. На рецептурном бланке, дающем право получения лекарства, содержащего наркотическое вещество, есть отметка о том, что рецепт является документом особого учета и остается в аптеке.

*Datum* — дата выдачи рецепта (число, месяц, год).

*Nomen aegroti* — фамилия и инициалы больного. В рецепте указывают фамилию и инициалы больного, для детей и лиц старше 60 лет — возраст. Сведения о возрасте пациентов необходимы, так как на провизора-технолога возлагается обязанность контролировать правильность выписывания врачом доз ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ.

*Nomen medici* — фамилия и инициалы врача. Врач, кроме подписи в конце рецепта, обязан в начале рецепта разборчиво написать свою фамилию и инициалы. В случае специального рецептурного бланка на наркотическое лекарственное средство части *Nomen aegroti* и *Nomen medici* заполняют в конце рецепта, здесь же должен быть указан номер истории болезни.

*Invocatio* — обращение (от лат. *invocare* — взывать, умолять). В рецепте эта часть представлена одним словом «*recipe*» — «возьми», которое обычно пишется сокращенно: Rp.: (Rec.: R.:). Это юридически характеризует предписание врача фармацевту и показывает, что данный документ является рецептом и на него распространяются все законоположения о рецепте.

*Designatio materialium* или *Ordinatio* — перечисление на латинском языке лекарственных веществ, из которых следует изготовить лекарственный препарат. При выписывании рецепта разрешено пользоваться только принятыми сокращениями ГФ и приказа Минздравсоцразвития. В рецепте вещества выписывают под их химическими или условными названиями. При перечислении ингредиентов каждое вещество пишут на отдельной строке с прописной буквы. Если в рецепте обозначают, например, раствор вещества, название лекарственного вещества и в середине строки также пишут с прописной буквы. Названия ингредиентов указывают в родительном падеже. Количества твердых веществ указывают в граммах и их долях

и обозначают арабскими цифрами в виде целых или смешанных чисел с десятичными дробями. При этом слово «грамм» опускают. Жидкие лекарственные средства выписывают в миллилитрах, граммах и каплях.

В рецептах чаще выписывают несколько ингредиентов в определенной последовательности. Первым пишут главное лекарственное вещество — *basis*. Названия наркотических и ядовитых лекарственных веществ должны быть выписаны в начале рецепта, затем все остальные ингредиенты.

Врач имеет право завышать дозы ядовитых (список А) и сильнодействующих (список Б) лекарственных веществ, но, выписывая вещество в дозе, превышающей высшую разовую дозу, он обязан написать данную дозу прописью и поставить восклицательный знак. При несоблюдении этого требования провизор-технолог обязан отпустить выписанное ядовитое или сильнодействующее вещество в половине той дозы, которая установлена как высшая.

Далее в рецепте следуют лекарственные средства, содействующие основному лекарственному веществу — *adjuvans* (в дословном переводе — «помогающее, содействующее»). Затем может быть указан ингредиент, исправляющий вкус или запах лекарственного вещества — *corrigenens*, такие вещества особенно важны в педиатрии.

Следующая группа ингредиентов рецепта — формообразующие вещества — *constituens* (наполнитель). От этой группы зависят не только масса, объем, агрегатное состояние лекарственной формы, но и биологическая доступность лекарственного препарата, продолжительность лечебного эффекта и др. Иногда врач не указывает в рецепте вспомогательные вещества. В таких случаях провизор-технолог или фармацевт может самостоятельно выбрать вспомогательные вещества и их количества. Важно, чтобы они не нанесли вреда организму человека и могли обеспечить максимальное фармакологическое действие препарата.

*Praescriptio* или *subscriptio* — предписание, подпись. После перечисления лекарственных веществ указывается лекарственная форма, которая должна быть изготовлена. Для обозначения лекарственной формы широко используют принятые сокращения, например: M.f.ung. (Misce, fiat unguentum — смешай, чтобы получилась мазь); M.f.pulv. D.t.d. N.6 (Misce, fiat pulvis. Da tales doses N.6 — смешай, чтобы получился порошок. Дай такие дозы числом 6) и т.п.

*Signatura* — сигнатура, обозначение. Начинается словами «signa» или «signetur» — «обозначь, пусть будет обозначено», которые сокращенно обозначают одной буквой — «S.». Содержание сигнатуры предназначено для больного. В ней указывают, как следует применять лекарственный препарат, поэтому запись делают на русском языке

или русском и национальном языках. Согласно правилам выписывания рецептов в сигнатуре запрещено ограничиваться общими словами «внутреннее», «известно» и т.д. Способ применения врач должен описать подробно с указанием дозы, частоты, а в необходимых случаях и времени приема. Указания в сигнатуре дозировки лекарственных препаратов необходимы провизору-технологу для проверки правильности назначения доз веществ списков А и Б.

*Subscriptio medici* — личная подпись врача. Рецепт заканчивается личной подписью и печатью врача. Рецепт на наркотические вещества должен быть также подписан главным врачом и заверен круглой печатью лечебного учреждения. Эта последняя часть рецепта имеет юридическое значение.

Кроме отмеченных составляющих рецепта в нем могут встречаться особые отметки врачей. Если состояние больного тяжелое и требует быстрого оказания лекарственной помощи, то врач в правом верхнем углу рецепта делает надпись «cito!» (скоро!), «statim!» (немедленно!). По таким рецептам лекарственные препараты изготавливают немедленно и отпускают вне очереди.

При отпуске экстермпорально изготовленных лекарственных препаратов, содержащих вещества, находящиеся на предметно-количественном учете (список А, наркотические вещества, в том числе этанол и др.), взамен рецептов выдается сигнатура (копия рецепта) с желтой полосой в верхней части и надписью «Сигнатура».

Рецепты, включающие несильнодействующие лекарственные вещества, возвращаются больным вместе с изготовленными препаратами. В аптеках лечебно-профилактических учреждений лекарственные препараты готовят на основании требований, которые, как и рецепты, должны быть выписаны на латинском языке. Требования на лекарственные препараты, содержащие вещества списка А и наркотические, а также этанол, выписывают на отдельных бланках обязательно с указанием назначения лекарственного препарата и заверяют подписью руководителя отделения лечебного учреждения или его заместителя.

В приказах Минздрава и Минздравсоцразвития России «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» и «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических лекарственных средств» от 12.11.1997 № 330 (ред. от 09.01.2001 № 3) изложены правила выписывания рецепта и его структура; приведены формы рецептурных бланков; дан перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету.

Приложение № 1  
к Приказу  
Минздравсоцразвития России  
от 12 февраля 2007 г. № 110

Рецепт на право получения лекарства,  
содержащего наркотическое вещество и психотропное вещество  
АБ N 495 272

(штамп лечебного учреждения)  
" \_\_ " \_\_\_\_\_ 200\_ г.

Рр: \_\_\_\_\_

Документ \_\_\_\_\_ остается  
особого \_\_\_\_\_ в  
учета \_\_\_\_\_ аптеке

Прием \_\_\_\_\_  
Гр. \_\_\_\_\_  
История болезни N \_\_\_\_\_  
Врач \_\_\_\_\_  
(разборчиво)

М.П.

Заполняется чернилами  
Исправления не допускаются

**Рис. 4.1.** Бланк рецепта для выдачи препарата, содержащего наркотическое или психотропное вещество

Специальный серийный бланк розового цвета (бумага с водяными знаками) предназначен для выписывания препаратов, содержащих наркотические вещества, такие как кодеин, кокаин, морфин и его соли (гидрохлорид, сульфат), тримеперидин, омнопон\*, этилморфин (дионин\*), дименоксадол (эстоцин\*), опий\*, фентанил и другие, а также психотропные вещества списка II: амобарбитал, смесь амобарбитала и бромизовала поровну 0,15 г. Количества выписываемых наркотических веществ в рецепте указывают прописью.

Бланк формы № 148-1/у-88 предназначен для выписывания препаратов, содержащих:

- психотропные вещества списка III Федерального закона «О наркотических средствах и психотропных веществах» от 08.01.1998 № 3-ФЗ; эфедрин, псевдоэфедрин, эрготамин, эргометрин и их соли (список Федеральной службы по контролю за оборотом наркотических средств);
- ядовитые (гиосциамин, мышьяковистый ангидрид\*, пчелиный яд очищенный\*), ртути (II) йодид\*, ртути (II) хлорид\*, скополамин, стрихнин, сумма алкалоидов красавки, экстракт чилибухи\* и др. (список 2);

Приложение № 3  
к Приказу  
Минздравоохранения России  
от 12 февраля 2007 г. № 110

## РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК

Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации  
Наименование (штамп)  
учреждения

Код формы по ОКУД 3108805  
Медицинская документация  
Форма N 148-1/у-88  
Утверждена Приказом  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации  
от 12 февраля 2007 г. № 110

-----  
Серия  №   
РЕЦЕПТ " \_ " \_\_\_\_\_ 200\_ г.  
(дата выписки рецепта)

(взрослый, детский - нужное подчеркнуть)

Ф.И.О. больного \_\_\_\_\_  
(полностью)

Возраст \_\_\_\_\_

Адрес или № медицинской карты амбулаторного больного \_\_\_\_\_

Ф.И.О. врача \_\_\_\_\_  
(полностью)

Руб.            Коп.            Rp.  
.....  
.....  
.....  
.....

-----  
Подпись и личная печать врача \_\_\_\_\_ М.П.  
Рецепт действителен в течение 10 дней, 1 месяца (ненужное зачеркнуть)

Рис. 4.2. Бланк рецепта (форма № 148-1/у-88)

- сильнодействующие вещества (барбитал, натрия барбитал, бромизовал, клонидин, натрия оксибутират, трава эфедры хвощевой\*, фенobarбитал, хлороформ, эфедрин, эфир этиловый (а также медицинский и стабилизированный для наркоза), синтетический этанол и др.) (список 1);
- апоморфин, атропин, гоматропина метилбромид, тетракаин (список А); лития оксибутират, пахикарпина гидройодид (спи-

Приложение № 5  
к Приказу  
Минздравоохранения России  
от 12 февраля 2007 г. № 110

**РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК**

Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации  
Наименование (штамп)  
учреждения

Код учреждения по ОКУД  
Код учреждения по ОКПО  
Медицинская документация  
Форма N 107-1/у  
Утверждена Приказом  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации  
от 12 февраля 2007 г. № 110

РЕЦЕПТ

(взрослый, детский - нужное подчеркнуть)

" \_ " \_\_\_\_\_ 200\_ г.

Ф.И.О. больного \_\_\_\_\_

Возраст \_\_\_\_\_

Ф.И.О. врача \_\_\_\_\_

руб. | коп. | Rp.

.....

руб. | коп. | Rp.

.....

руб. | коп. | Rp.

.....

Подпись и личная печать врача

М.П.

Рецепт действителен в течение 10 дней, 2 месяцев, 1 года  
(ненужное зачеркнуть)

**Рис. 4.3.** Бланк рецепта (форма 107-1/у)

сок Б), серебра нитрат, анаболики, этанол, а также препараты, отпускаемые бесплатно и на льготных условиях (в 2-х экз.).

На этом рецептурном бланке разрешается выписывать только один лекарственный препарат.

Бланк формы № 107-1/у предназначен для выписывания всех остальных лекарственных средств, в том числе списков А и Б.

Все лекарственные препараты должны отпускаться из аптеки только по рецептам, за исключением перечисленных в «Перечне лекарственных средств, разрешенных к отпуску без рецепта врача», утвержденном приказом Минздравсоцразвития России.

Предметно-количественному учету в аптеках подлежат определенные группы лекарственных препаратов и веществ.

1. Наркотические, психотропные препараты, прекурсоры:

- наркотические (кодеин, кокаин, морфин и его соли (гидрохлорид, сульфат), омнопон\*, тримепиридин (промедол\*), этилморфин, барбитал и др.);
- психотропные (амобарбитал, натрия оксибутират и другие соли оксимасляной кислоты и т.п.);
- прекурсоры (калия перманганат, хлористоводородная кислота (исключая ее соли), этиловый эфир, эфедрин и др.).

2. Список 1 «Сильнодействующие вещества» (барбитал, натрия барбитал, бромизовал, клонидин, натрия оксибутират, трава эфедры хвощевой\*, фенобарбитал, хлороформ, этилхлорид, этиловый эфир, эфедрин, этанол и др.).

3. Список 2 «Ядовитые вещества» (жидкость, содержащая натрия хлорид, мышьяковистый ангидрид, ртути (II) йодид\*, ртути (II) хлорид\*, скополамин, стрихнин, сумма алкалоидов красавки, экстракт чилибухи\*, этиловая жидкость и др.).

4. Апоморфин, атропин, тетракаин, лития оксибутират, пахикарпина гидройодид (списки А и Б).

5. Этанол.

Нормативные документы регламентируют также предельно допустимые для выписывания количества вещества в одном рецепте.

В порядке исключения рецепты на производные барбитуровой кислоты, эфедрин, псевдоэфедрин в чистом виде и в смеси с другими веществами для лечения больных с затяжным и хроническим характером заболевания могут быть выписаны на курс лечения до 1 мес. Для онкологических (инкурабельных) больных предельно допустимые для выписывания количества вещества в одном рецепте (наркотического или снотворного вещества) могут быть увеличены в 2 раза.

Рецепты на лекарственные препараты, содержащие наркотические вещества, психотропные вещества списка II действительны в течение 5 дней; психотропные вещества списка III, сильнодействующие,



содержащие ядовитые вещества (список А): апоморфин, атропин, тетракаин, серебра нитрат, пахикарпин (списки А и Б), анаболические гормоны — 10 дней, все остальные — в течение 2 мес со дня выписки рецепта.

При выписывании рецептов хроническим больным разрешается устанавливать срок действия рецепта в пределах одного года, за исключением рецептов на следующие препараты:

- подлежащие предметно-количественному учету;
- содержащие вещества, обладающие анаболической активностью;
- отпускаемые по льготным рецептам;
- индивидуального изготовления, содержащие этанол.

При выписывании рецептов, составляющих исключение, врач должен сделать пометку: «хроническому больному», указать срок действия рецепта, периодичность отпуска лекарственных препаратов из аптечного учреждения. Заверить эти указания подписью и своей печатью, а также печатью лечебно-профилактического учреждения «Для рецептов».

## **Правила поведения провизора и фармацевта при выявлении несовместимого сочетания в прописи рецепта**

Согласно приказу Минздравсоцразвития России № 110 от 12.02.2007, все лекарственные препараты, за исключением поименованных в «Перечне лекарственных средств, разрешенных к отпуску без рецепта врача», должны отпускаться только по рецептам.

Рецепты следует выписывать с учетом характера фармакологического действия и физико-химических свойств, входящих в состав препарата лекарственных веществ на бланках, отпечатанных типографским способом, по формам, утвержденным вышеуказанным приказом, четко и разборчиво, чернилами или шариковой ручкой с обязательным заполнением всех предусмотренных в бланке граф. Исправления в рецепте не допускаются.

Изготовление препаратов по магистральным прописям врачей имеет, как было отмечено ранее, очень большое значение в современной медицине, так как позволяет решать проблему индивидуального подхода в лечении конкретного больного, назначать высокоэффективные препараты, промышленный выпуск которых не может быть обеспечен в силу ограниченного срока их хранения.

Однако магистральные прописи требуют особого внимания при фармацевтической экспертизе рецепта, так как могут содержать несовместимые сочетания ингредиентов. В среднем 0,1 % магистральных

прописей содержат несовместимые сочетания и около 50 % из них, к сожалению, отпускают из аптеки в виде «препарата».

Согласно типовым профессионально-должностным требованиям специалист аптеки обязан уметь идентифицировать затруднительные, нерациональные, несовместимые лекарственные прописи; знать классификацию несовместимости; порядок отпуска лекарственных препаратов при наличии несовместимости ингредиентов или технологических затруднений. Приказом Минздравсоцразвития РФ № 110 от 12.02.2007 установлено, что «Рецепт... содержащий несовместимые лекарственные вещества, считается недействительным...».

Приказ Минздрава № 214 от 06.07.1997 предусматривает «тщательный просмотр поступающих в аптеку рецептов и требований лечебно-профилактических учреждений в целях проверки совместимости веществ, входящих в состав лекарственного средства». Этим приказом введено принципиально новое правило изготовления инъекционных растворов. Изготовление растворов для инъекций не может проводиться при отсутствии данных о составе раствора, режиме стерилизации и химической совместимости входящих в них лекарственных веществ.

Проверку совместимости прописанных лекарственных веществ осуществляют провизор-технолог при приеме рецептов и фармацевт, изготавливающий лекарственные препараты.

При поступлении в аптеку неправильно выписанного рецепта с него снимают копию в двух экземплярах. Подлинник рецепта погашается аптекой отметкой «рецепт недействителен» и возвращается больному.

Один экземпляр копии немедленно направляется главному врачу лечебного учреждения, откуда поступил рецепт, или руководителю местного органа здравоохранения — в случае выдачи рецепта средним медперсоналом или частнопрактикующим врачом.

Второй экземпляр копии хранится в аптеке отдельно от прочих документов в течение 1 года.

## **Особенности выписывания гомеопатического рецепта**

Рецепт на гомеопатический препарат также выписывают на стандартном рецептурном бланке, на латинском языке, но в именительном падеже, с указанием разведения и особенностей применения. На бланке должны быть штамп лечебного учреждения и личная печать врача.

В прописи на один гомеопатический препарат могут быть выписаны разные гомеопатические средства в одной и той же лекарственной

форме. Если лекарственные средства выписаны на одном рецептурном бланке и не пронумерованы, их изготовят и отпускают в смеси, в одной лекарственной форме и одной упаковке. Если ингредиенты прописи пронумерованы, их отпускают в виде отдельных препаратов в определенной (одной и той же) лекарственной форме, но в разных упаковках. Порядковый номер в рецепте обозначает последовательность приема препарата.

Все гомеопатические лекарственные средства и лекарственные формы выписывают в рецепте, изготавливают и контролируют по массе.

При выписывании капель одного наименования или нескольких пронумерованных на основе раствора этанола массой более 50,0 г (в пересчете на этанол 95 % концентрации) дополнительно указывают: «курсовое лечение» или «для длительного применения». Это указание завершается подписью и печатью врача, так как этанол находится на учете.

В соответствии с приказом Минздрава России от 29.11.1995 № 335 без рецепта отпускают комплексные гомеопатические препараты с показаниями для применения и однокомпонентные препараты по утвержденной номенклатуре. По рецепту отпускают простые (однокомпонентные) препараты, внесенные в список А, в высоких разведениях.

При включении нескольких лекарственных средств, так же как и в рецепте на аллопатический препарат, учитывают возможность взаимодействия и проявления, главным образом, *фармакологической несовместимости*.

#### **4.4. НОРМИРОВАНИЕ УСЛОВИЙ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

В нашей стране лекарственные препараты изготавливают на фармацевтических предприятиях, фабриках, в аптеках в соответствии с нормативами Минздравсоцразвития России. В данном учебнике будут рассмотрены правила изготовления лекарственных препаратов в аптеках.

Основная задача аптеки — обеспечить население и лечебно-профилактические учреждения лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения, а главные производственные функции — изготовление и контроль качества лекарственных препаратов. Основные требования и нормативы условий изготовления установлены в Приказе МЗ РФ № 309 от 21.10.1997 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций».

Инструкция содержит основные требования, предъявляемые к санитарному режиму аптечного производства и личной гигиене работников аптек. Действие инструкции распространяется на все аптеки независимо от их формы собственности и ведомственной подчиненности, находящиеся на территории Российской Федерации. Инструкция содержит 10 разделов.

- 1) Общие положения.
- 2) Термины и определения.
- 3) Санитарные требования к помещениям и оборудованию аптек.
- 4) Санитарные требования к помещениям и оборудованию асептического блока.
- 5) Санитарное содержание помещений, оборудования и инвентаря.
- 6) Санитарно-гигиенические требования к персоналу аптек.
- 7) Санитарные требования к получению, транспортировке и хранению воды очищенной и воды для инъекций.
- 8) Санитарные требования при изготовлении лекарственных средств в асептических условиях.
- 9) Санитарные требования при изготовлении нестерильных лекарственных форм.

10) Объекты микробиологического контроля в аптеках.

Также включено 11 приложений.

- 1) Рекомендуемые состав и площади помещений аптек, обслуживающих население.
- 2) Максимальный перечень рабочих мест производственной аптеки.
- 3) Освещенность рабочих помещений, источники света, тип ламп в аптеках.
- 4) Расчетные температуры, кратности воздухообменов в аптечных организациях (аптеках).
- 5) Подготовка персонала к работе в асептическом блоке.
- 6) Правила поведения, обработка рук персонала, правила эксплуатации бактерицидных ламп.
- 7) Средства и режимы дезинфекции различных объектов.
- 8) Обработка укупорочных средств и вспомогательного материала.
- 9) Обработка аптечной посуды.
- 10) Режимы и методы стерилизации различных объектов.
- 11) Требования к микробиологической чистоте лекарственных средств.

## **Регламентация условий изготовления**

Загрязненные (контаминированные) микроорганизмами лекарственные препараты представляют большую опасность для больного

и могут служить источником переноса инфекции в лечебных учреждениях.

Нестерильные лекарственные препараты чаще всего загрязняются сапрофитами, широко распространенными в окружающей среде (почве, воде, воздухе, на растениях и т.д.). В процессе эволюции организм взрослого человека с помощью различных систем приспособился к защите от микрофлоры (шелушение эпидермиса, кислая среда желудка, лизоцим в слезной жидкости и др.), но наиболее важные органы и биологические жидкости (мозг, сердце, кровь, спинномозговая жидкость) всегда остаются стерильными. Защитные механизмы новорожденного ребенка несовершенны, а у больного человека они ослаблены, поэтому резко возрастает опасность инфицирования организма даже при использовании наружных нестерильных лекарственных форм (мазей, масел и др.). Велика опасность инфицирования организма и при введении инъекционных растворов, особенно при введении в кровяное русло или при лечении травм, ожогов, обморожений.

Микроорганизмы, содержащиеся в лекарственной форме, могут вызвать разложение действующих и вспомогательных веществ.

Это приводит к потере терапевтического эффекта препарата, изменению внешнего вида лекарственной формы, иногда к образованию токсичных продуктов, которые при внутрисосудистом введении раствора вызывают специфическую пирогенную реакцию.

В отличие от патогенных микроорганизмов, многие сапрофиты вырабатывают большое количество ферментов и способны разлагать белки, липиды и др. Дрожжевые и нитчатые грибы разрушают сердечные гликозиды и алкалоиды, кислоту аскорбиновую, феназон, глюкозу\*, различные витамины и др. Под влиянием микроорганизмов наблюдаются изменения лекарственных форм (например, растворов, мазей и др.). Интенсивность разрушения лекарственных форм и веществ зависит от их концентрации, влажности, температуры окружающего воздуха, а также природы и степени первоначальной контаминации. Немаловажное значение имеет и срок хранения лекарственных препаратов.

Контаминация лекарственных форм патогенными микроорганизмами несет как опасность инфицирования больных, так и порчи лекарственных препаратов с появлением у них токсических свойств. Источниками микробной контаминации лекарственных форм могут быть:

- воздух помещений. Известно, что в 1 л воздуха большого города содержится от 1 тыс до 1 млн различных частиц, которые служат носителями микроорганизмов: на 1000 взвешенных частиц ориентировочно приходится 1 микроорганизм;

- исходные лекарственные и вспомогательные вещества животного, растительного и синтетического происхождения (например, сильно загрязнены панкреатин, пепсин, глюкоза\*, тальк, крахмал, агар\* и др.);
- дисперсионные среды, в том числе вода очищенная, микробная контаминация которой протекает при транспортировке, использовании и хранении;
- вспомогательные материалы (фильтрующие: вата, бумага, марля и другие); упаковочные (бумага, флаконы, банки, коробки, пробки и др.);
- человек: в спокойном состоянии за 1 мин он выделяет до 200 тыс различных частиц (чешуйки, клетки эпидермиса и др.). При интенсивном движении, разговоре, громкой речи — до 1 млн частиц в минуту;
- технологический процесс (оборудование, приборы, аппараты).

Для того чтобы снизить до минимума возможность микробной контаминации, в аптеках руководствуются «Инструкцией по санитарному режиму аптек», кроме того, условия и сроки хранения, режим стерилизации различных препаратов (инъекционных, глазных, для новорожденных и др.) регламентированы «Инструкцией по контролю качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках», «Методическими указаниями по изготовлению стерильных растворов в аптеках», ФС, ФСП и др.

Требования нормативных документов распространяются на аптеки всех видов собственности и подчиненности. Ответственность за их выполнение возлагается на директоров аптек. В инструкциях и методических указаниях отражены требования к помещению, оборудованию аптек и их обработке, к личной гигиене сотрудников. Особое внимание обращено на условия получения, транспортировки и хранения воды очищенной, а также воды для инъекций. Перечислены требования к изготовлению лекарственных препаратов в условиях асептики и санитарные требования для изготовления стерильных и нестерильных лекарственных форм.

Так же как и фармацевтические промышленные предприятия, аптеки, занимающиеся изготовлением препаратов (особенно аптеки больничные), должны соответствовать требованиям ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» (GMP — *Good manufacturing practices*).

GMP — это единая система требований по организации производства и контролю качества лекарственных препаратов на всем протяжении производственного процесса, включая общие требования к помещению, оборудованию, качеству исходного сырья, вспомогательного, упаковочного и маркировочного материала, к персоналу.

Впервые нормы микробной контаминации были установлены в Чехословакии (1954) — не более 50 тыс жизнеспособных сапрофитных бактерий при отсутствии патогенной микрофлоры и плесневых грибов.

В основу разработки современных норм положены рекомендации ВОЗ и МФФ. В соответствии с международными нормами в нестерильных препаратах не допускается наличие бактерий семейств *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*), *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Они часто становятся причиной пищевых отравлений и могут служить индикаторами фекального загрязнения.

Для нестерильных препаратов регламентирована микробиологическая чистота, так как наличие микроорганизмов угрожает здоровью человека и может вызвать изменения химического состава препарата из-за наличия ферментов микроорганизмов.

В подготовленных в настоящее время изменениях к ГФ XI «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» значительно расширен список нормативов по микробной контаминации разных лекарственных форм (табл. 4.1).

**Таблица 4.1.** Требования к микробиологической чистоте вспомогательных веществ, лекарственных средств и препаратов

Наименование объекта контроля	Требования к микробиологической чистоте	Нормативный документ
Вода очищенная	Не более 100 микроорганизмов в 1 мл при отсутствии <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ФС 42-2619-97
Вода для инъекций	Апирогенность	ФС 42-2620-97
Инъекционные растворы после стерилизации	Стерильность	ГФ XI, вып. 2, с. 187
Глазные капли после стерилизации	Стерильность	ГФ XI, вып. 2, с. 187
Глазные капли, приготовленные в асептических условиях на стерильной воде	Стерильность	ГФ XI, вып. 2, с. 187
Основное сырье (субстанции) для производства стерильных препаратов	Не более 100 бактерий и грибов суммарно в 1 г или 1 мл при отсутствии <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Изменение к статье ГФ XI, вып. 2, с. 187, «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» (1995 г.)

Окончание табл. 4.1

Наименование объекта контроля	Требования к микробиологической чистоте	Нормативный документ
Лекарственные средства для новорожденных (растворы для внутреннего и наружного применения, глазные капли, масла для обработки кожных покровов)	Стерильность	Приказ МЗ СССР № 1026 от 19.10.1982 «Об усилении контроля за санитарным состоянием родильных домов, детских лечебно-профилактических учреждений и аптек»
Детские лекарственные средства (от 0 до 1 года)	Не более 50 бактерий и грибов суммарно в 1 г или 1 мл при отсутствии <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Изменение к статье ГФ XI, вып. 2, с. 187, «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» (1995 г.). Методические указания по изготовлению стерильных растворов в аптеках (1994 г.)

По микробиологической чистоте различают 4 категории лекарственных форм и препаратов.

- В 1-ю категорию входят инъекционные, инфузионные, глазные лекарственные формы, препараты, вводимые в стерильные полости тела, на открытые раны, ожоговые поверхности, препараты для новорожденных детей, которые должны быть стерильными.
- Во 2-ю категорию входят препараты, применяемые местно, трансдермально, интравагинально, для ингаляций и вводимые в полости уха, носа. В 1 мл (1,0 г) этих препаратов может быть не более 100 (суммарно) жизнеспособных бактерий и грибов при отсутствии патогенных микроорганизмов. В 1 г мазей допускается не более 100 клеток бактерий и грибов, из них не более 10 нитчатых грибов.
- К 3-й категории относятся лекарственные формы, предназначенные для приема внутрь, в эту группу входят:
  - детские лекарственные формы (применяются для детей в возрасте от 1 мес до 1 года) — 1 мл (1,0 г) препарата не должен содержать более 50 (суммарно) жизнеспособных бактерий и грибов при отсутствии патогенных микроорганизмов;
  - другие детские лекарственные формы, а также жидкие лекарственные формы из синтетического сырья — 1 мл (1,0 г) препарата не должен содержать более 500 клеток бактерий и



- 50 клеток дрожжевых и плесневых грибов (растворы, сиропы, капли и др.);
- остальные лекарственные формы (например, таблетки, капсулы, гранулы из синтетического сырья) не должны содержать в 1 мл (1,0 г) более 1000 жизнеспособных бактерий и 100 клеток грибов (плесневых, дрожжевых) при отсутствии патогенных микроорганизмов.
  - *К 4-й категории* относят препараты для ректального введения, в 1 мл (1,0 г) которых не должно быть более 1000 жизнеспособных бактерий, не более 100 клеток грибов и недопустимы другие кишечные бактерии.

*В воде очищенной (до стерилизации)* должно быть не более 100 микроорганизмов.

*В сырье, предназначенном для изготовления стерильных препаратов*, — не более 100 бактерий и клеток грибов суммарно, для нестерильных препаратов — не более 1000 бактерий и 100 клеток грибов (суммарно).

Все лекарственные формы следует готовить в асептических условиях, но для аптек это пока еще трудноосуществимо.

*Асептика* в технологии лекарственных форм — это комплекс мероприятий, направленных на предотвращение загрязнения лекарственных форм микроорганизмами, пирогенными веществами и механическими частицами на всех этапах технологического процесса. Строгое соблюдение санитарного режима и правил асептики позволяет достичь высокого уровня микробной чистоты изготавливаемых лекарственных форм.

Термин «стерильность» означает отсутствие в препарате жизнеспособных микроорганизмов любого вида, включая споры.

Испытание на стерильность впервые было предложено для вакцин, токсинов, сывороток, адреналина\*, инсулина. В 1930-х гг. испытание на стерильность было введено в фармакопеи Великобритании и США.

Для создания условий асептики в рецептурно-производственном отделе аптеки имеется асептический блок. Он размещается в изолированном отсеке, который имеет изолированный вход или отделяется от других помещений шлюзами. Перед входом должны лежать резиновые коврики или коврики из пористого материала, пропитанные дезинфицирующими средствами.

В асептическом блоке должны быть следующие помещения: ассистентская комната — асептическая (со шлюзом), которая предназначена для изготовления стерильных растворов; фасовочная (со шлюзом) — для процессов фильтрования, фасовки, первичного визуального контроля растворов; закаточная; первая стерилизационная

(для стерилизации паром под давлением); помещение для контроля и оформления; дистилляционная (помещение для получения воды для инъекций); моечная; вторая стерилизационная (для стерилизации сухим горячим воздухом); заготовочная (со шлюзом).

Стерилизационная комната должна иметь естественное освещение, а для наблюдения за работой стерилизаторов и обеспечения взаимосвязи помещений рекомендуется предусматривать проем (шлюз), изготовленный из небьющегося стекла повышенной прочности, в стене, разделяющей асептическую и стерилизационную. Шлюзы препятствуют загрязнению воздуха асептической комнаты извне. Их используют для подготовки сотрудников к работе, здесь обрабатывают руки и надевают стерильную одежду. При данной планировке блока вспомогательный персонал аптеки не имеет прямого доступа в стерилизационную комнату, что следует из правил техники безопасности.

Система приточно-вытяжной вентиляции с преобладанием притока очищенного воздуха над вытяжкой предусматривает очистку воздуха от пыли и микроорганизмов путем фильтрования через специальный фильтр, задерживающий пылевые частицы, а затем через бактериологический фильтр, задерживающий аэрозоли и микроорганизмы.

Стены помещений должны быть выкрашены масляной краской или выложены светлой кафельной плиткой, не должны иметь выступов, карнизов, трещин. Полы покрывают линолеумом или кафельной плиткой, потолок окрашивают белой масляной краской.

Настольные весы должны быть из нержавеющей стали, а ручные — иметь фарфоровые дощечки, подвешенные на металлических цепочках. Стерильную посуду и приборы на столах держат под стеклянными колпаками, хранят в стеклянных шкафах.

В асептическом блоке необходимо постоянно поддерживать безупречную чистоту. За 1–2 ч до начала работы должны включаться потолочные и настенные бактерицидные облучатели (ПБО и НБО).

В шлюзе и аппаратной оборудуют умывальники с подводкой холодной и горячей воды. Помещения должны быть оборудованы встроенными шкафами: в шлюзе — для хранения спецодежды, в аппаратной — для инвентаря. При изготовлении стерильных лекарственных форм необходимо соблюдать следующие правила:

- работать в стерильных наглухо закрытых (хирургических) халатах и специальной обуви (бахилах);
- рот и нос закрывать стерильной марлевой четырехслойной повязкой, меняя ее с интервалом в 4 ч;
- волосы полностью закрывать головным убором.

В небольших аптеках, где нет выделенных асептических блоков, изготовление стерильных лекарственных форм проводят в настольном боксе.

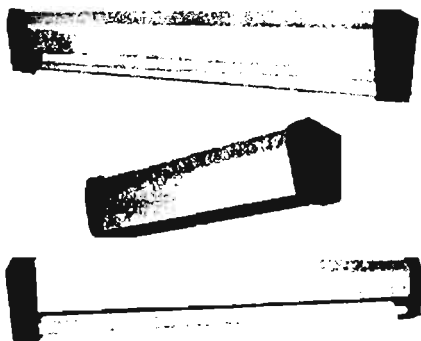


Рис. 4.4. Бактерицидный облучатель настенный или потолочный

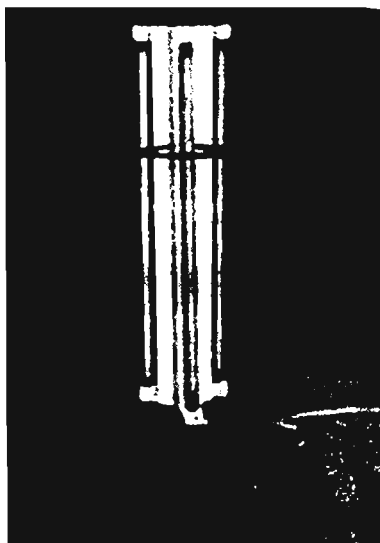


Рис. 4.5. Облучатель бактерицидный передвижной

Уборку помещений асептического блока проводят не реже одного раза в смену с использованием моющих и дезинфицирующих средств. Ежедневно проводят генеральную уборку, а ежемесячно — санитарный день. Сухая уборка помещений аптеки запрещена.

К работе в асептическом блоке допускается персонал, прошедший медицинское обследование и периодический профилактический осмотр.

При каждом входе в помещение должна проводиться смена комплекта стерильной технологической одежды. В состав комплекта входят: халат (брючный костюм или комбинезон); спецобувь и бахилы; шапочка или шлем с прикрывающей нос и рот маской или капюшон; специальные перчатки (латексные или резиновые без талька).

При входе в шлюз персонал надевает обувь. Обувь перед началом и после окончания работы дезинфицируют и хранят в закрытых шкафах или ящиках в шлюзе. Обувь дезинфицируют дважды, протирая снаружи 1 % раствором хлорамина\* или 3 % раствором водорода пероксида с добавлением в обоих случаях моющих средств (0,5 %). Дезинфекцию можно проводить в пакете с ватой, смоченной 40 % раствором формальдегида или уксусной кислоты, нейтрализованной нашатырным спиртом или щелочью.

); Руки обрабатывают в специально предназначенных местах. Для механического удаления загрязнений и микрофлоры руки моют теплой проточной водой с мылом в течение 1–2 мин, обращая внимание на околоногтевые пространства, затем ополаскивают чистой водой для удаления мыла и просушивают (электросушилкой, стерильным полотенцем или салфеткой, лучше — одноразового пользования). Для мытья рук можно использовать «Ваза-Софт» (Россия) — жидкое антибактериальное моющее средство, содержащее ПАВ, эфиры жирных кислот.

После мытья и просушивания рук надевают комплект стерильной одежды и повторно обрабатывают руки, используя:

- спирт этиловый 70 % и другие этанолсодержащие средства (октенисепт, 0,5 % раствор хлоргексидина в 70 % этаноле);
- 1 % растворы йодофоров (йодопирон\*, йодонат\*, йодовидон\*);
- 0,5 % раствор хлорамина\* (при отсутствии других дезинфицирующих средств);
- другие средства, разрешенные Министерством здравоохранения и социального развития России для этих целей.

При обеззараживании рук спиртосодержащими средствами их протирают 30 с марлевой салфеткой, смоченной раствором, или в кисти рук втирают 3 мл раствора. При использовании растворов хлоргексидина и йодофоров 5–8 мл наносят на ладони и тщательно втирают в кожу рук. При обработке рук раствором хлорамина\* руки погружают в раствор и моют в течение 2 мин, затем дают рукам высохнуть. Для удаления запаха хлора руки протирают салфеткой, смоченной стерильным раствором натрия тиосульфата. Обработку повторяют, если работа длится более 4 ч.

По окончании работы руки моют теплой водой и обрабатывают смягчающими средствами, например, смесью равных частей глицерола, этанола, 10 % раствора аммиака и воды очищенной. Смесь перед употреблением необходимо тщательно встряхнуть.

Возможно применение других смягчающих средств, готовых кремов, обеспечивающих эластичность кожи рук.

Перспективны для обработки рук персонала, дезинфекции кожи: этанол 70 % с широким спектром антимикробной активности, а также действующий на вирусов, дерматофитов, дрожжеподобных грибов; октенисепт\* (Германия), в состав которого входят: концентрат и активные вещества (октенидиндигидрохлорид 0,1 %, феноксиэтанол 2 %, кокамидопропилбетоин, глицерин, натрия глюконат), подавляет бактерии (включая бактерии туберкулеза), вирусы (включая герпес, гепатит В, ВИЧ), грибки, дрожжи, хламидии, микоплазмы, простейшие (активные концентрации 100 % — 6 %) и др.

После обработки дезинфицирующими растворами необходимо надеть стерильные перчатки (без талька), а края рукавов халата заправить в перчатки. Это необходимо при работе на участке дозирования и укупорки растворов (особенно неподвергаемых термической стерилизации).

В асептическом блоке должно находиться минимально необходимое число работающих. Движения персонала должны быть спокойными, плавными, рациональными.

При работе в асептических условиях запрещено:

- входить в помещения асептического блока в нестерильной одежде;
- выходить из помещений асептического блока в стерильной одежде;
- иметь под стерильной одеждой объемную ворсистую одежду или одежду, в которой работник находился на улице;
- использовать косметику и аэрозольные дезодоранты;
- носить украшения; вносить личные вещи (расческу, ключи, носовые платки и др.);
- принимать пищу; очищать нос;
- поднимать и повторно использовать предметы, упавшие на пол во время работы;
- потирать лицо, руки, голову, наклоняться над емкостями с растворами;
- использовать карандаши, ластики, перьевые ручки вместо шариковой ручки или фломастера, которые необходимо протирать безворсовой салфеткой, смоченной 70 % раствором этанола.

Контроль соблюдения санитарного режима в аптеках в соответствии с приказами Министерства здравоохранения и Минздравсоцразвития России возложен на Роспотребнадзор и бактериологические отделения при контрольно-аналитических лабораториях. Его осуществляют выборочно, по необходимости, но не реже одного раза в квартал. Объектами контроля служат: воздух производственных помещений; смывы с оборудования и рук персонала, занятого изготовлением лекарственных препаратов; исходные и вспомогательные материалы; полуфабрикаты и готовая продукция.

Очень большое значение для обеспечения надлежащего качества препаратов имеет организация хранения различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Условия хранения регламентированы «Инструкцией по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения» и «Инструкцией о порядке хранения и обращения в фармацевтических (аптечных) организациях с

лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, обладающими огнеопасными и взрывоопасными свойствами».

## **Техника безопасности и охрана труда персонала**

Правовые основы охраны труда регулируются соответствующими нормами конституции, основами законодательства Российской Федерации об охране труда.

Охрана труда — это система обеспечения безопасности жизни и здоровья работников в процессе трудовой деятельности, включающая правовые, социально-экономические, организационно-технические, санитарно-гигиенические, лечебно-профилактические, реабилитационные и иные мероприятия.

Государственная регламентация изготовления лекарственных форм предусматривает контроль соблюдения техники безопасности как на промышленных предприятиях, так и в условиях аптечных учреждений.

В нормативных документах оговариваются права работников на охрану труда, установлены их обязанности по обеспечению техники безопасности; предусмотрен инструктаж по технике безопасности и его виды (вводный, первичный на рабочем месте; повторный, внеплановый; целевой).

Работники аптечных учреждений должны регулярно проходить медицинское обследование и проверку на бациллоносительство.

Соблюдение всех правил безопасности, условий хранения лекарственных средств (особенно ядовитых, наркотических, огнеопасных, взрывоопасных, летучих, пахучих и др.) позволит обеспечить надлежащие условия работы персонала и предотвратить развитие аллергических и других профессиональных заболеваний.

Особое внимание следует обратить на методические указания по изготовлению стерильных растворов в аптеке и приказы Минздрава России:

- «Об утверждении требований к организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения» от 13.11.1996 № 377;
- «Об утверждении инструкции о порядке хранения и обращения в фармацевтических (аптечных) организациях с лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, обладающими огнеопасными и взрывоопасными свойствами» от 05.11.1997 № 318;
- «О мерах по улучшению учета, хранения, выписывания и использования наркотических лекарственных средств» от 12.11.1997 № 330;

- «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» от 21.10.1997 № 309.

Строгой регламентации подлежит работа персонала с веществами списка А и наркотическими веществами. Эти вещества, входящие в состав лекарственного препарата, отвечает специалист, отвечающий за хранение веществ, находящихся на предметно-количественном учете, у места их хранения (шкаф А) в присутствии фармацевта или провизора-технолога. Изготовленные лекарственные препараты, содержащие вещества списка А, печатывает специалист, проверивший и подготовивший лекарственный препарат к отпуску. Лекарственные препараты хранят в отдельном запирающемся шкафу (сейфе).

Ряд приказов содержит правила работы с теми или иными веществами. Например, в «Инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)» указано, что работу с дезинфицирующими средствами «...пергидролем\* и хлорамином следует проводить в резиновых перчатках, предохранительных очках и в четырехслойной марлевой повязке. При попадании на кожу их нужно немедленно смыть водой». В приказе обращается внимание на хранение пергидроля\* и моющих средств.

В той же инструкции и методических указаниях по изготовлению стерильных растворов в аптеках даны рекомендации по эксплуатации бактерицидных облучателей (БО). При стерилизации воздуха в присутствии персонала можно использовать только экранированные лампы. При работе облучателей необходимо использовать вентиляцию, так как в воздухе образуются оксиды азота.

После работы в асептическом блоке руки моют теплой водой и обрабатывают смягчающими средствами (например, такого состава: глицерин, этанол, раствор аммиака и вода в равных частях).

К работе с паровыми стерилизаторами допускается только специально подготовленный персонал. Учитывая особенности аппаратуры, применяемой в технологическом процессе, руководствуются и другими инструкциями по технике безопасности. Например, при изготовлении инъекционных растворов необходимо работать по «Правилам по эксплуатации и технике безопасности при работе на автоклавах».

Особой предосторожности требует обращение с эфиром, нитроглицерином, калия перманганатом и др.

В гомеопатии, так же как и в аллопатии, с учетом токсичности исходных веществ выделяют списки А и Б. Вещества и их разведения D1, D2, D3 хранят с предосторожностью.

В специальных помещениях хранят пахучие вещества и их D1, D2, D3 разведения. С особой предосторожностью в гуттаперчевых или пластиковых флаконах и в отдельном шкафу хранят ацидум гидрофлюорикум (основное вещество и его D1, D2, D3 разведения).

Работники обязаны уметь оказывать первую медицинскую помощь.

## Регламентация технологического процесса

Включает требования по соблюдению технологии изготовления с контролем на всех стадиях, включая упаковку и оформление. Все процессы регламентируются соответствующими нормативными документами. Первой стадией для всех лекарственных форм являются подготовительные работы: подготовка помещения, вспомогательных материалов, оборудования, упаковочных средств, лекарственных и вспомогательных веществ.

После подготовительных работ последовательно осуществляют стадии технологического процесса в соответствии с особенностями лекарственной формы, заканчивая упаковкой и оформлением лекарственного препарата и контролем его качества.

При изготовлении гомеопатических препаратов используют указания руководства В. Швабе, утвержденных общих фармакопейных статей, фармакопейных статей предприятий.

## Упаковка и оформление

Аллопатические и гомеопатические лекарственные препараты упаковывают в зависимости от их агрегатного состояния и назначения в упаковочные материалы, разрешенные для медицинского использования. Твердые лекарственные препараты упаковывают в пакеты, коробки и банки, жидкие — во флаконы, мази — в банки, иногда в тубы. Упаковку, которая должна предохранять препараты от воздействия внешних факторов, подбирают с учетом способа их применения и свойств ингредиентов. Препараты со светочувствительными лекарственными веществами упаковывают во флаконы или банки оранжевого стекла.

В соответствии с «Методическими указаниями по единым правилам оформления лекарств, изготавливаемых в аптеках» все лекарственные препараты оформляют этикетками определенного образца в зависимости от способа применения. Этикетки имеют разные сигнальные цвета:

- зеленый (лекарственные препараты, назначаемые внутрь);
- оранжевый (препараты, применяемые наружно);
- розовый (глазные лекарственные формы);
- синий (лекарственные препараты, вводимые в виде инъекций).

Все этикетки имеют обозначения: эмблему медицины, номер аптеки, номер рецепта, фамилию и инициалы больного, способ при-



менения, дату изготовления, подпись изготовившего лекарственный препарат, стоимость, предупредительную запись «Беречь от детей». На этикетках лекарственных препаратов, предназначенных для инъекций, указывают состав, срок годности. На них должны быть подписи изготовившего и проверившего лекарственный препарат специалистов.

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

На всех этикетках отпечатаны предупредительные надписи, соответствующие данной лекарственной форме: для микстур — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте»; для капель, назначаемых внутрь, — «Хранить в защищенном от света месте»; для мазей, глазных капель и глазных мазей — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», для некоторых лекарственных форм (пилюль, суппозиториев, жидкостей для наружного применения и др.) специальные этикетки отсутствуют. В этом случае лекарственные препараты оформляют этикетками «Внутреннее» (пилюли) и «Наружное» (линименты, суппозитории) с необходимыми предупредительными надписями или дополнительными этикетками, что обусловлено особенностями лекарственной формы или включенными в нее лекарственными веществами. Для суспензий и эмульсий применяют следующие предупредительные этикетки: «Хранить в защищенном от света месте», «Хранить в прохладном месте» и «Перед употреблением взбалтывать».

Назначение лекарственного препарата отмечают предупредительные этикетки: «Детское», «Сердечное» и др.

Лекарственные препараты, содержащие ядовитые, наркотические и приравненные к ним вещества, печатают, снабжают предупредительной этикеткой: «Обращаться осторожно». Текст этикетки, включая способ применения лекарственного препарата, пишется или печатается на русском или другом национальном языке.

Этикетки для оформления лекарственных препаратов внутриаптечной заготовки и фасовки в основном такие же, как и для оформления индивидуально приготовленных препаратов. На этих этикетках отсутствуют номер рецепта, фамилия больного, указания о способах приема лекарственного препарата, а указаны название (состав), серия, дата фасовки и заготовки, также напечатаны необходимые предупредительные надписи. Названия лекарственных препаратов, которые часто встречаются в аптечных заготовках и фасовках, рекомендуется печатать на этикетке типографским способом; для заготовок и фасовок ограниченного применения рекомендуется пользоваться штам-

пами с названиями лекарственных препаратов. Серия заготовки и фасовки обозначается цифрой, соответствующей порядковому номеру по журналу фасовочных работ.

Все гомеопатические препараты маркируют в соответствии с единичными требованиями. На упаковке препарата, изготовленного индивидуально или в порядке внутриаптечной заготовки, должны быть указаны на русском языке следующие сведения:

- название аптечного учреждения;
- «Гомеопатическое лекарственное средство»;
- название лекарственного средства или наименование лекарственного растительного сырья, из которого изготовлена настойка;
- потенция (степень разведения) или концентрация исходного вещества, взятого для изготовления;
- способ разведения;
- лекарственная форма;
- номер серии;
- номер метода изготовления (для препаратов из ферментированных настоек);
- дата изготовления;
- способ применения;
- доза и количество доз в упаковке или масса препарата;
- срок годности;
- условия хранения.

На этикетках препаратов, отпускаемых из гомеопатических аптек, названия указывают на латинском языке, но в русской или иной национальной транскрипции, например, «тартарус эметикус», «меркуриус солибилис» и т.п.; на этикетке водного раствора этанола указывают концентрацию этанола; для водного разведения делают пометку «водный», для препаратов, изготовленных из ферментированных настоек, — «*ferm*»; для настоев и их разведений указывают «*Infusum*», для отваров и их разведений — «*Decoctum*» и т. п.

Обозначение потенции на упаковке готовых гранул соответствует жидкому разведению действующих веществ, взятому для нанесения на гранулы.

На упаковке с гранулами, содержащими смеси, обозначают: состав смеси, степень разведения и количество гомеопатических разведений жидких препаратов и (или) тритураций, взятых для нанесения. В случае если лекарственное средство в прописи рецепта имеет порядковый номер, этот номер должен быть указан на этикетке.

Остальные надписи и указания такие же, как для аллопатических препаратов.

## **4.5. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

### **Общие требования к качеству лекарственных препаратов**

На федеральном уровне систему контроля качества лекарственных средств и препаратов возглавляет Департамент государственного контроля эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинской техники Минздравсоцразвития России — Научный центр экспертизы и государственного контроля.

На региональном уровне контроль качества осуществляют контрольные (испытательные) лаборатории и центры контроля качества лекарственных средств.

Стандарты качества лекарственных средств подразделяют на следующие категории: государственные стандарты качества лекарственных средств (ГСКЛС); ФСП на лекарственное средство конкретного предприятия.

Стандарты качества должны своевременно пересматриваться с учетом новых достижений медицинской, фармацевтической и других наук, рекомендаций ведущих международных организаций в области фармацевтической науки и практики.

В аптеках контроль качества проводят провизор-технолог и провизор-аналитик. Анализ проводят также в контрольно-аналитических лабораториях, учреждениях сертификации и контроля качества лекарственных препаратов.

Качество лекарственных препаратов зависит от качества исходных лекарственных средств, поэтому государство устанавливает специальные нормы их качества (количественное содержание вещества, допустимое содержание примесей и т.д.). Примеси могут попадать в лекарственные вещества при синтезе, несовершенных методах очистки и др. В количествах, превышающих норму, они могут оказывать на организм человека токсическое действие или влиять на стабильность изготовленных препаратов. Например, если пирогенные вещества присутствуют в растворе для инъекций в количестве выше тест-дозы, они вызывают пирогенную реакцию (повышение температуры тела, рвоту и др.).

Кроме токсического действия, примеси в лекарственных веществах могут оказывать влияние на качество лекарственных препаратов, вызывать образование осадков в растворах при стерилизации и др.

Нормы качества лекарственных средств указаны в ФС и статьях Государственной фармакопеи. ФС представляет нормативный документ, устанавливающий требования к качеству лекарственных средств (субстанций) или лекарственного растительного сырья и носит характер государственного стандарта.

В соответствии с ОСТ 91500.05.001-2000 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» стандартами качества являются: Государственный стандарт качества лекарственного средства (ГСКЛС): ОФС; ФС; ФСП, а также документы на импортируемую субстанцию: спецификация и собственнo нормативные документы. В прил. 2 к ОСТ 91500.05.001-2000 приведены правила изложения ФС и ФСП для субстанций (табл. 4.2).

**Таблица 4.2.** Перечень разделов ФС и ФСП для субстанций

Раздел	Правила изложения
Название лекарственного вещества*	На русском языке
МНН	»
Химическое название*	В соответствии с требованиями ИЮПАК
Структурная формула	В центре; изображение — в соответствии с ИЮПАК
Эмпирическая формула	Сначала углерод, затем водород, последующие элементы, включая металлы, располагаются в алфавитном порядке
Молекулярная масса	Относительная молекулярная масса должна быть указана с точностью до второго знака после запятой (при относительной молекулярной массе до 400) и до первого знака (при относительной молекулярной массе свыше 400)
Содержание действующего вещества*	В процентах или единицах действия
Описание*	Внешний вид (физическое состояние, цвет, запах), гигроскопичность, отношение к свету и воздуху. Для ядовитых и сильнодействующих веществ запах не указывают
Растворимость*	В воде, этаноле 95 %, хлороформе, эфире. При необходимости указывают другие растворители. Термины растворимости указывают в соответствии со статьей
	ГФ «Растворимость». В установленных случаях приводят соотношение массы растворенного вещества и объема растворителя
Подлинность*	Характеристики УФ- и ИК-спектров поглощения и др. При необходимости приводят две-три наиболее специфические реакции
Температура плавления (разложения), или температура затвердевания, или температура кипения	Верхние и нижние пределы этих показателей
Плотность	Указывают верхний и нижний пределы

Продолжение табл. 4.2

Раздел	Правила изложения
Удельное вращение	»
Удельный показатель поглощения	»
Показатель преломления	»
Прозрачность раствора	Для определенной концентрации раствора
Цветность раствора	Для определенной концентрации раствора. В случае окрашенных растворов указывают номер эталона цветности и буквы шкалы или характеристики спектров поглощения
рН или кислотность, или щелочность	Растворами кислот или щелочей в концентрации 0,01–0,1 М с помощью индикаторов или потенциометрически
Механические включения	В соответствии с ОСТ 42-501-98
Посторонние примеси*	Методики обнаружения и допустимые нормы. При хроматографическом методе указывают все условия, определяющие процесс хроматографии
Показатели чистоты: хлориды и сульфаты, сульфатная зола и тяжелые металлы	Указывают навеску лекарственного средства и допустимые пределы содержания
Потеря в массе при высушивании. Вода, определяемая методом Фишера*	Навеска препарата, условия сушки и нормы потери в массе при высушивании. Указывают методику определения конца титрования по Фишеру и содержание влаги
Остаточные органические растворители (в случае использования токсичных растворителей или использования растворителей на последней стадии получения)	Эталоны цветности, современные методы обнаружения
Пирогенность. Бактериальные эндотоксины (LaL-tcct)	Указывают тест-дозы, способы введения, сроки наблюдения в соответствии с ОФС 42-0002-00
Токсичность	Указывают тест-дозы, способы введения, сроки наблюдения
Содержание гистаминоподобных веществ	Указывают тест-дозы, способы введения, сроки наблюдения
Микробиологическая чистота. Стерильность*	Метод определения микроорганизмов и их допустимые пределы. Изменения № 2 к ГФ XI. Раздел «Стерильность» вводится в случае, когда нельзя стерилизовать лекарственную форму
Количественное определение*	Содержание метода. Процентное содержание или активность в единицах действия (ЕД/мг) при пересчете на активное вещество

Окончание табл. 4.2

Раздел	Правила изложения
Упаковка*	Первичная упаковка (банки, ампулы, флаконы, пакеты и т.п.), количество единиц продукции в упаковке. Вторичная (потребительская) упаковка, количество в ней первичных упаковок, способы герметизации; групповая и транспортная упаковка, ссылка на НД
Маркировка*	В соответствии с методическими указаниями по графическому оформлению
Транспортирование	Ссылка на действующий стандарт. Требования, связанные с особенностями погрузки и выгрузки, обращения с продукцией
Хранение*	Условия, требования по защите от влияния внешней среды, особенности хранения ядовитых, сильнодействующих, психотропных, наркотических и их прекурсоров (согласно соответствующим спискам)
Срок годности*	Указывают время, в течение которого лекарственное средство может быть использовано
Фармакологическое (биологическое) действие*	Указывают фармакологическую группу
Меры предосторожности	

\* Обязательные разделы; включение других разделов зависит от природы лекарственного средства, технологии получения препаратов и лекарственных форм.

Качество изготовленного препарата может быть обеспечено только при безусловном выполнении требований по перечисленным направлениям государственной регламентации. Кроме требований к качеству лекарственных субстанций и вспомогательных веществ нормативные документы содержат непосредственно нормируемые показатели качества различных лекарственных форм и препаратов:

- показатели качества на стадиях изготовления, например, однородность (порошки, мази, суппозитории и др.); размер частиц (порошки, мази суспензионные); отсутствие механических включений (растворы для инъекций, офтальмологические растворы) — согласно общим статьям ГФ, приказам и инструкциям Минздравсоцразвития России;
- показатели качества изготовленного препарата: например, отклонение в массе порошков, объеме микстур и других лекар-

ственных форм — согласно приказу Минздрава России «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках» от 16.10.1997 № 305; время полной деформации или растворения суппозитория — в соответствии с общей статьей ГФ; распадаемость пилюль, гомеопатических гранул — в соответствии с общей статьей ГФ X, и другим документам (ФС, приказы и инструкции).

Внутриаптечный контроль в соответствии с приказом Минздрава России «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» от 16.07.1997 № 214 включает следующие виды контроля:

- *письменный* (который подтверждается паспортом письменного контроля — ППК). Паспорт выписывают после изготовления (в случае недозированных лекарственных форм — микстур, мазей, суспензий, эмульсий и других) или до разделения на дозы (в случае дозированных лекарственных форм — порошков, суппозитория, пилюль), или одновременно с изготовлением (если изготавливает и контролирует препарат один и тот же специалист);
- *опросный* — устный опрос фармацевта или провизора-технолога по качественному и количественному составу прописи, но не позднее чем после изготовления пяти препаратов;
- *физический*, при этом проверяют следующие показатели: соответствие объема, размера, формы, массы (отдельных доз и всего препарата в целом); температуру плавления, время распадаемости, растворимость, время полной деформации и др.;
- *химический* состоит в качественном и количественном анализе изготовленного препарата химическими, физическими или физико-химическими методами;
- *органолептический*, при котором проверяют запах, внешний вид, цветность, прозрачность, однородность, механические включения и другие органолептические показатели.

При оценке качества всех без исключения лекарственных препаратов проверяют:

- цвет, запах, вкус (выборочно в детских лекарственных формах) в соответствии со свойствами ингредиентов;
- отсутствие механических включений: волосков ваты, крошек от пробки и т.д.;
- отклонение в массе или объеме лекарственного препарата;
- соответствие упаковки и укупорки массе (объему) и виду лекарственной формы, а также свойствам входящих ингредиентов;
- наличие соответствующих основных этикеток, а также предупредительных надписей или дополнительных этикеток;

- анализируют сопроводительные документы: правильно выпи- санный и оформленный рецепт (при необходимости сигнатуру), паспорт письменного контроля, которые свидетельствуют о пра- вильности проверки совместимости ингредиентов, доз ядовитых и сильнодействующих веществ;
- выводы, сделанные при сравнении массы вещества, находящего- ся на предметно-количественном учете с количеством, предель- но допустимым для отпуска по одному рецепту, и правильность расчетов компонентов прописи рецепта.

Кроме того, оценку качества лекарственного препарата проводят в зависимости от специфики лекарственной формы.

В присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога («под наблюдением») изготавливают ароматные воды и лекарствен- ные препараты для наружного применения, содержащие следующие вещества: деготь, ихтиол, серу, нафталанскую нефть, коллодий, воду свинцовую и другие вещества, химический анализ которых не может быть выполнен в условиях аптеки. Также под наблюдением изготов- ливают лекарственные препараты для новорожденных, не имеющие методик качественного и количественного анализа.

## **Контроль качества гомеопатических препаратов**

Качество гомеопатических препаратов оценивают также в соответ- ствии с требованиями ГФ, приказами и инструкциями Министерства здравоохранения и социального развития России.

Все лекарственные препараты должны соответствовать нормам микробиологической чистоты.

Ф.Р. Черниковым при поддержке фирмы «ЭДАС» предложена уникальная система контроля качества гомеопатических препара- тов — определение молекулярного флукуационного светорассеяния на приборе АГЛС-ЭДАС. Эта система контроля может применяться наряду с комплексом традиционных физико-химических методов оценки качества. Проверке подвергают: сырье, все технологические этапы, все детали технологического оборудования, готовые препара- ты на предмет их влияния на состояние лекарственной среды и воз- можность внесения в готовые препараты постороннего искажающего влияния. Использование этого метода позволяет выявить большой спектр факторов, «возмущающих» лекарственные среды, устранить их из производства, оптимизировать технологический процесс.

Метод основан на сравнении контролируемого образца с эталон- ным. В приборе АГЛС-ЭДАС в отобранной пробе снимают спектр и с помощью соответствующих программ сравнивают со спектром



эталоны. Степень сходства оценивают по степени совмещения спектров и характеризуют коэффициентом степени сходства (доля спектра контрольного образца, вышедшего за пределы допустимых границ).

В соответствии с приказом Минздрава России от 16.10.1997 № 305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках» применяют два термина для оценки качества изготовленной продукции: «удовлетворяет» (годная продукция) и «не удовлетворяет» (брак) требованиям ГФ, приказов и инструкций Минздрава России.

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации «О сертификации продукции и услуг от 10.06.1993 № 5151-1 (ред. от 31.07.1998, с изм. от 22.11.2001) региональные центры по контролю качества осуществляют в настоящее время сертификацию лекарственных препаратов в целях:

- создания условий для деятельности предприятий, учреждений, организаций, предпринимателей на едином товарном рынке России и на международных рынках;
- защиты потребителей от недобросовестности изготовителя;
- контроля безопасности продукции для окружающей среды, жизни, здоровья;
- подтверждения показателей качества продукции, заявленных изготовителем.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Что представляет собой государственная регламентация производства и контроля качества лекарственных препаратов?
2. По каким направлениям осуществляется в России государственная регламентация?
3. Каким образом регламентирован состав лекарственного препарата? Что представляют собой стандартные и нестандартные прописи?
4. Что такое рецепт? Какова его структура?
5. Что представляет собой Государственная фармакопея, общие и частные фармакопейные статьи?
6. Как регламентируют условия изготовления (производства) лекарственных препаратов?
7. Каковы нормы непатогенных микроорганизмов в нестерильных лекарственных препаратах? Какие микроорганизмы должны отсутствовать и почему?
8. Сравните регламентацию технологии изготовления аллопатических и гомеопатических препаратов.

# КОМПОНЕНТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

## 5.1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

*Аллопатические лекарственные средства* разнообразны по фармакологической активности и составу. По составу они могут быть индивидуальными лекарственными веществами, суммой веществ или представлять собой растительное и животное сырье.

Для лекарственных средств списков А и Б установлены дозы, т.е. определенное количество лекарственного средства, вводимого в организм. Дозы (*dosis*) в зависимости от силы фармакологического действия делят на терапевтические, или лечебные (*dosis curativa*), токсические (*dosis toxica*) и летальные (*dosis letalis*). Терапевтические дозы веществ подразделяют: на пороговые (вызывают первоначальное действие вещества); средние (оказывают фармакологическое действие средней силы); максимальные (вызывают максимальное терапевтическое действие).

Средняя терапевтическая доза составляет примерно  $1/2$  или  $1/3$  максимальной (высшей) дозы. Она обычно содержится в единице дозированной лекарственной формы (таблетке, ампуле, капсуле) и широко применяется в лечебной практике. Для лекарственных средств списков А и Б установлены максимальные (высшие) терапевтические дозы для разового (*pro dosi*) и суточного (*pro die*) приемов для взрослых, отдельно для детей, а также однократные дозы для животных. Они указаны в ГФ

в специальных таблицах и частных фармакопейных статьях. Если чувствительность организма изменена, врач применяет дозы, превышающие максимальные. На этикетках шангласов с лекарственными средствами списков А и Б обязательно указывают высшие разовую и суточную дозы.

В эксперименте дозы рассчитывают на 1 кг массы тела. В справочной литературе приводят усредненные дозы для взрослого человека. Труднее дозировать лекарственные вещества детям, у которых кроме различий в массе тела имеется возрастная вариабельность чувствительности. С учетом этого составляют таблицы доз лекарственных веществ в зависимости от возраста или на 1 кг массы тела ребенка. Существуют формулы расчета доз для детей.

*Гомеопатические лекарственные средства* — одно или многокомпонентные препараты, содержащие, как правило, микродозы активных соединений, производящиеся по специальной технологии и предназначенные для перорального, инъекционного или местного применения в виде различных лекарственных форм.

В гомеопатии сырьем для изготовления гомеопатических препаратов служат растения, животные, минералы (65 % лекарств изготавливают из растительного сырья — чаще всего из соков свежих растений и высушенного сырья, 30 % — из минерального, 5 % — из биологического — пчелы, змеиный яд).

Применяют лекарственные средства, полученные из насекомых, выделений некоторых животных; патологических секретов, выделений культур микроорганизмов, так называемые нозоды: *Tuberculinum-nosode* (из мокроты); *Dephterinium-nosode* (дифтерийный токсин); *Psorinum-nosode* (из струпьев поражений кожи при псориазе); собственную кровь.

Для приготовления разведений (потенций) используют жидкие и твердые исходные вещества. К жидким веществам относят: растворы (кислот, солей, ядов и т.п.); жидкости различной природы; матричные настойки, или фиты (θ).

Исходным материалом для изготовления матричных настоек может служить сок свежих растений или их частей (цветов, листьев и др.), смешанный с этанолом в целях консервирования (эссенции).

В качестве твердых веществ используют нерастворимые минералы, соли, высушенные растения или их части (корни, семена и т.д.). Из твердых веществ в дальнейшем готовят тритурации (растирания) или настойки матричные гомеопатические (из высушенного растительного или животного сырья: пчелы, муравьи и т.п.).

В гомеопатии применяют: металлы (золото, медь, олово, цинк, палладий, платину, никель, висмут, марганец); неметаллы (серу,

мышьяк, фосфор, кремний); соли (преимущественно калия, натрия, магния, кальция, бария, ртути, железа); кислоты (хлористоводородную, азотную, серную, плавиковую, муравьиную, уксусную, синильную); вещества, которые принято считать реактивами (шавелевую кислоту, калия бихромат, бром, цинка фосфат и т.п.); уголь растительный, животный, графит, ликоподий и др.

Минеральные вещества (апатит, аргенит, флюорит, галенит, гематит, малахит, пирит) также широко используют в гомеопатии. Литий, натрий и калий, например, назначают преимущественно при расстройствах обмена веществ; медь, серебро и золото — при заболеваниях нервной и сердечно-сосудистой систем. Соединения элементов первой группы (за исключением лития) считаются в гомеопатии конституциональными средствами, поэтому они показаны при самых различных заболеваниях.

Никель применяют при заболеваниях нервной системы, верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта, кожи. Было установлено, что в действии на психику и нервную систему между палладием и платиной имеется много сходного, поэтому они применяются как средства, дополняющие друг друга. С. Ганеман открыл ряд химических соединений и разработал новые методы изготовления (кальциум карбоникум Ганемана, ртуть растворимая Ганемана и др.).

Из лекарственных средств и препаратов аллопатической медицины в гомеопатии используют, например, серебра нитрат, тиреоидин, гепарин, инсулин, некоторые соли, кислоты и др.

Номенклатура гомеопатических лекарственных средств, утвержденная приказом Минздравсоцвита от 29.11.1995 № 335, включает более 1200 наименований.

В России разрешены к применению 706 видов растений. Многие виды растений в России не произрастают, не культивируются и не поступают в качестве специй. Эти виды для России являются уникальными, поэтому импортируют либо матричные настойки, либо готовые гомеопатические препараты из них.

Некоторые исходные вещества гомеопатические аптеки могут изготовить сами, раньше, например, изготавливали глоноинум (нитроглицерин), но в современных условиях они, как правило, этим не занимаются.

Во многих случаях названия гомеопатических средств сохранились по устаревшей номенклатуре XVIII и XIX вв.

В гомеопатии используют в основном две шкалы разведения лекарственных средств — десятичную и сотенную.

*Десятичную* (децимальную) шкалу ( $10^{-n}$ ) обозначают буквой «D» или цифрой «X», в ней исходное разведение 1:10, а каждое последующее выше предыдущего в 10 раз.

*Сотенную* (центисимальную) шкалу ( $100^{-n}$  или  $10^{-2n}$ ) обозначают буквой «С» или только арабской цифрой, означающей порядок разведения. В ней каждое разведение выше предыдущего в 100 раз.

В табл. 5.1 представлены обозначения разведений и их математический эквивалент.

Потенцирование по способу Корсакова обозначают «СК» (за рубежом — «К»), по способу Ганемана — «СН». С. Ганеман работал с сотенной шкалой до своего парижского периода жизни и деятельности.

В последние годы С. Ганеман вел потенцирование в пилюлях по LM-шкале разведений (потенций) — *пятидесяти тысячной* (1:50 000 — LM или Q). Самая высокая степень потенцирования в LM- потенции — 30.

Экспериментально подтверждено, что гомеопатические разведения в LM-потенции действуют быстрее и мягче, чем СК и СН. Их можно назначать пожилым людям и детям, ослабленным больным, а также в острых и хронических стадиях заболевания.

Таблица 5.1. Обозначения гомеопатических разведений

Отечественные*		Зарубежные		Математические	
десятичные	сотенные	десятичные	сотенные	десятичные	сотенные
1X	—	D1	—	1/10	—
2X	1	D2	C1	1/100	1/100
3X	—	D3		1/1000	—
4X	2	D4	C2	1/10 000	1/10 000
5X	—	D5	—	1/100 000	—
6X и т.д.	3	D6	C3	1/1 000 000	1/1 000 000

\* В утвержденных в настоящее время ФС в России принят буквенный способ обозначения шкалы разведения (например, D2, C4).

Иногда применяют *тысячную* (миллисимальную) шкалу ( $1000^{-n}$ ), которую обозначают буквой «М».

Доза в гомеопатии означает количество вещества и энергии (в потенциях до D23) или энергии (в потенциях выше D23), содержащееся в определенном числе капель, крупинок, массе тритурации при условии потенцирования с учетом разведения и индивидуальных особенностей больного. Различают большие и малые дозы в зависимости от реакции организма. *Большая доза* — низкие разведения, вызывающие патологические симптомы, подобные болезни. *Немая доза* — отсутствие эффекта (часто имеет место при значительных (средних) разведениях). *Малая доза* — высокие разведения, обеспечивающие необходимый лечебный эффект. Пока изучаемое вещество дает одно-

типный эффект, дозировка считается большой, как только эффект изменится на противоположный, доза будет названа малой. В качестве примера можно привести адреналин\*, который в концентрации  $10^{-6}$  дает классический эффект — спазм сосудов, при последующих разведениях эффект отсутствует, при разведении  $10^{-33}$  наблюдается парадоксальный эффект — расширение сосудов.

Так же как и в аллопатии, с учетом токсичности выделяют в списки А и Б исходные вещества и их разведения D1, D2, D3.

## 5.2. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

### Назначение

Почти все известные в настоящее время лекарственные формы изготавливают с использованием вспомогательных дополнительных веществ. Вспомогательные вещества должны быть разрешены к медицинскому применению соответствующими нормативными документами: ГФ, ФС или специальными ОСТАми.

Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения большого числа вспомогательных веществ. До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли требования фармакологической и химической индифферентности. Однако выяснилось, что эти вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность: усиливать действие лекарственных веществ или снижать их активность, изменять характер действия по разным причинам. При использовании вспомогательных веществ можно регулировать фармакодинамику лекарственных веществ (совокупность эффектов, вызываемых лекарственным веществом) и их фармакокинетику (изменение во времени концентрации лекарственных веществ в биологических жидкостях, органах и тканях).

Механизм влияния вспомогательных веществ на лекарственный препарат может быть обусловлен следующими факторами:

- влиянием на характер дисперсной системы (стабилизация суспензий, эмульсий);
- взаимодействием с лекарственными веществами (химическое взаимодействие, комплексообразование, адсорбция).

Так, например, мази, содержащие антибиотики и изготовленные на вазелине, в силу плохой резорбции малоэффективны. В данном случае необходима основа, включающая 6 частей вазелина и 4 части ланолина безводного, которую и используют в настоящее время для изготовления многих мазей с антибиотиками. Пилули с солями алкалоидов (например, с атропином) неэффективны, если в качестве

вспомогательных веществ использовать порошки из лекарственного растительного сырья (из-за прочной адсорбции алкалоидов растительной клетчаткой).

Правильным подбором вспомогательных веществ можно локализовать действие лекарственных средств. Например, для действия мази на эпидермис кожи используют вазелин, так как он не обладает способностью проникать в более глубокие слои кожи. Напротив, для таких лекарственных веществ, как гормоны, калия йодид и другие, которые должны оказывать общее действие на организм, в качестве основы мазей используют соответствующие вещества, чаще всего их комбинации, которые повышают проницаемость клеточных мембран. Диметилсульфоксид (димексид, ДМСО), добавленный в глазные капли, ускоряет проникновение антибиотиков в ткани глаза. Использование метилцеллюлозы позволяет удерживать лекарственные вещества в тканях длительное время, что обеспечивает их пролонгированное действие, которое необходимо при многих хронических заболеваниях. Так, в офтальмологии при глаукоме (повышенное внутриглазное давление) для ликвидации острого приступа используют глазные капли пилокарпина, приготовленные только на воде очищенной. Затем для поддержания лечебной концентрации применяют (в течение определенного времени) те же глазные капли, но с добавлением пролонгирующих компонентов: метилцеллюлозы, поливинола и т.п.

Вспомогательные вещества влияют не только на терапевтическую эффективность лекарственного вещества, но и на физико-химические характеристики лекарственных форм в процессе их изготовления и хранения. Добавление различных стабилизирующих веществ обеспечивает высокую эффективность лекарственных препаратов в течение длительного времени, что имеет не только большое медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет увеличить срок годности лекарственных препаратов.

Вспомогательные вещества являются обязательными ингредиентами почти всех лекарственных препаратов и при использовании вступают в контакт с органами и тканями организма, поэтому к ним предъявляются определенные требования. Многие вспомогательные вещества поступают от различных предприятий (химической, пищевой промышленности и т.д.), поэтому требования к ним должны быть едиными. Многие вспомогательные вещества включены в Государственный реестр лекарственных средств (документ, в который вносят сведения о средствах, разрешенных к применению и производству в стране), ФС, регламентирующие качество вспомогательных веществ, ГОСТы.

К вспомогательным веществам предъявляются высокие требования. Они должны быть:

- биологически безвредными (по возможности биологически полезными), не токсичными, не вызывать аллергических реакций;
- химически индифферентными по отношению к веществам, входящим в состав препарата, материалам технологического оборудования, упаковочным и укупорочным материалам и к факторам окружающей среды в процессе изготовления препарата и при хранении;
- должны соответствовать по формообразующим свойствам особенностям изготавливаемой лекарственной формы, придавать ей требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические;
- проявлять необходимые функциональные свойства (стабилизирующие, корригирующие и т.п.) при минимальном содержании в препарате;
- способствовать проявлению требуемого фармакологического эффекта (обеспечивать биологическую доступность);
- быть экономически выгодными (экономически целесообразными);
- не должны ухудшать физико-химические и структурно-механические свойства лекарственного препарата при хранении;
- не подвергаться микробной контаминации, не способствовать микробной контаминации или предотвращать микробную контаминацию лекарственного препарата; выдерживать в случае необходимости стерилизацию;
- не оказывать отрицательного влияния на органолептические свойства препарата или улучшать их.

Вспомогательные вещества оказывают значительное влияние на лекарственный препарат в целом (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Влияние вспомогательных веществ на лекарственные препараты

Влияние на фармакологическую активность	Влияние на качество и стабильность
Усиление или ослабление (снижение активности) лекарственного средства Обеспечение местного действия или общего воздействия на организм Изменение скорости наступления эффекта (ускорение или пролонгирование действия) Обеспечение направленного транспорта или регулируемого высвобождения лекарственных веществ	Обеспечение стабильности: антимикробной; химической; физико-химической (термодинамической) Оптимизация технологических показателей (вязкости, растворимости, сыпучести, однородности) Корригирование органолептических свойств лекарственного препарата (улучшение вкуса, запаха, цвета)



Номенклатура вспомогательных веществ, используемых в технологии лекарственных форм, весьма многочисленна, поэтому для систематизации и облегчения их дальнейшего изучения и правильного подбора целесообразна их классификация. Однако по разным причинам (разнообразии химической структуры, влияние на лекарственные формы — стабильность, пролонгирование, исправление вкуса и их терапевтическую эффективность) предлагаемые классификации не могут считаться совершенными.

## Классификация вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества классифицируют: по происхождению, размеру (величине) молекул, а также функциональной роли в лекарственной форме.

По происхождению различают природные, синтетические и полусинтетические вещества (табл. 5.3).

Таблица 5.3. Классификация вспомогательных веществ

Природные вещества	Примеры	Синтетические и полусинтетические вещества	Примеры
Органические	Белки, жиры, полисахариды, спирты, эфиры, углеводороды и др.	Органические	Полиэтиленгликоли, поливинил, поливинилпирролидон, твины, эмульгатор Т-2 и др.
Неорганические	Тальк, глина белая, бентонит, природный модифицированный оксид кремния (оксил) и др.	Элементоорганические	Полиорганосилксановые жидкости (эсилон-4, эсилон-5), мыла и др.

Природные вспомогательные вещества получают путем переработки растительного, животного и микробиологического сырья и минералов. Они имеют преимущество по сравнению с синтетическими благодаря высокой биологической безвредности, поэтому их поиск, по-видимому, будет продолжаться и в дальнейшем. В настоящее время примерно 1/3 используемых вспомогательных веществ приходится на природные. Растительные биополимеры используют в качестве эмульгаторов, стабилизаторов, пролонгаторов и в других целях при производстве лекарственных форм.

Природные вспомогательные вещества имеют существенный недостаток — они подвержены микробной контаминации, поэтому рас-

творы полисахаридов и белков быстро портятся. Кроме того, в составе микрофлоры неорганических соединений могут обнаруживаться не только условно-патогенные, но и патогенные микроорганизмы. В данном случае использование приемлемых методов стерилизации и добавление антимикробных веществ (консервантов) может значительно снизить до предельно допустимых норм микробную контаминацию природных вспомогательных веществ.

Синтетические и полусинтетические вспомогательные вещества широко применяются в технологии лекарственных форм. Это обусловлено их доступностью, т.е. возможностью синтеза веществ с заданными свойствами, более эффективных и менее токсичных. При получении полусинтетических вспомогательных веществ можно усовершенствовать свойства природных веществ. Например, производное целлюлозы — оксипропилцеллюлоза (в отличие от растворимой в воде натриевой соли метилцеллюлозы) — не растворяется в гидрофильных средах, поэтому ее используют для защиты лекарственных веществ от кислой среды желудочного сока.

Производные ланолина (ацетилированные, оксиэтилированные и др.) в отличие от ланолина по составу близки к кожному жиру человека, не вызывают аллергических реакций и благодаря меньшей вязкости по сравнению с ланолином удобнее при изготовлении мазей.

*По размеру (величине) молекулы* вспомогательные вещества подразделяют: на низкомолекулярные; олигомеры (масса молекулы менее 10 000); высокомолекулярные, или полимеры (масса молекулы более 10 000).

Наиболее часто применяют в качестве вспомогательных веществ высокомолекулярные вещества (ВМВ), образующие растворы различной вязкости в зависимости от концентрации. С этим свойством связано и основное их использование в различных лекарственных формах: жидких, вязкопластичных и твердых, т.е. в растворах, мазях и т.п. Их молекулы (макромолекулы) представляют собой длинные нити, переплетающиеся между собой или свернутые в клубки. От строения молекул часто зависит специфика изготовления растворов (в технологии лекарственных форм ВМВ в основном используют в виде растворов).

Применяют ВМВ в технологии практически всех лекарственных форм: как основы для мазей, суппозиторий, пилюль и др.; стабилизаторы; пролонгирующие компоненты; вещества, исправляющие неблагоприятные органолептические свойства лекарственного препарата; кроме того, как упаковочные и укупорочные материалы. Широкое применение ВМВ в технологии лекарственных форм связано также с их поверхностно-активными свойствами.

Введение в технологию новых ВМВ позволило создать новые лекарственные формы: многослойные таблетки длительного действия;

спансулы (гранулы, пропитанные растворами ВМВ); микрокапсулы; имплантируемые лекарственные формы, лекарственные формы с регулируемым высвобождением, глазные лекарственные пленки; специфические детские лекарственные формы (жевательные резинки, конфеты, драже).

Наиболее частое применение полимеров в технологии лекарственных форм объясняется тем, что они позволяют решить большинство технологических проблем:

- обеспечить биологическую доступность, необходимую скорость наступления фармакологического эффекта или доставку к органу-мишени; контролируемое высвобождение, поддержание терапевтической концентрации в течение требуемого периода;
- повысить точность дозирования;
- снизить токсичность и побочное действие;
- маскировать неприятный вкус и запах;
- сохранить стабильность при хранении, предохранить лекарственные вещества от воздействия внешних факторов;
- обеспечить оптимальную упаковку и укупорку;
- повысить экономичность и эффективность производства.

Применяемые в фармации полимеры не должны содержать токсических мономеров, должны выдерживать стерилизацию, обладать оптимальным комплексом технологических (физико-химических и структурно-механических) свойств. К некоторым полимерам предъявляются требования растворимости в биологических средах.

Прогресс в области фармацевтической технологии тормозится недостатком высококачественных биоразрушаемых или биоусвояемых нетоксичных полимеров. Благодаря развитию синтетической химии, особенно химии полимеров, в последние десятилетия сложились условия для направленного поиска новых вспомогательных веществ, таких как МЦ и ее производные, поливинол, полиэтиленоксиды, поливинилпирролидон, полиакриламид, силиконы, различные эмульгаторы.

*По функциональной роли* вспомогательные вещества подразделяют на формообразователи, стабилизаторы, солюбилизаторы, регуляторы высвобождения и всасывания, корригенты (табл. 5.4).

## **Формообразователи**

Это наиболее многочисленная группа вспомогательных веществ. Их используют в качестве дисперсионных сред (вода или неводные среды) в технологии жидких лекарственных форм, наполнителей для твердых лекарственных форм (порошков, пилюль, таблеток и др.), основ для мазей, суппозиторияев.

Таблица 5.4. Функциональная роль вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества	Функции в лекарственной форме	Примеры
Твердые	Формообразование	Наполнители, пластификаторы: основы для порошков (сахар, крахмал, тальк), пилюли (растительные порошки, экстракты) и др.
Жидкие		Дисперсионные среды, растворители, экстрагенты
Упруговязкопластичные		Основа для мазей, пластификаторы, регуляторы температуры плавления
Структурообразователи и стабилизаторы термодинамических свойств системы	Стабилизация	Вещества, предотвращающие седиментацию, коагуляцию, коалесценцию, агрегацию, конденсацию
Ингибиторы химических процессов		Вещества, предотвращающие гидролиз, окисление, разложение и другие химические процессы
Консерванты	Стабилизация	Вещества, предотвращающие микробную контаминацию
В основном ПАВ	Солюбилизация	Вещества, способствующие мицеллярному растворению лекарственных веществ
Активаторы всасывания; пролонгаторы	Регулирование высвобождения и всасывания	Диметилсульфоксид, диметилформамид, ПАВ в низких концентрациях
Вещества, улучшающие вкус, цвет, запах	Корригирование	Сиропы, эфирные масла, красители и др.
Регуляторы осмотических свойств растворов		Электролиты (натрия хлорид, натрия сульфат, натрия нитрат); глюкоза*
Регуляторы pH		Буферные растворы (фосфатный, цитратный, гидрокарбонатный), кислоты (хлористоводородная, лимонная), щелочи (натрия гидроксид, натрия гидрокарбонат)

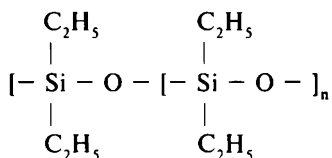
К формообразователям относятся вещества, способные обеспечить специфические для данной лекарственной формы структурно-механические свойства и физико-химические показатели: требуемое агрегатное состояние, оптимальную дисперсность и реологические показатели. Кроме того, они обеспечивают необходимую концентрацию лекарственных веществ, соответствующий объем или массу лекарственного препарата, определенную геометрическую форму.

Среди *дисперсионных сред* для изготовления жидких лекарственных форм наиболее часто используют воду очищенную и для инъекций.

В качестве неводных растворителей или в составе комбинированных сред применяют этанол, глицерин, масла жирные, вазелиновое масло, полиэтиленоксид (чаще — с молекулярной массой 400, пропиленгликоль, этилолеат, силиконовые жидкости (эсилон), бензилбензоат.

Среди дисперсионных сред определенный интерес с фармацевтической точки зрения представляют силиконы (*Silicona*) — кремнийорганические олигомеры (кремнийорганические жидкости). По структуре они могут быть линейные, сетчатые и циклические.

Основу силиконов составляет силоксановый скелет — цепь чередующихся атомов кремния и кислорода. Свободные связи кремния заполнены органическими радикалами (метильным, этильным, фенильным и др.). Наиболее широкое применение получили диэтилполиорганосилоксановые жидкости:



Полимер со степенью полимеризации 5 получил название эсилон-4, а со степенью конденсации 15 — эсилон-5. Они представляют собой бесцветные, прозрачные, вязкие жидкости без запаха и вкуса. В связи с отсутствием химически активных групп они характеризуются высокой инертностью; не окисляются, не подвергаются действию агрессивных сред, обладают гидрофобными свойствами, термостойки, не смешиваются с водой, этанолом, глицерином. Силиконы совместимы с липофильными компонентами мазей (вазелин, парафин, масла растительные). В эсилонах хорошо растворяются неполярные вещества (ментол, камфора, фенол).

Благодаря биологической инертности силиконов они перспективны для применения в качестве носителей в лекарственных препаратах при различных способах введения. Их также используют для силиконирования стеклянной тары для повышения их химической и термической стойкости.

Силиконовые жидкости используют в защитных кремах, лосьонах и мазях. Хорошая переносимость кожей (не нарушают тканевого дыхания, теплообмена), тканями и слизистыми оболочками, длительная стабильность и совместимость со многими лекарственными веществами послужили основанием для их использования в качестве

растворителей или носителей лекарственных веществ в лекарственных формах.

Для изготовления твердых лекарственных форм в качестве вспомогательных веществ (нередко их называют наполнителями) используют сахара: молочный или белый, крахмал, тальк, порошки лекарственных растений и их сухие экстракты, другие компоненты в зависимости от вида лекарственной формы.

При изготовлении мазей в качестве основ наиболее часто применяют вязкопластичные вещества и их смеси: липофильные (вазелин, жиры, силиконовые основы и др.); гидрофильные (гели полиэтиленоксидов, крахмало-глицериновые гели, гели производных целлюлозы, желатиновые гели и др.); дифильные (чаще всего эмульсионные основы).

Для изготовления суппозиториев используют вещества и их сочетания как нерастворимые в воде (масло какао, основа жировая, масла гидрогенизированные, основа «твердый жир» типов А, В и др.), так и растворимые (упругие гели желатина, полиэтиленоксидов и др.). Как компонент основ для мазей и суппозиториев применяют коллаген.

*Коллаген (Collagenum)* — основной белок соединительной ткани представляет значительный интерес как формообразователь для различных лекарственных форм. Он состоит из макромолекул трехмерной структуры. Коллаген получают щелочно-солевой обработкой шпика кожи крупного рогатого скота, в которой его содержится до 95 %.

Коллаген применяют для покрытия ран в виде пленок с фурацилином, кислотой борной, маслом облепиховым, метилурацилом, гемостатических, глазных пленок с антибиотиками. Удовлетворительные технологические и биологические свойства коллагена (отсутствие токсичности, хорошая резорбция, утилизация в организме, стимуляция репаративных процессов) обеспечивают возможность широкого использования его при изготовлении различных лекарственных форм.

Как формообразователи и стабилизаторы физико-химических процессов используют гели желатина.

*Желатин (Gelatina)* — высокомолекулярное вещество белковой структуры — получают при выпаривании обрезков кожи. Основной аминокислотой желатина является гликокол (25,5 %), содержится также много аланина (8,7 %), аргинина (8,2 %), лейцина (7,1 %), лизина (5,9 %) и глютаминовой кислоты. Благодаря высоким гелеобразующим свойствам его используют для изготовления мазей, суппозиториев, желатиновых капсул и других лекарственных форм.

Из неорганических полимеров наиболее часто в качестве формообразователей используют бентонит, оксил (аэросил), тальк.

**Бентонит** (*Bentonitum*) — природный неорганический полимер. Встречается в виде минералов кристаллической структуры с частицами размером менее 0,01 мм. Бентонитовые глины имеют сложный состав и представляет собой в основном алюмогидросиликаты с общей формулой:  $Al_2O_3 \cdot SiO_2 \cdot mH_2O$ . В их состав входит 90 % оксидов алюминия, кремния, магния, железа и воды, присутствуют катионы  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , поэтому глинистые минералы могут вступать в ионообменные реакции. Это позволяет получать системы с заданными свойствами, так называемые модифицированные бентониты. Последние активно взаимодействуют с водой. Вследствие образования гидратной оболочки частицы глинистых минералов способны прочно удерживать воду и набухать в ней, значительно увеличиваясь в объеме. Наибольшей набухаемостью обладают натриевые соли бентонитов (объем их увеличивается в 17 раз), кальциевые соли (в 2,5 раза), еще больше увеличивается объем полусинтетических бентонитов — триэтанол-аминобентонитов (в 20–22 раза).

Бентониты биологически безвредны. Индифферентность к лекарственным веществам, способность к набуханию и гелеобразованию позволяют использовать их при производстве мазей, таблеток, порошков для внутреннего и наружного применения, пилюль, гранул. В концентрации 3–5 % их используют для стабилизации суспензий. Бентониты обеспечивают мягкость, дисперсность, высокие адсорбционные свойства, легкую отдачу лекарственных веществ и стабильность лекарственных препаратов.

**Оксил** (*Oxylum, Aerosilum*) — коллоидный кремния диоксид ( $SiO_2$ ) представляет собой очень легкой, белый, высокодисперсный, микронизированный, с большой удельной поверхностью порошок, обладающий выраженными адсорбционными свойствами, относится к неорганическим полимерам. В водном растворе концентрацией 1–4 % образует студнеобразные системы с глицерином, маслом вазелиновым.

Его применяют для стабилизации суспензий с различной дисперсионной средой, что способствует лучшей фиксации суспензий на коже и усиливает терапевтический эффект. Загущающую способность оксила используют при получении гелей для мазевых основ. В порошках его также применяют для предотвращения увлажнения гигроскопичных смесей и как диспергатор.

Адсорбционные свойства оксила используют также в целях стабилизации сухих экстрактов (уменьшения их гигроскопичности). Добавление оксила к пилюлям значительно повышает их устойчивость к высушению в процессе хранения. Он усиливает вязкость суппозиторной массы, придает ей однородность, обеспечивает равномер-

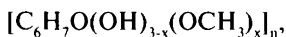
ное распределение лекарственных веществ, позволяет вводить жидкие и гигроскопичные вещества.

*Эфиры целлюлозы* занимают особое место среди ВМВ, используемых в технологии лекарственных форм. Физиологическая безвредность, ценные физико-химические и технологические свойства этих вспомогательных материалов позволяют применять их в качестве стабилизирующих, пролонгирующих, основообразующих средств, а также для повышения качества многих лекарственных форм.

Общая формула целлюлозы:  $[C_6H_7O(OH)_{3-x}OR_x]_n$

В технологии используют простые и сложные эфиры целлюлозы.

Метилцеллюлоза растворимая [МЦ] (*Methylcellulosum solubile*):



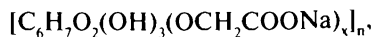
где  $x$  — число замещенных ОН-групп в одном звене;  $n$  — степень полимеризации.

Относительная молекулярная масса метилцеллюлозы составляет 150 000–300 000. Она представляет простой эфир целлюлозы и метанола. Может иметь вид слегка желтоватого порошка, гранулированного или волокнистого продукта без запаха и вкуса. Растворяется в холодной воде, глицерине, не растворяется в горячей воде.

При изготовлении водных растворов метилцеллюлозу заливают водой (половиной требуемого объема раствора), нагретой до температуры 80–90 °С. После охлаждения раствора до комнатной температуры добавляют остальную холодную воду. Охлажденные растворы прозрачны. При нагревании до температуры выше 50 °С водные растворы метилцеллюлозы обратимо коагулируют. При охлаждении гель снова переходит в раствор. Растворы обладают выраженными поверхностно-активными свойствами (высокой сорбционной, эмульгирующей и смачивающей способностями). При высыхании они образуют прозрачную прочную пленку.

В технологии в качестве загустителей и стабилизаторов применяют 0,5–1,0 % водные растворы. В таких же концентрациях метилцеллюлозу применяют для гидрофиллизации липофильных основ мазей и линиментов, в качестве эмульгатора и стабилизатора при изготовлении суспензий и эмульсий, а также как пролонгирующий компонент глазных капель. Глицерогели 3–8 % применяют как невысыхающие основы для мазей.

Na-карбоксиметилцеллюлоза (*Methylcellulosum-natrium*) — натриевая соль простого эфира целлюлозы и гликолевой кислоты:



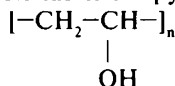
где  $x$  — число замещенных ОН-групп в одном звене;  $n$  — степень полимеризации.



Na-карбоксиметилцеллюлоза (молекулярная масса 75 000–85 000) — белый или слегка желтоватый порошок либо волокнистый продукт без запаха, растворимый в холодной и горячей воде. В разных концентрациях (0,5; 1; 2 %) применяют как пролонгатор действия лекарственных веществ в глазных каплях и инъекционных растворах, в качестве стабилизатора, формообразователя в эмульсиях и мазях (4–6 %). Гели Na-карбоксиметилцеллюлозы, в отличие от гелей метилцеллюлозы, совместимы со многими консервантами.

Помимо метилцеллюлозы и Na-карбоксиметилцеллюлозы в технологии готовых лекарственных средств используют окипропилметилцеллюлозу и ацетилцеллюлозу.

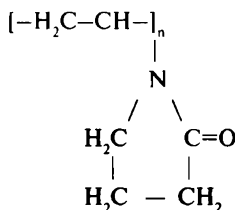
**Поливинол (Polyvinolum)** — наиболее распространенный синтетический водорастворимый полимер винилацетата. Поливинол (поливиниловый спирт — ПВС) — синтетический полимер алифатического ряда, содержащий гидроксильные группы:



где  $n$  — число структурных единиц в макромолекуле полимера.

Поливинол представляет собой порошок белого или слегка желтоватого цвета, растворимый в воде при нагревании. Обладает высокой реакционной способностью благодаря наличию гидроксильных групп. В технологии лекарственных форм 1,4–2,5 % растворы ПВС применяют в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора суспензий; 10 % растворы — в качестве основ для мазей и глазных пленок.

**Поливинилпирролидон (Polyvinylpyrrolidone)** представляет собой полимер N-винилпирролидона. Его получают при полимеризации мономера — винилпирролидона:

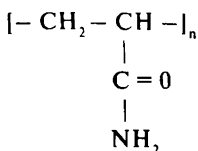


где  $n$  — степень полимеризации.

Поливинилпирролидон — бесцветный, прозрачный, гигроскопичный полимер (молекулярная масса 10 000–100 000). Наиболее широко применяют препарат с молекулярной массой 12 600 — 35 000. Он растворим в воде, спиртах, глицерине, легко образует комплексы с лекарственными веществами (витаминами, антибиотиками). Поливинилпирролидон используют в медицине и фармацевтической

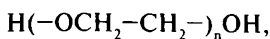
технологии как стабилизатор эмульсий и суспензий, пролонгирующий компонент, наполнитель для таблеток и драже. Он также входит в состав плазмозаменителей, аэрозолей, глазных лекарственных пленок. Гели на основе поливинилпирролидона используют для изготовления мазей, в том числе предназначенных для нанесения на слизистые оболочки.

**Полиакриламид (Polyacrilamidum).** В последние годы получили очень широкое распространение полиакриламид и его производные:



Полиакриламид — полимер белого цвета, без запаха, растворим в воде, глицерине. Получен и биорастворимый полимер, его широко используют для лекарственных биорастворимых глазных пленок, которые обеспечивают максимальное время контакта с поверхностью конъюнктивы. Растворы 1 % используют для пролонгирования действия глазных капель. Успешно применяют и другие виды лекарственных пленок-тринитролонг. Водные растворы полиакриламида совместимы со многими электролитами, ПАВ и консервантами. Он перспективен для создания новых лекарственных форм.

**Полиэтиленоксиды (Polyaethylenoxyda)** [ПЭО] или полиэтиленгликоли [ПЭГ] представляют собой полимеры этиленоксида:



которые получают путем полимеризации этиленоксида в присутствии воды и калия гидроксида.

Консистенция ПЭО зависит от степени полимеризации. В нашей стране выпускают ПЭО с различной степенью полимеризации (400–4000). ПЭО-400 представляет вязкую прозрачную бесцветную жидкость, ПЭО-1500 — воски (температура плавления 35–41 °С), ПЭО-4000 — твердое вещество белого цвета с температурой плавления 53–61 °С.

Характерная особенность ПЭО заключается в хорошей растворимости в воде, этаноле. Они не смешиваются с углеводородами и жирами, образуют с ними эмульсию; малочувствительны к изменению рН, стабильны при хранении.

ПЭО обладают малой токсичностью, что обуславливает широкое применение в технологии изготовления мазей, эмульсий, суспензий, суппозиторий и других лекарственных форм. Основы для мазей чаще всего представляют собой композицию жидких и твердых ПЭО вязко-

пластичной консистенции. Однако они оказывают дегидратирующее действие на слизистые оболочки.

Способствовать формообразованию могут также наполнители, пластификаторы, регуляторы температуры плавления и другие вспомогательные вещества, например, при изготовлении таблеток, пилюльной массы (растительные порошки, глины и т.п.), наполнитель для изготовления тритураций (молочный сахар).

Как регуляторы температуры плавления в мазях, суппозиториях применяют воск или парафин. В качестве примера можно привести суппозитории с хлоралгидратом, когда вещество образует с жировой основой состав с понижением температуры плавления, вплоть до плавления при комнатной температуре, что нежелательно. В этом случае часть масла какао заменяют воском из расчета 0,7 г на 1,0 г хлоралгидрата.

*Экстрагенты* в отличие от других дисперсионных сред должны обладать рядом специфических свойств: селективной (избирательной) растворяющей способностью; высокой диффузионной способностью (проникать в клетки растительного и животного сырья), десорбирующими свойствами (растворять и извлекать действующие вещества из клеток).

## Стабилизаторы

Стабильность — это свойство лекарственных средств и препаратов сохранять исходное качество в течение определенного времени с момента изготовления (выпуска).

Стабилизаторы имеют большое значение для сохранения стабильности гетерогенных (неоднородных) систем (суспензий и эмульсий). Они позволяют изготовить и использовать лекарственные препараты труднорастворимых или практически нерастворимых лекарственных средств в воде и других дисперсионных средах.

К стабилизаторам гетерогенных дисперсных систем можно отнести производные метилцеллюлозы, пектины, альгинаты, бентонитовые глины, оксил, твины и спены и ряд других веществ. Нередко в целях снижения количества этих веществ и повышения их активности используют различные сочетания стабилизаторов.

К группе термодинамических (структурно-механических) стабилизаторов дисперсных систем относятся следующие вещества: диспергаторы, загустители, структурообразователи; ПАВ (эмульгаторы, стабилизаторы суспензий), т.е. вещества, способные повышать агрегативную и седиментационную устойчивость микрогетерогенных систем.

Из большого многообразия веществ этой группы наибольшего внимания заслуживают ПАВ благодаря полифункциональности. По

международной номенклатуре их называют тензидами (от лат. *tensio* — натяжение). ПАВ — это, как правило, ВМВ или олигомеры, иногда низкомолекулярные вещества, которые обладают рядом специфических свойств:

- имеют дифильный характер молекулы;
- гидрофильные и липофильные группы в молекуле сбалансированы и характеризуются определенным значением гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ);
- обладают значительным дипольным моментом  $\mu = eL$ , где  $e$  — величина заряда;  $L$  — расстояние между положительно и отрицательно заряженными группами и хорошо гидратирующимися полярными группами, что обуславливает сродство ПАВ к воде. Графически их иногда изображают в виде головастика, где голова — гидрофильные группы молекулы, а хвост — липофильный углеводородный радикал (о—);
- способны снижать межфазное натяжение, сосредоточиваясь на границе раздела фаз, образуя прочные пленки в виде моно- или полимолекулярного слоя.

Для ориентации в большом количестве ПАВ (в настоящее время известно более 1000) в 1949 г. была предложена классификация на основе соотношения гидрофильных и гидрофобных групп в молекуле ПАВ — гидрофильно-липофильного баланса. Последний прямо пропорционален массе гидрофильных групп и уменьшается с увеличением липофила.

Все ПАВ имеют величину гидрофильно-липофильного баланса на шкале от 0 до 40. Чем он меньше, тем больше сродство ПАВ к неполярным веществам. Так, например, при его значении 3–6 ПАВ стабилизируют эмульсии типа «вода/масло» (ГЛБ эмульгатора Т-2 равен 5,5). С повышением баланса улучшаются гидрофильные свойства ПАВ, что сопровождается возрастанием их растворимости в воде. При значениях 7–9 они становятся смачивателями; при значениях 8–18 стабилизируют эмульсии типа «масло/вода» (ГЛБ МЦ равен 10,5), при значениях 15–18 и более ПАВ становятся солюбилизаторами (например, твин-80 (ГЛБ = 15) обладает высокой солюбилизующей активностью в концентрации 0,5 %).

В основе классификации ПАВ лежит способность к диссоциации (ионизации). Их подразделяют на неионогенные и ионогенные.

Ионогенные классифицируют: на анионактивные (натриевые, калиевые, триэтаноламиновые, кальциевые мыла), катионактивные (соли четвертичных аммониевых оснований), амфотерные (амфолиты) — ведут себя как анионактивные или катионактивные в зависимости от рН.

Согласно научной литературе рекомендуется применять катионактивные ПАВ в кислой среде, анионактивные — в щелочной.

Механизм стабилизирующего действия ПАВ обусловлен их способностями:

- адсорбироваться на поверхности твердых частиц или капелек жидкости, ориентируясь определенным образом;
- снижение межфазное натяжение на границе раздела фаз и соответственно величину поверхностной энергии (энергии Гиббса), так как  $\Delta G \rightarrow \Delta S \cdot \sigma$ ,  $\Delta G \rightarrow \min$ ; если  $\sigma \rightarrow \min$ ;
- образовывать защитную пленку (моно- или полимолекулярный слой); сольватный слой; двойной электрический слой (в случае ионогенных ПАВ);
- повышать вязкость (ВМВ — производные целлюлозы, например, в концентрации 5–7 % используют как основы для мазей).

Применение ПАВ и ВМВ — один из способов повышения химической устойчивости лекарственных веществ. При этом стабилизирующее действие происходит путем мицеллообразования и связывания молекул лекарственных веществ с мицеллами. Например, анионоактивные ПАВ уменьшают скорость гидролиза дикаина в 10 раз, прокаина — в 4 раза.

### Неионогенные поверхностно-активные вещества

Наибольшее предпочтение отдают неионогенным ПАВ, которые обладают следующими свойствами:

- малочувствительны к изменению значения рН, способны проявлять свои свойства в любой среде;
- как правило, биологически безвредны;
- образуют стабильные системы при содержании их в концентрации порядка десятых долей процента и не более 2 %.

*Крахмал* (*Amylum*) составляют полисахариды (97,3–98,9 %), белковые вещества (0,28–1,5 %), клетчатка (0,2–0,69 %), минеральные вещества (0,3–0,62 %). Крахмал состоит из двух фракций — амилозы и амилопектина. Молекула амилозы представляет собой длинную молекулу, состоящую из гликозидных остатков (до 700). Амилопектин имеет более сложное строение и состоит из разветвленных молекул, содержащих до 2000 остатков D-глюкопиранозы. Чем короче цепи, тем фракция лучше растворяется в воде. Так, амилоза растворяется в теплой воде, а амилопектин только набухает. Клейстеризация выражается в сильном набухании крахмальных зерен, их разрыве и образовании вязкого гидрогеля.

Крахмал используют в твердых лекарственных формах, в том числе пилюлях (в смеси с глюкозой и сахаром), мазях, слизи крахмала (*Mucilago Amyli*) [ГФ VII] 2 % — как обволакивающее средство для снижения раздражающего действия на слизистую оболочку. В качестве стабилизатора суспензий и эмульсий применяют 10 % раствор.

На 100,0 г 10 % эмульсии применяют раствор, изготовленный по прописи, г:

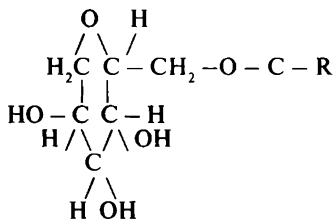
- крахмал 10,0
- вода холодная 20,0
- вода горячая 70,0

**Микробные полисахариды** (*polysaccharida microbica*) составляют важный класс природных полимеров, обладающих разнообразными свойствами (продолжительными, стабилизирующими и т.п.), благодаря которым они могут применяться как основы для мазей, линиментов. В Санкт-Петербурге разработана технология получения ряда новых микробных полисахаридов, которые характеризуются апирогенностью, малой токсичностью, что определяет возможность использования их в качестве вспомогательных веществ. Из группы этих веществ следует отметить аубазидан — внеклеточный полисахарид, получаемый при микробиологическом синтезе с помощью дрожжевого гриба *Aureobasidium pululans*. Благодаря своему строению, разветвленной структуре, конфигурации и конформации моносахаридов в молекуле полимера (молекулярная масса 6–9 млн) он обладает хорошей растворимостью в воде, дает вязкие растворы, пластичные гели, может взаимодействовать с другими веществами, что определяет его практическое применение. Аубазидан (0,6 % и выше) образует гели, которые могут использоваться как основа для мазей. 1 % гель — для пленок и губок. В концентрации 0,1–0,3 % его используют как пролонгатор глазных капель. В данном случае положительным моментом является устойчивость растворов при термической стерилизации до 120 °С. Он также служит эффективным стабилизатором и эмульгатором.

**Эмульгатор Т-2** — смесь полных и неполных эфиров стеариновой кислоты и ди- или триглицерина. Представляет собой воскообразные куски желтого цвета, без запаха, вкуса, растворим в горячей воде.

Используют для стабилизации эмульсии бензилбензоата, эмульсионных линиментов и мазей (консистентная эмульсия «вода/вазелин»), входит в состав суппозиторных основ (суппорин М, твердый жир тип В), используется для предотвращения несовместимости в случае несмешиваемости жидкостей или вязких масс.

**Спены (Spans)** — сложные эфиры сорбитана с высшими жирными кислотами:



Наиболее часто применяют спен-20 — эфир лауриновой кислоты  $C_{11}H_{23}COOH$ , спен-40 — эфир пальмитиновой кислоты  $C_{15}H_{31}COOH$ , спен-60 — эфир стеариновой кислоты  $C_{17}H_{35}COOH$ , спен-80 — эфир олеиновой кислоты  $C_{17}H_{33}COOH$ . Спены — липофильные соединения. Они растворимы в маслах, а также этаноле, образуют эмульсии типа «вода/масло». В связи с неионогенным характером совместимы со многими лекарственными веществами.

*Твины (Twins)* представляют собой моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот. Твины получают путем обработки спенов этиленоксидом в присутствии натрия гидроксида (катализатор). Этерификация происходит по месту свободных гидроксильных групп. Твины хорошо растворяются в воде и органических растворителях. К медицинскому применению разрешен твин-80, представляющий собой моноэфир олеиновой кислоты.

Твин-80 — неионогенное ПАВ. Он служит хорошим эмульгатором с высоким значением ГЛБ (15–16), поэтому применяется как солюбилизатор, стабилизатор эмульсий и суспензий, в том числе и для инъекционного введения.

*Жиросахара (Adiposacchara)* — неполные сложные эфиры сахарозы и высших жирных кислот (стеариновой, пальмитиновой, лауриновой и др.). Представляют собой ПАВ твердой, вязкой и жидкой консистенции, не имеют запаха и вкуса, в организме распадаются на жирные кислоты, фруктозу и сахарозу, индифферентны для кожи. Жиросахара применяют в качестве солюбилизаторов, эмульгаторов (при изготовлении эмульсий для парентерального введения), стабилизаторов.

### **Катионоактивные поверхностно-активные вещества**

Среди различных групп катионоактивных ПАВ — наиболее сильные бактерицидные средства (этония хлорид, тиония хлорид и т.п.). Соли четвертичных аммониевых оснований достаточно токсичны, как ПАВ применяются редко, чаще — как консерванты.

Примером может служить *бензалкония хлорид*, ДМДБАХ — диметилдодecilбензалкония хлорид (0,01–0,02 %).

Включение в лекарственные формы представителей неионогенных ПАВ одновременно с катионоактивными нерационально, так как это приводит к снижению бактериостатических свойств и требует повышения концентрации солей четвертичных аммониевых оснований, что будет приводить к увеличению токсических свойств лекарственной формы.

### **Анионоактивные поверхностно-активные вещества**

К ним относят мыла, алкилсульфаты (например, натрия лаурилсульфат), камеди, пектиновые вещества.

*Мыла* — это соли высших жирных кислот (например, стеариновой). Натриевые, калиевые, аммониевые соли растворимы в воде (стабилизируют эмульсии типа «масло/вода»); натриевое мыло — твердое, калиевое — жидкое (зеленое). Медицинское мыло используют для стабилизации эмульсии бензилбензоата, аммонийное — для стабилизации аммиачного линимента, в этом случае эмульгатор (олеата аммония) получается в процессе изготовления эмульсии при взаимодействии аммиака, олеиновой и других жирных кислот подсолнечного масла. Кальциевые, железистые, алюминиевые соли нерастворимы в воде (стабилизируют эмульсии типа «вода/масло», эмульсионные основы для мазей). Алкилсульфаты  $R-CH_2-O-SO_3Na$ , где  $R = (C_9-C_{17})$ , применяют для стабилизации эмульсии типа «масло/вода», а также используют в качестве компонентов основ для мазей.

Камеди (аравийская, абрикосовая, сливовая и др.) — это калиевые, кальциевые, магниевые соли полиарабиновой и других полиуроновых кислот. Перспективны натриевые соли альгиновой кислоты (*alginate*).

Кислота альгиновая представляет ВМВ из морских водорослей (ламинарий). Она образует вязкие водные растворы и пасты, обладает гомогенизирующими, разрыхляющими, стабилизирующими свойствами. Поэтому алгинаты широко используют в составе различных фармацевтических препаратов в качестве разрыхляющих, эмульгирующих, пролонгирующих, пленкообразующих вспомогательных веществ, а также для приготовления мазей и паст.

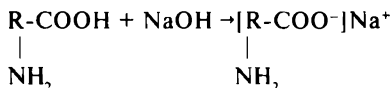
Кислота альгиновая и ее натриевая соль практически безвредны. Это наиболее перспективные новые вспомогательные вещества, особенно для производства готовых лекарственных препаратов.

*Пектин (Pectinum)* и *пектиновые вещества* входят в состав клеточных стенок многих растений. Это ВМВ, представляющие собой по структуре полигалактуроновую кислоту, частично этерифицированную метанолом. Характерным свойством растворов пектина является высокая желатинирующая способность. Пектин представляет интерес для создания детских лекарственных форм. Пектиновые вещества содержатся в растениях (овошах, плодах), применяются в пищевой промышленности, но широкого применения в фармации пока не нашли. Проводимые исследования отличаются хорошими результатами.

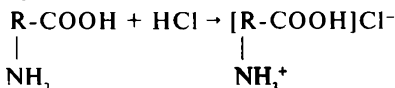
### **Амфотерные поверхностно-активные вещества**

К этой группе могут быть отнесены бентониты, глины, белки (желатоза, лецитин). В зависимости от значения рН эти вещества проявляют свойства анионоактивных или катионоактивных ПАВ, например, белки:





В щелочной среде белок проявляет себя как анионоактивное ПАВ:



в кислой — как катионоактивное ПАВ.

*Желатоза* (*Gelatosa*) представляет продукт неполного гидролиза желатина, не обладает способностью желатинироваться, но имеет высокие эмульгирующие свойства. Отрицательным свойством является нестандартность вещества, поэтому в ряде случаев растворы желатозы могут обладать высокой вязкостью и упругостью.

В статье ГФ «Эмульсии» в качестве эмульгаторов рекомендованы мыла (анионоактивные ПАВ), твин-80, эмульгатор Т-2 (неионогенные ПАВ), производные целлюлозы. В статье «Суппозитории» приведены эмульгаторы Т-1, Т-2, твин-80, спирты шерстного воска.

В качестве структурообразователей также широко применяются производные целлюлозы, полисахариды микробного происхождения, полученные методами биотехнологии (аубазидан, родэксман и др.), оксил ( $\text{SiO}_2$ ) — 5 % в линименте Вишневого.

## Ингибиторы химических процессов

Имеют большое значение для лекарственных форм, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической. Учитывая, что скорость химических реакций возрастает в 2–4 раза при повышении температуры на каждые 10 °С (правило Вант-Гоффа), проблема ингибирования химических процессов особенно актуальна для инъекционных и инфузионных, офтальмологических растворов, растворов для новорожденных детей, препаратов, предназначенных для нанесения на раневую и ожоговую поверхности, а также для введения в полости организма, не содержащие микроорганизмов.

## Регуляторы pH

Применение стабилизаторов основано на подавлении процессов гидролиза или окислительно-восстановительного разложения лекарственных веществ. К этой группе относят вещества — регуляторы pH и антиоксиданты. В качестве регуляторов значений pH применяют кислоты, соли, щелочи, а также буферные системы. Так, для стабилизации 0,5 % раствора новокаина\* для новорожденных детей, растворов новокаина\* различной концентрации для инфильтрационной

анестезии, растворов атропина, дикаина, дибазола\*, спазмолитина\* гидрохлорида; скополамина добавляют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты. Эту кислоту добавляют для подавления гидролиза солей, образованных слабым основанием и сильной кислотой, а также для подавления гидролиза сложноэфирной связи. В растворы глюкозы добавляют стабилизатор Вейбеля, содержащий натрия хлорид и кислоту хлористоводородную, что замедляет процесс окисления и карамелизации глюкозы.

Для предотвращения гидролиза солей, образованных сильным основанием и слабой кислотой (натрия нитрит, кофеин-натрия бензоат, натрия тиосульфат и др.), добавляют натрия гидрокарбонат или натрия гидроксид (в соответствии с нормативными документами). С добавлением 0,01 % трилона Б (комплексона, связывающего ионы тяжелых и щелочноземельных металлов) изготавливают 3; 4; 5; 7 и 8,4 % растворы натрия гидрокарбоната во избежание выпадения осадков магния и кальция карбонатов.

### **Буферные системы**

Иногда наиболее эффективно использовать буферные системы, которые содержат слабую кислоту и сопряженное с ней основание. Буферные растворители широко применяют при изготовлении глазных капель (боратный), растворов для инъекций (фосфатный, нитратный) и др. Буферные растворы бывают кислотно-основными или окислительно-восстановительными. Кислотно-основные буферные растворы поддерживают постоянство pH при изменении состава среды, окислительно-восстановительные — постоянство окислительно-восстановительного потенциала.

### **Антиоксиданты**

В технологии лекарственных форм часто возникает необходимость использовать антиоксиданты — стабилизаторы, тормозящие окислительно-восстановительные процессы. Их применяют не только для ингибирования процессов окисления в инъекционных растворах и глазных каплях, но и в водных извлечениях, мазях, суппозиториях. Особенно чувствительны к окислению ненасыщенные жиры и масла, соединения с альдегидными и фенольными группами, а также полимерные упаковочные материалы.

Известно множество антиоксидантов как натуральных, так и синтетических. Механизмы процессов окисления и торможения с помощью антиоксидантов в настоящее время хорошо изучены. Это, как правило, в химическом отношении — очень реакционноспособные вещества и вступают во взаимодействие с активными ингредиентами, влияя на стойкость и эффективность лекарственных препаратов.

В качестве антиоксидантов предложены производные фенола, ароматические амины, производные серы (натрия сульфит и метабисульфит, ронгалит, тиомочевина), а также кислота аскорбиновая, токоферолы, трилон Б и другие соединения.

По механизму действия антиоксиданты подразделяют на три группы:

- антиоксиданты, которые ингибируют процесс окисления, реагируя со свободными радикалами первичных продуктов окисления, прекращая тем самым процесс развития цепной реакции (бутилоксианизол, бутилокситолуол, нордигидрогваяретовая кислота, токоферолы);
- восстанавливающие антиоксиданты (сульфит натрия; метабисульфит натрия; органические соединения серы — тиомочевина; ронгалит, унитиол, цистеин; анальгин; кислота аскорбиновая и др.), имеющие более низкий окислительно-восстановительный потенциал, чем находящиеся в препарате лекарственные вещества. Окислению лекарственных веществ предшествует окисление восстановителя;
- синергисты антиоксидантов, собственное антиокислительное действие которых незначительно, но они способствуют усилению действия других антиоксидантов, например, образуя комплексы с ионами металлов, катализирующими окисление ЭДТА (трилон Б), или регенерируя антиоксиданты [кислоты лимонная и винная и др.].

В технологии лекарственных форм в последние годы довольно часто используют комплекс стабилизаторов, обладающих синергическим эффектом. Раствор солюзида растворимого 5 % стабилизируют 0,01 % трилона Б; растворы тиамин бромид (3 и 6 %), а также тиамин хлорида (2,5 и 5 %) — 0,2 % унитиола. Инъекционный раствор апоморфина 1 % стабилизируют комплексным антиоксидантом, содержащим 0,05 % анальгина\* и 0,02 % цистеина.

Обычно антиоксиданты применяют в малых концентрациях (например, кислоту аскорбиновую — в концентрации 0,02–0,1 %, натрия сульфит — 0,2–0,5 %, натрия тиосульфат — 0,05–0,1 %, тиомочевину — 0,005 %, трилон Б — 0,01–0,075 %).

Комплексный антиоксидант (натрия метабисульфита 0,1 % и трилона Б 0,03 %) используют в офтальмологических каплях, содержащих: рибофлавина 0,02 %; кислоты аскорбиновой 0,2 %; глюкозы 2 %, в том числе пролонгированных 1 % раствором МЦ.

В качестве антиоксидантов в лекарственной форме «Суппозитории» согласно ГФ XI разрешено использовать бутилокситолуол, бутилоксианизол и кислоту лимонную.

## Консерванты

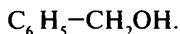
Подавляя жизнедеятельность микроорганизмов в лекарственных препаратах, консерванты обладают бактериостатическим или бактерицидным действием и обеспечивают химическую стерилизацию препарата. Подавляя жизнедеятельность микроорганизмов, консерванты предотвращают возможное инфицирование больного контаминированным препаратом и разложение действующих веществ продуктами жизнедеятельности микроорганизмов.

Консервирование не исключает соблюдения санитарных правил производственного процесса, которые должны способствовать максимальному снижению микробной контаминации лекарственных препаратов. Консерванты ингибируют рост тех микроорганизмов, которые попадают в лекарственные препараты в процессе их многократного использования. Они позволяют сохранить стерильность лекарственных препаратов или предельно допустимое число непатогенных микроорганизмов в нестерильных лекарственных препаратах. К консервантам предъявляют те же требования, что и к другим вспомогательным веществам, но обращают внимание на наличие широкого спектра их антимикробного действия.

К группе противомикробных стабилизаторов (консервантов) относятся спирты, фенолы, органические кислоты, сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты, соли четвертичных аммониевых соединений, эфирные масла. Консервирующим действием могут обладать непосредственно лекарственные вещества, например, тимол, кислота салициловая, бензойная, натрия бензоат, гексаметилентетрамин, скипидар и др. В качестве консервантов-антисептиков разрешены следующие вещества: хлорбутанолгидрат (0,05–0,5 %), например, для стабилизации 0,1 % раствора адреналина\*, 0,06 % раствора коргликона, 0,05 % раствора эрготаля; фенол (0,25–0,5 %) для консервирования вакцин, препаратов инсулина; нипагин (0,1 %) — для стабилизации 0,03 % раствора конваллотоксина, 0,05 % раствора строфантина К и др. Как консерванты-антисептики наиболее часто используют спирты этиловый, бензиловый, хлорбутанолгидрат.

*Спирт этиловый — этанол (Spiritus aethylicus)*, будучи экстрагентом при получении настоек, экстрактов и концентратов из лекарственного растительного сырья, в то же время выполняет роль консерванта. Этанол различной концентрации используют при получении гомеопатических эссенций, матричных настоек. Для консервирования некоторых эмульсий применяют этанол в количестве 10–12 % от водной фазы, в галеновых и новогаленовых препаратах — до 20 %. Однако в такой концентрации он оказывает слабый эффект, наилучшими антисептическими свойствами обладает 70 % этанол.

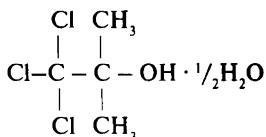
Большей активностью по сравнению с этанолом обладает *спирт бензиловый-фенилкарбинол (Spirilus benzylicus)*:



Спирт бензиловый представляет собой бесцветную жидкость со слабым приятным ароматическим запахом и жгучим вкусом, растворяется в воде (0,4 %); в 50 % этаноле в соотношении 1:1. Спирт бензиловый в концентрации 0,9 % применяют для консервирования глазных капель (содержащих кортизона ацетат), гидрофобных, гидрофильных и эмульсионных мазевых основ; препаратов радиоактивных изотопов и противоопухолевых веществ.

Бензиловый спирт и его сложные эфиры содержатся во многих эфирных маслах и природных бальзамах; например, бензилацетат составная часть масел гиацинта, жасмина, гардении; бензилбензоат — перуанского бальзама и др.

*Хлорбутанолгидрат (Chlorbutanolum hydratum)* является эффективным консервантом:



Хлорбутанолгидрат представляет собой бесцветные кристаллы с запахом камфоры, очень мало растворим в воде (1:250), легко растворим в 90 % этаноле, маслах жирных и вазелиновом, глицерине. В концентрации 0,5 % применяют для консервирования экстракционных препаратов, соков свежих растений, органопрепаратов. За рубежом его используют для консервирования глазных капель, эмульсий, капель для носа. Он совместим со многими лекарственными веществами.

*Фенолы.* Другую группу консервантов — органических соединений — представляют фенолы (фенол, хлоркрезол).

Наиболее старым из них является фенол (*Phenolum*), карболовая кислота ( $C_6H_5OH$ ) — бесцветные, розовеющие на воздухе кристаллы с характерным запахом,  $t_{\text{пл.}} = 40,8^\circ\text{C}$ . Хорошо растворим в этаноле и др. органических растворителях. Умеренно — в воде (6,7 г в 100 мл при  $16^\circ\text{C}$ ). При температуре более  $66^\circ\text{C}$  в воде растворяется в любом соотношении.

Растворы фенола 0,25–0,5 % эффективны для консервирования инсулина, вакцин и сывороток. Однако при местном применении фенол обладает раздражающим действием. Он нередко вызывает аллергические реакции. Поэтому его не применяют для консервирования мазей, глазных капель, суппозиториев. Среди производных

фенола наиболее часто используют хлоркрезол (*Chlorcresolum*) —  $C_6H_3Cl_2OH$ .

Хлоркрезол представляет собой бесцветные кристаллы с характерным запахом, растворим в воде (лучше в горячей) в соотношении 1:250, этаноле, маслах жирных. Хлоркрезол в 10–13 раз активнее фенола в отношении бактерий и грибов, в то же время он менее токсичен. Растворы хлоркрезола применяют для консервирования глазных капель (0,05 %), инъекционных растворов (0,1 %), мазей (0,1–0,2 %).

В качестве консервантов широко применяют органические кислоты, например, бензойную и сорбиновую.

*Кислота бензойная (Acidum benzoicum)* ( $C_6H_5COOH$ ) представляет собой кристаллическое вещество белого цвета со слабым характерным запахом, 1 г кислоты растворим в 350 мл воды, или в 3 мл этанола, или в 8 мл хлороформа. Обычно эту кислоту применяют в виде натриевой соли, очень легко растворимой в воде (1 г в 1 мл воды). Бензойная кислота и ее эфиры содержатся в эфирных маслах (например, в гвоздичном), толуанском и перуанском бальзамах, бензойной смоле. Кислота бензойная и ее соли обладают высокой бактерицидной и бактериостатической активностью, резко возрастающей с уменьшением рН среды, оказывают сильное действие на дрожжевые грибы. Их используют для консервирования сахарного и различных лекарственных сиропов, эмульсии масла вазелинового, суспензий с антибиотиками и других препаратов, предназначенных для внутреннего применения. Бензойную кислоту используют в пищевой промышленности как консервант к соусам, сокам, джемам, мясному фаршу в концентрации 0,1 %, применяют в парфюмерии и косметике.

Сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты — парабены (нипагин, нипазол) нашли широкое применение в пищевой, парфюмерной и фармацевтической промышленности разных стран. Они включены в РФ, а также многие зарубежные фармакопеи. Наиболее часто используют метиловый и пропиловый эфиры.

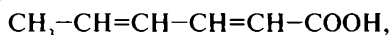
*Нипагин (Nipaginum)* представляет собой метиловый эфир парагидроксибензойной кислоты. Пропиловый эфир парагидроксибензойной кислоты известен под названием *нипазол (Nipasolum)*.

Эфиры парагидроксибензойной кислоты — это белые кристаллические, без запаха и вкуса порошки, плохо растворимые в воде, растворимые в маслах и очень хорошо — в органических растворителях. Лучшей растворимостью обладает нипагин, поэтому его чаще применяют в водных растворах, нипазол одинаково растворим в воде и маслах. По антисептическим свойствам парабены в значительной степени превосходят фенол, например пропиловый эфир — в 17 раз.

Более сильное консервирующее действие достигается при сочетании 0,025 г пропилового и 0,075 г метилового эфиров (1:3). В таком соотношении смесь может быть использована для консервирования воды очищенной, мазей и эмульсий, особенно если ее взять 0,2 % массы мази или эмульсии. В состав гидрокортизоновой мази 1 % входит смесь эфиров в соотношении 0,08:0,02.

Парабены рекомендованы для консервирования глазных капель. Малая токсичность позволяет использовать их для изготовления лекарственных препаратов внутреннего применения, галеновых препаратов (сиропа сахарного), настоев и отваров, концентрированных растворов, суспензий рентгеноконтрастных, гормональных и противотуберкулезных средств, антибиотиков, пероральных эмульсий, их также вводят в состав желатиновых капсул. Широко используют парабены для консервирования мазей и их основ.

Наиболее эффективным и биологически безвредным консервантом является *кислота сорбиновая* (*Acidum sorbicum*):



которая представляет собой белый мелкокристаллический порошок со слабым раздражающим запахом и слабокислым вкусом. В концентрации до 0,15 % она растворима в воде, до 0,2 % — в маслах жирных и минеральных, растворима в спирте (~ 12 %), эфире, ацетоне, мало — в глицерине. В природе сорбиновая кислота встречается в некоторых растениях, например в соке рябины (*Sorbus aucuparia*).

Под воздействием света в присутствии кислорода сорбиновая кислота окисляется, для повышения стабильности в ее растворы вводят кислоту лимонную (0,001–0,5 %). Кроме кислоты сорбиновой в качестве консервантов применяют ее калиевую соль.

Кислота сорбиновая разрешена во многих странах для консервирования пищевых продуктов, так как менее токсична, чем обычно применяемые кислоты-консерванты, и безвредна для человека даже в больших количествах, способствует повышению иммунобиологической активности организма. Подобно другим кислотам-консервантам сорбиновая кислота наиболее эффективна при значениях pH 3,0–4,0. Она проявляет очень сильную фунгицидную активность, тормозит рост кишечной палочки, золотистого стафилококка, вульгарного протея и др.

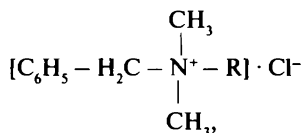
Большой интерес представляет использование кислоты сорбиновой для консервирования галеновых препаратов (сахарный и лечебные сиропы, экстракты и др.). Ее рекомендуют для консервирования концентрированных растворов, например, натрия бромида, кальция хлорида, микстуры Павлова. Кислота сорбиновая (0,2 %) — эффективный консервант мазей, особенно эмульсионного типа, и линимен-

тов промышленного производства (алоэ, лютеинурина, синтомицина, госсипола и др.).

При изготовлении лекарств для детей в качестве консервирующих составов используют смеси сиропа сахарного с небольшим количеством этанола или натрия бензоата, например, 82 части сиропа сахарного и 5 частей 80 % этанола.

В ряде случаев консерванты обладают не только антимикробной активностью, но и увеличивают биологическую доступность лекарственного препарата. Например, 0,01 % раствор бензалкония хлорида увеличивает проникновение пилокарпина в глаз больше чем на 50 %. Бензалкония хлорид, диметилдодecilбензиламмония хлорид являются представителями солей четвертичных аммониевых соединений. Как антибактериальные вещества эти соединения, относящиеся к группе синтетических катиоактивных ПАВ, получили значительное распространение.

*Бензалкония хлорид* (*Benzalconii chloridum*) — смесь хлоридов алкилметилбензиламмония — является основным из них:



где R от C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> до C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>.

Антибактериальная активность бензалкония хлорида проявляется при содержании в радикале от 8 до 16 атомов углерода, активность его сохраняется в присутствии большой группы лекарственных веществ. Он представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, очень хорошо растворимое в воде. Водные растворы бесцветны, устойчивы к изменениям температуры и pH среды.

При разведении 1:50 000 бензалкония хлорид эффективен в отношении многих грамотрицательных, грамположительных бактерий и грибов и не обладает токсичностью. При использовании в мазах не оказывает раздражающего и аллергизирующего действия. В концентрации 1:10 000 его применяют почти во всех зарубежных странах преимущественно для консервирования глазных лекарственных форм, назальных капель, где требуются отсутствие раздражающего действия и быстрый бактерицидный эффект.

Другим соединением этой группы является отечественное вещество, синтезированное на кафедре органической химии ММА им. И.М. Сеченова — *диметилдодecilбензиламмония хлорид* (*dimethyldodecylbenzylammonium chloridum*) — ДМДБАХ. Это желтовато-белый порошок с ароматическим запахом, очень хорошо растворимый в воде,



этаноле. В отличие от зарубежного бензалкония хлорида ДМДБАХ представляет собой индивидуальное вещество.

Он оказывает быстрое антимикробное действие в концентрации 0,01 %, обладает сильными спороцидными свойствами. Активен в отношении синегнойной палочки, которая обычно является компонентом сопутствующей флоры при глазных заболеваниях, нередко осложняя течение последних. Гибель микроорганизмов наступает через 15–60 мин, что имеет большое значение для консервирования лекарственных препаратов, применяемых многократно в течение суток. Антимикробная активность ДМДБАХ не снижается в присутствии многих лекарственных веществ, он совместим с пролонгирующими компонентами (МЦ, ПВС и др.) и мазевыми основами (вазелином, консистентной эмульсией, гидрофильными и глазными основами).

*Эфирные масла (Olea aetherea)* используют в качестве консервантов для лекарственных препаратов наружного применения (мазей, эмульсий, линиментов). Особый интерес представляют масла, содержащие фенольные соединения, например, лавровое, укропное, лавандовое, розовое, анисовое, лимонное. Они обладают не только консервирующими свойствами, но и бактерицидной активностью в отношении патогенной микрофлоры кожи, в том числе дрожжей, вызывающих кандидозы.

Согласно ГФ разрешено применение консервантов для сиропов, эмульсий, суспензий (этанол, нипагин, ниназол, кислота сорбиновая), для капель глазных (кислота сорбиновая, нипагин, кислота борная, кислота борная с левомицетином); для инъекционных растворов (нипагин, нипазол, хлорбутанол, крезол, фенол — не более 0,5 %) только в соответствии с требованиями ФС.

Роль консервантов в мазях могут выполнять лекарственные вещества (тимол, фенол, кислота салициловая, бензойная, натрия бензоат, гексаметилентетрамин).

Нипагин и нипазол (4:1) применяют в мазях преднизолоновой, гидрокортизоновой, сульфодекортен и др.

В настоящее время все большее применение находят не индивидуальные консерванты, а сочетания антимикробных веществ, обладающих синергическим эффектом и имеющих широкий спектр антимикробного действия.

Консервирование удобно для аптек (возможность внутриаптечной заготовки) и больного (сокращение числа обращений в аптеку), важно экономически (использование всего выписанного количества лекарственного препарата).

Лекарственные препараты, предназначенные для внутрисполостных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций, а также инъекций

в спинномозговой канал, при инъекционном введении в дозе более 15 мл, а также все лекарственные препараты для новорожденных детей не должны содержать консервантов.

Решение проблемы стабильности лекарственных препаратов весьма актуально. Нестабильность жидких лекарственных препаратов, изготавливаемых в аптеках, находит отражение в регламентации сроков их хранения (от 1 до 10 сут) без вскрытия упаковки. Сроки хранения лекарственных препаратов после вскрытия упаковки при применении их в домашних условиях и лечебных учреждениях практически не установлены.

## Солюбилизаторы

Для повышения растворимости (солюбилизации) труднорастворимых, мало- или практически нерастворимых в данной дисперсионной среде лекарственных веществ применяют ПАВ, имеющие высокое значение ГЛБ (35–18 по шкале Гриффина), например твин-80, желчные кислоты.

*Солюбилизация* — процесс самопроизвольного перехода нерастворимого в воде вещества в разведенный водный раствор ПАВ с образованием термодинамически устойчивой системы. С повышением ГЛБ улучшаются гидрофильные свойства ПАВ, что сопровождается возрастанием их растворимости в воде.

Физико-химические свойства ПАВ: поверхностная активность, величина критической концентрации мицеллообразования и ГЛБ, являются определяющими для их солюбилизирующих свойств.

В фармацевтической практике давно используют солюбилизированные растворы. Это позволяет изготовить лекарственные формы с новыми, практически нерастворимыми высокоэффективными лекарственными веществами. Это группы новых антибиотиков, цитостатиков, гормональных веществ и других соединений. Так, например, при использовании твина-80 получены инъекционные солюбилизированные растворы: гормонов (синестрола, октэстрола), ранее применявшихся в виде таблеток, эфирных масел (мятного — для изготовления воды мятной), водные растворы камфоры (взамен масляных) и др.

Положительным моментом при использовании растворов солюбилизированных веществ является быстрая и полная резорбция лекарственного вещества, что обеспечивается его высокой дисперсностью и влиянием ПАВ на мембранную проницаемость клеток. Это позволяет снизить дозировку лекарственных веществ. Многие солюбилизированные лекарственные вещества (гидрокортизон, преднизолон, синестрол, барбитураты, антибиотики и др.) не теряют активность,

а нередко благодаря улучшению резорбции повышают, особенно в водных растворах. Появляется возможность замены растворителя для инъекционных растворов, например, при изготовлении инъекционных растворов камфоры. Часто назначаемые больным при сердечно-сосудистых заболеваниях масляные растворы камфоры плохо рассасываются и нередко образуют олеомы — опухоли, что не отмечается при введении водных солюбилизованных растворов.

Использование солюбилизаторов позволяет также заменить один путь введения лекарственного вещества другим, менее опасным и более удобным для больного. Например, кроме таблеток гризеофульвина (противогрибкового антибиотика, нерастворимого в воде), назначаемых больному в течение продолжительного времени при кожных заболеваниях, можно применять наружно его солюбилизованный раствор. В данном случае снижается опасность кандидомикоза, возникающего при длительном пероральном использовании антибиотиков.

Наиболее широко для солюбилизации применяют твин-80 (ГЛБ равен 15,0). Так, твин-80 способен увеличить растворимость в воде синестрола в 677 раз, октэстрола в 639, диэтилстильбэстрола в 562 раза. С помощью твинов можно получить растворы йода, нитроглицерина, ментола, фенобарбитала, многих противоопухолевых препаратов, нерастворимых в воде.

Применение солюбилизаторов позволяет сократить концентрацию лекарственного вещества до 50 % от концентрации масляных растворов без потери активности. ПЭГ-1500 в концентрации 10 % повышает растворимость эстрогенов до 11 %.

Определенный интерес в качестве солюбилизатора представляет 0,1 % раствор *глицерама* (монозамещенной аммониевой соли глицирризиновой кислоты), получаемого из корней солодки голой. Растворимость гидрокортизона и преднизолона в водных растворах глицерама возрастает более чем в 100 раз.

Получить нерастворимые в данной дисперсионной среде вещества в молекулярно-дисперсном состоянии можно не только путем использования солюбилизаторов, но и применяя один из современных методов фармацевтической технологии — получение твердых дисперсных систем различными методами:

- сплавлением лекарственного вещества с полимером-носителем с последующим охлаждением и измельчением (при охлаждении происходит выкристаллизация в виде очень мелких частиц);
- путем растворения вещества в полимере-носителе с помощью летучего растворителя с последующей отгонкой растворителя. Подобный технологический прием используют, например, для получения молекулярно-дисперсного состояния противоопухолевых веществ в жирных маслах.

С помощью твердой дисперсной системы можно увеличить биологическую доступность, стабилизировать, пролонгировать действие препарата.

## Регуляторы всасывания и высвобождения

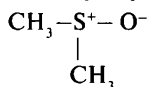
К ним относятся активаторы всасывания и пролонгирующие вещества (пролонгаторы).

Часто в этих целях используют ВМВ и ПАВ. Низкие концентрации ПАВ увеличивают всасывание, например, сульфаниламидов, барбитуратов, кислоты салициловой, ряда спиртов и других веществ, высокие — как правило, снижают резорбцию.

### Активаторы всасывания

Кроме ПАВ в качестве активаторов всасывания используют ДМСО, диметилформамид, бензилникотинат, бензиловый спирт, скипидар и др.

Димексид (*Dimexidum*), диметилсульфоксид, ДМСО:



служит почти универсальным растворителем и солюбилизатором, оказывает лечебное действие при целом ряде заболеваний. В концентрации 20–40 % оказывает бактерицидное действие, 10–20 % — бактериостатическое. В обычных условиях это бесцветная жидкость или бесцветные кристаллы с температурой плавления 18,5 °С. Очень гигроскопичен. Может поглотить до 70 % воды. Образует обычные и комплексные соли с большим количеством веществ. Широко используется при ионофорезе. Прекрасный диспергатор. Менее токсичен, чем натрия хлорид.

ДМСО способен к пенетрации через клеточные мембраны, «транспортирует» ряд веществ через неповрежденную кожу: антисептики (йод, пенициллин и др.); стероиды, цитостатики, сульфаниламиды, салицилаты, бутатион, гепарин натрия. Он усиливает действие ряда веществ (инсулина, алкоголя, кислоты ацетилсалициловой, нитроглицерина, сердечных гликозидов и др.).

ДМСО используют также в качестве криопротектора (в виде 80 % раствора — криопротектор для крови; 10 % — для лимфоцитов).

При ожогах эффективны 50 % растворы. ДМСО применяют для лечения гнойных воспалительных процессов, флебитов, в гинекологии, урологии, при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, при циститах. В концентрации 60–80 % эффективен при микозах. Действие преднизолоновой и триамцинолоновой мазей при добав-

лении 20 % ДМСО усиливается настолько, что позволяет снизить содержание стероидов в 10 раз без потери эффективности. Он входит в состав эмульсионной 10 % теофиллиновой мази на вазелиновой основе, содержащей по 9 % эмульгатора Т-2 и димексида.

### **Пролонгирующие вещества (пролонгаторы)**

Вспомогательные вещества, увеличивающие время высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы или нахождения лекарственных средств в организме, называются пролонгаторами.

Использование пролонгированных лекарственных форм известно на протяжении более 40 лет и вызвано отрицательными явлениями, возникающими при быстром выведении лекарственных веществ из организма или быстром разрушении в нем, например, антибиотиков, гормонов, витаминов. При этом возникает необходимость частого введения лекарственных веществ, что нередко приводит к резкому колебанию концентрации их в организме, повышению токсичности, побочным нежелательным явлениям (аллергическим реакциям, раздражению и т.п.). Многократная инстилляция (закапывание) глазных капель вызывает мацерацию слизистой оболочки глаза и тем самым способствует возникновению инфекционных процессов.

Быстрое выведение антимикробных лекарственных веществ из организма вызывает появление устойчивых форм микроорганизмов. Частое применение лекарственных препаратов неудобно и для больного. Необходимо создавать лекарственные препараты, однократный прием которых сохранял бы терапевтически активную концентрацию действующего вещества в организме в течение длительного или заданного времени, и в том числе поступление его с заданной скоростью.

К пролонгирующим компонентам помимо требований, предъявляемых ко всем вспомогательным веществам, следует отнести поддержание оптимального уровня лекарственного вещества в организме, отсутствие резких колебаний его концентрации.

Пролонгирование действия лекарственных веществ может быть обусловлено: уменьшением скорости их высвобождения из лекарственной формы; замедлением всасывания; депонированием (задержкой) лекарственного вещества в органах и тканях; степенью инактивации (разрушения) лекарственных веществ ферментами; скоростью выведения из организма.

Максимум концентрации лекарственного вещества в крови прямо пропорционален введенной дозе, скорости всасывания и обратно пропорционален скорости выведения вещества из организма.

Для создания лекарственных препаратов с пролонгированным действием можно использовать химические, физиологические и тех-

нологические методы. К химическим методам относится синтез труднорастворимых солей сложных эфиров, т.е. создание новых лекарственных веществ, что не всегда возможно. Физиологические методы пролонгирования заключаются в воздействии на организм различных факторов (чаще всего веществ), задерживающих выведение лекарственного вещества. Этот метод часто небезопасен для больного, поэтому используется редко.

Наибольшее распространение получили следующие технологические методы пролонгирования:

- повышение вязкости дисперсионной среды (введение лекарственного вещества в гель, масляный раствор);
- создание соединений лекарственных и вспомогательных веществ за счет физико-химических или химических связей (ковалентных или ионных);
- иммобилизация лекарственных веществ в биodeградируемых полимерах;
- заключение лекарственных веществ в пленочные оболочки;
- суспендирование или эмульгирование лекарственных веществ;
- создание других лекарственных форм, например глазных лекарственных пленок вместо растворов, включение в состав твердых дисперсных систем и другие методы.

Для экстенпорально изготавливаемых лекарственных препаратов наиболее приемлемый технологический метод — заключение лекарственного вещества в гель или использование в качестве дисперсионной среды неводных растворителей (ПЭО-400, масла и др.).

В качестве геля для пролонгированных лекарственных препаратов наиболее широко используют растворы ВМВ, причем различной концентрации, что позволяет регулировать время пролонгирования. К таким веществам относятся МЦ, карбоксиметилцеллюлоза и Na-карбоксиметилцеллюлоза (1 %), поливинол (1,4–2,0 %), полиакриламид (0,5–1,0 %), поливинилпирролидон, коллаген и другие ВМВ. Например, глазные капли: 1 % растворы пилокарпина и скополамина, 10 % раствор натрия сульфацила и растворы некоторых других лекарственных веществ могут быть пролонгированы 1 % раствором МЦ. В нормативных документах приведены составы пролонгированных капель с рибофлавином, калия йодидом и глюкозой, а также капель, содержащих рибофлавин, кислоту аскорбиновую и глюкозу. Капли пролонгированы 1 % раствором МЦ, но при этом они должны содержать антиоксидант (трилон Б или трилон Б с натрия метабисульфитом).

Применяя МЦ и ее производные в качестве пролонгаторов, следует помнить о том, что они задерживают восстановление эпителия

роговицы. Растворы не должны содержать нерастворившихся частиц полимера, которые при длительном применении могут закупоривать слезные каналы. Растворы МЦ не могут применяться во время и после внутриглазных операций, а также на открытую рану.

Для пролонгирования действия глазных капель, инъекционных растворов используют полиглюкин, полиакриламид, у которого отмечено также и противовирусное действие. Полиакриламид не обладает раздражающим действием, нетоксичен, не тормозит регенерацию. Однако имеются случаи индивидуальной непереносимости растворов полиакриламида.

Согласно ГФ разрешено применять в качестве пролонгатора и соразтворителя поливиниловый спирт (ПВС), который нетоксичен, индифферентен по отношению к тканям организма, не раздражает слизистую оболочку глаза, не нарушает целостности эпителия роговицы, способствует заживлению ран. Отрицательным качеством является его способность быстро загустевать с образованием засыхающих сгустков на ресницах. ПВС входит в состав йодиола:

йод, г	0,1
калия йодид, г	0,3
ПВС, г	0,9
вода очищенная, мл	до 100

Пролонгирование эффекта можно обеспечить путем иммобилизации. Например, йодопирон (повидон, йодин) содержит 6–8 % активированного йода в поливинилпирролидоне. Иммобилизовать можно не только антисептики, но и ферменты (при этом идет защита активной части молекулы), алкалоидов (никотина) и др. В этих целях применяют эфиры целлюлозы, комплексы с ионообменными смолами, микрокапсулирование, нанесение покрытий, обеспечивающих разную скорость высвобождения.

Пролонгирующим действием обладают растворы ВМВ, композиции с макромолекулярными комплексами, лекарственные формы (мази, суспензии, офтальмологические пленки).

### **Регуляторы высвобождения**

Для этих целей в настоящее время успешно применяют липосомы, которые представляют собой бислойные мембраны, подобные биологическим мембранам; создают магнитоуправляемые лекарственные формы; многослойные оболочки с разной степенью и скоростью деструкции и высвобождения лекарственных веществ, лекарственные формы, действующие по принципу осмотического насоса.

## Корректирующие вещества (корригенты)

К корригентам относят вспомогательные вещества, применение которых позволяет исправлять вкус, цвет, запах различных лекарственных веществ.

Они имеют большое значение в педиатрии. Установлено, что эффективное терапевтическое средство, имеющее неприятный вкус, у детей оказывает во много раз меньший эффект или вообще не оказывает лечебного воздействия.

При подборе корректирующих веществ следует учитывать основные положения теории вкуса. Если все вкусовые ощущения разделить на четыре основные группы (ощущения кислого, сладкого, горького, соленого), то лекарственные вещества имеют более сложные сочетания ощущений (например, горько-соленый, сладко-кислый и др.). Отсюда сложность в подборе корригентов для лекарственных веществ.

В качестве корректирующих веществ в настоящее время предложены натуральные и синтетические вещества, которые обычно применяют в виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенций. Широко используют сиропы: сахарный, вишневый, малиновый, солодковый; подслащающие вещества — сахарозу, лактозу, фруктозу, сорбит, сахарин. Наиболее перспективным является сорбит — заменитель сахарозы. Образую вязкие растворы, он корригирует и стабилизирует многие лекарственные вещества.

Помимо указанных веществ, для исправления вкуса используют различные ВМВ, макромолекулы которых как бы обволакивают молекулы лекарственных веществ и вкусовые рецепторы языка. К ним относят агар, альгинаты, МЦ, пектины. Корректирующим действием обладают также эфирные масла: мятное, анисовое, апельсиновое.

Применение корректирующих веществ известно с древних времен. Еще задолго до нашей эры некоторые твердые лекарственные вещества помещали в мякоть сладких плодов, смешивали или растирали с медом и ароматическими экстрактами. В древних источниках можно найти сведения о прописях, содержащих на 2–3 действующих вещества до 15 корректирующих добавок, которые вводились эмпирически, без учета физико-химических свойств веществ и специфики препарата. В XVIII–XIX вв. в некоторых руководствах по изготовлению лекарств выделялся даже самостоятельный раздел «*Corrigentia*».

Несмотря на то, что применение корректирующих веществ имеет давнюю историю, в настоящее время они используются еще недостаточно, что связано с необходимостью решения ряда проблем. Так, учитывая сложное восприятие вкуса, трудно осуществлять подбор корригентов для лекарственных веществ, обладающих горьким, соленым, кислым вкусом или сложными их сочетаниями.



Расширение ассортимента вспомогательных веществ требует детального изучения их совместимости, влияния на биологическую доступность лекарственного препарата. Так, например, в результате биофармацевтических исследований последних лет установлено снижение стабильности и задержка всасывания ряда веществ: сульфаниламидов, кальция хлорида, натрия оксибутирата, тетрациклина и других антибиотиков, изониазида, пентабарбитала и некоторых других веществ в присутствии сиропов.

В настоящее время интенсивно сладкий вкус корректируют, добавляя лимонную кислоту, цитрусовые и клюквенные экстракты. Для подавления кислого вкуса применяют сахарный, фруктовый и слизистые сиропы, апельсиновое масло. Для подавления горького вкуса лекарственных препаратов используют комбинации корректирующих веществ (часто с добавлением эфирных масел). Интенсивно горький вкус, например левомицетина, корректировать не удается.

Актуальным (особенно при создании детских лекарственных форм) следует считать направление поиска веществ, корректирующих цвет. Согласно ГФ разрешено применение красителей для суспензий и др. Приказом Минздрава России от 19.03.1998 № 80 разрешены для применения в фармацевтической практике следующие красители: желтый водорастворимый краситель КФ 6001, Е104 (для перорального применения), руберозум, тропеолин 00, флаварозум, церулезум, титана диоксид, Е171 (для таблеток и капсул). Тем же приказом запрещены для использования в фармации красители: амарант Е123, эритрозин Е127, тартразин Е102.

К проблеме корректирования следует отнести и регулирование осмотической активности растворов (их изотонирование, т.е. приведение осмотического давления раствора к физиологической норме биологических жидкостей организма: плазмы крови, слезной жидкости) для уменьшения болевых ощущений, дискомфорта, например, офтальмологических, инъекционных растворов. Для этого применяют натрия хлорид, натрия сульфат, натрия нитрат, глюкозу с учетом совместимости с лекарственными веществами.

### **Вспомогательные вещества в гомеопатии**

В качестве вспомогательных веществ в гомеопатической фармации применяют воду очищенную, спирт этиловый разной концентрации, глицерин, сахар молочный, растительные масла, вазелин, ланолин, масло какао. Ассортимент их ограничен.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каковы различия в понятии «доза» в аллопатической и гомеопатической медицине?
2. Раскройте понятие «вспомогательные вещества». Какова их роль в технологии лекарственных форм?
3. Какие требования предъявляют современная медицина и фармацевтика к вспомогательным веществам?
4. Какое технологическое значение имеет классификация вспомогательных веществ по их природе, величине молекулы и химической структуре?
5. Каким образом классифицируют вспомогательные вещества в зависимости от влияния их на технологические свойства и фармакокинетику лекарственных форм? Какое значение имеет такая классификация для технологии лекарственных форм?
6. Какие известные вам вещества природного происхождения используют в технологии лекарственных форм в качестве вспомогательных? Дайте им краткую характеристику.
7. Какие полусинтетические и синтетические ВМВ наиболее широко используют в качестве вспомогательных веществ?
8. Какие производные МЦ используют в качестве вспомогательных веществ? В каких концентрациях их применяют в зависимости от цели использования?
9. Какие основные свойства ВМВ позволяют использовать их в качестве вспомогательных веществ?
10. Какими свойствами обладают молекулы ПАВ? Какое значение имеет величина ГЛБ при выборе стабилизаторов микрогетерогенных систем?
11. В чем заключается механизм стабилизирующего действия ВМВ и ПАВ?
12. Для чего применяют консерванты в технологии лекарственных форм?
13. Охарактеризуйте механизмы пролонгирования действия лекарственных веществ в лекарственных формах.
14. Как решается проблема корригирования неблагоприятных органолептических свойств лекарственных препаратов?
15. Какие вспомогательные вещества наиболее часто применяют при изготовлении гомеопатических препаратов?

# **БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ И ЭНЕРГОИНФОРМАЦИОННЫЙ АСПЕКТЫ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

## **6.1. БИОФАРМАЦИЯ КАК ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

До 60-х гг. XX в. существовал унаследованный от предыдущего этапа развития фармации товароведческий подход к характеристике лекарственных препаратов. Лекарственный препарат характеризовался как продукт, обладающий определенной массой (объемом), геометрической формой, внешним видом, концентрацией лекарственных веществ.

Как было отмечено ранее, толчком к развитию биофармации как науки, изучающей зависимость фармакологического действия препарата от различных факторов, послужили данные о значительном различии активности препаратов с одинаковой концентрацией действующего вещества, но полученных с использованием разных технологий, вспомогательных веществ, оборудования и т.п. Эти результаты были установлены в экспериментах на животных и в клинических исследованиях. Были отмечены случаи терапевтической неэквивалентности, т.е. разной эффективности препаратов с равной дозой действующего вещества в одной и той же лекарственной форме, но изготовленных различными производителями. Терапевтическая неэквивалентность была установлена для производных кумарина, антибиотиков, стероидных гормонов, сульфаниламидов и других лекарственных веществ. Для специалистов, занимающихся произ-

водством и анализом лекарственных препаратов, этот факт оказался неожиданным.

Впервые основные положения биофармации были сформулированы в работах Дж. Вагнера (G. Wagner) и Дж. Леви (G. Levy). В нашей стране первые работы по биофармации были опубликованы П.Л. Сеновым, А.И. Тенцовой, И.С. Ажгихиным. С 1978 г. существует комплексная программа по биофармации, которая постоянно совершенствуется.

Биофармация в современной технологии лекарственных форм служит научной основой поиска, создания, исследования и изготовления высокоэффективных лекарственных препаратов. Она изучает зависимость фармакологической эффективности лекарственных препаратов от следующих факторов:

- химической природы лекарственного вещества и его концентрации;
- физического состояния лекарственного вещества (размера частиц, формы кристаллов, наличия или отсутствия заряда на поверхности частиц и др.);
- химической природы, физического состояния и концентрации вспомогательных веществ; вида лекарственной формы;
- фармацевтической технологии, применяемого в технологическом процессе оборудования.

В последующем все вышеназванные факторы были названы фармацевтическими.

Взаимодействию клеток организма с лекарственным веществом предшествуют этапы:

- высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы;
- диффузии лекарственного вещества к биологической мембране, месту всасывания;
- внедрения лекарственных веществ в мембраны, движения через них, распределение в жидкостях, способствующих транспорту (кровь, лимфа);
- взаимодействие лекарственного вещества с рецепторами.

Влияние фармацевтических факторов на фармакологическую активность препаратов устанавливают, изучая их *биологическую доступность*.

Биологическую доступность характеризуют следующие показатели:

- доля всосавшегося в кровь вещества от общего содержания его в лекарственной форме;
- скорость появления в кровяном русле;
- продолжительность сохранения определенной концентрации лекарственного вещества в организме.

При исследовании биологической доступности изучают: высвобождение вещества из лекарственной формы; всасывание (адсорбцию) в кровь (лимфу, слезную жидкость и др.); транспорт, биотрансформацию, распределение и выведение лекарственного вещества из организма. Под *биотрансформацией* понимают совокупность химических (биохимических) изменений вещества в организме.

Различают абсолютную ( $A$ ) и относительную ( $D_6$ ) биологическую доступность. Первая — это доступность лекарственного вещества в стандартной лекарственной форме (например, раствор для внутривенного введения). Относительная может быть выражена в процентах:

$$D_6 = B \times 100 / A,$$

где  $B$  — количество вещества, всосавшееся при введении исследуемой лекарственной формы;  $A$  — количество вещества, всосавшееся после введения стандартной лекарственной формы.

Для установления биологической доступности используют фармакокинетические и фармакодинамические методы исследования.

*Фармакокинетика* характеризует изменения концентрации фармакологических или лекарственных веществ в течение определенного времени в биологических жидкостях, органах и тканях. *Фармакодинамика* описывает изменения морфологических показателей, физиологических функций, различных биологических процессов в зависимости от скорости поступления лекарственного вещества в биологические жидкости и от его концентрации в них.

При разработке новых лекарственных препаратов обязательно учитывают химический состав и физическое состояние лекарственного вещества и подбирают рациональную лекарственную форму. При выборе лекарственной формы важно знать цель применения лекарственного препарата. Например, в офтальмологии применяют глазные капли, глазные пленки, мази. В том случае, когда требуется кратковременное действие лекарственного вещества, например, атропина, расширяющего зрачок для просмотра сосудов глазного дна, более рационально использовать глазные капли. В то же время пилокарпин, используемый при лечении глаукомы (повышенного внутриглазного давления), целесообразно применять в виде глазных пленок, обеспечивающих пролонгированное действие. Это позволяет сократить введение препарата до 1–2 раз в сутки по сравнению с глазными каплями, которые применяют с интервалом в 2–3 ч. В настоящее время созданы интраокулярные лекарственные пленки на основе коллагена, синтетических или полусинтетических полимеров.

Пленки используют в хирургической практике. Их вводят в переднюю камеру глаза при хирургических вмешательствах, чтобы исключить повторное инфицирование глаза, которое может возникнуть на

5–7-е сутки после операции. Пленками, содержащими соответствующие лекарственные вещества, могут быть заменены субконъюнктивные инъекции.

Правильный выбор лекарственной формы — необходимое условие обеспечения оптимального действия лекарственного вещества. Лекарственная форма оказывает значительное влияние на действие включенного в нее вещества. Сравнительная оценка порошков, таблеток, суппозиториях, растворов, ректальных мазей, содержащих ацетилсалициловую кислоту, эфедрина гидрохлорид, эуфиллин, стрептоцид, сульфадиметоксин, витамин К в одинаковых концентрациях, показала, что существует значительная разница в скорости всасывания и времени нахождения в организме. При введении экстракта сенны слабительный эффект (в опытах на кошках) наступает при использовании суппозиториях через 3,0–3,5 ч, порошка — через 4 ч, таблеток — через 7 ч.

Наибольшее влияние на биологическую доступность при изготовлении лекарственных препаратов по индивидуальным рецептам оказывают физическое состояние лекарственного вещества, правильный выбор вспомогательных веществ и фармацевтическая технология.

Многие лекарственные вещества существуют в нескольких полиморфных модификациях, различающихся фармакологической активностью. Например, сульфадиметоксин, резорцин имеют две полиморфные формы, ацетилсалициловая кислота — пять. Хлорамфеникол пальмитат, применяемый в педиатрии, имеет три кристаллические модификации (А, В, С) и одну аморфную. Наибольшая активность установлена для кристаллической формы В. Чаще более активными формами являются аморфные. Например, кристаллическая форма новобиоцина практически не всасывается по сравнению с аморфной. Полиморфные превращения возможны в процессе очистки, изготовления препарата, при нарушении условий хранения. Например, стрептоцид имеет три модификации, при этом, если его измельчают более 10 мин, третья активная форма переходит в неактивную, что следует учитывать при изготовлении порошков, суспензий, мазей суспензионного типа и др.

Знание свойств лекарственных и вспомогательных веществ (характер кристаллов, растворимость в том или ином растворителе, степень гидрофильности и др.) позволяет выбрать оптимальный вариант технологии. Если лекарственное вещество невозможно внести в растворенном виде, его измельчают, солюбилизуют или подвергают иным технологическим операциям.

Вопросам измельчения в фармацевтической технологии придают особое значение. Размер частиц в значительной степени влияет на фармакологическую активность препарата. Известно, что с умень-

шением размера частиц и увеличением свободной поверхности резко увеличивается поверхностная энергия измельчаемого лекарственного вещества — энергия Гиббса ( $G_{max}$ ) в изобарно-изотермическом процессе.

Измельчение может существенным образом влиять на фармакологическую активность лекарственных веществ вследствие изменения процессов их всасывания. При тонком измельчении лекарственные вещества лучше растворяются, быстрее и полнее участвуют в биохимических реакциях в соответствии со вторым началом термодинамики, указывающим естественное направление процесса ( $G_{max} \rightarrow G_{min}$ ). Например, применение гризеофульвина, сульфаниламидов, ацетилсалициловой кислоты в виде порошков с размером частиц 2–5 мкм повышает их эффективность вдвое по сравнению с промышленными таблетированными образцами.

Это позволяет снизить концентрацию вещества, опасность токсического действия, повысить экономический эффект без ущерба для фармакологического действия.

Однако высокая дисперсность может привести к снижению фармакологической активности в результате:

- гидролитической деструкции, снижения стабильности в присутствии пищеварительных ферментов из-за значительной поверхности контакта вещества с биологической жидкостью;
- увеличения побочного действия, токсичности (из-за быстрого всасывания, создания высоких концентраций в крови);
- слишком быстрого выведения лекарственного вещества из организма;
- химической деструкции веществ под действием кислорода, углерода диоксида и др.;
- адсорбции из воздуха на поверхности частиц газов, влаги, пыли;
- сорбции вещества на стенках измельчающей и другой аппаратуры (производственные потери);
- агрегации, агломерации, конденсации частиц, что отразится на скорости растворения и всасывания.

Получение оптимального размера частиц, равномерное распределение лекарственного вещества в общей массе (объеме) препарата, т.е. достижение однородности при минимальном количестве вспомогательных веществ, — основная задача технолога. Особенно усложняется эта задача при изготовлении порошков, суспензий, суспензионных мазей и др. Необходимый размер частиц порошка получают при следующих условиях: правильном выборе ступки или иного измельчающего аппарата; соблюдении определенной последовательности измельчения и смешивания, особых правил и приемов технологии, оптимального времени измельчения.

Не меньшее значение в технологии лекарственных форм имеет правильный выбор вспомогательных веществ. Ни один из фармацевтических факторов не оказывает столь сложного и значительного влияния на действующие вещества, как вспомогательные ингредиенты. Они не являются индифферентными и всегда, так или иначе, влияют на процесс высвобождения и всасывания лекарственного вещества. Поэтому в каждом конкретном случае выбор вспомогательного вещества должен быть индивидуальным по отношению к лекарственному веществу.

Среди факторов, оказывающих значительное влияние на высвобождение лекарственных веществ из мазей и суппозиторий, следует отметить основу, ее тип (гидрофильная, гидрофобная, дифильная), вязкость, физико-химические свойства составляющих ее вспомогательных веществ, концентрацию применяемых эмульгаторов, ПАВ, активаторов или пролонгаторов всасывания. Вязкость, например, влияет на скорость высвобождения лекарственных веществ из мази (их диффузию), дальнейшее всасывание или местное воздействие на клетки кожи, слизистой оболочки или рецепторы.

При исследовании влияния вида основы и применяемых ПАВ установлено, например, что стрептомицина сульфат ограниченно всасывается при ректальном введении суппозиторий, изготовленных на основе масла какао. Добавление ПАВ (наилучший эффект обеспечивает твин-80) позволяет создать в крови кроликов терапевтические концентрации антибиотиков (выше 15 мкг/мл) в течение 4 ч и обезпечить противотуберкулезное действие.

Хорошо известна способность ДМСО легко проникать через неповрежденную кожу, транспортировать, депонировать и пролонгировать поступление лекарственных веществ в организм.

Правильный выбор вспомогательных веществ позволяет снизить концентрацию лекарственного вещества при сохранении терапевтического эффекта.

Влияние технологического процесса на фармакологическую активность препарата чрезвычайно велико. Совершенствование технологии, выбор оптимального варианта изготовления, применение современных средств механизации приводит к повышению качества препарата. Улучшаются физико-химические характеристики лекарственной формы, однородность, повышается антимикробная стабильность, что исключает разрушающее действие ферментов микроорганизмов, материалов аппаратуры и других повреждающих факторов.



## **6.2. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОГО ОБОСНОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

Гомеопатия — это регулирующая терапия, цель которой — воздействие на процессы саморегуляции с помощью лекарств, подобранных строго индивидуально с учетом реакции конкретного больного.

Используемые в гомеопатии лекарственные препараты могут быть разделены на две группы. В первую группу входят гомеопатические препараты, в которых исходное лекарственное вещество находится, хоть и в сверхнизкой, по все же реальной (материальной) концентрации. Для этой группы препаратов О.И. Эпштейн предложил специальный термин «бипатия». Во вторую группу входят препараты высоких разведений, в которых отсутствуют молекулы исходного лекарственного вещества.

Эффективность гомеопатического лечения становится более понятной, если анализировать его с позиций энергоинформационного подхода. Гомеопатическое лекарственное средство, являясь носителем информации, в своей малой дозе содержит порцию энергии, достаточной для приведения в движение всей регулирующей системы организма.

В исходном растворе находится активное лекарственное вещество, которое имеет специфическую энергоструктуру и определенным образом кодирует энергоструктуру растворителя. При последовательных многократных разведениях и потенцировании (встряхивании) энергетический код лекарственного вещества передается в последующие порции растворителя (воды, водно-этанольного раствора), твердого носителя (сахара молочного и т.п.). Уже не имеет принципиального значения, есть ли в конечном разведении исходное лекарственное вещество, так как лечебное воздействие проявляется за счет энергоструктурного кода, носителем которого является вещество растворителя. Код энергоструктуры лекарственного вещества сохраняет исходную значимость при любых разведениях, даже самых высоких, даже при отсутствии собственно лекарственного вещества в растворителе.

При растворении вещества и его встряхивании молекулы воды выстраиваются в поле молекул растворяемого вещества в определенном (кластерном, клатратном) порядке и как бы запоминают некую индивидуальную информацию об этом веществе. При дальнейшем разведении (потенциях C12 D24 и выше) молекул исходного вещества уже не остается; содержание вещества меньше массы одного моля ( $N=6 \cdot 10^{23}$  молекул). Кластеры сохраняют свою структуру и информацию о практически отсутствующем веществе, эффект лечебного воздействия остается и подчас возрастает.

Большинство ученых, занимающихся теорией гомеопатического метода лечения, рассматривают организм как целостную информационно-энергетическую систему, а гомеопатические средства — как регуляторы этой системы, как информационно-энергетический комплекс, обладающий биологическим действием в отсутствие самого лекарства и способный к переходу с одного носителя на другой.

Развитию этих представлений способствовали: исследования свойств ультрамолекулярных растворов; теория биополя; установление голографических свойств биоплазмы; регистрация лазерных биополей, управляющих состоянием организма, наряду с нервной и гуморальной системами, и другие современные исследования.

Большой вклад в развитие теоретических основ действия гомеопатических препаратов внес французский ученый Ж. Бенвенист, который в последние годы показал и доказал наличие особых свойств гомеопатических препаратов, их протекторных (предохраняющих) возможностей, а также выявил факторы внешней среды, отрицательно влияющие на сохранность гомеопатических лекарственных средств (нагревание, лучистая энергия и др.). Эффективность гомеопатических лекарств Ж. Бенвенист обосновал особыми свойствами воды, структура которой способствует передаче не только свойств растворов, но и информации.

В настоящее время проводятся исследования по определению энергоинформационной составляющей гомеопатических препаратов и биологических жидкостей человеческого организма методом кристаллографии (А.В. Воробьев, В.А. Воробьева, Н.А. Замаренов и др., 2002 г.). Ф.Р. Черников (1985) разработал метод молекулярного флуктуационного светорассеяния, позволивший оценить физическую сущность гомеопатического препарата. В.Н. Сорокин (1995) развил и обосновал теорию процессов образования гомеопатического лекарственного средства на основе протонного транспорта. В соответствии с этой теорией сущность процессов заключается в переносе протонов от молекулы лекарственного вещества на молекулы воды. При этом характеристики лекарственных молекул переносятся на молекулы растворителя, а само вещество устранивается из среды в процессе разведения.

Метод трансрезонансной радиоспектроскопии (В.И. Петросян, Н.И. Сеницын, В.А. Елкин, Б.П. Ляпина, М.Н. Ляпин, 1995—2003 гг.) позволил выявить изменения скрытых структурно-волновых характеристик воды и растворов молочного сахара при введении гомеопатических препаратов. Результаты исследований открывают широкие перспективы для понимания механизма восприятия биологическими объектами гомеопатической информации, реакции на нее и для разработки метода стандартизации гомеопатических препаратов.

По мере дальнейшего развития теории и ее экспериментального подтверждения не исключена возможность создания в ближайшие годы теоретической основы гомеопатии.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Какую роль играет биофармация при разработке высокоэффективных лекарственных препаратов?
2. Какие фармацевтические факторы учитывают при разработке и изготовлении лекарственных препаратов?
3. Как объяснить взаимосвязь между эффективностью действия лекарственных препаратов и физическим состоянием лекарственных и вспомогательных веществ?
4. Почему и каким образом вспомогательные вещества влияют на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов?
5. Какие факторы, с точки зрения биофармации, возможно учесть в аптеке, осуществляя технологический процесс?
6. Какие существуют направления научного обоснования механизмов действия и эффективности гомеопатических препаратов?
7. Какие ученые занимались изучением механизмов действия гомеопатических препаратов и каковы результаты их исследований?

# СТЕРИЛИЗАЦИЯ. МЕТОДЫ И АППАРАТУРА

## 7.1. ТЕРМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Согласно ГФ под стерилизацией понимают процесс умерщвления в объекте или удаления из него микроорганизмов всех видов, находящихся на всех стадиях развития (включая споры). Стерилизация имеет большое значение при создании условий асептики (стерилизация воздуха, рабочих поверхностей, аппаратуры, вспомогательного материала, посуды, укупорочных средств), необходимых как при изготовлении стерильных, так и нестерильных лекарственных форм.

Стерилизации подвергают изготовленные препараты. В ряде случаев предварительно стерилизуют лекарственные и вспомогательные вещества.

Выбор метода зависит от физических и химических свойств объекта, его массы (или объема), надежность метода — от соблюдения правил и режимов (температура и время) стерилизации.

При термической стерилизации происходит разрушение протоплазмы бактериальных клеток и ее необратимая коагуляция; повреждаются также ферментные системы. Термическую стерилизацию проводят паровым и воздушным методами.

### Паровая стерилизация

Стерилизацию этим методом осуществляют насыщенным водяным паром при избыточном давлении 0,11 МПа и температуре 120 °С или 0,20 МПа

и температуре 132 °С. Насыщенным паром стерилизуют воду очищенную, воду для инъекций, растворы, жирные масла, изделия из стекла, фарфора, металла, перевязочные и вспомогательные материалы (вату, марлю, бинты, фильтровальную бумагу, пергамент), спецодежду, резиновые перчатки (их стерилизуют в стерилизационных коробках (биксах) или в двухслойной упаковке из бязи, пергамент) и др.

Стерилизацию воды, масел, растворов проводят в герметично закупоренных, предварительно стерилизованных бутылках, флаконах, ампулах. Для стерилизации применяют стерилизаторы паровые медицинские — автоклавы (табл. 7.1).

**Таблица 7.1.** Современные аппараты для паровой стерилизации

Наименование	Нормативный документ, разработчик / изготовитель
ГП-430; ГП-560 ГПД-400; ГПД-560	ТУ 64-1-3669-82 АО «Тюменский ЗМО и И»
Переносной ВКО-04	ТУ 64-1-3668-82 АО «Тюменский ЗМО и И»
В К-30-01 ВК-75-01	ТУ 64-1-3667-82 ТУ 25-1926.001-86 АО «Тюменский ЗМО и И»
Огневые: ВКО-50 ВКО-75	ТУ 64-1-3667-82 АО «Тюменский ЗМО и И»
ГК-10 (настольный)	ТУ 64-1-3668-82 АО «Тюменский ЗМО и И»
ГК-100-3 (горизонтальный кипятильник полуавтоматический)	ТУ 64-1-3667-82 АО «Тюменский ЗМО и И»
ВК-4ЭУ (с блоком автоматического электронного управления)	ТУ 9451-001-12615132-93 ТОО «Медприбор» (г. Челябинск)
СПВА-75-1-НН (автоматический с вертикальной загрузкой, круглый)	АО « Медсинтезпроект» (г. Нижний Новгород)
«Валидатор плюс»	Сирона Дентал; Система ГмБХ унд КоКГ; Сименс АС (Германия)
Модель «Стериматик», модель «Стериматик» в комплексе с лентой-индикатором Модель STE 1021/2021	«Сайенс Медицин Индустрии» (Франция)
«Мелак» «Мелаквик»	Мелак (Германия)
«Вакустериа/Вапостери»	Брненская медицинская техника (Чешская Республика)
ПС-20А (настольный)	АО «БМТ Брно» (Чешская Республика)
ПС-405А, ПС-405ПА. ПС-625ПА	АО «БМТ Брно» (Чешская Республика)
«Стеривал»	АО «БМТ Брно» (Чешская Республика)
«Упистери»	Брненская медицинская техника (Чешская Республика)

Для достижения максимальной эффективности стерилизации из стерилизационной камеры и стерилизуемых объектов полностью удаляют воздух. Объекты в стерилизационной камере должны быть расположены так, чтобы обеспечить свободное проникновение к ним пара. Стерилизаторы снабжены паровой рубашкой для сокращения продолжительности цикла стерилизации и равномерности прогрета объема стерилизационной камеры.

К работе с аппаратами, работающими под давлением, допускаются лица не моложе 18 лет, окончившие курсы и имеющие удостоверение на право работы с такими аппаратами.

Загрузку стерилизационной камеры можно осуществлять только растворами одного наименования, одной партии, одинакового объема при наполнении бутылки не более 0,8–0,83 % ее полной вместимости. Извлекать бутылки из стерилизационной камеры во избежание их растрескивания можно при температуре не выше 60 °С. Статистика показывает, что бой стеклянных бутылок с растворами в среднем составляет 5–6 %.

Для снижения боя бутылок современные паровые стерилизаторы оборудуют устройством принудительного охлаждения объектов и устройством для создания противодействия сжатым стерильным воздухом. Исходя из отечественного и зарубежного опыта, оптимальным можно считать 50 циклов использования стеклянных бутылок для крови.

*Паровой стерилизатор* представляет толстостенную камеру с герметично закрывающейся крышкой. Внутри стерилизатора находятся две камеры: одна — водопаровая с элементами нагрева (электрический парогенератор), которую заполняют водой очищенной до стерилизации, другая — стерилизационная, в которой размещают стерилизуемые объекты.

Герметично закрыв крышку, включают обогрев. Пар, образующийся при кипении воды, поступает из водопаровой камеры в стерилизационную по трубопроводу сверху, омывает объекты и, спускаясь вниз, вытесняет из камеры воздух, присутствие которого может резко снизить теплопроводность пара. Как только пар будет выходить из стерилизатора непрерывной струей, воздух из стерилизационной камеры будет вытеснен, кран для выхода пара и конденсата закрывают. Пар накапливается внутри камеры, растет его давление, и пропорционально повышается температура.

Время стерилизации замечают по достижении требуемого давления пара в стерилизационной камере.

По окончании стерилизации обогрев отключают, перекрывают доступ пара в стерилизационную камеру, выпускают из нее пар и конденсат. Крышку открывают только после снижения давления в

стерилизационной камере до атмосферного. Для просушивания материала имеется специальное устройство — эжектор — водоструйный насос.

Продолжительность стерилизации зависит от физико-химических свойств объекта, объема или массы раствора, используемого оборудования (табл. 7.2).

**Таблица 7.2.** Режим паровой стерилизации

Объект	Продолжительность стерилизации, мин. при температуре	
	120 °С	132 °С
Водные растворы объемом, мл: до 100 100–500 500–1000	8	–
	12	–
	15	–
Посуда, воронки, цилиндры, ступки, шпатели (в биксах или двухслойных упаковках из бязи, пергамент)	45	20
Вспомогательный материал (ватные тампоны, марлевые салфетки, пергаментные прокладки, фильтры бумажные — в биксах)	45	20
Одежда, перевязочный материал, салфетки, полотенца (в биксах)	45	–
Резиновые пробки, изделия из латекса (в биксах)	120	–

*Примечание.* Масла жирные, масляные растворы, вазелин, ланолин безводный в герметичной таре стерилизуют редко.

Отклонение от режимов стерилизации (например, при температуре ниже 120 °С) применительно к определенному объекту должно быть обосновано и указано в нормативных документах.

## Воздушная стерилизация

Стерилизацию этим методом осуществляют сухим горячим воздухом в воздушных стерилизаторах при температуре 160, 180 или 200 °С. При стерилизации данным методом погибают все микроорганизмы за счет их пирогенного разложения.

Для стерилизации горячим воздухом в настоящее время применяют воздушные стерилизаторы, представленные в табл. 7.3.

Для воздушной стерилизации применяют также шкафы сушильно-стерилизационные (рис. 7.1): ШСС-80п, ШСС-250, 500 (г. Казань, Белгород-Днестровский), шкафы медицинские сухожаровые серии EU-28, EU-53, EU-115, EU-280 (Франция) и др.

Таблица 7.3. Современные аппараты для воздушной стерилизации

Наименование	Нормативные документы, разработчик/ изготовитель
ГП-10 МО, ГП-20 МО, ГП- 5 МО, ГП-40 МО, ГП-80 МО	ТУ 9451.002.07 606036-96 ГНПП «Медоборудование» (Москва)
ГП-40-01 «ММ-Ч»	ТУ 9451-001-7448 043 1-96 ТОО «Медтехника-М» (Челябинск)
ГПД-1300-1 (с астматической загрузкой и выгрузкой)	ТУ 64-1-3832-84 ГН ПП «Медоборудование» (Москва)
ГПД-1300-2 (с механизированной загрузкой и выгрузкой)	ТУ 64-1-3832-84 ГНПП «Медоборудование» (Москва)
ГП-20АМС, ГП-40АМС	ТУ 9451-010-21504087-94 ТУ 9451-023- 21504087-94 НПЦ АМС (г. Миасс)
ГП-40-2 «Кумир», ГП-80-2 «Кумир»	ВЦИР. 942712.001 ТУ Ульяновское ОКБ «Альфа» ВИИР. 942712.002 ТУ Ульяновский механический завод
«VSH»	«Медикор» (Венгрия)
ГС-122А	«Хирана» (Чешская Республика)
С автоматическим управлением: ГС-402А (односторонний) ГС-402ПА (двухсторонний)	«Хирана» (Чешская Республика)
ХС-100	МГБ Медицинские приборы ГмБХ (Германия)
Stericell 55, 111, 222, 404, 707	«БМТ Брно» (Чешская Республика)
«Стеримат»	«Хирана-БМТ» (Чешская Республика)

Эффективность этого метода также зависит от физико-химических свойств и теплопроводности стерилизуемых объектов, продолжительности стерилизации при определенной температуре (табл. 7.4), правильного расположения объектов в стерилизационной камере, позволяющего обеспечить свободную циркуляцию горячего воздуха.

Использование воздушных стерилизаторов для стерилизации лекарственных веществ и аптечной посуды, предназначенных для изготовления и хранения растворов для инъекций, нежелательно в связи с тем, что в их камерах циркулирует воздух, недостаточно очищенный от механических частиц (пыли).

## Контроль термических методов стерилизации

С помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов проводят контроль стерилизации.



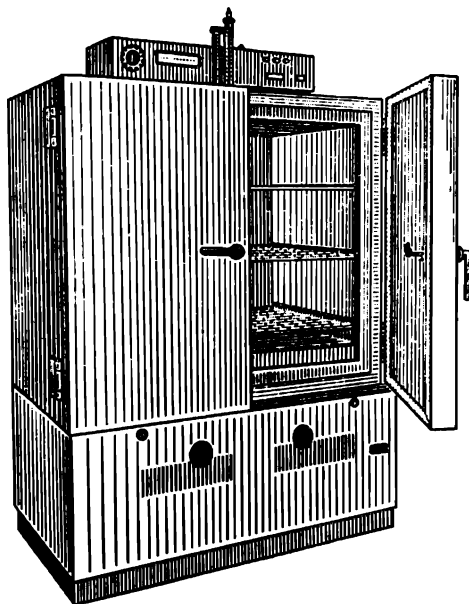


Рис. 7.1. Шкаф сушильно-стерилизационный ШСС-500П

Таблица 7.4. Режим воздушной стерилизации

Объект	Продолжительность стерилизации, мин при температуре		
	160 °С	180 °С	200 °С
Термостойчивые порошки (цинка оксид, тальк, глина белая и др.) массой, г: менее 25 25–100 более 100–200	–	30	10
	–	40	20
	–	60	30
Минеральные и растительные масла, вазелин, ланолин безводный, глазная основа: менее 100 100–500	–	30	15
	–	40	20
Изделия из стекла, фарфора, силиконовой резины, установки для стерилизующего фильтрования, приемники фильтрата	150	60	
Натрия хлорид (для изотонирования)	–	120	–

*Примечание.* Особый режим стерилизации может быть указан в соответствующем нормативном документе. Порошки стерилизуют в открытом виде в маркированных чашках Петри, фарфоровых чашках, ложках, помещая их слоем 6–7 см (оптимально 1–2 см) и располагая рядом крышку. После стерилизации и охлаждения объектов в стерилизаторе до 60 °С емкости закрывают крышкой, переносят в асептический блок и заполняют стерильные штангласы.

Температурный режим парового стерилизатора проверяют максимальными термометрами со шкалой на 150 °С или термопарами. Погрешность измерения не должна превышать  $\pm 1$  °С. Проверку температурного режима максимальными термометрами проводят 1 раз в 2 нед. С помощью максимального термометра можно установить неисправность манометра.

Для контроля термической стерилизации с помощью химических тестов используют вещества, меняющие цвет или физическое состояние при определенных параметрах. В качестве химического термодиагностического индикатора парового метода используют смесь бензойной кислоты и фуксина в соотношении 10:1 (температура плавления 121 °С), расфасованную по 0,3–0,5 г в стеклянные запаянные трубочки или ампулы или в герметично закупоренные флаконы вместимостью 5–10 мл. Для контроля воздушной стерилизации используют сахарозу (температура плавления 180 °С), мочевины (132 °С).

Для контроля стерилизации материалов, подвергаемых обработке при температуре 120 °С в течение 45 мин и 132 °С — 20 мин, перспективно использование индикаторов оперативного визуального контроля параметров и режимов паровых и воздушных стерилизаторов ИПВС-«Медтест», ИПС-120/45; ИПС-132/20, ИВС-180/60 и ИВС-180/60У, ИВС-160/150; ленты индикаторные: «Компдай™ 1222», «MediPack» — клеящаяся (для паровых стерилизаторов) и «Индэйр™ 1226» (для воздушных стерилизаторов), которые позволяют контролировать не только температуру, но и время стерилизации. Индикаторы представляют собой полоски бумаги с индикаторным слоем, меняющим свой цвет до эталона или темнее. Индикаторные ленты изготавливают из крепированной бумаги, на одной стороне которой нанесен липкий слой, на другой — диагональные полосы индикаторных красок, чувствительных к действию соответствующего стерилизующего агента (насыщенного пара, горячего воздуха).

Сравнение тестируемых индикаторов с эталонами проводят на листе белой бумаги в проходящем или отраженном свете электрической лампы мощностью 40 Вт с расстояния не более 25 см от глаз. Отработанные индикаторы подклеивают в «Журнал контроля работы стерилизаторов», который должен находиться на рабочем месте технолога. Использованный индикатор с измененным цветом в дальнейшем не меняет своих свойств при хранении в течение всего гарантийного срока.

Бактериологический контроль термических методов стерилизации проводят с помощью биотеста стерилизации, который представляет собой объект из установленного материала, обсемененный тест-микроорганизмами. В качестве биотестов могут быть использова-

ны пробы садовой земли, чистые микроорганизмы: *Bacillus subtilis*, *Bacillus stearothermophilus* и др.

## 7.2. ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ

Стерилизацию можно проводить химическими методами путем воздействия на микрофлору химическими веществами. При этом стерилизующими агентами могут быть газы и растворы химических веществ.

### Газовая стерилизация

Стерилизацию этим методом осуществляют в газовых стерилизаторах оксидом этилена или его смесями с метила бромидом, углерода диоксидом, хладонами (фреонами) и др. Газы обладают большой способностью проникать в глубь объектов, мало повреждая их, не изменяют их свойств. Однако практическое применение этого метода затруднено, так как сроки экспозиции сравнительно большие, пластические массы адсорбируют газы, дегазация в вентилируемом помещении продолжительна.

Стерилизацию проводят в газовых стерилизаторах или портативных аппаратах (микроанаэростатах), предварительно поместив объекты в полиэтиленовую пленку толщиной 0,06–0,2 мм или пергамент.

Современные аппараты для газовой стерилизации снабжены паровой рубашкой для поддержания температуры 48–50 °С, влажность в камере составляет 8–100 %, с помощью вакуум-насоса в ней создается разрежение. Это обеспечивает лучшие условия стерилизации.

В связи с токсичностью оксида этилена и метила бромида применение стерилизованных изделий допускается только после дегазации, т.е. выдержки в вентилируемом помещении до допустимых остаточных количеств в соответствии с нормативными документами.

Дегазацию проводят в этой же стерилизационной камере, попеременно нагнетая профильтрованный воздух и создавая вакуум. Продолжительность дегазации при этом значительно уменьшается. Объекты, стерилизованные этим способом, должны выдерживаться в вентилируемом помещении: металлические, стеклянные — 1 сут, резиновые и полимерные — 5 сут и т.д. Стерильность объектов в полиэтиленовых пакетах сохраняется длительное время до нарушения их целостности. Метод рекомендован для изделий из резины, полимерных материалов, стекла, металла.

В качестве стерилизующего агента в аптеках применяют пары формальдегида для стерилизации резиновых или тканевых катете-

ров. При этом любая герметично закрытая емкость (цилиндр) может быть использована в качестве контейнера. Парами формальдегида стерилизуют обувь, которую помещают в полиэтиленовый пакет, и вкладывают ватный тампон, смоченный раствором формалина, после стерилизации формалин испаряется.

Контролируют параметры и эффективность газовой стерилизации также с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов.

## Стерилизация растворами

Для этой цели используют водорода пероксид, хлорамин Б, ХБ, Д, гипохлорит натрия («Элма»), клорсепт (0,1 и 0,3 % растворы) и другие дезинфицирующие средства, разрешенные для медицинского применения (гл. 13, табл. 13.5). При работе с дезинфицирующими жидкостями используют индивидуальные средства защиты: перчатки, респираторы, марлевые повязки, очки.

Метод рекомендован для изделий из полимерных материалов, резины, стекла, коррозионно-стойких металлов. Эффективность стерилизации растворами зависит от состава, концентрации активно действующего вещества, продолжительности обработки и температуры (табл. 7.5).

Таблица 7.5. Режим стерилизации растворами

Раствор	Температура, °С	Продолжительность стерилизации, мин
Водорода пероксида 6 %	18	360
	50	180
Дезоксона-1 1 % (по надуксусной кислоте)	18	45

Используют с разными целями: опрыскивание в виде аэрозоля; обработку поверхностей (особенно эффективно в сочетании с УФ-облучением), полное погружение предметов в растворы, налитые в герметично закрывающиеся пластмассовые, стеклянные или эмалированные емкости на время стерилизационной выдержки. После обработки растворами изделия должны быть промыты стерильной водой в асептических условиях.

Стерилизация химическими веществами применяется давно. Растворы кислоты карболовой — первые химические растворы, которые применяли хирурги. В настоящее время в аптеках готовят только раствор Крупенина — тройной раствор следующего состава: кислота

карболовая (фенол) — 3,0 г, натрий углекислый (натрия гидрокарбонат) — 15,0 г, формалин — 20,0 г, вода очищенная 1000 мл. Раствор предназначен для стерилизации режущих инструментов, предметов из пластмасс. При растворении в нем кислоты борной (20,0 г) увеличивается срок годности раствора.

Широко используют антисептические свойства этанола. Ручки, фломастеры, которыми пользуются в асептическом блоке, обрабатывают ватным тампоном, смоченным спиртом.

Наибольшей бактерицидной способностью обладает этанол 70 % концентрации, но он не является надежным стерилизующим средством. Возбудитель газовой гангрены может в течение нескольких месяцев сохранять жизнеспособность в этаноле любой концентрации. Для увеличения бактерицидности к нему добавляют другие вещества, например, раствор тимола спиртовой (на основе 96 % этанола). Используют 1 % спиртовой раствор бриллиантового зеленого для обработки операционного поля, растворы йода спиртовые 2; 5; 10 %. В последнее время нашли применение комплексные соединения йода с ПАВ: йодоформ, йодонат, йодолан, йодопирон.

Среди соединений хлора наиболее часто используют растворы хлорамина: 0,2–0,5 % — для обработки рук; 5–10 % — для обработки инструментов и резиновых перчаток; 1 % раствором хлорамина в течение 30 мин дезинфицируют посуду, обувь.

Для дезинфекции обуви применяют также 0,7–5,0 % растворы хлорамина с добавлением 0,5 % моющего средства. Растворы хлорамина готовят на воде, подогретой до 50–60 °С, применяют респираторы и перчатки.

Широко используют антисептические свойства 3 % и 6 % растворов водорода пероксида, их применяют и для стерилизации, и для дезинфекции. Преимущество растворов состоит в том, что водорода пероксид, распадаясь на  $O_2$  и  $H_2O$ , безвреден для человека. Раствор водорода пероксида 3 % используют для дезинфекции посуды путем замачивания в течение 80 мин. При изготовлении растворов водорода пероксида добавляют к рассчитанному объему воды и используют резиновые перчатки, очки, четырехслойную марлевую повязку.

Раствор водорода пероксида 6 % применяют для дезинфекции трубопровода из стекла или полимерных материалов, резиновых, силиконовых изделий, посуды, помещая их на 6 ч (при 18 °С) или на 3 ч (при 50 °С), после чего предметы несколько раз промывают водой очищенной в асептических условиях. Раствором водорода пероксида 3 % с добавлением 0,5 % моющего средства дезинфицируют обувь. Мелкий инвентарь, ножницы, ручные весы, шпатели, стеклянные палочки, пленки протирают 3 % раствором водорода пероксида или смесь спирта и эфира в соотношении 1:1.

Стеклянные трубки, сосуды обрабатывают раствором калия перманганата, подкисленным серной кислотой для очистки от пирогенных веществ.

Особого внимания заслуживает процесс обработки рук специалистов, работающих в асептическом блоке. Руки обрабатывают один раз в 4 часа одним из перечисленных растворов: 70 % раствором этанола (редко); растворами АДХ-2000, октонидерма, октенисепта; хлорамина 0,5 %; хлоргексидина биглюконата 0,5 % в 70 % растворе этанола; йодопирона 1 % (йодонатом, йодовидоном) и др. Растворы во избежание привыкания к ним микрофлоры чередуют с интервалом в 5–7 дней. Вещества, используемые для химической стерилизации объектов, в зависимости от концентрации и действия делят на две группы: антисептики (дезинфекция) и консерванты (антимикробная стабилизация препаратов).

К химической стерилизации может быть отнесен способ антимикробной стабилизации растворов путем добавления бактерицидных или бактериостатических веществ (консервантов) в состав растворов и других препаратов в различных лекарственных формах (см. гл. 5). Так как химические вещества являются ядами для живой клетки, как стерилизующие агенты они находят ограниченное применение.

В целях стерилизации растворов для инъекций согласно ГФ рекомендуется применять 0,5 % растворы фенола, крезола, хлорбунолгидрата, если эти вещества указаны в рецепте, ФС или другом нормативном документе.

## **Контроль химических методов стерилизации**

Контроль параметров стерилизации растворами химических веществ проводят физическими и химическими методами, определяя содержание активного действующего вещества в исходном и рабочем растворах, а также температуру рабочего раствора.

### **7.3. СТЕРИЛИЗАЦИЯ ФИЛЬТРОВАНИЕМ**

Растворы термолabileльных веществ стерилизуют фильтрованием с помощью мембранных и глубинных фильтров, задерживающих микроорганизмы и их споры. В настоящее время этот метод очистки находит все более широкое применение и при изготовлении многих инфузионных растворов, которые затем будут подвержены окончательной стерилизации. Для фильтрации больших объемов жидкостей используются фильтроэлементы с различной поверхностью фильтрации. Фильтроэлементы имеют общепринятую конструкцию

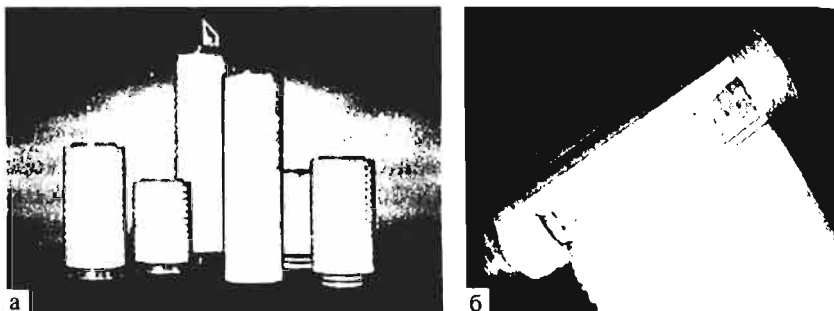


Рис. 7.2. Фильтроэлементы (а — внешний вид) и укладка мембраны (б)

в виде цилиндра, состоящего из фильтрующего пакета, содержащего гофрированную мембрану в один или два слоя, расположенную между двумя слоями нетканого полипропиленового или лавсанового полотна (рис. 7.2).

Стерилизация фильтрованием имеет преимущества благодаря высокой производительности при использовании фильтрующих установок, удобству в работе (по сравнению с тепловой и химической стерилизацией), безопасности для персонала, сохранению стабильности лекарственных веществ в процессе стерилизации. Однако данный метод стерилизации целесообразен только в случае изготовления лекарственных форм в асептических условиях с последующей фильтрацией в ламинарном потоке воздуха.

## Глубинные фильтры

Фильтры этой группы характеризуются сложным механизмом задержания и в большинстве случаев непостоянным размером пор. К глубинным относят следующие виды фильтров:

- фильтры из керамики (бактериальные фильтры ГИКИ<sup>1</sup>) или из фарфора в виде полых цилиндров, запаянных с одной стороны. Свечи имеют поры размером 3–4 мкм: фильтрация через них возможна под давлением, а чаще — с использованием вакуума. Процесс фильтрации длительный, фильтры трудно очищать от механических включений, микроорганизмов и лекарственных веществ, в глубине стенок фильтра возможно развитие микрофлоры; при появлении в них невидимых микротрещин возникает опасность микробного загрязнения растворов;

<sup>1</sup> ГИКИ — Государственный институт керамических изделий (*примеч. ред.*).

- стеклянные фильтры с размером пор около 2 мкм, которые изготавливаются из сваренных стеклянных зерен в виде пластинок или дисков, закрепленных в стеклянных сосудах. Фильтрация через них осуществляется под разрежением. Недостатком стеклянных фильтров является их хрупкость: в процессе работы возможны сколы частиц и попадание стеклянной пыли в раствор. Поэтому после их использования необходимо применять мембранную фильтрацию, а для защиты фильтров от крупных частиц перед ним устанавливают предфильтр из ваты и марли. Все это затрудняет применение стеклянных фильтров в аптечной практике;
- фильтры толщиной 2–6 мм из волокнистых материалов (ваты медицинской гигроскопичной, фильтровальной бумаги марки Ф-1М с порами величиной 19 мкм, марли, ткани из хлопка, шерсти, сетки из натурального шелка, синтетических волокон, стекловолокон, асбеста и др.). Чем толще фильтр, тем больше он задерживает частиц. Эти фильтры устойчивы к высоким температурам, фильтрация с их использованием высокопроизводительна. Размер пор этих фильтров разный; механические включения, микроорганизмы задерживаются на пересечении волокон и адсорбируются. Однако нарушение температурного режима, изменение столба жидкости, рН, удар могут привести к проникновению микроорганизмов и загрязнению профильтрованных растворов. Кроме того, при длительной фильтрации растворов (более 8 ч) в глубине фильтра микроорганизмы могут прорасти, что приводит к контаминации раствора. Отрыв волокон фильтра из асбеста или стекловолокна также вызывает загрязнение фильтра. Поэтому фильтры из стеклянных и асбестовых волокон для стерилизации внутренних растворов запрещены к применению.

Для фильтрации стерильных растворов объемом не менее 100 мл в настоящее время используют «Комплект фильтрующий погружной П-40М», фильтрующие и процеживающие элементы которого выполнены из специальной тканой металлической сетки мелкоячеистой структуры и с металлической окантовкой. В последнее время глубинные фильтры вытесняются мембранными.

## Мембранные фильтры

Фильтры этой группы характеризуются ситовым механизмом задержания микроорганизмов и постоянным размером пор.

Полупроницаемые мембранные фильтровальные элементы изготавливают из эфиров целлюлозы (ацетат целлюлозы, эфиры целлюлозы,



нитроцеллюлозы), регенерированной целлюлозы, поливинилхлорида, акрила, нейлона и других полимеров методом спекания, отливки, растагивания.

Мембраны для фильтрующей стерилизации представляют собой тонкие полимерные диски различного диаметра, толщиной 10–30 мкм, порами размером 0,1–10,0 мкм. В фармацевтической технологии применяют:

- мембранные фильтры «Владипор» из ацетата целлюлозы типа МФА № 3 и 4 с порами размерами 0,25–0,35 и 0,35–0,45 мкм;
- мембраны марки МФА-А № 1, задерживающие частицы размером 0,2 мкм и более, марки МФА-А № 2 — размером 0,5 мкм и более (применяют для фильтрации воды);
- мембраны «Владипор» типа МФЦ на основе регенерированной целлюлозы с порами четырех размеров: 0,15; 0,2; 0,45; 0,6 мкм;
- фильтрационные капроновые мембраны «Мифил» с порами размером 0,2 мкм;
- полиадерные лавсановые фильтры с порами размером от 0,02 до 5 мкм;
- мембраны «Владипор» типа МФА-МА № 1–10 с порами размером от 0,05 до 1 мкм (для фильтрации воды).

Медицинское научно-производственное предприятие «Экспресс-ЭКО» (г. Обнинск) выпускает комплекты фильтрационные аптечные КФА-«Э-Э» (из фторопласта марки Ф4) с порогом задержания частиц 0,2; 0,5; 1,0; 5,0; 10,0 мкм для микрофильтрации инъекционных растворов.

Мембранные фильтры могут стерилизоваться насыщенным паром или антисептиками. Для задержки крупных частиц и предотвращения быстрого забивания пор используют предфильтры с более крупными порами (из специальных сортов картона, полимерных материалов, фильтровальной бумаги).

Фильтрацию растворов через мембранные фильтры проводят под вакуумом или под давлением. В последнем случае расфасовку фильтра во флаконы проводят одновременно с фильтрацией. При вакуумной фильтрации расфасовку проводят после ее окончания.

Для стерилизации фильтрацией используют установки, включающие емкость с приготовленным раствором, фильтродержатель, емкость для фильтра и источник избыточного давления (насос). Применяют фильтродержатели двух типов: пластинчатые и фильтропатроны с одним или более трубчатыми фильтрами.

Непосредственно перед фильтрованием и после стерилизации частей установки проводят испытание мембранного фильтра на герметичность и целостность с помощью теста «Точка пузырька» (соглас-

но ГФ). После фильтрации тест повторяют. Стерилизацию фильтрованием и дозирование раствора во флаконы проводят в асептических условиях.

Для фильтрации небольших объемов используют установку стерилизующей фильтрации инъекционных растворов УФИ-12.

Эффективность стерилизации проверяют прямым посевом пробы фильтрата в питательную среду.

## **7.4. СТЕРИЛИЗАЦИЯ ИЗЛУЧЕНИЕМ**

### **Стерилизация ионизирующим излучением (радиационный метод)**

Данный метод основан на бактерицидном действии  $\gamma$ -лучей. Стерилизацию проводят в  $\gamma$ -установках, ускорителях электронов и других установках с ионизирующим излучением дозой 25 кГр (2,5 Мрад) в конечной упаковке, имеющих мощные защитные приспособления. Источниками  $\gamma$ -излучения служат долгоживущие изотопы кобальта-60 и цезия-137.

Метод рекомендован для изделий из пластмасс, изделий одноразового применения, перевязочных материалов, некоторых лекарственных препаратов.

### **Стерилизация ультрафиолетовым излучением**

Данный метод используют для стерилизации воздуха, рабочих поверхностей, приборов и аппаратов асептического блока аптек, индивидуальных рецептов и требований бактерицидными облучателями (ОБ). Применяют потолочные бактерицидные облучатели (ОБП), настенные (ОБМ), передвижные, ОБ-рециркуляторы, например, «Дезар» (ОРУБ-01-КРОНТ).

Достоинством потолочных облучателей является высокая производительность, возможность более равномерного облучения. К ним относятся ОБП-300, ОБП-300У.

Облучатели настенные (ОБН-15/02, ОБН-15/02У, ОБН-150, ОБН-150У) могут применяться для стерилизации воздуха, оборудования, тары благодаря своей конструкции, как в отсутствие, так и в присутствии людей.

Передвижные бактерицидные (например, ОБП-450П-3х30 или ОБН-450ПУ-3х60) облучатели предназначены для быстрого обеззараживания воздуха в помещениях, где затруднено или малоэффективно применение облучателей настенного или потолочного типов. Дополнительно облучатели могут комплектоваться розетками-

таймерами, обеспечивающими необходимый режим включения-выключения, и датчиками движения, отключающими облучатели при появлении человека в обрабатываемом помещении.

Принцип действия облучателей-рециркуляторов основан на принудительной циркуляции воздуха через камеру с источниками УФ-излучения. Персонал не подвержен вредному воздействию озона и УФ-излучения благодаря безозоновым бактерицидным лампам фирмы «Филипс». Специальные вентиляторы обеспечивают низкий уровень шума рециркулятора. Аппараты оснащены световыми индикаторами контроля работы бактерицидных ламп.

Отечественная промышленность выпускает следующие типы облучателей: настенный ОБН-2х15-01 (Москва); ртутные, настенно-потолочные ОБРНП-15 и ОБРНП-30 (г. Златоуст); стационарный ОБС-2 х 30-150 НЭВЗ и передвижной ОБН-6 х 30-450 НЭВЗ (г. Новосибирск).

В ОБ размещена ртутная бактерицидная лампа. Наиболее эффективна из них БУВ-30 (бактерицидная ультрафиолетовая; цифра обозначает мощность лампы, ватт). Облучатели оборудованы открытыми лампами для быстрой стерилизации воздуха и поверхностей в отсутствие персонала (за 1–2 ч до начала работы) и закрытыми (экранированными) лампами для облучения верхних слоев воздуха в присутствии персонала, которые устанавливаются на высоте не менее 2 м от пола. Экранированные лампы могут работать до 8 ч в сутки. При использовании бактерицидных ламп для санации воздуха необходимо учитывать вредное воздействие длительного облучения на человека. Как уже было сказано, применение неэкранированных бактерицидных ламп в присутствии людей не допускается. Вход в помещение разрешается только после отключения неэкранированной бактерицидной лампы, а длительное пребывание в указанном помещении — не ранее, чем через 15 мин после отключения облучателя. При работе с бактерицидными лампами глаза должны быть защищены очками из темного защитного стекла, руки — перчатками, лицо — марлевой повязкой.

Для обеззараживания воды очищенной используют лампу, помещенную в стеклянную трубку из стекла особого состава, которая устанавливается в начале трубопровода. Вода подвергается ультрафиолетовому облучению и обеззараживается, проходя некоторое расстояние вдоль короткого трубопровода. Стерилизация с помощью ультрафиолетового облучения лекарственных веществ в штангласах и их растворов в ампулах, флаконах, бутылках невозможна, так как обычное стекло поглощает ультрафиолетовое излучение.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Дайте определения понятий «асептика», «асептические условия», «дезинфекция», «стерилизация», «стерильность».
2. Какие методы стерилизации включены в действующее издание Государственной фармакопеи?
3. В чем состоят особенности термической стерилизации? Дайте сравнительную характеристику различных видов термической стерилизации.
4. К какой группе методов относится стерилизация газами и растворами? В каких случаях их используют?
5. Сравните методы стерилизации насыщенным и текучим паром. Какой из них эффективнее и почему?
6. Что вы можете сказать о перспективности стерилизации фильтрованием? Перечислите преимущества и отрицательные стороны этого метода.
7. Возможна ли стерилизация излучением? Какие виды излучения используют? Дайте их сравнительную характеристику.
8. Как осуществляют контроль эффективности стерилизации при использовании различных методов?

# ОПЕРАЦИИ ДОЗИРОВАНИЯ В ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

## 8.1. ДОЗИРОВАНИЕ ПО МАССЕ

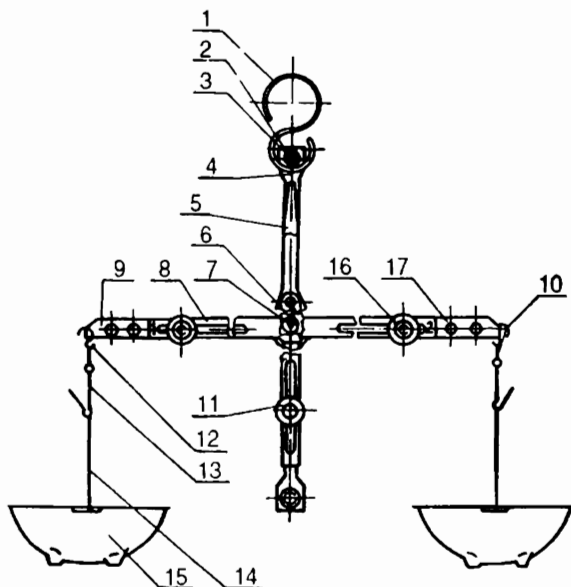
Для измерения массы тел используют весы. В аптечной практике применяют в основном рычажные весы, которые позволяют установить массу тела на основании сравнения ее с эталонными массами (гирями или разновесом). По метрологическим характеристикам аптечные ручные и тарирные (рецептурные) весы — это технические весы 2-го класса точности.

Дозирование по массе основано на использовании физических законов верного взвешивания, которое обеспечивается соответствием основных метрологических характеристик весов (чувствительности, устойчивости, верности и постоянства показаний) определенному стандарту; соблюдением правил эксплуатации измерительных приборов.

### Техническая характеристика весов

*Весы ручные (ВР) или весы для сыпучих материалов (ВСМ) подвесные (аптекарские).* ВР и ВСМ выпускают с максимально допустимой нагрузкой: 1,0 г (ВР-1); 5,0 г (ВР-5); 20 г (ВР-20); 100,0 г (ВР-100) для дозирования сыпучих или вязких веществ.

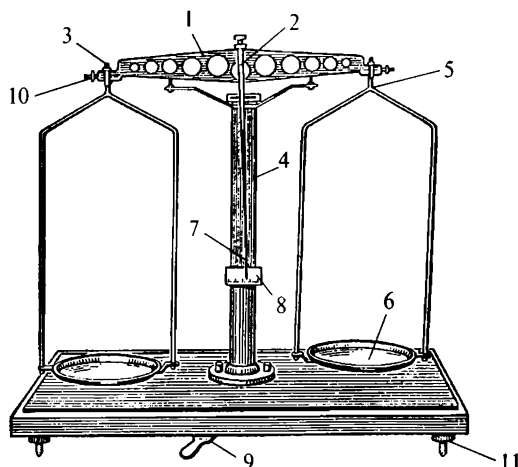
Они представляют равноплечее металлическое коромысло небольшой длины. В центре коромысла на опорной призме укреплен стрелка,



**Рис. 8.1.** Весы для сыпучих материалов (BSM): 1 — кольцо; 2 — распорка для прикрепления кольца; 3 — винт для крепления кольца; 4 — щечки для закрепления коромысла; 5 — указатель равновесия; 6 — подушечка опорной призмы; 7 — опорная призма; 8 — полотно коромысла; 9 — грузоприемные призмы; 10 — державок коромысла; 11 — груз; 12 — серьги; 13 — дужки; 14 — крестовина; 15 — чашки; 16 — грузы коромысла; 17 — винты для крепления державок

направленная вверх, совершающая колебания в просвете обоймицы. Обоймица снабжена кольцом. Грузоприемные призмы расположены симметрично по отношению к опорной призме в загнутых концах коромысла. На концах коромысла укреплены свободно качающиеся сержки. К сержкам с помощью колец и шелковых (BP) нитей или проволочных сцеплений (BSM) подвешиваются (без перекоса) чашки из пластмассы. Свободный конец нитей (шнура), служащий для приведения весов в состояние равновесия, должен быть длиной 3–5 см. Для предохранения изнашивания призм весы подвешивают или хранят в коробке или на специальных приспособлениях в течение рабочего дня (рис. 8.1).

*Весы тарирные технические на колонке (BKT), весы рецептурные.* При изготовлении лекарственных препаратов для дозирования по массе



**Рис. 8.2.** Весы тарирные на колонке (ВКТ), или весы Мора

твердых, жидких и густых веществ обычно используют тарирные весы с пределами минимальной 50,0 г (иногда 100,0 г) и максимальной нагрузки 1000,0 г (1 кг). Одна из первых моделей тарирных весов была предложена фармацевтом и аналитиком К. Мором (1806–1879), поэтому их часто называют весами Мора. Тарирными их называют в связи с тем, что дозированию по массе предшествует операция взвешивания тары и последующего ее тарирования — уравновешивания гирями или равноценной тарой (рис. 8.2).

Равноплечее металлическое коромысло (1) с центральной опорной (2) и двумя боковыми грузоприемными призмами (3) — основная часть весов. Острие опорной призмы обращено вниз, острия грузоприемных призм — вверх. Стальные призмы опираются на подушки, изготовленные из закаленной инструментальной стали. Центральная призма опирается на стальную подушку, укрепленную на колонке весов (4). К грузоприемным призмам подвешены серьги с держателями (стременами) (5) пластмассовых съемных чашек (6).

В коромысле укреплен перпендикулярно к нему и направленная острием вниз указательная стрелка (7). У основания вертикальной колонки прикреплен шкала для регистрации состояния равновесия весов (8). Весы имеют арретир (9), с помощью которого их приводят в рабочее (арретир опущен) и нерабочее (арретир поднят) состояния. В нерабочем состоянии призмы отделяются от стальных подушек (для предотвращения от излишнего истирания), чашки опускаются на основание весов.

На концах коромысла на резьбе укреплены по два винта с навинченными гайками (регуляторы тары) для приведения ненагруженных весов в состояние равновесия (10). На колонке весов на шелковом шнуре подвешен отвес для правильной установки весов. Снизу в основание весов ввернуты на резьбе два регулировочных винта (11), которые позволяют производить установку весов по отвесу.

Наряду с весами тарирными применяют весы типа ВА — весы технические аптечные с максимальной нагрузкой 1000,0 г. Для взвешивания больших масс в отделе запасов (марли, ваты и др.) применяют настольные обыкновенные (ВНО), циферблатные. В настоящее время в аптеках применяют весы электронные и другие весы, используемые в оборудовании лабораторий, торговле и промышленности.

Современные электронные весы имеют дисплей (двойной дисплей), память, 100 % пылевлагозащищенность, разрешение при определении веса 0,001–0,002 г, различные значения максимальной нагрузки. В настоящее время многие аптеки оснащены электронными весами (например, фирмы «Sartorius»).

## Метрологическая характеристика весов

Для обеспечения точного (верного) дозирования, независимо от конструкции, весы должны соответствовать четырем основным метрологическим характеристикам. Основная величина, характеризующая весы, — чувствительность, которая определяет точность, с которой может быть проведено взвешивание.

*Чувствительность* — способность весов, находящихся в равновесии, реагировать на минимальную разницу в массе груза и разновеса, лежащих на чашках весов.

Чувствительными считаются весы, способные дать стандартное отклонение стрелки (не менее 5 мм для тарирных, или рецептурных, и не менее 1/2 длины стрелки — для ручных весов) при помещении на одну из чашек весов груза, соответствующего допустимой (абсолютной) погрешности.

Величина допустимой погрешности различна в зависимости от типа весов и состояния их нагрузки. По мере увеличения нагрузки весов возрастает значение допустимой погрешности (чувствительность весов снижается). Чувствительность весов прямо пропорциональна длине плеча коромысла и обратно пропорциональна следующим показателям: массе коромысла, нагрузке весов (масса чашек, груза, перегрузки), величине прогиба коромысла, расстоянию от точки опоры до центра тяжести коромысла.



*Устойчивость* — это способность весов, выведенных из состояния равновесия, возвращаться в состояние равновесия после не более чем 4–6 колебаний стрелки.

Необходимая устойчивость весов обеспечена расположением точки опоры выше центра тяжести коромысла и оптимальным расстоянием между центром тяжести и точкой опоры. Устойчивость прямо пропорциональна расстоянию от точки опоры до центра тяжести. Устойчивые весы обеспечивают более быстрое дозирование.

*Верность* — способность весов показывать правильное соотношение между массой взвешиваемого груза и массой разновеса.

Весы верны при условии равенства плеч коромысла, симметричности плеч и призм, равенства массы чашек и всех симметричных деталей. Небольшое различие длины плеч коромысла весов устраняют с помощью регуляторов равновесия (тары) — для тарирных весов или путем изменения длины нитей — для ручных весов.

*Постоянство показаний* — это способность показывать одинаковые результаты при многократных определениях массы тела в одних и тех же условиях.

Постоянство показаний нарушается при увеличении трения в подвижных контактах (износ или загрязнение призм) при непараллельности граней призм. Причиной непостоянства показаний (при отсутствии заводской неисправности) является неаккуратное обращение с весами, несоблюдение правил взвешивания.

ГОСТом для каждого типоразмера весов установлены значения допустимой (абсолютной) погрешности (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Характеристика весов

Типоразмер весов	Нагрузка Р, г		Допустимая погрешность, а, мг		
	максимальная	минимальная	ненагруженных весов	1/10 максимальной нагрузки	при максимальной нагрузке
ВР-1	1	0,02	2	3	5
ВР-5	5	0,1	2	4	10
ВР-20	20	1,0	3	6	20
ВР-100	100	5,0	5	10	50
ВКТ-1000	1000	50,0	20	60	100
ВА-1000 ВНО-5	1000	50,0	20	50	200
	5000	100,0	500	1000	5000

## Гири и разновесы

Применяемая в настоящее время в аптечной практике метрическая система мер принята на рубеже XIX и XX вв. (1899). До этого времени в аптеках России использовали следующие меры: гривна (с XVI в. — фунт) — 358,3 г, золотник — 4,266 г и «Нюрнбергский аптекарский вес» XVII—XIX вв. В основу этой системы (приблизительно с XII в. в Италии) была положена масса пшеничного зерна — гран (*granum*):

- |   |         |
|---|---------|
| • 1 гран ( <i>Gran</i> )                            | 0,06 г  |
| • 1 скрупул ( <i>Scrupulum</i> ), или 20 гран       | 1,25 г  |
| • 1 драхма ( <i>Drachma</i> ), или 3 скрупула       | 3,75 г; |
| • 1 унция ( <i>Uncia</i> ), или 8 драхм             | 30 г    |
| • 1 аптекарский фунт ( <i>Libra</i> ), или 12 унций | 360 г   |

Взвешивая тело, сравнивают его массу с величиной, принятой за единицу по Международной метрологической системе мер. За единицу массы в настоящее время принят килограмм. В аптечной практике основной единицей измерения массы вещества является грамм (тысячная доля килограмма). В рецепте слово «грамм» или его обозначение «г» опускают.

При дозировании по массе используются следующие обозначения и названия масс:

- |                     |            |
|---------------------|------------|
| • грамм             | 1,0 г      |
| • дециграмм         | 0,1 г      |
| • сантиграмм        | 0,01 г     |
| • миллиграмм        | 0,001 г    |
| • децимиллиграмм    | 0,0001 г   |
| • 1 сантимиллиграмм | 0,00001 г  |
| • 1 микрограмм      | 0,000001 г |

При взвешивании пользуются гирями, понимая под ними меры массы. Граммовые и миллиграммовые гири комплектуются в наборы, которые называют *разновесами*. Их помещают в футляры (в основном пластмассовые) с гнездами.

Граммовые гири имеют цилиндрическую форму. Их изготавливают из латуни или углеродистой стали с никелевым или хромовым покрытием (для предохранения от окисления). Миллиграммовые гири имеют форму пластинок, их изготавливают из алюминия. В целях предупреждения ошибок миллиграммовый разновес изготавливают разной формы: шестигранные (500 и 50 мг), четырехгранные (200 и 20 мг), треугольные (100 и 10 мг). Поверхность гирь должна быть гладкой, без трещин и царапин. На гирях обозначают их массу, ставят поверительное клеймо.

Разновес необходимо тщательно оберегать от возможного изменения массы, содержать в чистоте и порядке, брать только пинцетом.

## Правила взвешивания

При дозировании по массе для обеспечения верного дозирования первостепенное значение имеет правильный выбор весов. Недопустимо переходить за пределы минимальной и максимальной нагрузок, указанных на коромысле. Наибольшую верность дозирования на одних и тех же весах обеспечивает дозирование навесок, близких к максимальной нагрузке весов.

По мере увеличения нагрузки при взвешивании на одних и тех же весах возрастает значение абсолютной погрешности (т.е. чувствительность весов уменьшается). Поэтому ориентиром правильности выбранных весов может служить величина относительной ошибки взвешивания. Относительную ошибку взвешивания рассчитывают по формуле:

$$A\% = a \times 100 / P,$$

где  $A_{\%}$  — относительная ошибка взвешивания, %;  $a$  — абсолютная погрешность, г;  $P$  — взвешиваемая навеска, г.

Значение абсолютной погрешности выбирают для состояния весов, к которому наиболее близка взвешиваемая навеска: минимальная нагрузка, 1/10 максимальной нагрузки или максимальная (см. табл. 8-1). Меньшая относительная ошибка взвешивания соответствует навеске, близкой по массе к максимальной нагрузке весов.

Гири и весы подвергают обязательной поверке и клеймению не реже одного раза в год. Метрологическую службу осуществляют главные метрологи Министерства здравоохранения и социального развития России. Согласно ОСТ 91500.05.0007-2003 «Правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях», необходимо регулярно проводить поверку приборов, аппаратов, используемых в аптечной организации, в соответствии с требованиями нормативных документов. Использование неуповенных приборов не допускается. Если весы отвечают всем требованиям поверки, их подвергают клеймению. Клеймо ставят на коромысле, съемных чашках, передвижной гире или на пломбе, укрепленной на корпусе весов. На клейме изображен герб России, год клеймения, шифры лаборатории и госповерителя.

## 8.2. ДОЗИРОВАНИЕ ПО ОБЪЕМУ И КАПЛЯМИ

В аптечной практике наряду с дозированием по массе широко применяют дозирование по объему и каплями. Эти способы дозирования менее точные, чем дозирование по массе, так как на точность дозирования влияет большее число объективных и субъективных факторов:

- температура дозируемой жидкости и окружающей среды при калибровке прибора и при дозировании жидкости;
- свойства жидкости (вязкость, поверхностное натяжение, плотность и др.);
- диаметр и чистота измерительного прибора;
- время и скорость вытекания жидкости;
- положение глаз специалиста, работающего с измерительными приборами.

В аптеках назначают фармацевта для контроля состояния и правильности эксплуатации аптечных бюреток, бюреточных установок, пипеток, каплемеров в соответствии с Положением «О ведомственном надзоре над измерительными приборами в системе Министерства здравоохранения и социального развития»; Положениями «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм» и «Инструкции по санитарному режиму аптек».

Соблюдение правил работы с измерительными приборами позволяет свести к минимуму отрицательные факторы, влияющие на верность дозирования; достичь высокой производительности и высокой культуры изготовления препаратов. Способ дозирования по объему обеспечивает более точное дозирование сильно гигроскопичных веществ (кальция хлорида, калия ацетата и др.). Их дозируют в виде растворов более высокой концентрации (концентратов), чем обычно выписывают в прописях рецептов.

Для дозирования по объему применяют градуированные приборы «на налив» (мерные колбы и цилиндры, градуированные пробирки, мензурки) и «на вылив» (аптечные бюретки и пипетки).

Современные ассистентские комнаты аптек оснащены:

- бюретками с двухходовыми кранами, которые используют для дозирования воды очищенной и для инъекций;
- бюреточными установками с ручным приводом, которые применяют для дозирования концентрированных растворов, галеновых, новогаленовых лекарственных средств;
- аптечными пипетками для отмеривания малых объемов концентрированных растворов, галеновых и новогаленовых лекарственных средств; некоторых стандартных растворов, гомеопатических разведений.

Малые объемы жидкостей отмеривают бюретками и пипетками малого диаметра. Очень малые объемы или массы (до 1 мл или 1,0 г) жидкостей дозируют каплями, используя стандартный каплемер.

Стандартный каплемер дозирует 20 капель воды очищенной в 1 мл при 20 °С и нормальном давлении. Каплеобразующая поверхность такого каплемера имеет наружный диаметр 3 мм, внутренний — 0,6 мм.

На практике часто вместо стандартного каплемера используют эмпирические (обычные «глазные» пипетки), которые предварительно калибруют по стандартному каплемеру (ГФ, «Таблица капель»). Откалиброванный нестандартный каплемер прикрепляют к флакону с соответствующей жидкостью.

Отмеривая жидкость каплями, не следует забывать, что масса капли зависит от ряда факторов. Основными факторами являются поверхностное натяжение жидкости и величина каплеобразующей поверхности (прямая пропорциональная зависимость). Поэтому для обеспечения верного дозирования каплемер необходимо держать строго вертикально, во избежание изменения площади каплеобразующей поверхности.

Перед сборкой все резиновые и стеклянные детали бюреток, пипеток, каплемеров тщательно моют и дезинфицируют (не реже одного раза в 10 дней). Перед началом работы сливные краны, концы бюреток и пипеток очищают от налета солей, настоек, экстрактов и других веществ и протирают этанольно-эфирной смесью (1:1). Недопустимо использовать бюретки, пипетки, каплемеры с отломанными концами, а также при плохой смачиваемости внутренних стенок.

Уровень бесцветных жидкостей в бюретках и пипетках устанавливают по нижнему мениску; окрашенных — по верхнему. Вязкие и летучие жидкости не рекомендуется дозировать по объему во избежание потерь и соответственно большой ошибки при дозировании. Необходимо изучить устройство аптечных бюреток, бюреточной установки, описание которых содержится в разделе «Измерительные приборы» «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм». Аптечные бюретки выпускают вместимостью 10; 25; 60; 100; 200 мл диаметром от 12 до 32 мм. Бюретки монтируют на специальных вертушках на 8, 16 или 20 бюреток или на специальных штативах. *Бюретку с двухходовым краном* монтируют на специальном штативе и через специальную питающую трубку соединяют с питающим сосудом. Для наполнения бюретки двухходовой кран ставят в положение «наполнения» (окрашенный конец ручки крана поднять вверх), для слива — в положение «слив» (окрашенный конец ручки крана опустить вниз).

Бюретки с двухходовым краном выпускают в четырех наборах. Комплекты № 1–3 могут быть использованы для фасовки жидкостей. Набор № 4 используют для отмеривания воды очищенной.

*Бюреточная установка с механическим приводом.* Установка состоит из металлической вертушки на опорной стойке, выполненной в виде треноги. По окружности вертушки расположены 16 полиэтиленовых питающих сосудов вместимостью 1 л, соединенных с градуирован-

ными бюретками стеклянными соединительными трубками. Каждая бюретка и питающая трубка крепятся в гнездах соответствующего крана. Краны имеют по два диафрагменных клапана (заполняющий и сливной). Клапанами управляют с помощью двух механических рычажно-тросиковых приводов, соединенных с пружинным захватом, нажимая установленные на основании треноги вертушки клавиши «наполнение» или «слив». Установку располагают таким образом, чтобы клавиши управления располагались справа от технолога. При работе вертушку поворачивают и фиксируют, чтобы штоки клапанов диафрагменного крана бюретки расположились напротив пружинных захватов рычажно-тросиковых приводов.

Высота всех бюреток независимо от вместимости и диаметра — 450 мм. В этом случае середина шкалы бюретки находится на уровне глаз технолога, работающего сидя, что позволяет уменьшить ошибку дозирования. Величина требуемого объема контролируется визуально по шкале бюретки.

В отличие от химических бюреток нулевая отметка аптечных бюреток расположена внизу. Аптечными бюретками запрещено отмеривать жидкости по разности объемов.

**Таблица 8.2.** Вместимости пипетки, баллончика и штангласа

Наименование	Вместимость, мл			
	Аптечная пипетка	15	10	6
Резиновый баллончик	30	30	15	7,5
Штанглас	250	250	100	100

*Аптечная пипетка* предназначена для отмеривания небольших (от 1 до 15 мл) объемов жидкостей. Пипетки выпускают вместимостью 3; 6; 10 и 15 мл в комплекте со штангласами и резиновыми баллончиками (табл. 8.2, рис. 8.3).

Пипетка состоит из стеклянной градуированной трубки, суженной книзу, стеклянного шара с двумя тубусами (верхним и боковым), резинового баллончика, надетого на верхний тубус стеклянного шара для засасывания жидкости, резиновой трубки с бусинкой или пробкой, надетой на боковой тубус стеклянного шара (для установления нужного уровня отмеряемой жидкости).

Пипетка крепится в горловине штангласа с помощью прокладки (резинового кольца) и не должна доходить до дна штангласа на 3–5 мм.

Для дозирования жидкостей могут использоваться различные дозаторы. Например, установка УДЖ-250 (рис. 8.4), дозатор жидкостей ДЖ-10.

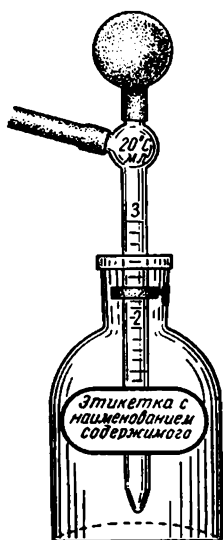


Рис. 8.3. Аптечная пипетка

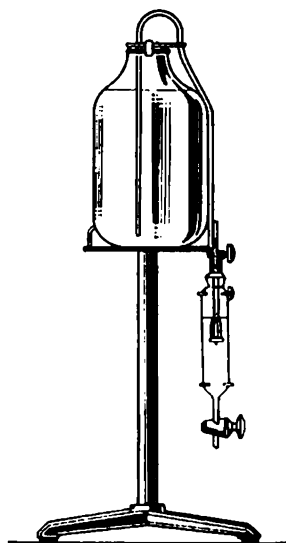


Рис. 8.4. Установка УДЖ-250

Установка предназначена для объемного дозирования жидкостей. Выполнена в виде стойки-штатива для размещения питающего сосуда с фасуемой жидкостью и держателем для крепления сменного стеклянного дозатора. Питающий сосуд имеет крышку, позволяющую подавать в него жидкость под вакуумом и дозировать ее с повышенной точностью при постоянной скорости истечения. Дозатор обеспечивает автоматическую отсечку требуемой дозы посредством регулируемой по высоте воздушной трубки с поплавковым клапаном. В комплект установки входят сменные дозаторы на дозы от 20 до 100 мл и от 100 до 250 мл.

Дозатор ДЖ-10 предназначен для фасовки жидких лекарств дозами до 10 мл. Работа дозатора основана на отмеривании требуемой дозы жидкого лекарства посредством шприца. Движение поршня шприца вниз осуществляется вручную, возврат в исходное положение — с помощью пружины. Дозу регулируют посредством винта, ограничивающего ход поршня. Основные узлы — основание со стойкой, ручной привод в виде подпружиненного стока с опорной площадкой и держателем, шприц медицинский типа «Рекорд» на 5 и 10 мл, тройник-насадка.

В настоящее время в нашей стране и за рубежом выпускают дозаторы жидкостей нового поколения из бесцветного или светозащитного стекла с визуальным и автоматическим (в том числе и электронным) контролем, с предохранительными клапанами и другими современными устройствами и приспособлениями.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Какие весы разрешены для применения в аптечной практике?
2. Опишите основные детали и назначение аптечных ручных и тарирных (рецептурных) весов.
3. Каким образом неправильная эксплуатация весов может отразиться на метрологических характеристиках?
4. Какие преимущества имеет метод дозирования жидкостей по объему? Как влияют на точность дозирования физико-химические свойства жидкостей?
5. Какие факторы влияют на точность дозирования по объему и как они учитываются в практической работе?
6. Расскажите о методике дозирования жидкости с помощью аптечной пипетки.
7. В чем состоят особенности устройства бюретки с двухходовым краном и бюреточной установки?
8. Какие факторы влияют на массу капли и верность дозирования каплями?



## **Раздел II**

# **ТВЕРДЫЕ И ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ**

**9.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
И КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛОПАТИЧЕСКИХ  
Порошков**

В соответствии с определением Государственной фармакопеи «Порошки — твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких лекарственных веществ и обладающая свойством сыпучести».

Это древняя лекарственная форма, которая не потеряла своего значения до настоящего времени. В рецептуре аптек порошки составляют 15–20 % от общего объема экстемпоральной рецептуры. Широкое применение можно объяснить их преимуществами перед другими лекарственными формами. Для них характерны:

- универсальность состава, так как в состав порошков могут входить вещества органического (животного и растительного) и неорганического происхождения, а также небольшие количества жидких и вязких веществ;
- относительная несложность технологического процесса;
- достаточно высокая фармакологическая активность благодаря высокой дисперсности лекарственных веществ;
- возможность обеспечения как местного, так и общего действия на организм;

- высокая точность дозирования;
- меньшая выраженность раздражающего действия (например, салицилатов, галогенидов и других веществ), чем в случае применения их в таблетках;
- портиативность и более выраженная устойчивость при хранении, чем в случае жидких лекарственных форм;
- возможность внутриаптечной заготовки и использование полуфабрикатов в технологическом процессе.

Отрицательные свойства порошков связаны с физико-химическими свойствами веществ, их дисперсностью; влиянием факторов внешней среды (относительная влажность, температура, газовый состав воздуха); характером и качеством упаковки и др.

Однако для порошков характерны также:

- более медленное по сравнению с растворами наступление фармакологического эффекта;
- изменение свойств некоторых веществ под влиянием окружающей среды (потеря кристаллизационной воды или, наоборот, поглощение из воздуха водяных паров; углерода диоксида; подверженность окислению при увлажнении);
- раздражающее действие на слизистые оболочки некоторых веществ в форме порошков (например, бромидов), которое не проявляется в случае применения их в виде растворов;
- наличие у некоторых веществ горького вкуса, неприятного запаха и способности к окрашиванию. Такие порошки следует отпускать пациенту в желатиновых капсулах.

Все порошки классифицируют по способу применения, характеру дозирования, составу, характеру действия на организм, степени измельчения. *По способу применения* порошки могут быть внутреннего, наружного и инъекционного применения (после растворения в соответствующем растворителе).

К порошкам внутреннего применения относится большинство порошков с самой разнообразной дозировкой (от 0,1 до 1,0 г на прием). Для этой группы важна высокая степень измельчения, обеспечивающая или быстрое растворение порошка в желудочно-кишечном тракте, или тесный контакт со слизистыми оболочками и высокую степень адсорбционной активности (всасывания).

К порошкам наружного применения относятся следующие лекарственные формы:

- присыпки (пудры) с размером частиц не более 0,1 мм, так как их применяют для лечения ран, поражений кожи и слизистых оболочек (особенно в детской практике). Присыпки готовят в асептических условиях. Они могут обладать противовоспалительными свойствами.

тельным, подсушивающим, противогрибковым, охлаждающим действием, применяться в качестве перспирантов;

- порошки для вдуваний (размер частиц 0,1 мм). Порошки предназначены для вдувания в различные полости тела (ухо, нос, влагалище), которое проводят с помощью специальной аппаратуры;
- нюхательные порошки с размером частиц не менее 0,2 мм, оптимальный интервал размера частиц 0,6–0,2 мм. При более тонком измельчении частицы будут проникать не только в верхние дыхательные пути, но и в бронхи, альвеолы;
- зубные порошки (для чистки, придания зубам белизны, обезболивания и других целей);
- порошки для изготовления растворов в домашних условиях или условиях стационара (полосканий, примочек и др.).

Порошки, предназначенные для инъекционного применения (например, антибиотики), изготавливают, как правило, в условиях промышленного производства. Их растворяют в соответствующем стерильном растворителе непосредственно перед введением больному.

*По характеру дозирования* различают порошки: дозированные — разделенные на отдельные дозы, и недозированные — их отпускают в общей массе в одной упаковке, дозировку осуществляет сам пациент (например, половина чайной ложки на стакан воды и др.).

Дозированные порошки чаще предназначены для внутреннего применения, недозированные — в основном для наружного применения.

*По составу* порошки подразделяют на простые, состоящие из одного лекарственного вещества, и сложные, состоящие из двух и более ингредиентов (лекарственных и вспомогательных веществ).

*По характеру действия на организм* порошки могут быть общего (рефлекторного или резорбтивного) и местного (локального) действия.

*В зависимости от степени измельчения* порошки согласно ГФ подразделяют: на крупные, средnekрупные, среднемелкие, мелкие, мельчайшие, наимельчайшие. Размер частиц 0,16 мм, указанный в общей статье ГФ, согласно этой классификации соответствует мелкому порошку.

В сложных дозированных порошках массы ингредиентов могут быть выписаны двумя способами: распределительным и разделительным.

При *распределительном способе* массы каждого из лекарственных и вспомогательных веществ выписаны из расчета на одну дозу и указано, сколько таких доз следует изготовить («Дай такие дозы числом...»).

При *разделительном способе* массы лекарственных и вспомогательных веществ выписаны на все дозы и указано, на сколько доз следует разделить выписанную в прописи рецепта массу порошков («Раздели на равные части числом...»).

Чаще порошки выписывают распределительным способом. Порошки для изготовления инъекционных растворов, как правило, выпускаются промышленностью в однодозовой упаковке.

В соответствии с *дисперсологической классификацией* порошки относят к свободным всесторонне дисперсным системам с твердой дисперсной фазой и газообразной (воздушной) дисперсионной средой, т.е. их относят к аэродисперсиям. Иногда их рассматривают как лекарственные формы без дисперсионной среды, так как среда якобы не привносится технологом дополнительно, а является естественным окружением.

## 9.2. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ПОРОШКОВ

При изготовлении порошков, как и любого лекарственного препарата, специалисты выполняют профессиональные действия в строго установленной последовательности:

- проводят фармацевтическую экспертизу рецепта и его прописи;
- выбирают оптимальный вариант технологии с учетом физико-химических свойств входящих компонентов и массы;
- рассчитывают массу ингредиентов прописи на все дозы и определяют развеску порошков (массу одной дозы);
- выполняют подготовительные операции;
- проводят собственно технологический процесс;
- контролируют качество препарата на стадиях изготовления, готового продукта и при отпуске пациенту.

### Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта

Экспертизу прописи любой лекарственной формы, в том числе порошков, проводят по следующей схеме:

- проверка совместимости компонентов;
- проверка соответствия выписанной в прописи рецепта массы наркотического вещества пределу допустимого отпуска по одному рецепту;
- проверка доз веществ списков А и Б в порошках для энтерального пути введения.

*Несовместимые сочетания ингредиентов* в порошках встречаются реже, чем в лекарственных формах с жидкой дисперсионной средой.

Встречаются случаи увлажнения порошковой смеси в результате повышенной гигроскопичности исходных ингредиентов и их смесей; выделения воды из кристаллогидратов в процессе измельчения или в результате химической реакции в смеси, предварительно увлажнившейся за счет ее высокой гигроскопичности.

Перечисленные явления приводят к нарушению сыпучести и однородности порошков. Кроме того, во влажной среде возможны процессы химического взаимодействия.

Может наблюдаться потеря активности лекарственных веществ (антибиотиков, витаминов, ферментов) под воздействием солей тяжелых металлов и других факторов.

Возможно плавление порошков в точке эвтектики (резкое снижение температуры плавления смеси порошков по сравнению с температурой плавления исходных компонентов). Иногда образование эвтектической смеси (расплавление порошков) целесообразно. Ее можно использовать в качестве вспомогательной жидкости для измельчения некоторых порошкообразных веществ. Эвтектическая смесь может быть выписана в качестве лекарственной формы, например, капли для стоматологии.

Несовместимость может быть предотвращена, и затруднения могут быть устранены одним из способов:

- путем выделения вещества, вызывающего затруднение или обуславливающего несовместимость, из прописи (кроме веществ списка А и Б) и отпуска его отдельно, но в той же лекарственной форме (биофармацевтический аспект);
- вводя адсорбент (по согласованию с врачом) — крахмал, аэросил (оксил) и др.;
- используя вещества, высушенные до постоянной массы;
- заменив (по согласованию с врачом) фармакологическим аналогом.

Далее фармацевтическую экспертизу рецепта проводят так же, как при изготовлении других лекарственных форм.

*Сравнение выписанной в прописи рецепта массы наркотического вещества на все дозы с предельно допустимым количеством для отпуска по одному рецепту в соответствии с НД. В случае превышения предела отпуска (без соответствующих отметок на рецепте) уменьшают число отпускаемых доз, не изменяя концентрацию всех веществ и соотношение ингредиентов в прописи.*

Уменьшают число доз таким образом, чтобы общая масса учетного вещества на все дозы не превышала предельную массу, разрешенную для одновременного отпуска по одному рецепту.

*Проверка доз веществ списка А и Б в порошках для энтерального введения.* Разовые и суточные дозы проверяют с учетом возраста больного, пути введения и способа выписывания препарата.

Если вещества нет в таблице детских доз, то дозы проверяют согласно примечанию к таблице высших доз для взрослых. Там же приведены указания к проверке доз лекарственных веществ, выписанных пациентам в возрасте старше 60 лет.

При распределительном способе выписывания массы веществ, указанные в прописи рецепта, соответствуют разовой дозе, поэтому при проверке выписанную дозу (разовую) сравнивают с высшей разовой дозой, указанной в нормативном документе.

Суточную дозу рассчитывают, умножая разовую дозу на число приемов в сутки, и сравнивают с высшей суточной дозой, указанной в нормативном документе.

При разделительном способе выписывания сначала определяют разовую дозу путем деления общей массы вещества, выписанной в рецепте, на число доз, а далее так же, как при распределительном способе.

В случае завышения разовой и суточной доз при отсутствии специальных пометок врача массу веществ пересчитывают исходя из половины дозы, указанной в ГФ как высшей.

После заключения о возможности изготовления препарата оформляют *основную* этикетку и *талон квитанции*, приклеивают их к рецепту и передают в ассистентскую комнату. Соответствующую часть квитанции передают пациенту.

## Общие сведения о свойствах компонентов порошков

При изготовлении сложных порошков необходимо учитывать такие свойства лекарственных и вспомогательных веществ, как размер и форма кристаллов, растворимость в этаноле, способность к адсорбции (в том числе красящая способность), способность распыляться; летучесть, наличие запаха и др.

Вещества, обладающие красящими свойствами (рибофлавин, фурацилин, этакридина лактат, калия перманганат, метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, йод), а также пахучие и летучие вещества (тимол, ментол, камфора, масла эфирные, йод) хранят в специальных шкафах, дозируют и измельчают на специально выделенном рабочем месте, используя отдельные весы, ступки, аппараты для измельчения и фасовки, так как эти вещества придают сильный специфический запах или сильно загрязняют аппаратуру, а при неаккуратной работе и окружающие предметы.

Следует помнить, что не все вещества, имеющие окраску, являются красящими. Так, к числу красящих не относятся дерматол, меди сульфат, сера, сухие экстракты, так как они не обладают сильно выраженной сорбционной способностью.

В процессе изготовления и хранения порошков необходимо учитывать, что некоторые вещества: аналгин, антипирин, экстракты сухие (например, экстракт красавки), дибазол, аммония хлорид, димедрол\*, глюкоза\*, калия ацетат, калия йодид, кальция хлорид, квасцы жженные и другие вещества поглощают водяные пары из воздуха. Порошки теряют сыпучесть, и во влажной среде возрастает возможность химических процессов. Многие вещества во влажной среде окисляются кислородом воздуха (кислота аскорбиновая и др.). Некоторые вещества теряют кристаллизационную воду, т.е. выветриваются (натрия сульфат, магния сульфат, цинка сульфат, глюкоза\*, квасцы, кальция глюконат и лактат, кодеин, кофеин, рутин, теofilлин и другие кристаллогидраты).

Ряд веществ поглощают углерода диоксид (магния оксид, цинка оксид, барбамил, натрия барбитал, эуфиллин, темисал и др.).

Для некоторых веществ не удается получить размер частиц, соответствующий указанию ГФ, без применения специальных приемов измельчения. Например, такие вещества, как сера, бутадиион, терпингидрат, в процессе измельчения электризуются и распыляются при снятии со стенок ступки целлулоидной пластиной, их растирают в смеси с другими веществами или жидкостями, выписанными в рецепте.

Трудноизмельчаемые вещества (ментол, тимол, камфора, йод) измельчают в присутствии летучих растворителей — этанола или, в крайнем случае, эфира. Эти жидкости способствуют измельчению, легко проникая в микротрещины кристаллов, оказывают расклинивающее действие. После испарения жидкости образуется мелкодисперсный порошок.

Если количество летучей жидкости взять с учетом растворимости вещества и измельчать в присутствии других веществ, не дожидаясь полного испарения этанола, можно получить очень мелкие частицы в результате процесса рекристаллизации из раствора.

К веществам, измельчаемым с некоторым трудом, можно отнести также фенолсалицилат, стрептоцид, натрия тетраборат, кислоту борную, кислоту салициловую.

Такие вещества, как висмута нитрат основной, цинка оксид, ксероформ, фитин, соли хинина, при измельчении спрессовываются и прилипают к стенкам ступки, поэтому их нужно измельчать без особых усилий. Не следует чрезмерно измельчать антибиотики (пенициллины, эритромицин, гризеофульвин и др.).

Красящие вещества следует вводить в состав порошков таким образом, чтобы избежать непосредственного и длительного контакта с измельчающими поверхностями аппаратуры.



Во избежание увлажнения порошковой смеси некоторые вещества (квасцы, натрия сульфат, магния сульфат и некоторые другие) целесообразно применять высушенными.

В порошках, предназначенных для последующего растворения, могут быть использованы вещества, содержащие кристаллизационную воду.

В соответствии с указаниями ГФ вещества, выписанные в массе менее 0,05 г на все дозы (особенно это касается веществ списков А и Б), применяют в виде тритурации — смеси с молочным сахаром или другим вспомогательным веществом, разрешенным к медицинскому применению. Молочный сахар — наиболее подходящее для этого вещество по следующим причинам: смеси с молочным сахаром длительное время не расслаиваются, так как плотность его близка плотности многих солей алкалоидов и азотистых оснований; молочный сахар менее гигроскопичен, и тритурации не теряют сыпучести при хранении в течение 1 мес; это наиболее индифферентное вспомогательное вещество.

При изготовлении порошков с сухими экстрактами (например, экстрактом белладонны) следует помнить об их высокой гигроскопичности. Недопустимо длительное время держать штанглас с сухим экстрактом открытым, порошки следует изготавливать быстро и упаковывать в вошенные или парафинированные капсулы.

Многие порошки сильно «пылят» при перемешивании, пересыпании. Способность распыляться обусловлена величиной сил сцепления между частицами и сильно зависит от влажности порошка. Поэтому гидрофобные вещества (например, тальк) часто распыляются легче, чем гидрофильные.

Способность распыляться характеризуется объемной (или насыпной) массой вещества, т.е. массой 1 см<sup>3</sup> в суховоздушном состоянии в условиях свободной насыпки (не путать с плотностью). Чем меньше объемная (насыпная) масса вещества, тем выше его способность распыляться. Например, объемная (насыпная) масса возрастает в ряду: магния карбонат < магния оксид < глюкоза\* < кислота ацетилсалициловая < фенацетин < стрептоцид < кальция карбонат < кальция глицерофосфат < сахар < висмута нитрат основной. Плотность порошка не характеризует его способность распыляться. Например, магния оксид, несмотря на большую плотность (3,65 г/см<sup>3</sup>), легко распыляется (объемная масса — 0,387 г/см<sup>3</sup>).

Все перечисленные свойства необходимо учитывать при выборе оптимального варианта технологии, упаковочного материала, обеспечении соответствующих условий хранения.

## Расчеты масс ингредиентов и развески порошка

Учитывая то, что смесь порошков на все дозы изготавливают одновременно, а затем дозируют из общей смеси число выписанных доз, необходимо рассчитать общую массу каждого ингредиента. При раздельном способе выписывания, как было отмечено выше, масса каждого вещества в рецепте указана на все дозы. При распределительном способе выписанные в прописи рецепта массы разовых доз умножают на число доз.

Общую массу порошковой смеси получают суммированием общих масс каждого из ингредиентов.

Развеску — массу порошковой смеси на один прием (массу одного порошка) — определяют путем деления общей массы порошковой смеси на число выписанных доз. При распределительном способе выписывания развеска может быть определена проще — путем суммирования разовых доз всех ингредиентов, выписанных в прописи.

Все расчеты выполняют на оборотной стороне ППК. Лицевую сторону ППК оформляют по памяти, после изготовления общей массы (до развески на дозы, так как дозирование в аптеке осуществляет помощник фармацевта). ППК для всех лекарственных форм заполняют на латинском языке в порядке добавления ингредиентов с указанием массы каждого вещества на все дозы (в том числе и вспомогательных веществ — твердых и жидких), с указанием общей массы порошковой смеси развески и числа доз. Расписываются в изготовлении общей массы и передают на фасовку (дозирование).

*Частные правила.* Расчеты имеют свои специфические особенности при изготовлении порошков, содержащих вещества, выписанные в массе на все дозы менее 0,05 г; экстракты (красавки и др.), трудно-измельчаемые вещества; антибиотики и с использованием полуфабрикатов.

*Расчеты при изготовлении порошков с использованием тритурации.* Тритурация — порошкообразная смесь ядовитого или сильнодействующего вещества с индифферентным наполнителем (чаще с молочным сахаром) в соотношениях 1:10 или 1:100. В тритурации 1:10 содержится 1 часть действующего вещества и 9 частей наполнителя, а 1:100 — соответственно — 1 часть лекарственного и 99 частей вспомогательного вещества.

Тритурации в аптеках изготавливает провизор-технолог на срок до 1 мес. Качественный и количественный анализ тритураций проводит провизор-аналитик сразу после изготовления и с интервалом в 15 сут, предварительно перемешав пестиком в ступке всю массу тритурации, учитывая возможное расслоение смеси.

В соответствии с ГФ тритурацию используют, если ядовитого или сильнодействующего, иногда несильнодействующего вещества (в лекарственных препаратах для детей) выписано 0,05 г и менее на все дозы. На весах ВР-1 можно взвесить 0,02 г (минимальная нагрузка) с объективно большей ошибкой взвешивания, что недопустимо для веществ списков А и Б.

Выбор разведения тритурации (1:10 или 1:100) зависит от массы ядовитого или сильнодействующего вещества на все дозы:

- 0,01–0,05 г — используют тритурацию 1:10;
- менее 0,01 г — используют тритурацию 1:100.

Выполняя расчеты, связанные с использованием тритурации, следует учитывать два случая.

1. В прописи выписан сахар. В этом случае, чтобы не увеличивать массу вспомогательных веществ, общую массу сахара следует уменьшить на массу сахара во взятой тритурации, так как она содержит 9 или 99 частей сахара. В тех случаях, когда масса лекарственного вещества в тритурации чрезвычайно мала и практически не влияет на величину развески, массу сахара можно уменьшить, вычитая массу всей тритурации.

Развеска в этом случае будет соответствовать прописи.

2. В прописи сахар отсутствует. В данном случае масса сахара тритурации всегда идет сверх выписанной массы порошков; развеска при этом не соответствует прописи; она увеличивается на массу тритурации одной дозы.

*Расчеты при изготовлении порошков, содержащих экстракты.* Растительные экстракты представляют концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья. По консистенции различают: экстракты густые, жидкие и сухие. При изготовлении порошков наиболее часто используют экстракты красавки.

Фармацевтическая промышленность выпускает следующие виды экстрактов красавки:

- густой (1:1) [*extractum spissum*], содержащий 100 % действующего вещества в пересчете на гиосциамин;
- сухой (1:2) [*extractum siccum*], в котором содержится 50 % действующего вещества и 50 % наполнителя (декстрина), добавленного для уменьшения гигроскопичности экстракта.

При отсутствии в аптеке сухого экстракта для удобства работы из экстракта красавки густого изготавливают его раствор (*extractum solutum*) в соотношении 1:2 по прописи статьи ГФ «Экстракты»:

экстракт густой	100 частей
растворитель	100 частей

Для изготовления раствора густого экстракта используют растворитель следующего состава:

вода очищенная (основной растворитель)	60 частей
глицерин (солюбилизатор и соразворитель)	30 частей
этанол (соразворитель и консервант)	10 частей

Выписанная в рецепте масса экстракта всегда соответствует экстракту густому. Поэтому при изготовлении порошков с использованием сухого экстракта его берут в двойном количестве по отношению к массе выписанного в прописи рецепта густого экстракта, при этом увеличится развеска.

Раствор густого экстракта по массе также берут в двойном количестве по отношению к массе выписанного в прописи густого экстракта, как и в случае с сухим экстрактом красавки (0,1 г густого экстракта красавки содержится в 0,2 г раствора этого экстракта).

Раствор, как правило, дозируют каплями. Флакон с раствором густого экстракта снабжают откалиброванным каплемером. Калибровку каплемера осуществляют путем трехкратного взвешивания 20 капель раствора густого экстракта.

На этикетке флакона указывают: число капель, соответствующее 0,1 г раствора густого экстракта; число капель раствора густого экстракта, соответствующее 0,1 г густого экстракта:

Extractum Belladonnae solutum (1:2)

0,1 г раствора густого экстракта — 3,5 капли раствора

0,1 г густого экстракта — 7 капель раствора

Срок хранения раствора густого экстракта красавки не более 15 сут.

*Расчеты при изготовлении порошков с трудноизмельчаемыми веществами.* Если масса трудноизмельчаемого вещества менее 1,0 г на все дозы, для получения оптимальной дисперсности и равномерного распределения вещества в общей массе порошковой смеси количество летучей жидкости берут с учетом растворимости в ней трудноизмельчаемого вещества.

При больших массах вещества используют 5–10 капель летучей жидкости на 1 г. Кислоту борную, салициловую, натрия тетраборат, стрептоцид можно измельчить без добавления вспомогательной жидкости, но процесс измельчения будет более длительным и трудоемким. Взятое количество летучей жидкости должно быть указано в ППК после трудноизмельчаемого вещества, но в общую массу порошка и в состав развески летучая жидкость не входит как вещество, которое улетучивается в процессе изготовления.

*Расчеты при изготовлении порошков, содержащих антибиотики.* Для проведения расчетов при изготовлении сложных порошков с антибиотиками следует учитывать, что активность многих антибиотиков

выражается в единицах действия (ЕД). Соотношения между ЕД и массой устанавливаются с помощью частной статьи фармакопеи на данный антибиотик. Например, если на все дозы порошка необходимо взять 300 000 ЕД бензилпенициллина натриевой соли, то это будет соответствовать 0,18 г ( $100\ 000\ \text{ЕД}=0,059=0,06$ ).

*Расчеты при изготовлении порошков с использованием полуфабрикатов.* Для повышения производительности труда в аптеках используют полуфабрикаты. Это специальные внутриаптечные заготовки, состоящие из лекарственного и вспомогательного веществ (тритурации) или из смеси двух и более веществ, смешанных в тех же соотношениях, что и наиболее часто встречающиеся в рецептах. Номенклатура их определяется часто повторяющейся рецептурой конкретной аптеки, в ряде случаев утверждается действующей контрольно-аналитической службой или нормативными документами.

Использование полуфабрикатов ускоряет процесс изготовления препарата за счет сокращения числа взвешиваний. В аптеках в соответствии с нормативными документами могут быть изготовлены полуфабрикаты следующего состава:

цинка оксид, тальк — поровну;

цинка оксид, тальк, крахмал — поровну (срок хранения полуфабрикатов, изготовленных по обеим прописям, — 30 сут при 25 °С);

дибазол, папаверин — поровну;

димедрол\* 0,03 г, сахар 0,25 г;

кислота ацетилсалициловая, фенацетин — поровну;

фитин, кальция глицерофосфат — поровну;

кислота аскорбиновая 0,1 г, глюкоза\* 0,5 г;

рибофлавин, тиамин — поровну.

Массы ингредиентов на все дозы порошков рассчитывают по общим правилам. Масса полуфабриката равна сумме масс отдельных компонентов. В ППК записывают массу полуфабриката, отмечая компоненты фигурной скобкой.

## Подготовительные мероприятия

На этом этапе технолог должен правильно подобрать приборы, материалы и оборудование. Для взвешивания используют весы ручные (ВР, ВСМ), тарирные, электронные и др. Весы выбирают в зависимости от взвешиваемой навески с учетом минимальной и максимально допустимой нагрузки весов.

Для измельчения лекарственных и вспомогательных веществ применяют фарфоровые ступки с пестиком, с неглазурованной внутренней поверхностью. Промышленность выпускает ступки семи номеров.

Для измельчения ядовитых веществ, а также веществ, раздражающих слизистые оболочки, применяют специальные ступки (рис. 9.1) с чехлами или закрывают обычные ступки картонными или пластмассовыми кружками, имеющими отверстие для пестика. Кроме того, органы дыхания следует защищать многослойной марлевой салфеткой, а при измельчении диоксида мышьяка, кислоты салициловой, йода и других раздражающих веществ глаза необходимо закрывать защитными очками. Ступку и пестик подбирают соответствующих размеров с таким расчетом, чтобы объем ступки был заполнен не более чем на 20 %.

Подготавливают целлулоидные пластины (скребки), совочки для дозирования.

Применяют другие средства механизации технологического процесса: размельчители тканей (РТ-1, РТ-2); аппарат Исламгулова (рис. 9.2), кофейные мельницы.

В комплекте имеются крышки-ступки вместимостью: 70 см<sup>3</sup> (в них измельчают от 1 до 11 г вещества); 150 см<sup>3</sup> (11–40 г вещества); 360 см<sup>3</sup> (до 100 г вещества).

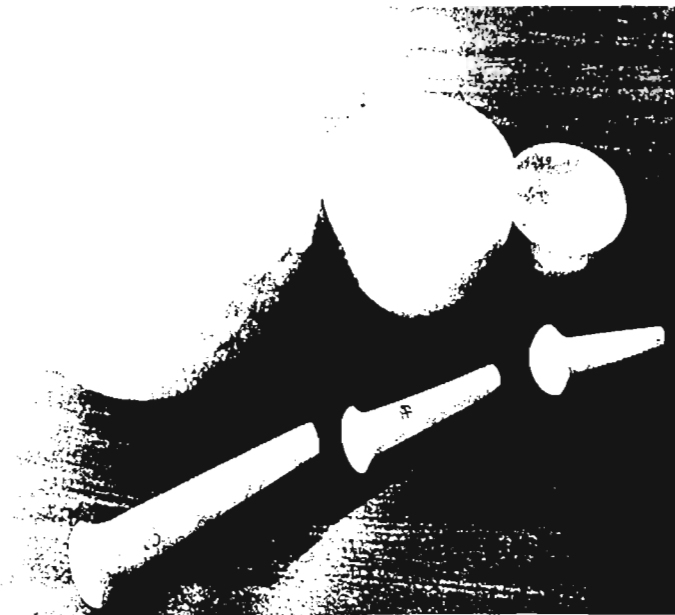


Рис. 9.1. Ступки аптечные

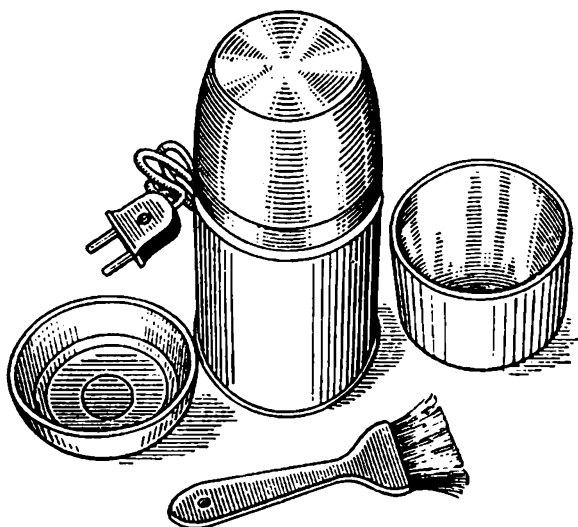


Рис. 9-2. Аппарат М.Х. Исламгулова

Кроме ВР, ВСМ, весов тарирных и электронных могут быть использованы дозаторы (ТК-3, ДПП-2, ДВА-1,5, ДП-2 и др.).

Упаковочный материал (капсулы бумажные, целлофан, флаконы, полиэтиленовую пленку, желатиновые капсулы) выбирают с учетом физико-химических свойств ингредиентов. Бумажные капсулы (простые) используют для упаковки порошков с негигроскопичными и нелетучими веществами.

Вощеные и парафинированные капсулы применяют для упаковки порошков с веществами гигроскопичными (поглощающими влагу), выветривающимися (теряющими влагу); изменяющимися под действием кислорода воздуха и углерода диоксида. В пергаментные капсулы и целлофан упаковывают порошки с летучими, пахучими веществами, а также веществами, растворяющимися в воске и парафине.

По указанию врача порошки с веществами, обладающими красящими, раздражающими свойствами, могут быть отпущены в твердых желатиновых капсулах. Для упаковки порошков, содержащих йод, калия перманганат и некоторые другие вещества, обладающие окислительными свойствами, подбирают флаконы темного стекла с пробкой из материалов, устойчивых к действию окислителей.

Для оформления подбирают соответствующие предупредительные этикетки: «Детское», «Обращаться с осторожностью», «Хранить в про-

хладном месте», которые помещают на упаковку после изготовления. В случае присутствия в прописи вещества списка А и наркотического упаковку печатают, поэтому подготавливают сургуч, нить для обвязки упаковки, сигнатуру.

## Технология изготовления порошков

Процесс изготовления порошков включает следующие стадии: предварительное измельчение (диспергирование) вещества с наименьшей относительной потерей в порах измельчающей аппаратуры; последовательное измельчение и смешивание; дозирование; упаковку; оформление (маркировку).

### Измельчение и смешивание

Измельчением называется процесс уменьшения размера частиц, приводящий к увеличению удельной поверхности измельчаемого вещества.

Стадия измельчения имеет очень большое значение. Она необходима для достижения однородности сложных порошков при смешивании ингредиентов (чем больше частиц получено в процессе измельчения, тем лучше они распределяются в общей массе порошковой смеси); повышения точности дозирования; усиления фармакологического эффекта.

Мерой раздробленности дисперсной системы могут служить: поперечный размер частиц (для сферических частиц — это диаметр; для имеющих кубическую форму — ребро куба). Величина, обратная поперечному размеру частицы, называется дисперсностью.

Дисперсность порошков (размер частиц) существенно влияет на скорость и силу фармакологического эффекта, однородность смеси и точность дозирования. Чем выше дисперсность порошка (меньше размер частиц), тем они легче растворяются, быстрее всасываются, повышается скорость и сила фармакологического эффекта. При высокой моносиперсности (приблизительно одинаковом размере и форме частиц) и приблизительно равной плотности порошковые смеси дольше не расслаиваются и точнее дозируются.

Величина кристаллов лекарственных веществ, выпускаемых промышленностью, варьирует от 0,07 до 1 мм. При этом в каждом конкретном случае следует добиваться оптимальной степени измельчения.

Степень измельчения — это отношение линейного или объемного размера наиболее крупных частиц порошкообразного вещества до измельчения к размеру наиболее крупных частиц после измель-



чения. Лекарственные вещества могут быть кристаллическими или аморфными. При измельчении кристаллических веществ необходимо определенное механическое усилие, аморфные вещества измельчаются легче или совсем не требуют предварительного измельчения.

При измельчении веществ происходят два процесса: разъединение частиц и укрупнение мелких частиц под воздействием взаимного притяжения, обусловленного высоким значением свободной поверхностной энергии измельченной массы (энергии Гиббса). Свободная поверхностная энергия — это сумма неуравновешенных молекулярных сил, находящихся на поверхности данного вещества. Чем больше измельчено вещество, тем больше становится его удельная поверхность, тем выше значение свободной поверхностной энергии. Математически процесс изменения свободной поверхностной энергии может быть выражен следующим образом:

$$\Delta G = \Delta S \sigma,$$

где  $\Delta G$  — изменение свободной поверхностной энергии;  $\Delta S$  — изменение свободной поверхности;  $\sigma$  — коэффициент межфазного натяжения.

На первых этапах измельчения процесс разъединения частиц преобладает над процессом их укрупнения. При этом наблюдается рост свободной поверхностной энергии. Однако она не может возрастать бесконечно. В соответствии с законами термодинамики свободная поверхностная энергия для стабилизации состояния системы стремится к минимуму ( $G_{\min}$ ). Поэтому на определенном этапе измельчения начинает возрастать скорость обратного процесса (укрупнения частиц), затем процессы разъединения и укрупнения частиц приобретают одинаковую скорость, устанавливается состояние динамического равновесия, дальнейшее измельчение становится нецелесообразным.

Если необходима большая степень измельчения, чем та, которая была достигнута в момент равновесия, применяют специальные технологические приемы:

- измельчают вещества отдельно, а затем — в присутствии других твердых веществ (сахарозы, лактозы и др.), при этом следует учитывать возможность твердофазовых взаимодействий при совместном измельчении некоторых веществ с частичной или полной потерей фармакологической активности, в этом случае следует рекомендовать измельчать вещества отдельно и затем смешивать;
- добавляют жидкости, облегчающие измельчение, например, летучие (этанол, эфир). Жидкость не только насыщает свободную поверхность, снижая свободную поверхностную энергию, но и, проникая в микротрещины, увеличивает их, ослабляет

связи между частицами, оказывает расклинивающее действие. При измельчении веществ в присутствии жидкости можно получить частицы размером 0,1–5,0 мкм, особенно при использовании процесса рекристаллизации (повторной кристаллизации) вещества в виде высокодисперсного порошка из раствора в летучем растворителе.

Высокие значения свободной поверхностной энергии могут играть как положительную, так и отрицательную роль. Поэтому всегда следует говорить об оптимальной (а не о максимальной) дисперсности, о той, которая необходима для обеспечения требуемого фармакологического эффекта. Положительная роль высокого значения свободной энергии состоит в увеличении скорости всасывания, поглощении выделений кожи (пота) и гнойного содержимого ран (присыпки), быстром растворении, обволакивающим действии и т.д. Как отрицательный момент можно рассматривать снижение в ряде случаев фармакологической активности по следующим причинам:

- нарушение структуры веществ, гидролитической деструкции лекарственного вещества;
- снижение стабильности вещества при контакте с ферментами ЖКТ при резко возрастающей поверхности контакта тонкоизмельченного вещества с биологическими жидкостями;
- слишком быстрое выведение вещества из организма;
- повышение токсичности, появление побочного эффекта (увеличение скорости и полноты всасывания вещества);
- стремление системы к снижению величины свободной поверхностной энергии может сопровождаться адсорбцией из воздуха влаги и газов; агрегацией частиц, образованием конгломератов (сера, салициловая, ацетилсалициловая кислоты, стрептоцид, бутадиион и др.); адсорбцией вещества на стенках измельчающих аппаратов; окислением кислородом воздуха.

Для измельчения твердых лекарственных веществ в аптеках используют объемное и поверхностное измельчение.

Объемное измельчение включает две операции: раздавливание и удар. При раздавливании сила направлена перпендикулярно измельчаемому веществу, сила нарастает постепенно, измельчаемое тело деформируется во всем объеме, и, когда внутреннее напряжение в нем превысит предел прочности, тело разрушается. Получаются куски разной формы и размера.

При ударе сила направлена перпендикулярно измельчаемому телу, действует мгновенно. Получается продукт крупный, неравномерный. При изготовлении порошков этим воздействием ограничиваться нельзя, кроме того, в фарфоровых ступках этот прием использовать не разрешается.

Поверхностное измельчение (истирание). При истирании сила направлена перпендикулярно и по касательной к измельчаемому телу. Тело измельчается одновременно под действием нескольких сил (сжимающих, растягивающих, срезающих). Частицы, снятые с поверхностных слоев, получают более мелкими и одинакового размера.

Лекарственные и вспомогательные вещества измельчают в течение определенного времени в зависимости от их массы, физико-химических свойств и с учетом размера ступки. Оптимальной для измельчения порошков в ступках следует считать загрузку, не превышающую  $1/20$  рабочего объема ступки. В случае превышения максимальной загрузки резко уменьшается удельная поверхность порошков, затрудняется достижение однородности смеси.

При измельчении ступку прижимают к столу левой рукой или неподвижно закрепляют с помощью ступкодержателей различной конструкции. В процессе измельчения массу 2–3 раза собирают в центр ступки с помощью целлулоидной пластины (скребка). Оптимальное время измельчения в ступке — 2–3 мин.

Существуют особенности при изготовлении различных видов порошков.

При изготовлении простых порошков учитывают физико-химические свойства лекарственных веществ и способ их применения. Всегда измельчают перед отпуском следующие вещества:

- крупнокристаллические вещества в дозированных порошках (калия хлорид, натрия бромид, бромкамфору, кислоту ацетилсалициловую) — во избежание механического травмирования и раздражения слизистых оболочек;
- вещества, предназначенные для присыпок;
- мелкокристаллические вещества, труднорастворимые в воде и секретах желудочно-кишечного тракта.

Отпускают в неизмельченном виде простые порошки:

- лекарственных веществ, предназначенных для изготовления растворов (калия перманганат, квасцы, натрия тетраборат, магния сульфат);
- высокодисперсные, легко распыляющиеся вещества (тальк, ликоподий, ксероформ, панкреатин, магния оксид);
- мелкокристаллические вещества, хорошо растворимые в секретах желудочно-кишечного тракта (анальгин, глюкозу).

При изготовлении сложных порошков последовательному измельчению и смешиванию всегда предшествует стадия предварительного измельчения вещества, которое меньше всего теряется в порах измельчающей аппаратуры, т.е. вещества с самым низким значением относительной потери.

Сильно теряются в порах ступки: ксероформ, кислота салициловая, висмута нитрат основной, барбамил, спазмолитин, бутадиион, цинка оксид, кислота бензойная, кислота ацетилсалициловая. Мало теряются в порах ступки: глюкоза\*, кислота аскорбиновая, кальция карбонат, кальция лактат, натрия гидрокарбонат, кодеин, кодеина фосфат, резорцин, антипирин, танин.

Оптимально, если малая относительная потеря вещества, которое измельчают предварительно, сочетается с большей его индифферентностью и большей величиной кристаллов. После предварительного измельчения вещество, как правило, отсыпают на капсулу и осуществляют процесс последовательного измельчения и смешивания.

Значения абсолютной и относительной потери некоторых веществ при измельчении в ступке № 1 приведены в справочной литературе. С увеличением размера ступки потеря вещества увеличивается пропорционально коэффициенту рабочей поверхности ступки.

Учитывая, что в аптеке измельчение и смешивание ингредиентов осуществляется, как правило, в одной ступке, для упрощения расчетов коэффициенты рабочей поверхности можно не использовать.

Абсолютная потеря вещества в ступке должна быть соотнесена с его массой, выписанной в рецепте, т.е. необходимо рассчитать относительную потерю вещества, %, при измельчении (П%).

$$P_{\%} = P_{\text{абс}} \times 100\% / M,$$

где  $P_{\text{абс}}$  — абсолютная погрешность, г;  $M$  — общая масса лекарственного вещества по прописи, г.

$P_{\text{абс}} \times 100\% = K$  — коэффициент относительной потери, т.е. величина относительной потери вещества после измельчения 1,0 г вещества в ступке № 1 (%);  $M$  — общая масса лекарственного вещества по прописи, г, поэтому формула может быть представлена в следующем виде:

$$P_{\%} = K\% / M.$$

Например, при измельчении кислоты аскорбиновой в ступке № 1 абсолютная потеря вещества составит 12 мг (0,012 г),  $K=1,2$ . Если масса кислоты аскорбиновой на все дозы составляет 0,2 г, то относительная потеря вещества составит  $1,2/0,2=6\%$

Если общая масса кислоты аскорбиновой на все дозы составляет 2,0 г, абсолютная потеря вещества останется неизменной, но относительная потеря уменьшится:  $1,2/2,0=0,6\%$ .

Отсюда следует, что чем меньшую массу вещества измельчают в ступке, тем больше его относительная потеря. Поэтому ядовитые, сильнодействующие и другие вещества, выписанные в малых количествах, первыми в ступке не измельчают. Если в рецепте выписан

сахар, то его измельчают первым и относительные потери веществ не рассчитывают. Расчеты относительных потерь веществ, выписанных в равных количествах, не проводят, достаточно при этом сравнить величины абсолютных потерь.

При отсутствии в таблице значения потери одного или нескольких веществ прописи последовательность измельчения и смешивания ингредиентов сложных порошков будет зависеть от следующих показателей:

- наличия трудноизмельчаемого вещества;
- соотношения ингредиентов (величин выписанных масс);
- физико-химических свойств выписанных веществ (характера кристаллов, способности к адсорбции, консистенции, способности распыляться).

Последовательность измельчения и смешивания зависит от свойств компонентов порошка. Измельчение и смешивание должны быть проведены с минимальными затратами времени, энергии, минимальными потерями лекарственных веществ.

Рассмотрим два случая.

1. В прописи рецепта есть трудноизмельчаемое вещество. В таком случае его измельчают первым. Предварительное измельчение другого вещества нецелесообразно. Трудноизмельчаемое вещество растирают с летучим растворителем (или растворяют в нем). При добавлении летучей жидкости (этанол или эфира) вещество, затертое в поры измельчающего аппарата (ступки), будет вымываться из них и, в свою очередь, затруднит процесс растворения трудноизмельчаемого вещества и последующую его рекристаллизацию из раствора.

Если масса трудноизмельчаемого вещества более 1,0 г, добавляют 10 капель летучей жидкости на 1,0 г вещества. При этом наблюдается частичное растворение с последующей рекристаллизацией, но в большей мере жидкость, проникая в микротрещины кристаллов и оказывая расклинивающее действие, обеспечивает измельчение. После испарения жидкости образуется мелкодисперсный порошок. Уменьшение количества вспомогательной жидкости в этом случае обусловлено также и тем, что камфора, ментол, тимол — летучие вещества и при увеличении времени испарения этанола могут в значительной степени теряться сами.

Другие ингредиенты прописи добавляют в раствор, не дожидаясь полного испарения жидкости. При этом трудноизмельчаемые вещества постепенно рекристаллизуются из раствора в мелкодисперсном состоянии, равномерно распределяются в массе порошка. Ингредиенты добавляют в такой последовательности:

- вещества списка А (ядовитые и наркотические);
- вещества списка Б (наркотические, находящиеся на количественном учете) и другие сильнодействующие;

- вещества несильнодействующие в порядке увеличения выписанной в прописи массы:  $M1 < M2 < \dots < Mn$ , учитывая при этом характер кристаллов (крупнокристаллические, мелкокристаллические, аморфные); способность окрашивать (красящие вещества помещают между слоями неокрашающих веществ); способность распыляться (легко распыляющиеся вещества добавляют к смеси порошков в последнюю очередь, осторожно перемешивая).

2. В прописи рецепта нет трудноизмельчаемого вещества. Предварительно измельчают вещество с минимальными потерями на измельчающей поверхности аппарата (ступки) и (или) наиболее индифферентные вещества (сахар белый и т.п.).

Затем предварительно измельченное вещество либо полностью отсыпают из ступки на капсулу (если далее вводятся вещества, находящиеся на предметно-количественном учете), либо оставляют в ступке в количестве 1:1–1:2 по отношению к веществу с наименьшей массой. Далее добавляют другие ингредиенты в порядке, описанном для первого случая (возрастания их масс и с учетом физико-химических свойств).

Предварительно измельченное вещество добавляют в последнюю очередь (но до легко распыляющегося вещества).

Правило измельчения «от меньших масс к большим» позволяет получить большее количество частиц вещества, выписанного в малой массе, и, следовательно, добиться более однородного распределения его в общей массе порошковой смеси.

Кристаллическими веществами являются: амиказол, кислоты фолиевая, глютаминовая, кальция глюконат, бензилпенициллина новокаиновая\* соль, меди сульфат, хлортетрациклина гидрохлорид и др. К веществам с большой насыпной (объемной) массой можно отнести: цинка оксид, висмута нитрат основной, к мелкокристаллическим — хлоралгидрат, димедрол\*, железо восстановленное, бензилпенициллина натриевую и калиевую соли и др. Мельчайший порошок представляет собой ликоподий, наимельчайший — гризеофульвин.

Аморфные вещества: тальк, алюминия гидроксид, дерматол, сера и др.

Красящие вещества (акрихин, бриллиантовый зеленый, индигокармин, йод, калия перманганат, метиленовый синий, рибофлавин, фурацилин, этакридина лактат и др.) вводят в состав порошков способом «трехслойности», помещая между слоями неокрашающих (неадсорбирующихся) веществ.

Добавление легко распыляющихся веществ (магния оксида, магния карбоната и др.) в последнюю очередь позволяет уменьшить потери и загрязнение окружающей атмосферы, рабочего места, штангласов

с другими лекарственными веществами. Чем более длительным и активным будет перемешивание этих веществ, тем более выраженными будут эти явления.

Сухие растительные экстракты измельчают и смешивают по общим правилам изготовления сложных порошков с учетом относительной потери при измельчении каждого из ингредиентов и их соотношений в прописи.

Густые растительные экстракты взвешивают на кружке фильтровальной бумаги на ручных или иных, разрешенных к применению в фармацевтической практике весах, обеспечивающих высокую точность дозирования малых навесок вещества. Кружок помещают экстрактом на головку пестика, смачивают несколькими каплями воды очищенной, через минуту кружок фильтровальной бумаги снимают, при этом экстракт фиксируется на головке пестика.

В ступку помещают несколько капель 90 % этанола (приблизительно двойное количество по отношению к массе густого экстракта), вводят экстракт, перемешивая пестиком, постепенно смывая с головки пестика в ступку. Можно для этой цели использовать также этанола-глицерино-водный раствор, который готовят в соотношении 1:3:6 (см. статью ГФ «Экстракты»).

Не дожидаясь полного испарения жидкости, добавляют, измельчая и смешивая, остальные ингредиенты прописи в соответствии с их физико-химическими свойствами и соотношением в прописи. Смесь измельчают и перемешивают до получения сухой сыпучей однородной массы. При измельчении и смешивании необходимо чаще пользоваться целлулоидной пластиной, снимая массу с пестика и стенок ступки, во избежание прилипания.

Растворы густого экстракта добавляют каплями в разные места измельченной порошкообразной смеси. Осторожно перемешивают до получения однородной сыпучей массы. Легко распыляющиеся лекарственные вещества (например, магния оксид) лучше добавить после введения раствора густого экстракта, осторожно перемешивая во избежание распыления.

*Изготовление порошков, содержащих жидкие ингредиенты.* В состав сложных порошков кроме жидких и густых экстрактов могут входить и другие жидкости; водные растворы (формалин, растительные соки); вязкие (густые) ингредиенты (ихтиол, нефть нафталанская, эвтектические составы); летучие жидкости (эфирные масла, раствор йода спиртовой, настойки) и др. Сыпучесть и однородность порошков сохраняются, если на 1,0 г порошковой смеси вводится не более 2–3 капель жидкости, в которой порошкообразные вещества растворимы, и до 5 капель жидкости, в которой вещества нерастворимы.

При введении жидкостей в состав порошков следует руководствоваться следующими правилами:

- жидкость рационально добавлять к тем веществам, которые плохо растворимы в жидкостях, но обладают высокой адсорбционной способностью (тальк, крахмал, магнезия карбонат, кальция карбонат основной и др.);
- вязкие и густые жидкости (нефть нафталанская, ихтиол, густые экстракты) сначала смешивают с равным количеством порошковой смеси, затем частями добавляют остальную смесь;
- высоковязкие компоненты предварительно растворяют (или растирают) в подходящем растворителе, например, ланолин растворяют в эфире, густые экстракты растирают с этанолю-глицерино-водным раствором;
- эвтектические смеси можно использовать для измельчения трудноизмельчаемых веществ;
- значительные количества жидкостей, не содержащих летучие или термолабильные вещества, сгущают на водяной бане в присутствии плохо растворимых порошков или, по согласованию с врачом, добавляют адсорбент [крахмал, азросил (оксил) и др.], которые указывают в ППК и учитывают при расчете развески;
- летучие жидкости добавляют в последнюю очередь, откапывая в разные места порошковой смеси; эфирные масла предварительно растворяют в 90 % этаноле или эфире в соотношении 1:10;
- влажные массы порошков для получения сыпучих смесей оставляют на воздухе на 5–10 мин, периодически перемешивая.

*Изготовление порошков с лекарственным растительным сырьем.*

Порошки с высушенным сырьем — древнейшая и самая простая лекарственная форма. В аптечной практике в порошках встречаются: ликоподий, порошок корней ревеня, порошок корней солодки, листьев наперстянки и др.

В последнее время интерес к лекарственному растительному сырью вновь возрос. В форме порошков современная фитотерапия применяет лекарственное растительное сырье, обладающее бактерицидным, обволакивающим, кровоостанавливающим, противовоспалительным действием.

При наружном применении тонкоизмельченным растительным сырьем присыпают раны, язвы, порезы, используют для остановки носовых кровотечений. В косметике порошки применяют в форме сухих припарок. Для этого смесь измельченного сырья помещают в полотняный мешочек с отверстиями и прогревают горячим воздухом до 50–60 °С, затем в горячем виде прикладывают к коже лица и держат до охлаждения. Операцию повторяют 3 раза.



При приеме внутрь порошки смешивают с водой или запивают небольшим объемом воды, молока. В некоторых случаях для улучшения вкуса порошки смешивают с сахаром.

Растительный материал нерастворим в воде, в соках желудочно-кишечного тракта, выделениях ран, поэтому терапевтический эффект его зависит от измельченности, площади соприкосновения измельченного сырья с пораженной поверхностью (слизистой оболочкой носа, желудка, прямой кишки и т.п.). Степень измельчения отдельных видов сырья зависит от анатомо-морфологических особенностей и способа применения.

Сырье для внутреннего применения измельчают до частиц размером 0,16–0,33 мм; для наружных целей — до размера 0,5–1,0 мм; нюхательные порошки должны иметь размер 0,1 мм. Первичное измельчение растительного сырья осуществляют на фабриках, и в аптеку оно обычно поступает в измельченном или брикетированном виде. При необходимости сырье дополнительно измельчают в ступках (фарфоровых, металлических) или с помощью кофемолок, аппаратов для измельчения тканей РТ-1, РТ-2 и др.

Обычно сырье содержит 9–15 % влаги, поэтому трудно измельчается. Для увеличения хрупкости перед измельчением сырье подсушивают при температуре 45–50 °С до содержания остаточной влаги не более 5–6 %. Растительное сырье измельчают полностью, без остатка, так как содержание действующих веществ в тканях различной морфологической структуры одного и того же органа растения может быть различным.

Цельное сырье измельчают следующим образом: траву, кору, листья режут ножами, ножницами; плоды, семена, плотные кожистые листья (толокнянка, эвкалипт) толкут в крупный порошок. Каждый вид сырья измельчают по отдельности.

В некоторых случаях сырье с большим содержанием пектиновых веществ, требующее досушивания (плоды черники, рябины, малины и др.), целесообразно измельчать в кофемолке одновременно с сырьем хрупкой структуры (плоды шиповника и др.). Образующуюся при измельчении сырья пыль не отсеивают.

Не следует изготавливать большие запасы тонкоизмельченного сырья, так как сильно измельченный материал в большей степени подвергается неблагоприятному воздействию света, влаги, воздуха и менее устойчив при хранении. Порошки, изготовленные в запас, хранят в банках светозащитного стекла с притертыми пробками в сухом, прохладном месте.

*Изготовление шипучих порошков.* В состав шипучих порошков, как правило, входят натрия гидрокарбонат, кислота лимонная, виннокаменная или ацетилсалициловая. Вещества, входящие в состав

шипучих порошков, не должны содержать до применения кристаллизационной воды, адсорбционной влаги во избежание потерь  $\text{CO}_2$ . В присутствии влаги между веществами кислого и щелочного характера протекает реакция нейтрализации с выделением углерода диоксида, который служит либо корригирующим средством, либо улучшает всасывание лекарственных веществ, усиливая секреторную деятельность желудочно-кишечного тракта (подобно действию минеральных вод).

Шипучие порошки особенно перспективны в педиатрической практике, для лечения гериатрических больных с ослабленной секреторной функцией желудочно-кишечного тракта. Из аптеки их могут отпускать в разделенном виде (вещества кислого и щелочного характера отпускают отдельно) и неразделенном (все ингредиенты отпускают вместе, при этом недопустимо присутствие даже следов влаги). Такие порошки изготавливают в нагретых ступках из предварительно высушенных веществ без чрезмерного измельчения, так как увеличение свободной межфазной поверхности будет способствовать адсорбции влаги из воздуха.

Примером неразделенного порошка может быть шипучий порошок Боткина (*Pulvis aerophorus Botkini*). г:

Natrii hydrocarbonatis	6,5
Acidi tartaritis	6,0
Natrii sulfatis exicati	2,0

Если ингредиенты сложного порошка выписаны в равных или приблизительно равных количествах (в соотношении 1:20 и менее) и имеют близкие физические свойства, последовательность измельчения и смешивания ингредиентов (после затирания нор ступки) не имеет существенного значения и может соответствовать порядку их выписывания в прописи или вещества могут быть измельчены одновременно.

*Изготовление порошков с использованием полуфабрикатов.* Полуфабрикаты должны иметь большие сроки хранения, лекарственные вещества в них не должны реагировать друг с другом. Применение полуфабрикатов ускоряет процесс изготовления порошков, так как за один раз взвешивают смесь из 2–3 и более ингредиентов. Если рецептурная пропись полностью соответствует имеющемуся в аптеке составу полуфабриката, отвешивают необходимую на все дозы массу полуфабриката и затем ее дозируют. Если пропись не соответствует составу полуфабриката в полной мере, добавляют недостающие ингредиенты с учетом соотношения ингредиентов в прописи и их физико-химических свойств.

*Особенности изготовления порошков для новорожденных и детей в возрасте до 1 года.* Лекарственные препараты для новорожденных должны быть стерильными, а препараты для детей в возрасте до

1 года по микробиологической чистоте должны соответствовать нормативу «Не более 50 бактерий и грибов суммарно в 1 г или 1 мл препарата при отсутствии *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*».

Среди пероральных лекарственных форм для детей порошки занимают значительное место. Не допускается использование таблеток для изготовления других лекарственных форм. Первая проблема заключается в том, что вопреки нормативам около 25 % порошков в аптеках изготавливают, измельчая таблетки (например, тавегил, энтеросептол, панангин, пентоксил и др.), что совершенно недопустимо из-за наличия наполнителей, стабилизаторов, красителей и других добавок.

Другой проблемой является необходимость изготовления порошков с использованием тритураций, учитывая малые дозы выписанных лекарственных веществ (даже несильнодействующих). Использование тритураций приводит к повышенной микробной контаминации препарата из-за содержания сахара, глюкозы, являющихся хорошей средой для развития микроорганизмов.

Порошки для внутреннего применения не являются оптимальной лекарственной формой (особенно для новорожденных), так как они, по сути, полуфабрикаты, которые при приеме нужно растворять или суспендировать. Часто добавляют корригенты, изготовленные в домашних условиях (соки, сиропы, варенье и т.п.), что может привести к изменению фармакологического эффекта. Кроме того, слизистая оболочка полости рта и пищевода новорожденных детей нежная, богата кровеносными сосудами, легкоранима, отличается сухостью, так как слизистые железы практически не развиты, что, естественно, делает невозможным прием препарата в порошкообразной форме.

Замена порошков растворами имеет ряд преимуществ: исключает использование вспомогательных веществ, способствующих микробной контаминации; обеспечивает более высокую скорость всасывания и степень абсорбции; позволяет обеспечить стерильность.

Существует опыт замены порошков, например, с аскорбиновой кислотой, бромидами, димедролом\*, салицилатами, поливитаминами на соответствующие стерильные растворы с пересчетом концентрации и дозы приема. В Приказе Минздрава России «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» от 16.07.1997 № 214 представлены прописи порошков для новорожденных и детей в возрасте до 1 года, которые могут быть изготовлены в аптеке в качестве внутриаптечной заготовки (табл. 9.1).

В качестве внутриаптечной заготовки изготавливают присыпку (ксероформную), которую стерилизуют горячим воздухом при температуре 180 °С. Время стерилизации зависит от массы стерилизуемого объекта, но, как правило, составляет 30 мин. Присыпку стерилизуют в открытом виде во флаконах для кровезаменителей (50,0 г), а затем

укупоривают пробками ИР-21. Использование пробок марки 25П (красного цвета) не допускается. Срок хранения присыпки ксероформной 15 сут. Технология изготовления порошков для новорожденных и детей в возрасте до 1 года не отличается от общей технологии лекарственной формы «Порошки».

*Порошки с антибиотиками.* В последние годы в связи с неправильным назначением детям антибиотиков, которые подавляют или уничтожают нормальную микрофлору кишечника, все чаще наблюдаются заболевания, связанные с дисбактериозом. В первые 24–48 ч жизни ребенка желудочно-кишечный тракт заселяется различными бактериями.

Таблица 9.1. Примеры прописей порошков для детей

Состав	Хранение	
	Срок	Условия
<i>Порошки для новорожденных</i>		
Димедрол* 0,001 или 0,002 Сахар (глюкоза*) 0,2	90 сут	В защищенном от света месте
Фенобарбитал 0,002 или 0,005 Сахар (глюкоза*) 0,2	90 сут	То же
Эуфиллин 0,003 Сахар 0,2 (запрещается замена сахара на глюкозу)	20 сут	*
<i>Порошки для детей до 1 года</i>		
Дибазол 0,003; 0,005; 0,008 Сахар 0,2	90 сут	В сухом, защищенном от света месте
Димедрол* 0,005 Сахар (глюкоза*) 0,1	90 сут	То же
Димедрол 0,005 Кальция глюконат 0,25 Сахар (глюкоза*) 0,1	1 год	*
Кальция глюконат 0,05 Сахар (глюкоза*) 0,2	1 год	В сухом месте
Кальция глюконат Сахар (глюкоза*) поровну	1 год	*

Микрофлора кишечника — бифидобактерии, кишечная палочка, энтерококки — имеет большое значение для жизни организма. Эти бактерии выполняют разнообразные функции: защитную (по отношению к патогенным и гноеродным бактериям); участвуют в синтезе 9 витаминов группы В; ферментную (подобно пищеварительным ферментам). Это следует учитывать при разработке, изготовлении и отпуске препаратов перорального применения, содержащих антибиотики.

Антибиотики могут быть назначены в любой из лекарственных форм аптечного изготовления внутреннего и наружного применения. Технология изготовления лекарственных форм с антибиотиками соответствует правилам изготовления конкретной лекарственной формы и требует учета физико-химических свойств антибиотиков. Для антибиотиков характерны:

- неустойчивость структуры: например, соли бензилпенициллина разрушаются с образованием неактивных продуктов, как в кислой, так и в щелочной среде. Стрептомицин сульфат устойчив только в слабокислой среде. Левомицетин гидролизуеться в щелочной среде. В щелочной среде разлагается полимиксин М;
- разрушающее влияние внешних факторов (света, особенно для леворина, влажности и др.);
- термоллабильность: стерилизацию термическими методами выдерживают только левомицетин (до 110 °С) и неомицин сульфат; соли бензилпенициллина и другие антибиотики при нагревании разрушаются;
- необходимость изготовления в асептических условиях, так как антибиотики инактивируются под действием продуцируемых микроорганизмами ферментов (например, бета-лактамазы); другие вещества лекарственного препарата разрушаются продуктами антагонистической борьбы антибиотика и микроорганизмов; возможна интоксикация организма, повышение пирогенности (при растворении лиофилизированных порошков антибиотиков для инъекционного введения);
- аллергические реакции, контактные дерматиты (особенно у лиц, длительное время работающих со стрептомицином), поэтому рекомендуется работать в резиновых перчатках, респираторах и защитных очках;
- антагонизм многих антибиотиков, например, левомицетина и бензилпенициллина; левомицетина и стрептомицина; стрептомицина, тетрациклина и леомицина; эритромицина, пенициллина и стрептомицина и др.;
- относительно быстрое развитие резистентности микроорганизмов, особенно при наружном применении;
- разрушение при приеме внутрь ферментами желудочно-кишечного тракта и микрофлоры кишечника (например, пенициллиназами), что ограничивает применение антибиотиков per os;
- обозначение в прописи рецепта концентрации антибиотика в биологических ЕД. Для расчета массы следует руководствоваться частной фармакопейной статьей, где приведены соответствующие коэффициенты пересчета.

Порошки с антибиотиками изготавливают по общим правилам, но в асептических условиях. Учитывая их термолабильность, предварительно (если это возможно) стерилизуют другие компоненты препарата. Так, например, горячим воздухом (180–200 °С) предварительно стерилизуют натрия хлорид, новокаин\* (120 °С), сульфаниламиды, эфедрин, тальк, цинка оксид, глину белую и другие термоустойчивые порошки.

## Дозирование

Масса дозированных порошков обычно находится в пределах 0,2–1,0 г. Оптимальными можно считать массы 0,3–0,5 г, которые обеспечивают точность развески и удобство применения порошков для пациента. Дозирование — разделение порошковой массы на дозы — осуществляют двумя способами: по массе и по установленному объему определенной навески.

Дозирование по массе более точное и проводится с помощью ручных весов. В настоящее время все шире применяют электронные весы типа «*Sartorius handy*» и другие, дозируя порошковую смесь непосредственно на упаковочную капсулу.

Перед началом работы весы, целлулоидные пластины, совочки протирают салфеткой, смоченной этанолизфирной смесью в соотношении 1:1. Закончив дозирование, весы вытирают стерильной марлевой салфеткой одноразового пользования.

Дозирование по установленному объему определенной навески применяют при изготовлении большого числа доз, например, при изготовлении внутриаптечной заготовки. Для этого наиболее часто используют дозаторы ТК-3, ДПР-2. Учитывая, что это менее точный способ, дозаторы по объему нельзя применять при дозировании порошков, содержащих вещества списков А и Б, аморфных, электризующихся, распыляющихся веществ и их смесей.

Ложка-дозатор представляет собой металлическую или пластмассовую пластину в виде желоба с подвижным поршнем в виде цилиндра, срезанного по длине (полуцилиндр). При помощи установочного винта поршень может перемещаться по длине желоба, изменяя рабочий объем ложки-дозатора. Ложка снабжена сбрасывателем излишка порошка. Сбрасыватель перемещается вдоль желоба на уровне его краев. Чередую контрольные взвешивания и фиксацию объема определенной навески в ложке, добиваются нужной емкости дозатора. Несовершенство прибора состоит в том, что после 10–15 доз следует проверять соответствие вместимости предварительно установленной (возможен сбой) и каждый раз после работы дозатор следует тщатель-

но очищать, предварительно разобрав его, так как порошок может забиться в корпус прибора. Точность дозирования с помощью прибора ТК-3 укладывается в нормы допустимых отклонений.

В аптечной практике можно использовать также дозаторы ДА-0015, ДП-2, работающие по принципу фотоэффекта; дозатор порошков фирмы «Тампо» и др. Перед дозированием рабочие поверхности дозаторов дезинфицируют так же, как и в случае работы с ручными весами.

Отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков (в том числе и при фасовке), дозируемых весами и порошковыми дозаторами, регламентированы нормативными документами. Эти нормы отклонения учитывают все возможные потери при изготовлении (потери в порах, распыление, потери при дозировании и др.).

## Упаковка и оформление

Если вид упаковки порошков специально не обозначен в рецепте, порошки отпускают в бумажных капсулах, размер которых 7,5×10,0 см. Заполненные порошками закрытые капсулы, сложенные по три или пять штук, помещают в коробку или бумажный пакет.

Для изготовления капсул применяют разные сорта бумаги: проклеенная (писчая), вошенная, парафинированная, а также пергамент и целлофан.

Выбор капсул («простые», вошенные, парафинированные или пергаментные) зависит, как было отмечено, от физико-химических свойств ингредиентов, входящих в состав порошка.

Проклеенная бумага — целлюлозная масса с нанесенным слоем специального клея, который фиксирован квасцами. Капсулы из проклеенной бумаги применяют для упаковки порошков с негигроскопичными и нелетучими веществами.

Вошенная и парафинированная бумага — проклеенная бумага, пропитанная расплавленным воском или парафином. Такая бумага не пропускает водяные пары и газы, удобна для упаковки порошков, содержащих гигроскопичные вещества, а также вещества, изменяющиеся под действием кислорода, углерода диоксида и других газов. Вошенная и парафинированная бумага непригодна для упаковки порошков, содержащих вещества, способные диффундировать, растворяться в воске или образовывать эвтектические сплавы (масла эфирные, камфора, ментол, цитраль и др.).

Пергамент получают из непроклеенной бумаги путем обработки ее серной кислотой. Затем кислоту отмывают и пергамент высушивают.

Целлофан — ацетилцеллюлозные (или иной природы) пленки, лакированные целлюлозным лаком для уменьшения влагопроницаемости.

Пергамент и целлофан незначительно пропускают пары и газы, жиронепроницаемы, удобны для упаковки порошков, содержащих липофильные жидкости (масла жирные), камфору, ментол, тимол, эфирные масла и т.п.

Недозированные порошки отпускают в общей капсуле и бумажном пакете, а также во флаконах, закупоренных пластмассовыми пробками или навинчивающимися крышками с прокладкой. Для летучих веществ целесообразно поверхностное парафинирование пробки.

Для упаковки порошков можно использовать маленькие пакеты из полиэтиленовой пленки толщиной 0,03–0,1 мм (для гигроскопичных веществ). После заполнения пакеты запаивают с помощью специального прибора. Не рекомендуется упаковывать в полимерную пленку порошки, содержащие йод, ментол, камфору и другие летучие, пахучие вещества ввиду газопроницаемости пленки.

Шилучие порошки отпускают в сухих, плотно закрывающихся банках или в пакетах с вкладышем из парафинированной бумаги или полиэтиленовой пленки.

Иногда в рецепте дано указание об отпуске порошков в специальных медицинских капсулах.

Впервые медицинские капсулы, изготовленные из желатина или крахмала, были предложены для упаковки порошков во Франции в XIX в.

Применение капсул позволяет:

- маскировать неприятный запах или вкус;
- защитить слизистую оболочку пищеварительного тракта от раздражения или окрашивания;
- защитить вещества от разрушения в различных средах пищеварительного тракта;
- обеспечить направленный транспорт вещества в область желудочно-кишечного тракта с определенным значением pH.

Желатиновые капсулы представляют собой специальные емкости (мягкие или твердые), изготовленные в промышленных условиях на основе желатина (иногда в массу вводят глицерин, камеди, сироп сахарный). Различают 7 номеров капсул вместимостью 0,1–1,5 г порошковой смеси. Капсулы заполняют после развески порошка на отдельные дозы. Порошок аккуратно засыпают в доньшко капсулы. Для плохо набивающихся препаратов допускается предварительное увлажнение небольшим количеством этанола. Затем доньшко закрывают крышечкой со слегка смоченными краями (для более плотного сцепления между крышечкой и доньшком).

На основе желатиновых капсул можно приготовить кишечнорастворимые капсулы (не растворяются в кислой среде желудка, а растворяются в кишечнике). Для этого желатиновые капсулы покрывают



производными целлюлозы: этил- или ацетилцеллюлозой; фталатами или ацетилфталатами целлюлозы. Закрытую капсулу опускают в 3–5 % раствор соответствующего покрытия в летучем растворителе (этанол, эфир и др.). После сушки капсулы (удаления растворителя) остается тонкая пленка покрытия.

На упаковку наклеивают основные этикетки: «Порошки», «Внутреннее» или «Наружное», заполненные в соответствии с действующими нормативными документами; отдельный рецептурный номер; предупредительные этикетки: «Обращаться осторожно» (при наличии веществ списка А), «Детское», «Сердечное» и другие (при необходимости).

При отсутствии предупредительных надписей на основной этикетке на упаковку наклеивают дополнительные этикетки: «Хранить в защищенном от света месте» (если порошки, упакованные во флаконы, содержат светочувствительные вещества), «Сохранять в прохладном месте» и др.

Порошки с веществами списка А и наркотическими веществами обвязывают и опечатывают, больному вместо рецепта выдают сигнатуру, рецепт остается в аптеке, так как эти вещества находятся на предметно-количественном учете.

## Контроль качества

Проводят контроль на всех этапах.

*Контроль приемочный* — при приеме субстанций и вспомогательных материалов от поставщика.

*Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта* (проверка совместимости, доз, соответствия массы вещества, находящегося на предметно-количественном учете, предельно разрешенному количеству для отпуска по одному рецепту и т.д.).

*Контроль качества на стадиях изготовления* (проверка однородности, сыпучести). В соответствии с ГФ измельченные порошки должны быть однородными, иметь размер частиц не более 0,16 мм, если нет других указаний в соответствующих нормативных документах. Однородность порошковой смеси проверяют визуально. Порошок собирают в центр ступки, надавливают пестиком, рассматривают невооруженным глазом на расстоянии 25 см, при этом не должно быть отдельных частиц, блесков или вкраплений. Органолептически проверяют соответствие цвета, запаха смеси цвету и запаху входящих ингредиентов, заполнение капсул.

*Контроль качества изготовленного препарата* (включает органолептический контроль, проверку ППК, отклонения в массе порошков, оформления, правильности и целостности упаковки).

*Контроль при отпуске* — проверка соответствия упаковки, оформления свойствам веществ; правильности выписывания сигнатуры; соответствия номеров и фамилии больного на рецепте, этикетке упаковки, квитанции, сигнатуре; наличия номера препарата на упаковке.

## **Направления совершенствования лекарственной формы «Порошки»**

Совершенствование лекарственной формы «Порошки» возможно по нескольким направлениям:

- совершенствование состава порошков;
- решение проблемы предотвращения несовместимости ингредиентов, унификация состава, введение во внутриаптечную заготовку часто назначаемых врачами составов;
- совершенствование технологии изготовления порошков с учетом возможных нежелательных твердофазовых взаимодействий между ингредиентами при совместном диспергировании с ослаблением или потерей фармакологической активности. В этом случае возможно применение метода отдельного измельчения ингредиентов и последующего смешивания с использованием современных смесителей;
- применение современных приборов и аппаратов для измельчения, смешивания, дозирования, упаковки;
- расширение ассортимента упаковочного материала.

## **9.3. ТРИТУРАЦИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ (TRITURATIONIS HOMOEOPATHICAE)**

Тритурации гомеопатические (порошковые растирания) — твердая лекарственная форма в виде порошка, состоящая из смеси порошков лекарственных веществ, жидких препаратов (настоек матричных, эссенций, растворов) или их гомеопатических разведений со вспомогательным веществом (молочным сахаром или другими носителями, разрешенными к медицинскому применению).

Тритурации могут быть использованы как готовая лекарственная форма для внутреннего применения, а также для изготовления других гомеопатических лекарственных форм различного назначения (жидких гомеопатических разведений и др.). Обычно изготовление тритурации заканчивают разведением СЗ, последующие разведения готовят как жидкие. Концентрацию лекарственного вещества в тритурации выражают соотношением 1:10 (D1) или 1:100 (C1).

Сухие лекарственные вещества (в том числе металлы) и лактоза должны быть предварительно измельчены до размера частиц не более 65 мкм, если нет других указаний в частных статьях.

Измельченность (дисперсность) исходных веществ оценивают ситовым анализом или по величине их внешней удельной поверхности, измеренной по воздухопроницаемости при атмосферном давлении (Методические указания (МУ) № 64-012-89). Величина внешней удельной поверхности наимельчайшего порошка лактозы должна быть не менее 0,50 м<sup>2</sup>/г.

При изготовлении тритурации вручную используют фарфоровые ступки. Применение металлических ступок не допускается. Гигроскопичные лекарственные вещества следует растирать только в подогретых ступках. Для сильно пахнущих и ядовитых веществ применяют специальные ступки с выжженными на них буквенными обозначениями.

## **Изготовление порошковых растираний (тритураций) и контроль качества**

При изготовлении тритурации массой до 1 кг поступают следующим образом. Исходное вещество растирают с сахаром в фарфоровой ступке очень тщательно и не менее 1 ч. Соскабливание со стенок ступки также следует проводить тщательно. Для получения разведения D1 нужно измельчить 1 часть вещества с 9 частями молочного сахара, для получения C1 — 0,1 часть вещества — с 9,9 части молочного сахара.

Порцию молочного сахара делят на три части.

Одной частью затирают поры ступки. Добавляют вещество, растирают 6 мин, соскабливают в течение 4 мин. Снова растирают 6 мин и снова соскабливают 4 мин. Добавляют вторую часть молочного сахара и вновь дважды повторяют операции растирания и соскабливания. Добавляют третью часть молочного сахара и выполняют те же операции (итого — 1 ч работы). Последующие разведения изготавливают точно так же.

В ряде случаев для получения более высоких разведений переходят к изготовлению водных или водно-спиртовых растворов. Так, например, калиум карбоникум со второго десятичного разведения готовят водные растворы (§ 5а В. Швабе); магнизиум хлоратум с третьего десятичного — водно-спиртовые разведения (§ ба В. Швабе).

Тритурации в количестве более 1 кг рекомендуется готовить механическим способом с использованием смесителей, снабженных соскабливающим приспособлением. Продолжительность изготов-

ления — не менее 1 ч. Для этого используют машины (смесители), снабженные соскабливающим приспособлением, обеспечивающие получение тритураций требуемого качества по размеру частиц и другим показателям.

Тип смесителя и режим его работы определяют экспериментально и указывают в регламенте технологического процесса. При изготовлении тритурации с помощью машины сначала растирают 1/3 общей массы лактозы, добавляют лекарственное вещество. Все тщательно растирают и смешивают. Далее последовательно добавляют вторую, а затем третью порции лактозы, также тщательно растирая и смешивая. Продолжительность изготовления тритурации с помощью машины также должна быть не менее 1 ч.

Лучший эффект достигается при использовании электрических тритураторов с двумя пестиками.

*Изготовление тритураций с жидкими препаратами или их гомеопатическими разведениями.* Требуемое количество жидкого препарата или его предыдущего разведения смешивают со вспомогательным веществом. Если образуется влажная масса, ее подсушивают при температуре, указанной в технологическом регламенте, и, если необходимо, измельчают и просеивают перед смешиванием.

Для изготовления тритурации 1:100 из водных или водно-этанольных растворов и их разведений (С1) тщательно смешивают с лактозой в соотношениях:

- 2 капли (0,1 г) водного раствора растирают с 9,9 г лактозы;
- 4 капли (0,1 г) водно-этанольного раствора с 9,9 г лактозы.

Для изготовления тритурации 1:100 (§ 9 В. Швабе) из настоек и эссенций С1 тщательно смешивают с лактозой:

- 1,0 г настойки 1:10 (0,1) с 99 г лактозы;
- 2,0 г эссенции (1:2) с 99 г лактозы;
- 3,0 эссенции (1:3) с 99 г лактозы.

*Хранение.* Тритурации, содержащие ядовитые и сильнодействующие вещества до D3, следует хранить в соответствии с требованиями действующих нормативных документов. Особые условия хранения должны быть указаны в частных статьях.

Перед каждым использованием тритурацию следует тщательно перемешать в ступке, но не встряхивать. Тритурации, содержащие ядовитые и сильнодействующие вещества в разведениях D1, D2, D3, требуют соблюдения особых условий хранения.

Срок годности должен быть указан в частных статьях.

*Контроль качества тритурации* состоит в оценке следующих признаков:

- внешнего вида, цвета, однородности (по измельченности и смешиванию);

- размера частиц — основная масса готовой тритурации должна состоять из частиц размером 25 мкм и менее, не должно быть частиц размером более 50 мкм.

Размер частиц определяют с помощью микроскопа с окулярным микрометром (15х8) или по величине внешней удельной поверхности (МУ 64-012-89).

Допустимые отклонения при фасовке тритурации (масса тритурации в одной упаковке):

- до 1,0 г  $\pm 5\%$ ;
- выше 1,0 г до 100,0 г  $\pm 3\%$  (при взвешивании с точностью 0,01 г).

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Сравните определение порошков аллопатических и гомеопатических.
2. Чем отличаются распределительный и разделительный способы выписывания масс ингредиентов в прописях аллопатических порошков?
3. Какие виды профессиональной деятельности предполагает этап «Фармацевтическая экспертиза рецепта и его прописи»?
4. Какие факторы следует учитывать при выборе оптимального варианта изготовления сложных порошков?
5. Какое значение имеют операции измельчения и смешивания для обеспечения оптимальной фармакологической активности препарата?
6. Каковы особенности выбора оптимального варианта технологии в зависимости от количественного соотношения ингредиентов прописи?
7. В чем состоят особенности изготовления порошков, содержащих в составе трудноизмельчаемые вещества? Какие вещества относятся к трудноизмельчаемым?
8. Как учитывают при изготовлении порошков объемную (насыпную) массу?
9. В каких целях применяют тритурации при изготовлении аллопатических порошков? Какие требования предъявляют к наполнителям для приготовления тритураций?
10. Каковы особенности изготовления порошков с экстрактом красавки (сухим, густым, раствором густого экстракта)?
11. В чем состоят особенности изготовления порошков, содержащих красящие вещества?
12. Какие порошки разрешены в качестве внутриаптечной заготовки? Отметьте особенности их изготовления.
13. Каковы особенности изготовления порошков с антибиотиками?

14. Какое значение имеет упаковка в обеспечении качества порошков, содержащих вещества с разными физико-химическими свойствами? Обоснуйте рациональный выбор упаковочного материала. Приведите примеры.

15. Каковы особенности оформления упаковки порошков, содержащих вещества списка А и наркотические?

16. Что такое гомеопатические тритурации и каково их отличие от тритураций аллопатических?

17. Какие существуют способы изготовления гомеопатических тритураций?

18. По каким показателям контролируют качество порошков и гомеопатических тритураций?

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С ЖИДКОЙ ДИСПЕРСИОННОЙ СРЕДОЙ. ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСПЕРСИОННЫХ СРЕД

## 10.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

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

Распространенность жидких лекарственных форм в медицинской практике объясняется тем, что они позволяют:

- регулировать биологическую доступность, направленный транспорт, скорость высвобождения и всасывания лекарственных веществ (быстрое высвобождение и всасывание обеспечивают растворы для инъекций, клизмы; пролонгированный эффект характерен для растворов в вязких растворителях, эмульсий, суспензий и др.);
- усиливать фармакологический эффект некоторых веществ (растворы защищенных коллоидов, танин, экстракты);

- снижать сильно раздражающее действие ряда веществ (бромидов, йодидов, салицилатов, хлоралгидрата и др.), проявляемое в форме порошков;
- улучшать органолептические свойства препарата (вкус, цвет, запах), что особенно важно в педиатрии и гериатрической практике.

Кроме того, жидкие лекарственные формы способны обеспечить разнообразие способов 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 веществ, например, при назначении примочек, а также общее (резорбтивное или рефлекторное) действие на организм, например, растворы или инъекции, растворы ректального применения. Они могут быть направленными действия и с регулируемым высвобождением (липосомальные, магнитоуправляемые жидкости).

Однако следует отметить, что жидкие лекарственные формы, изготавливаемые в аптеке, имеют малые сроки хранения (2–3 сут). 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).

Так как жидкие лекарственные формы аптечного изготовления — недозированные лекарственные формы, большую опасность может представлять нарушение дозировки препарата при приеме (особенно суспензий и эмульсий), а также нарушение целостности стеклянной посуды.

В состав жидких лекарственных форм могут быть введены вещества в разных агрегатных состояниях: твердом, жидком, газообразном.

Жидкие лекарственные формы классифицируют аналогично приведенной выше общей классификации лекарственных форм (см. гл. 3). Отметим некоторые особенности, характерные для них.

*В зависимости от состава* все жидкие лекарственные формы могут быть простыми, состоящими из одного компонента, например масло подсолнечное, и сложными, состоящими из двух и более компонентов.

Сложные по составу жидкие лекарственные формы требуют строгого соблюдения порядка растворения и смешивания с учетом физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ.



Учитывая физико-химическое состояние и свойства лекарственных веществ, дисперсность (размер частиц) и характер связи с дисперсионной средой, выделяют *дисперсологическую классификацию*.

В соответствии с этой классификацией жидкие лекарственные формы представляют собой свободные, всесторонне дисперсные физико-химические системы, в которых лекарственные вещества (дисперсная фаза) равномерно распределены в жидкой дисперсионной среде. Однако понятие свободы относительно, так как все зависит от характера межмолекулярного и межфазного взаимодействия частиц дисперсной фазы и дисперсионной среды. Жидкие лекарственные формы могут быть однофазными (не имеющими границы раздела фаз), т.е. гомогенными; двухфазными, а также имеющими большее число фаз (имеющими границу раздела фаз), т.е. гетерогенными (табл. 10.1).

**Таблица 10.1.** Классификация лекарственных форм в зависимости от типа дисперсной системы

Вид дисперсной системы	Дисперсная фаза	Размер частиц дисперсной фазы	Примеры
Истинные растворы низкомолекулярных веществ (НМВ)	Ионы, молекулы	1 нм	Растворы натрия хлорида, магния сульфата, глюкозы и др.
Истинные растворы ВМВ	Макромолекулы, макроионы	1–100 нм	Растворы пепсина, желатина, Na-карбоксиметил-целлюлозы и др.
Коллоидные растворы	Мицеллы	1–100 нм	Растворы колларгола, протаргола, повияргола
Суспензии	Твердые частицы	0,5–50,0 мкм	Суспензия серы, цинка оксида и др.
Эмульсии	Частицы жидкости, не смешивающейся с дисперсионной средой	1–150 мкм	Эмульсия касторового масла и т.п.
Комбинированные	Любые сочетания из приведенных выше	1 нм–150 мкм	Водные извлечения, микстуры* с настоячками, экстрактами и др.

\*Микстуры (mixturae, от лат. *mixtus* — смешанный) — сложные по составу жидкости для внутреннего применения, в которых дисперсионной средой является вода очищенная. Как правило, это комбинированные дисперсные системы.

К гомогенным дисперсным системам относят истинные растворы низкомолекулярных и высокомолекулярных веществ. Лекарственные вещества в них раздроблены до молекул и/или ионов, невидимых даже в ультрамикроскоп.

Гетерогенными дисперсными системами являются коллоидные растворы, суспензии и эмульсии. В коллоидных растворах молекулы и ионы соединяются определенным образом в мицеллы, невидимые невооруженным глазом (ультрагетерогенные системы). В суспензиях (взвесах) лекарственные вещества находятся в виде сравнительно крупных твердых частиц (микрогетерогенные системы). Эмульсии представляют собой жидкости, в которых жидкие лекарственные вещества, не смешивающиеся с дисперсионной средой, раздроблены на мельчайшие капельки (микрогетерогенные системы). Эмульсии устойчивы только в присутствии стабилизатора (эмульгатора).

Умение определить характер жидкой дисперсной системы, подлежащей изготовлению, позволяет провизору-технологу выбрать оптимальный способ получения, осуществить стадию фильтрования, правильно оценить качество и оформить препарат к отпуску.

Гомогенные системы получают путем растворения, гетерогенные — методом диспергирования (предварительного измельчения) или конденсационным методом (физическая конденсация — смена растворителя, влияние на растворимость избытка одноименных ионов; химическая — образование нового продукта с большим размером частиц в результате химического взаимодействия).

Истинные растворы фильтруют через любой разрешенный фильтрующий материал, коллоидные растворы — с использованием строго определенного фильтрующего материала с учетом свойств и размеров мицелл, суспензии не фильтруют, эмульсии фильтруют через двойной слой марли (в случае необходимости).

Истинные растворы прозрачны, ультрагетерогенные — опалесцируют; гетерогенные системы — мутные. Для них необходима проверка скорости седиментации (осаждения), ресуспендируемости (переход во взвешенное состояние) и других специфических показателей.

Классификация жидких лекарственных форм *по пути и способам введения* также важна, так как путь введения обуславливает определенные профессиональные действия и технологические операции:

- проверку доз в энтерально вводимых препаратах жидких лекарственных форм, вводимых *per os*; клизмах, вводимых *per rectum*;
- строгий контроль отсутствия механических включений в глазных каплях, растворах для инъекций;
- необходимость стерилизации жидких лекарственных форм (вводимых в полости организма, не содержащие микроорганизмов:

матку, мочевой пузырь и др.; лекарственных форм, вводимых с нарушением кожного покрова и слизистых оболочек; капель глазных; жидкостей, наносимых на раны и ожоговые поверхности и др.).

Классификация *по возрастной категории* пациентов предполагает учет провизором-технологом анатомо-физиологических особенностей организма как в процессе разработки новых лекарственных форм и препаратов, так и при осуществлении технологического процесса. При изготовлении и последующей стерилизации препаратов для новорожденных детей необходимы асептические условия. Микробиологическая чистота важна также при выпуске препаратов для гериатрические больных.

Для этих групп населения существуют особенности в назначении веществ различных фармакологических групп и проверке доз; в зависимости от возраста индивидуален подход к выбору состава, вспомогательных веществ, вида жидкой лекарственной формы.

*В зависимости от состава дисперсионной среды* жидкие лекарственные формы классифицируют как водные; не водные, в том числе в вязких и летучих дисперсионных средах (растворителях); комбинированные (различное сочетание дисперсионных сред).

Жидкие лекарственные формы в аптеках изготавливают массо-объемным методом, что предполагает, в зависимости от характера дисперсионной среды и дисперсной фазы, изготовление разных лекарственных препаратов в концентрации по массе, объему или в массообъемной концентрации.

Концентрация по массе показывает долю лекарственного средства или вещества по массе (в граммах) в общей массе жидкой лекарственной формы. Данным методом изготавливают растворы твердых и жидких лекарственных веществ в вязких и летучих растворителях, дозируемых по массе, суспензии (с содержанием твердых нерастворимых веществ в концентрации 3 % и более), эмульсии и все гомеопатические лекарственные формы. Контролируют изготовленные препараты также по массе.

Концентрация по объему показывает долю лекарственного вещества (в миллилитрах) во всем объеме жидкой лекарственной формы. В объемной концентрации изготавливают растворы этанола, кислоты хлористоводородной и осуществляют разведения стандартных растворов промышленного изготовления, выписанных врачом под условным названием (формалин, жидкость Бурова, жидкость калия ацетата). Изготовленные препараты контролируют по объему.

Массообъемная концентрация показывает долю лекарственного средства или индивидуального вещества по массе (в граммах) во

всем объеме жидкой лекарственной формы. В массообъемной концентрации изготавливают растворы твердых лекарственных веществ (водные и водно-этанольные); суспензии с содержанием твердых веществ менее 3 %; разводят стандартные растворы промышленного изготовления, которые выписаны в рецепте с указанием химического названия лекарственного вещества и, в виде исключения, растворы пергидроля (условное название 40 % раствора водорода пероксида). Изготовленные препараты контролируют по объему.

При изготовлении жидких лекарственных форм, получении, хранении и подаче на рабочее место воды очищенной и для инъекций должны соблюдаться требования «Инструкции по санитарному режиму аптек», утвержденной приказом Минздрава России от 21.10.1997 № 309.

Некоторые лекарственные препараты должны изготавливаться в строго асептических условиях: растворы для инъекций и инфузий; ирригационные растворы; капли глазные, офтальмологические растворы для орошений и примочки; жидкости для введения в полости организма, не содержащие микроорганизмов; жидкие лекарственные формы, предназначенные новорожденным и детям в возрасте до 1 года; для нанесения на раны и ожоговые поверхности; содержащие антибиотики и другие антимикробные вещества; концентрированные растворы (в том числе гомеопатические разведения); лекарственные средства и препараты внутриаптечной заготовки.

## **10.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ДИСПЕРСИОННЫХ СРЕД. ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ДИСПЕРСИОННЫМ СРЕДАМ**

В качестве дисперсионных сред и соразтворителей в настоящее время используют: воду очищенную и для инъекций; спирт этиловый (этанол) разной концентрации; глицерин; масла жирные и минеральные; эфир; хлороформ; ПЭО-400; ДМСО; полиорганосилоксановые жидкости и др., разрешенные к медицинскому применению.

При изготовлении гомеопатических лекарственных препаратов чаще используют воду очищенную; этанол разной концентрации, выраженной в процентах по массе; масла растительные, глицерин.

Разные дисперсионные среды требуют применения специфических технологических приемов при изготовлении различных лекарственных форм. Вязкие дисперсионные среды требуют нагревания, более интенсивного перемешивания, часто — предварительного измельчения лекарственных веществ. При изготовлении растворов в этаноле и других летучих средах нагревание, наоборот, нежелательно.

Имеются особенности дозирования. Воду очищенную, этанол, водные и этанольные растворы, сиропы выписывают в прописи рецепта и дозируют по объему, лекарственные препараты, изготовленные с использованием этих сред, контролируют по объему.

Вязкие и летучие дисперсионные среды (кроме этанола) выписывают в прописи рецепта и дозируют по массе; лекарственные препараты, изготовленные с использованием этих сред, контролируют также по массе.

Дисперсионные среды классифицируют по происхождению, размеру молекул, степени гидрофильности, по назначению.

*По происхождению* дисперсионные среды классифицируют на две группы:

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

*По размеру (величине) молекул* дисперсионные среды подразделяют также на две группы:

- низкомолекулярные вещества (вода, глицерин, этанол);
- ВМВ и олигомеры (полиэтиленоксиды и др.).

*По степени гидрофильности* различают дисперсионные среды:

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

По назначению различают:

- 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 предъявляют высокие требования, они должны:

- обладать растворяющей способностью или обеспечивать достижение оптимальной дисперсности;
- обеспечивать биологическую доступность лекарственных веществ;
- не подвергаться микробной контаминации;
- быть химически индифферентными, биологически безвредными;

- обладать оптимальными органолептическими свойствами;
- быть экономически выгодными.

К экстрагентам предъявляют 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.

### 10.3. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЯЗКИХ И ЛЕТУЧИХ ДИСПЕРСИОННЫХ СРЕД

#### Вязкие растворители (дисперсионные среды)

*Масла жирные (Olea pinguis)* — смеси глицеридов высокомолекулярных кислот (сложные эфиры глицерина и высших жирных, в основном ненасыщенных, кислот). Содержат фосфатиды, свободные жирные кислоты (кислотное число 2,5–3,0); токоферолы, пигменты и другие вещества. Жирные масла — прозрачные, более или менее окрашенные маслянистые жидкости, без запаха или со слабым характерным запахом.

Жирные масла относятся к высоковязким, нелетучим растворителям (вязкость более 10 мПа·с, например, масла подсолнечного 54,6–59,8 мПа·с). Они являются неполярными жидкостями, например, диэлектрическая проницаемость масла оливкового — 3 (т.е. менее 15); растворяют вещества неполярного характера (ментол, тимол, камфору и др.). Практически нерастворимы в воде, малорастворимы в этаноле (исключение составляет масло касторовое). Легко растворяются в диэтиловом эфире, димексиде и хлороформе.

Жирные масла хранят во флаконах оранжевого стекла в прохладном месте.

Чаще всего для изготовления растворов камфоры, ментола, тимола, эфирных масел и других липофильных веществ применяют следующие масла: подсолнечное, оливковое, касторовое; реже — персиковое, миндальное, льняное.

*Масло вазелиновое (Oleum Vaselini), жидкий парафин (Parafinum liquidum)* — смесь предельных углеводородов, маслянистая бесцветная жидкость без вкуса и запаха, не смешивается с водой очищенной, этанолом, димексидом; смешивается во всех соотношениях с эфиром, хлороформом, жирными маслами, кроме масла касторового. Поскольку масло вазелиновое представляет собой смесь предельных

углеводородов, оно химически индифферентно, не всасывается кожей и слизистыми оболочками, что замедляет резорбцию лекарственных веществ.

При нанесении на кожу оно в значительной мере препятствует газо-, тепло- и влагообмену, что при воспалительных процессах безусловно нежелательно. По этой причине, а также ввиду ограниченной растворяющей способности масло вазелиновое как дисперсионная среда жидких лекарственных форм применяется реже, чем масла растительные. Более широко оно используется при изготовлении мазей. Вазелиновое масло не применяют для изготовления инъекционных растворов. При введении подкожно и внутримышечно вызывает нерассасывающиеся олеомы.

Хранят в хорошо закрытых емкостях, в защищенном от света месте.

*Эсилон-4, эсилон-5 (Aesilonum)* — силиконовые (полиэтилсилоксановые) жидкости. Смешиваются во всех соотношениях с эфиром, хлороформом, маслом вазелиновым и растительными маслами, не смешиваются с водой очищенной, глицерином и этанолом. Растворяют неполярные вещества (ментол, камфору и т.п.).

Применяют в составе примочек, лосьонов, обеспечивающих защиту кожи от неблагоприятных воздействий.

*Полиэтиленоксид-400 (Polyaethylenoxydum-400)* — продукт полимеризации оксида этилена в присутствии воды. Это бесцветная, прозрачная, вязкая, очень гигроскопичная жидкость со слабым характерным запахом и сладковатым вкусом. Биологически безвреден, обладает антимикробной стабильностью. ПЭО-400 хорошо растворим в воде, этаноле, хлороформе, практически нерастворим в эфире. В нем хорошо растворяются: кислота бензойная, салициловая, анестезин, камфора, новокаин<sup>\*</sup>, танин. Фурацилин в 25 % растворе ПЭО-400 растворяется в 25 раз лучше, чем в воде очищенной.

Полиэтиленоксиды (полиэтиленгликоли) обладают высокой осмотической активностью, поэтому их применяют при изготовлении жидких лекарственных форм, предназначенных для обработки гнойных раневых поверхностей (отсасывание гнойного содержимого раны и т. п.).

*Глицерин (Glycerinum)* — 1-; 2-; 3-пропантриол, бесцветная, вязкая жидкость сладкого вкуса, без запаха. Относится к растворителям: высококипящим (температура кипения 290 °С со слабым разложением), при нагревании более 90 °С начинает разлагаться с образованием легковоспламеняющихся веществ; высоковязким (вязкость при температуре 20 °С — 1450 мПа·с; при 40 °С — 280 мПа·с); нелетучим (характеризуется по температуре испарения); обладающим высокой

диэлектрической проницаемостью — 56,2, т.е. имеет сродство к полярным веществам (кислота борная, натрия тетраборат, кислота карболовая и др.).

Глицерин очень гигроскопичен (поглощает до 40 % влаги по массе); смешивается во всех соотношениях с водой очищенной и этанолом, димексидом. Не растворяется в хлороформе и эфире, но растворяется в их смесях с этанолом.

Для изготовления в аптеках жидких лекарственных форм используют глицерин с содержанием воды очищенной 10–16 % (плотность 1,224–1,235 г/мл), так как чистый глицерин из-за высокой осмотической активности (водоотнимающего действия) обладает раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки.

Расчеты, связанные с разбавлением глицерина чистого (дистиллированного) до глицерина требуемой концентрации, выполняют по формуле:

$$M = Xa(b-1)/b(a-1),$$

где  $M$  — масса глицерина дистиллированного, г;  $X$  — масса глицерина разведенного, г;  $a$  — плотность глицерина дистиллированного, г/мл;  $b$  — плотность глицерина разведенного, г/мл;  $l$  — плотность воды очищенной, г/мл.

Глицерин легко окисляется, способен образовывать глицераты (с металлами), например, с оксидами тяжелых металлов, которые часто выписывают в составе жидкостей для наружного применения.

Наиболее часто в аптеках изготавливают глицериновые растворы натрия тетрабората и растворы Люголя для наружного применения.

*ДМСО* — диполярный маловязкий растворитель, диэлектрическая проницаемость которого при температуре 20 °С равна 48,9. Это гигроскопичная жидкость без цвета, с характерным запахом и вкусом, легко переохлаждается. Относится к маловязким растворителям [вязкость при температуре 20 °С — 2,473 мПа·с, т.е. в 64,5 раза меньше, чем глицерина, но в 10 раз выше вязкости эфира (0,2448 мПа·с)]. Температуры плавления 18,6 °С, кипения 189 °С, воспламенения 95 °С. Плотность димексида 1,096–1,101 г/мл. Он обладает способностью растворять полярные, диполярные и некоторые неполярные вещества, легко смешивается с водой очищенной, этанолом, хлороформом, эфиром, не смешивается с жирными и минеральными маслами. Способствует пенетрации (прохождению) лекарственных веществ через клеточные мембраны. Учитывая высокую растворяющую способность димексида, растворы многих веществ можно получить без нагревания. Например, йод, анестезин, ментол растворимы в димексиде в соотношении 1:1, кислота салициловая 1:4, новокаин\* 1:10 при комнатной температуре. ДМСО сильно повышает скорость



многих реакций, его используют как солюбилизатор (улучшает растворимость), соразтворитель, фармакологически активный компонент (противовоспалительное, бактерицидное, болеутоляющее средство); может быть использован в качестве криопротектора (защищает биологические клетки от разрушения в условиях хранения их при низких температурах). Димексид не токсичен,  $LD_{50}$  — 0,02 г на 1 кг массы мышки внутривенно.

## Летучие растворители (дисперсионные среды)

Характеризуются невысокой температурой испарения и относительно высокими значениями давления насыщенных паров жидкости при комнатной температуре.

*Хлороформ (Chloroformium)* — бесцветная, прозрачная, тяжелая, подвижная летучая жидкость с характерным запахом и сладким жгучим вкусом. Пары хлороформа не воспламеняются, он не взрывоопасен, температура кипения 61,7 °С.

Хлороформ малорастворим в воде очищенной (0,82 %), смешивается во всех соотношениях с безводным этанолом, эфиром, эфирными и жирными маслами, димексидом: относится к неполярным растворителям [диэлектрическая проницаемость — 4,79 (< 15)]; плотность 1,474–1,483 г/мл, ПДК=250 мг/см<sup>3</sup>. Хлороформ светочувствителен. На свету под действием кислорода воздуха медленно разлагается с образованием водорода хлорида и высокотоксичного фосгена, который, в свою очередь, разлагается на хлор и оксид углерода. Хранят по правилам хранения препаратов списка Б в хорошо закупоренных емкостях, заполненных доверху, в прохладном, защищенном от света месте.

Консервируют хлороформ, добавляя 0,6–1,0 % этанола. Сам хлороформ применяют как консервант для сывороток, в лекарственных препаратах для наружного применения, в составе линиментов (жидких мазей). Впервые Н.И. Пирогов применил его для наркоза при хирургических операциях как активное наркотическое средство. В настоящее время используют ограниченно из-за высокой токсичности.

*Эфир медицинский (Aether medicinalis)* — бесцветная, прозрачная, весьма подвижная, воспламеняющаяся летучая жидкость своеобразного запаха, жгучего вкуса. Пары могут стлаться по полу, накапливаться на значительном расстоянии от источника испарения. Взрывоопасная концентрация 1,85–36,5 % по объему. Температура кипения — 34 °С, воспламенения — 41 °С, самовоспламенения — 64 °С. При хранении на свету образует нестойкие взрывчатые пероксиды, которые могут

быть причиной воспламенения при комнатной температуре. Пары эфира с воздухом, кислородом и оксидом азота образуют в определенных концентрациях взрывоопасную смесь. При изготовлении растворов, содержащих эфир, поблизости не должно находиться источников огня. Эфир растворим в 12 частях воды, смешивается во всех соотношениях с 95 % этанолом, хлороформом, жирными и эфирными маслами, димексидом; плотность  $\rho$  — 0,714 — 0,717 г/мл, светочувствителен. Пары эфира токсичны: предельно допустимая концентрация (ПДК) в рабочей зоне составляет 300 мг/м<sup>3</sup>. Эфир медицинский относится к списку Б. Высшая разовая доза внутрь 0,33 (20 капель), высшая суточная доза — 1,0 г (30 капель).

Диэлектрическая проницаемость эфира медицинского равна 4,22. Его выписывают в растворах с веществами неполярного характера или в составе комплексного растворителя в жидкостях для наружного применения.

Хранят эфир медицинский в хорошо закупоренных флаконах в прохладном месте, вдали от огня. При оформлении жидких лекарственных препаратов, содержащих эфир, обязательна дополнительная этикетка «Бережь от огня!».

*Этанол (Spiritus aethylicus)*. Для медицинских целей этанол получают в результате брожения крахмалсодержащего сырья (в основном картофеля и пшеницы) и последующей ректификации (многократной перегонки). Летучие примеси, сопутствующие этанолу, отличаются большим разнообразием. В числе летучих примесей обнаружено более 70 различных веществ: спирты, альдегиды, эфиры, кислоты и др. В последние годы выделяют группу азотистых и сернистых соединений. Происхождение и характер примесей зависят от вида и качества сырья, технологических режимов его переработки, типа применяемого оборудования. Например, уксусно-этиловый эфир, уксусный альдегид, *n*-пропиловый, изобутиловый, изоамиловый спирты характерны для брожения всех видов сырья. В процессе ректификации содержание примесей в этаноле уменьшается в 300 раз.

Впервые этанол был получен в XII в. при перегонке жидкостей, содержащих спирт (чаще всего — вина), поэтому его назвали *Spiritus vini* — «Дух вина». Формула была установлена в 1807 г.

Спирт этиловый, этанол, — прозрачная бесцветная подвижная жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом; горит синеватым бездымным пламенем; смешивается в любых соотношениях с водой очищенной, глицерином, хлороформом, эфиром, димексидом, ацетоном; не смешивается с жирными маслами (кроме касторового).

Плотность 95 % (по объему) этанола 0,812–0,808 г/мл, 70 % — 0,886–0,883 г/мл.

При концентрациях более 70 % прижигает кожу и слизистые оболочки. Этанол легко воспламеняется при температуре 13 °С. Пределы взрываемости: температура 11–41 °С, концентрация 3,6–19,0 % (по объему). Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны — 1000 мг/м<sup>3</sup>. Диэлектрическая проницаемость 25,7. Способен растворять как полярные, так и неполярные вещества. Вязкость 1,17 мПа·С (при температуре 20 °С).

Этиловый спирт хранят в прохладном месте в хорошо закупоренной таре. При хранении в открытых сосудах одновременно испаряется и поглощает воду из воздуха, вследствие чего уменьшается его концентрация.

Химически чистый этиловый спирт нейтрален. Этанол химически неиндифферентен: окисляется до ацетальдегида и уксусной кислоты; гидролизуется с образованием метана, этилена и других продуктов; обладает дегидратирующими свойствами; с водой образует спирто-гидраты (реакция идет с выделением тепла и уменьшением объема). Наибольшая контракция наблюдается при смешивании 52 объемов спирта и 48 объемов воды, что было установлено Д.И. Менделеевым и описано в работе «Соединение спирта с водой» (1865). При таком соотношении при нормальных условиях вместо 100 объемов водного раствора этанола получается 96,3 мл (на 3,7 мл меньше). Норма допустимого отклонения  $\pm 3$  %, т.е. изменение объема выше нормы допустимого отклонения.

Этанол фармакологически неиндифферентен: обладает бактерицидным действием даже в концентрации 29 %; влияет на все ткани организма (в первую очередь на нервную); обладает наркотическим действием.

И.М. Сеченов начал первым изучать влияние алкоголя на кровь и установил, что он понижает количество кислорода в крови. Кроме того, он установил, что этиловый спирт усиливает процессы возбуждения и парализует процессы торможения. Пары этанола вредны для человека. Принятый внутрь этанол концентрируется прежде всего в мозге. Применение этанола ограничивают, используя только тогда, когда он выписан в прописи рецепта (в основном для наружных целей) как дисперсионная среда и фармакологически активный компонент, обладающий антисептическим и раздражающим действием. Внутрь применяют в составе настоек или экстрактов. Этанол может входить в состав противошоковых жидкостей, иногда его вводят внутривенно при гангрене и абсцессе легкого в виде 20–33 % раствора в изотоническом растворе натрия хлорида.

Абсолютный этанол в аптеки не поступает, так как его получение связано с дополнительным обезвоживанием азеотропной смеси —

этанола с водой, которая уже не разделяется в процессе ректификации. Азеотропная смесь содержит 97,2 % (по объему) этанола, ее температура кипения составляет 78,12 °С.

#### **10.4. ВОДА ОЧИЩЕННАЯ И ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ**

Воду очищенную используют для изготовления растворов внутреннего и наружного применения, офтальмологических, неинъекционных растворов, изготавливаемых с последующей стерилизацией (лекарственных форм для новорожденных и др.). Если указанные лекарственные формы должны быть стерильны, но не подлежат стерилизации, применяют воду очищенную стерильную.

Воду для инъекций используют при изготовлении растворов для инъекций и инфузий. Вода для инъекций должна отвечать требованиям, которые предъявляют к воде очищенной, но, кроме того, она должна быть апиrogenной и не содержать антимикробных веществ и других добавок. Для инъекционных лекарственных форм, изготавливаемых в асептических условиях и не подлежащих последующей стерилизации, используют стерильную воду для инъекций.

Вода очищенная должна иметь реакцию pH от 5 до 7, не содержать хлоридов, сульфатов, нитратов, восстанавливающих веществ, кальция, диоксида углерода, тяжелых металлов, нормируется содержание аммиака.

В 1 мл воды очищенной не должно быть более 100 микроорганизмов.

Вода растворяет многие вещества, смешивается с этанолом, глицерином, ДМСО, ПЭО, не смешивается с жирными, минеральными, эфирными маслами. Например, 1 часть воды растворяется в 80 частях диэтилового эфира, хлороформ растворим в воде в соотношении 1:200.

Качество воды очищенной зависит от ряда факторов: качества исходной воды; совершенства используемой аппаратуры и правильности ее эксплуатации; соблюдения условий получения, сбора и хранения воды очищенной в соответствии с инструкцией по санитарному режиму.

*Обеспечение качества исходной воды.* Качество исходной питьевой воды регламентировано санитарными правилами и нормами (СанПиН) «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества», утвержденными постановлением Госкомсанэпиднадзора России; СанПиН «Требования к качеству воды нецентрализованного

водоснабжения. Санитарная охрана источников», другими документами: Федеральным законом «О питьевой воде»; Водным кодексом РФ, принятым Государственной думой.

*Нормативы и гигиенические требования к качеству питьевой воды.*

Питьевая вода должна быть безопасна в эпидемиологическом и радиационном отношении, безвредна по химическому составу (табл. 10.2; 10.3), иметь благоприятные органолептические свойства. Безопасность питьевой воды в эпидемиологическом отношении определяется ее соответствием нормативам по микробиологическим и паразитологическим показателям (табл. 10.4).

**Таблица 10.2.** Нормативы содержания веществ в воде питьевой

Вещество	Класс токсичности	Норматив содержания, мг/л
Алюминий, бор	2	0,5
Барий, марганец, никель	2	0,1
Бериллий (2 <sup>+</sup> )	1	Не более 0,0002
Железо	3	Не более 0,3
Кадмий	2	Не более 0,001
Медь	3	Не более 1,0
Молибден	2	Не более 0,25
Мышьяк, хром	2/3	Не более 0,05
Нитраты	3	Не более 45
Ртуть	1	0,0005
Свинец	2	0,03
Цианид	2	0,035
Селен	2	0,01
Стронций (2 <sup>+</sup> )	2	7,0
Сульфит (2 <sup>-</sup> )	4	500
Фтор	2	1,2–1,5 (для разных климатических районов)
Хлор	4	350
Цинк (2 <sup>+</sup> )	3	5
9-ГХЦГ (линдан)	1	0,0023
ДДТ (сумма изомеров)	2	0,0023
2,4-Д	2	0,033

**Таблица 10.3.** Содержание вредных химических веществ, поступающих и образующихся в воде в процессе ее обработки в системе водоснабжения

Вещество	Нормативы, мг/л	Класс токсичности
Хлор (молекулярный)	0,3–0,5	3
Хлор-ион	0,8–1,2	
Хлороформ (при хлорировании)	0,22	2
Озон остаточный	0,3	2
Формальдегид (при озонировании)	0,05	2
Полиакриламид	2	2
Активированная кремниевая кислота (по кремнию)	10	2
Полифосфаты	3,5	3
Остаточное количество алюминия	0,5	2
Железосодержащие коагулянты	0,3	3

**Таблица 10.4.** Микробиологические и паразитологические показатели безопасности питьевой воды

Показатель	Единицы измерения	Нормативы
Термотолерантные бактерии	Число бактерий в 100 мл	Отсутствие
Общие колиформные бактерии	То же	»
Общее микробное число	Число образующих колонии бактерий в 1 мл	Не более 50
Колифаг	Число бляшкообразующих единиц (БОЕ)	Отсутствие
Споры сульфитредуцирующих клостридий	Число спор в 20 мл	»
Цисты лямблий	Число цист в 50 л	»

Содержание вредных, часто встречающихся, получивших глобальное распространение химических веществ, поступающих в источники водоснабжения в результате хозяйственной деятельности человека, также нормировано.

Нормативы приняты в соответствии с рекомендациями ВОЗ: рН — 6–9; сухой остаток 1000 мг/л; жесткость общая 7,0 ммоль/л; окисляемость перманганатом калия 5,0 мг/л; нефтепродукты (суммарно) 0,1 мг/л; ПАВ (анионоактивные) 0,5 мг/л; фенольный индекс 0,25 мг/л.

*Получение воды очищенной.* Вода очищенная может быть получена из питьевой воды, отвечающей требованиям ГОСТ или СанПиН, различными способами: дистилляцией, ионным обменом, обратным осмосом или электродиализом.

Перед получением воды очищенной может возникнуть необходимость ее предварительной подготовки, что предполагает освобождение от летучих веществ (отстаивание, кипячение);

- аммиака (обработка алюмокалиевыми квасцами из расчета 5,0 г на 10 л воды с последующим удалением образующегося водорода хлорида путем добавления 3,5 г натрия фосфата двузамещенного на 10 л воды);
- механических примесей (отстаивание, фильтрование);
- временной жесткости, обусловленной присутствием гидрокарбонатов кальция и магния (кипячением или обработкой 5 % раствором кальция гидроксида);
- постоянной жесткости, обусловленной присутствием хлоридов и сульфатов тех же катионов (обработка 5–6 % растворами натрия карбоната);
- органических веществ (обработка в течение 6–8 ч 1 % раствором калия перманганата из расчета 25 мл на 10 л воды).

Водопроводная вода, прошедшая соответствующую подготовку, все же содержит достаточное количество солей, которые при дистилляции, например, оседают на стенках испарителя и электронагревательных элементах, в результате значительно снижается производительность аквадистиллятора и быстрее выходят из строя электронагревательные элементы.

Предварительная очистка питьевой воды предупреждает образование накипи и продлевает срок службы аквадистилляторов, а освобождение воды от веществ коллоидного характера сводит к минимуму закупорку пор обратноосмотических мембран.

Обычно технологическая схема получения воды для фармацевтических целей включает следующие стадии: предварительную очистку, основную очистку, финишную очистку, хранение.

Для предварительной обработки воды применяют фильтры из активированного угля и окисляющие добавки для разрушения биопленки, образуемой в них микрофлорой, вводят соединения хлора.

Более актуальным является создание аппаратов в комплексе с водоподготовителями. В настоящее время при получении воды очищенной методом дистилляции предложена электромагнитная обработка воды. При этом воду пропускают через зазоры, образованные в корпусе специального устройства между подвижными и неподвижно установленными магнитами. Под воздействием магнитного поля изменяются

условия кристаллизации солей при дистилляции. Вместо их плотных осадков образуется взвешенный шлам, который легко удаляется при промывке испарителя. Предложен также электродиализный метод подготовки воды с применением полупроницаемых мембран и ионообменный метод с применением гранулированных ионитов и ионообменного целлюлозного волокна.

Условия получения, сбора и хранения воды очищенной и для инъекций строго регламентированы соответствующими нормативными документами, которые включают: требования к помещению, в котором получают воду очищенную; подготовку аппаратов и правила их эксплуатации; условия сбора, хранения воды очищенной и для инъекций; способы подачи воды очищенной на рабочее место фармацевта и провизора-технолога; правила эксплуатации, мойки и дезинфекции трубопроводов из различных материалов, способы обработки стеклянных трубок и сосудов; условия и сроки хранения; нормы микробиологической чистоты нестерильной воды; контроль качества воды очищенной.

Получение воды очищенной и для инъекций должно проводиться в специально оборудованном для этого помещении, в котором запрещается выполнять другую работу. За получение воды отвечает специалист, выделенный руководителем аптечного учреждения. Обычно воду для инъекций получают в дистилляционной комнате асептического блока. Стены помещения должны быть окрашены масляной краской или выложены метлахской плиткой.

Воздух помещения стерилизуют с помощью бактерицидных облучателей (БО-15; БО-60) из расчета 3 Вт на 1 м<sup>3</sup>.

Метод дистилляции. Это наиболее широко применяемый метод очистки питьевой воды. Воду дистиллированную получают в аквадистилляторах различных конструкций и производительности (первая буква в маркировке «Д»), воду для инъекций — в специальных аквадистилляторах апиrogenных (первая буква в маркировке «А»). Дистилляционные аппараты имеют три основных узла: испаритель, конденсатор, сборник. Все аквадистилляторы обязательно оборудованы датчиками уровня. Камера испарения снаружи защищена стальным кожухом, предназначенным для уменьшения тепловых потерь и предохранения обслуживающего персонала от ожогов.

Аквадистилляторы, применяемые в аптеках, могут отличаться друг от друга по способу обогрева испарителя, производительности, конструктивным особенностям.

По способу обогрева испарителя различают электрические (ДЭ, АЭ); газовые (ДГ, АГ); огневые с топкой (ДТ, АТ). Производительность аппаратов, л/ч: 4; 10; 25; 60 указана после буквенного обозначения.



ния марки аквадистиллятора (например, ДЭ-25, АЭВС-60 и др.). Производительность отечественных аквадистилляторов — 4 и 25 л/ч; апирогенных (предназначенных для получения воды для инъекций) — 4; 10; 25; 60 л/ч.

По конструктивным особенностям различают аппараты периодического или непрерывного (циркуляционного) действия; с одно- или двухступенчатым испарителем; с водоподготовителем (ДЭВ; АЭВ и др.); со сборником (например, ДГВС, АЭВС и др.); с сепаратором (брызгоулавливающим устройством) — (ДЭ-25, АЭВС и др.).

Согласно ГОСТ 20887 — 75 введены условные обозначения аквадистилляторов (табл. 10.5).

**Таблица 10.5.** Характеристика аквадистилляторов

Конструктивные особенности	Обозначения	
	аквадистилляторов	аквадистилляторов апирогенных
Принцип обогрева: электрический газовый с топкой	ДЭ, ДГ, ДТ	АЭ, АГ, АТ
Наличие водоподготовителя	ДЭВ, ДГВ, ДТВ	АЭВ, ЛГВ, АТВ
Наличие сборника	ДЭВС, АГВС, ДТВС	АЭВС, АГВС, АТВС

Общий принцип дистилляции состоит в том, что питьевую или прошедшую подготовку воду помещают в аквадистиллятор, состоящий из камеры испарения, конденсатора и сборника. В испарителе вода нагревается до кипения, и образующийся пар поступает в конденсатор, где он охлаждается и в виде дистиллята поступает в сборник. Все нелетучие примеси, находившиеся в исходной воде, остаются в испарителе.

В аквадистиллятор вода поступает снизу, поднимается вверх, омывая стенки конденсатора, обеспечивает конденсацию пара. Нагреваясь за счет скрытой теплоты конденсации пара, вода поступает в испаритель. Такой принцип подачи воды повышает коэффициент полезного действия (КПД) аквадистиллятора и снижает потребление энергии.

Наибольшее распространение в аптеках получили аквадистилляторы: ДЭ-4, ДЭ-25. Это аквадистилляторы непрерывного типа действия, с одноступенчатым испарителем, в который вмонтированы электронагревательные элементы. Автоматический датчик уровня отключает электроподогрев при понижении уровня воды ниже допустимого.

ДЭ-25 отличается от ДЭ-4 производительностью, наличием сепаратора и тем, что испаритель и конденсатор в нем заключены в один кожух.

Сепаратор аквадистилляторов служит для отделения капелек воды от водяного пара. Это обязательная принадлежность апирогенных

аквадистилляторов, так как с капельной водой в конденсатор могут попасть не только примеси нелетучих веществ (солей), но и вещества, которые при инъекционном введении вызывают специфическую пирогенную реакцию. Несмотря на наличие сепаратора, ДЭ-25 не используют для получения воды для инъекций, так как существует опасность переброса капельной жидкости в конденсат из-за небольшой высоты пробега пара (малое расстояние от испарителя до конденсатора).

Если процент изготавливаемых в аптеке жидких препаратов велик, вода может подаваться на рабочее место фармацевта и провизора-технолога по специальному трубопроводу.

Для получения воды апиогенной в аптеках используют аппарат АЭВ-10 (А-10). Аппарат снабжен сепаратором, устройством для химической подготовки воды, датчиком уровня, предотвращающим перегорание электронагревателей.

В настоящее время выпускают аппараты серии АЭВС производительностью 4; 25 и 60 л/ч.

Они отличаются друг от друга не только производительностью, габаритами, но и количеством потребляемой электроэнергии. Аппараты АЭВС-60 и АЭВС-25 работают по двухступенчатой системе испарения. В испарителе первой ступени подогрев воды идет за счет электроподогрева, второй ступени — за счет скрытой теплоты конденсации пара. Оба испарителя снабжены датчиками уровня. Эти аквадистилляторы оборудованы сепараторами оригинальной конструкции. В качестве водоподготовителя в них используется противонакипное магнитное устройство, кроме того, предусмотрена возможность предварительной подготовки с помощью ионного обмена.

Особенность этих аквадистилляторов состоит в возможности получения воды для инъекций температурой 80–95 °С. Сборник аквадистилляторов покрыт рубашкой, предусмотрен подогрев воды, обеспечивающий ее стерилизацию. Имеется перемешивающее устройство для поддержания высокой температуры во всем объеме воды. В крышке находится воздушный фильтр. Сборник снабжен краном для отбора воды и датчиком уровня.

У аквадистиллятора с газовым обогревом собственного источника энергии нет, он должен монтироваться на бытовой газовой плите: ДГВС-4 (ДО-04) — на двухконфорочной, ДГВС-10 — на четырехконфорочной. ДГВС-4 имеет одноступенчатый испаритель, ДГВС-10 — двухступенчатый.

Перед использованием нового аппарата, если позволяет конструкция, внутреннюю поверхность его протирают ватой, смоченной смесью этанола и диэтилового эфира в соотношении 1:1, затем раствором

водорода пероксида. После этого (и ежедневно перед эксплуатацией аппарата) через аппарат в течение 20–30 мин пропускают пар, не включая холодильник, а после начала дистилляции не менее 40–60 л первой порции воды сливают и используют для технических нужд. Затем начинают сбор воды.

Дистилляция — это экономически дорогой способ получения воды очищенной: из 11 л водопроводной воды получается только 1 л дистиллята, поэтому применяются и другие способы получения воды.

За рубежом до 1955 г. единственным способом получения воды для фармацевтических целей был метод дистилляции. Учитывая, что метод дистилляции очень энергоемкий, начали разрабатывать современные, экономически более выгодные методы.

Международная фармакопея разрешает использовать в качестве дисперсионной среды воду обессоленную, полученную разными методами: ионного обмена, обратного осмоса, электродиализа. Фармакопеи многих стран (США, Англии, Германии, Франции, Венгрии, Японии) разрешают использовать деминерализованную воду для любых целей, кроме изготовления препаратов для инъекций.

Ионообменный метод основан на использовании сетчатых полимеров разной степени сшивки, различной структуры, ковалентно связанных с ионогенными группами. Принцип ионного обмена состоит в том, что при диссоциации этих групп в воде или растворе образуется ионная пара — фиксированный на полимере ион и подвижный противоион, который и обменивается на ионы одноименного заряда (катионы или анионы) из раствора (рис. 10.1).

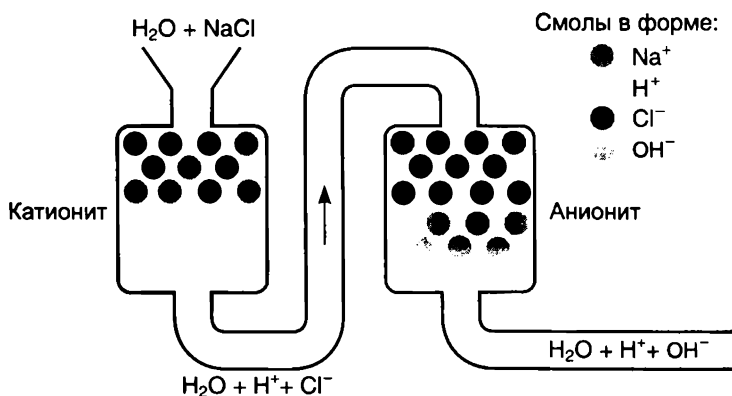


Рис. 10.1. Схема процесса деионизации

Получение воды данным методом проводят в ионообменных установках, состоящих из колонок, заполненных ионообменными смолами. За рубежом способ широко распространен с середины 50-х гг. XX в., в нашей стране он также получил развитие (ФС-97).

Отечественная промышленность выпускает ионообменные смолы следующего состава:

- ионообменные катиониты (КУ-2, КУ-2-8ч, СК-3 и др.), обменивающие ион водорода ( $H^+$ ) на катионы ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  и др.);
- ионообменные аниониты (АВ-17-8ч, АВ-17-10п и др.), обменивающие гидроксил ( $OH^-$ ) на анионы  $SO_4^{2-}$   $Cl^-$  и др.

С помощью 1 кг смолы можно очистить до 1000 л воды и более. Качество воды контролируют по электропроводности: как только ионит прекращает связывать ионы, электропроводность возрастает.

Катиониты — смолы с кислой группой (карбоксильной или сульфоновой). Для их регенерации (восстановления способности обменивать ион водорода) применяют 5 % раствор хлористоводородной кислоты. Аниониты — чаще всего продукты полимеризации аминов с формальдегидом. Для регенерации используют 5 % раствор натрия гидрокарбоната или натрия гидроксида.

Существует два типа колоночных ионообменных аппаратов: с отдельными и со смешанными слоями катионитов и анионитов. Аппараты первого типа состоят из двух последовательно расположенных колонок, первая из которых заполняется катионитами, а вторая — анионитами. Аппараты второго типа состоят из одной колонки, заполненной смесью этих ионообменных смол. Питьевая вода подается в колонки снизу вверх, проходит через слой катионита, затем поступает на слой анионитов, фильтруется от частиц разрушенных ионообменных смол и нагревается в теплообменнике до 80–90 °С.

Ионообменные смолы могут быть разной структуры: гранулированные, в виде волокон, губчатых смол, жгутов (лент), последовательно перемешивающихся через сорбционную, промывочную ванны, затем через бак регенерации и отмывки. Ионообменные волокна изнашиваются медленнее, чем гранулированные. Меньше подвержены разрушению магнитные гранулы.

Ионообменная технология обеспечивает классическое обессоливание воды и является экономичной, но ионообменным смолам присущ ряд отрицательных моментов:

- большинство смол обладают гидрофобностью, что снижает скорость сорбции и десорбции;
- гранулы ионообменных смол в процессе сорбции в колонках слеживаются, что требует применения разрыхления, вызывающего их механическое разрушение;

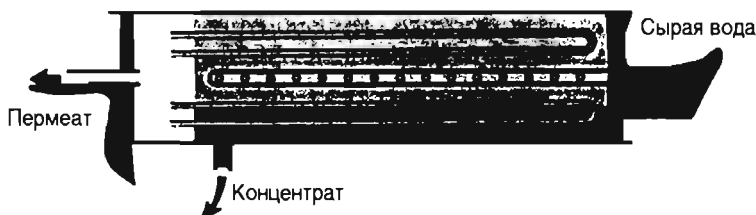
- смолы требуют периодической регенерации с последующей промывкой их от остатков растворов;
- при длительном использовании ионообменные смолы могут стать прекрасным субстратом для развития микроорганизмов, что с микробиологической точки зрения делает этот метод получения очищенной воды менее выгодным, так как требуется периодическая дезинфекция используемых смол.

Метод обратного осмоса. В последнее время большое значение приобретают методы мембранной технологии. Осмос — это самопроизвольный переход растворителя через полупроницаемую мембрану из раствора с низкой концентрацией в раствор с более высокой концентрацией (растворитель стремится снизить, уравнивать концентрации). При обратном осмосе растворитель (вода) под действием приложенного давления (выше осмотического, ~ 1274 Па) проходит через проницаемую перегородку в направлении, обратном осмотическому, т.е. из области содержания солей в область их отсутствия.

Впервые метод обратного осмоса был применен в 1960-е гг. при получении питьевой воды из морской. Вскоре стало ясно, что этим методом можно получать воду высокого качества, отвечающую самым высоким требованиям по степени обессоливания, удаления механических частиц и микроорганизмов.

Установка обратного осмоса состоит из насоса высокого давления, одного или нескольких пермеаторов и блока регулирования, поддерживающего оптимальный рабочий режим. Каждый из пермеаторов (рис. 10.2) содержит большое количество полых волокон (до 1 млн). В качестве мембран использованы эфиры целлюлозы (ацетаты), полиамиды (нейлон) и др.

Вода подается в пермеатор, омывая волокна с внешней стороны, под давлением выше осмотического проникает внутрь полых трубок,



Система полых волокон

Рис. 10.2. Рабочий элемент установки обратного осмоса (пермеатор)

т.е. уходит от солей, содержащихся в ней, собирается внутри трубок, «концентрат» солей выливается в сток. По ходу движения воды в пермеаторе установлен угольный фильтр для удаления хлора.

Ультрафильтрация воды через мембрану с порами диаметром 0,01 мкм позволяет на 100 % освободить питьевую воду от солей, органических и коллоидных веществ и микроорганизмов. Методом обратного осмоса удаляются более 90 % солей, ВМВ, бактерии и даже вирусы.

Метод обратного осмоса имеет много положительных сторон: простота; производительность, не зависящая от соледержания в исходной воде; широкий выбор полупроницаемых мембран; получение очищенной воды высокого качества; экономичность. Коэффициент оборота, т.е. доля полученного пермеата, составляет 75 % объема исходной воды (из 10 л питьевой воды получается 7,5 л воды очищенной). Затраты энергии в 10–16 раз меньше, чем при дистилляции, при этом энергия затрачивается только на работу насоса, создающего давление.

К отрицательным сторонам метода следует отнести необходимость учитывать степень загрязнения воды при выборе обратноосмотических мембран, содержание в ней свободного хлора, солей, значение рН, быстрое загрязнение пор мембраны.

Для получения сверхчистой воды сочетают методы ионного обмена и обратного осмоса и др.

Метод электродиализа основан на удалении солей из исходной воды с помощью селективно проницаемых мембран под действием поля постоянного электрического тока. Воду помещают в ванну, разделенную на три части селективными ионообменными мембранами.

Имеющие отрицательный заряд мембраны (катиониты) проницаемы для катионов, мембраны, имеющие положительный заряд (аниониты), проницаемы для анионов.

Через ванну пропускают постоянный электрический ток, все ионы солей, находящиеся в воде, начинают передвигаться к мембранам с противоположным зарядом: катионы — к катоду; анионы — к аноду. Ионообменные мембраны не сорбируют ионы, а селективно пропускают их. Ионы солей, удаленные из камер обессоливания, концентрируются соответственно в соседних камерах. Остаточное соледержание при данном методе очистки воды 5–20 мг/л.

Для получения и хранения воды очищенной и для инъекций разрешены аппараты и их комплексы различной конструкции (табл. 10.6).

**Таблица 10.6.** Современные аппараты для получения воды в фармацевтических целях

Аппарат	Изготовитель
Аквадистиллятор электрический АЭ-4	«ДЗХО» (г. Пенза)
<p>Комплексы для получения очищенной воды и воды для инъекций из питьевой воды КОВМ-0,25-0,2 (для получения воды очищенной) в составе установок: УПОВ-0,5-0,01 для предварительной очистки воды УОВО-0,25-0,10 для обратноосмотической очистки воды</p> <p>УХВ-0,4-0,1 для хранения воды</p> <p>УДВ-0,3-0,10 для деионизации воды</p> <p>УФСВ-0,25-10 (с УСВУФО-0,5) для фильтрации и ультрафиолетовой стерилизации воды</p> <p>Комплекс для получения воды для инъекций КОВМ-0,25-0,3 в составе комплекса КОВМ-0,25-0,2 с дополнительной установкой для очистки воды ультрафильтрацией УОВУ-0,25-0,10</p>	СКБ «Точрадиомаш» (г. Майкоп)
<p>Установка получения воды для инъекций УВИ-0,15 (УАВ-150) совмещает процессы: обратный осмос сорбция на активированном угле стерилизующая мембранная фильтрация</p>	АОЗТ «Мембранная техника и технология» (Москва)
<p>Сборники для хранения очищенной воды</p> <p>С-25-01</p> <p>С-50-01</p> <p>С-100-02</p> <p>С-250-02</p> <p>С-500-01</p> <p>Аквадистилляторы электрические ТЗМОИ ДЭ-4, ДЭ-10, ДЭ-25, ДЭ-60</p>	ГНПП «Медоборудование» (Москва); Тюменский завод медицинского оборудования и инструментов
<p>Аквадистиллятор АЭВС-60</p> <p>Аквадистиллятор АЭ-10 МО* (для получения воды для инъекций)</p> <p>АЭ-25 МО (для инъекций)</p>	ГНПП «Медоборудование» (Москва)
<p>Аквадистилляторы электрические** ДЭ-10 «СПб» ДЭ-25 «СПб»</p>	ЗАО «Электрооборудование» (Санкт-Петербург)
<p>Комплексы для получения в автоматическом режиме воды очищенной** (ФС 42-2619-97) комплекс водоочистительный медицинский КВМ-0,005-«Лико»</p> <p>КВМ-0,035-«Лико»</p> <p>КВМ-0,200-«Лико»</p>	Научно-производственная фирма «Лико» (г. Екатеринбург)

Окончание табл. 10.6

Комплексы водоочистительные для получения в полуавтоматическом режиме воды очищенной (ФС 42-2619-97) и воды для инъекций** (ФС 42-2620-97) Комплекс производительностью 75 л/ч КВ-0,075-ВО/ВИ «Стерипор» в двух исполнениях — со сборником (для хранения воды) и без него Комплекс производительностью 200 л/ч КВ-0,2-ВО/ВИ «Стерипор» в двух исполнениях (со сборником и без него)	ТОО «Стерипор» (Москва)
---	----------------------------

\* Разрешен к применению 25.01.1997.

\*\* Разрешены к применению в 1998 г.

Остановимся коротко на некоторых из них.

Комплекс КОВМ-0,25-0,3 включает систему предварительной очистки, обратноосмотическую и деионизационную установки, установку для фильтрации и ультрафиолетовой стерилизации и дополнительную установку для очистки воды ультрафильтрацией в целях получения воды для инъекций.

Аппарат для очистки водопроводной воды от механических примесей на предварительном и мембранном обратноосмотическом фильтрах устанавливаются перед ДЭ-25.

Для стабилизации работы наиболее часто применяемых ДЭ-10 и ДЭ-25 и депирогенизации полученной воды используют установку, включающую следующие части: узел предфильтрации, ДЭ-10 или ДЭ-25 и блок депирогенизации — модульные фильтрационные системы «Сартакон-2» или «Сартакон-мини». Эти установки помогают получать воду для фармацевтических целей высокого качества.

Установка для получения воды для инъекций УВИ-0,15 предназначена для получения воды для инъекций в соответствии с ФС-97. Она может быть использована для глубокого обессоливания водопроводной воды и ее холодной стерилизации. Производительность по апиrogenной воде — 150 л/ч. Содержание солей в апиrogenной воде — не более 3 мг/л; рабочее давление — не более 16 атм; масса аппарата 60 кг.

Процесс очистки осуществляется методом двухступенчатого обратного осмоса в сочетании с сорбцией на активированном угле и стерилизующей мембранной фильтрацией.

Водопроводная вода очищается в результате последовательного прохождения через предфильтры (5 мкм); первую ступень мембранной очистки (низконапорный осмос); вторую ступень мембранной очистки (низконапорный осмос); финишный стерилизующий фильтр. Часть воды, обогащенная солями (400–450 л/ч), сбрасывается в канализацию. Содержание солей контролируется по дисплею монитора.



Предусмотрено автоматическое отключение аппарата при превышении содержания солей.

Аппараты могут выпускаться производительностью 25; 60; 150; 300; 500–600; 800–1200 л/ч.

Преимущества мембранного оборудования перед аквадистилляторами состоят в более высоком качестве очищенной воды, небольших габаритах, значительном уменьшении эксплуатационных расходов.

Установка получения воды для инъекций УВИ-0,15 потребляет 2,5 кВт электроэнергии и 500–600 л/ч водопроводной воды, заменяет пять аквадистилляторов ДЭ-25 энергоемкостью 92,5 кВт и водопотреблением 3800 л/ч. Опыт эксплуатации в аптеках больниц Москвы показал, что годовая экономия от замены аквадистилляторов на УВИ-0,15 составляет примерно 25 млн руб.

В Россию из-за рубежа поступают аппараты: ДЕ 61/6 (Чешская Республика) — дистилляционной производительностью 25–30 л/ч; система очистки воды «Эльгастат УНО», «Эльга», «Макримекс» (Великобритания); установка для очистки воды типа Emerald-ID, SR, CL (американо-российского совместного производства), установки для получения воды для инъекций (система обратного осмоса) — «UPW-2» и «Super Ro» (Австрия).

Хранят воду очищенную в асептических условиях не более 3 сут в закрытых емкостях, исключающих загрязнение ее инородными частицами и микроорганизмами. Вода для инъекций применяется только свежеполученная. Она может храниться в асептических условиях, но не более 24 ч (при температуре 5–10 °С или 80–95 °С).

Воду собирают в простерилизованные сборники промышленного производства (рис. 10-3; 10-4): С-6, С-16, С-40; С-25-01, С-50-01, С-100-02, С-250-02, С-500-02 (ТЗМОИ); СИ-40, СИ-100, снабженные воздушным фильтром с бактерицидной тканью (ФПА-15-30).

В виде исключения могут быть использованы стеклянные

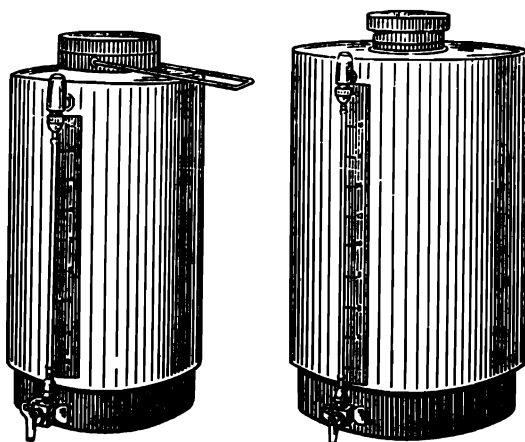


Рис. 10.3. Сборники для хранения воды очищенной

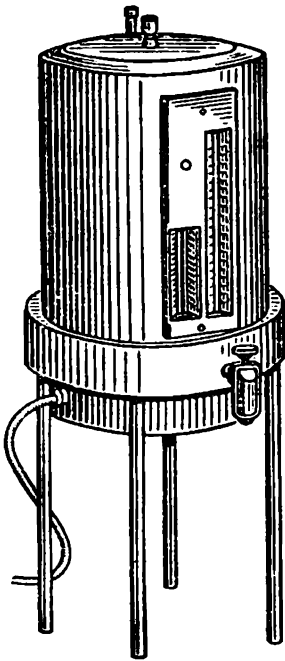


Рис. 10.4. Сборник воды для инъекций

стерильные баллоны, имеющие соответствующую маркировку (бирки с указанием даты получения и номера анализа) и надписи: «вода очищенная», «вода для инъекций нестерильная».

Стеклянные сборники должны быть плотно закрыты пробками (крышками) с двумя отверстиями: одно — для трубки, по которой поступает вода, другое — для стеклянной трубки, в которую вставляется ежедневно сменяемый тампон стерильной ваты. Сборники помещают в плотно закрываемые шкафчики, окрашенные снаружи и внутри масляной краской. Сборники устанавливают на поддоны или баллоноопрокидыватели. Если одновременно используют несколько сборников, их нумеруют.

Вода на рабочее место подается по трубопроводу (самотеком или принудительно) или в баллонах. Трубопроводы изготавливают из материалов, которые не влияют на качество воды и позволяют эффективно их обеззараживать (из боросиликатного малощелочного стекла, металлические из коррозионностойкой стали, полиэтиленовые).

Для удобства эксплуатации и дезинфекции стеклянного или стального трубопроводов используют трубки с внутренним диаметром не менее 16–20 мм. При значительной длине трубопровода для удобства мойки, стерилизации и отбора проб воды очищенной на бактериологический анализ с интервалом в 5–7 м устанавливают тройники с внешним выводом и краном.

Мытье и дезинфекцию трубопровода выполняют при сборке и в процессе эксплуатации не реже 1 раза в 14 дней, а также при неудовлетворительных результатах бактериологического анализа.

Для обеззараживания стеклянных и металлических трубопроводов через них пропускают острый пар от парового стерилизатора. Отсчет времени стерилизации ведут с момента выхода пара в конце трубопровода. Продолжительность обработки острым паром — 30 мин.

Трубопроводы из полимерных материалов и стекла стерилизуют 6 % раствором водорода пероксида в течение 6 ч с последующим промыванием водой очищенной. Регистрацию обработки трубопровода ведут в специальном журнале.

Подачу воды в трубопровод проводят таким образом, чтобы воздух не попадал в него и не образовывались воздушные пробки. После окончания работы воду из трубопровода (а при его отсутствии — из специальной емкости) необходимо сливать полностью.

Физические свойства воды аномальны: температура кипения 100 °С, плотность при 20 °С — 0,998 г/мл, диэлектрическая проницаемость при 25 °С — 78,3, показатель преломления — 1,3333 (при 20 °С), температурный коэффициент объемного расширения (1/°С) —  $2 \cdot 10^{-4}$ . Высокая диэлектрическая проницаемость и дипольный момент объясняют ее хорошую растворяющую способность по отношению к полярным веществам.

Если асептически изготавливаемый раствор не подлежит дальнейшей стерилизации, вода очищенная должна быть стерильной. Стерильной должна быть также вода для изготовления растворов, содержащих антибиотики и антимикробные вещества, а также растворов, не подлежащих стерилизации в соответствии с нормативными документами.

*Контроль качества воды.* Очищенную воду ежедневно из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу — на каждом рабочем месте — проверяют на отсутствие хлорид- и сульфатионов, ионов кальция, определяют значение рН.

Воду для инъекций, предназначенную для изготовления офтальмологических препаратов, а также препаратов для новорожденных детей и других стерильных препаратов кроме указанного выше контроля проверяют на отсутствие восстанавливающих веществ, ионов аммония и углерода диоксида.

На отсутствие восстанавливающих веществ воду проверяют при изготовлении растворов окислителей (калия перманганата, серебра нитрата, йода, водорода пероксида, хлорамина и др.); на отсутствие углерода диоксида воду очищенную проверяют при изготовлении растворов веществ, образующих нерастворимые карбонаты, т.е. солей щелочноземельных и тяжелых металлов (магния сульфата, кальция хлорида, свинца ацетата и др.), а также веществ, образующих осадки при избыточном содержании углекислоты в воде очищенной (например, зуфиллин) и др.

Два раза в квартал воду подвергают бактериологическому контролю, а воду для инъекций, кроме того, ежеквартально — на отсутствие пирогенных веществ. Ежеквартально воду направляют в контрольно-аналитические лаборатории для полного химического анализа. Результаты контроля воды очищенной и для инъекций в аптеке регистрируют в специальном журнале.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие преимущества имеют жидкие лекарственные формы?
2. Какие молекулярно-кинетические и оптические свойства лекарственных препаратов с жидкой дисперсионной средой учитывают при изготовлении и хранении препаратов?
3. Как классифицируют жидкие лекарственные формы?
4. Какие требования предъявляют к дисперсионным средам, растворителям, экстрагентам?
5. В чем состоит особенность массообъемного метода изготовления жидких лекарственных форм?
6. Дайте сравнительную характеристику вязким растворителям.
7. Дайте сравнительную характеристику летучим растворителям.
8. Какие полярные и неполярные растворители используют при изготовлении лекарственных препаратов? Какие физические параметры жидкости лежат в основе этой классификации?
9. Какие нормативные документы регламентируют условия хранения, правила дозирования и отпуска этанола из аптеки? Какие основные свойства этанола учитывают при организации хранения в аптеке, изготовлении препаратов, отпуске препарата пациенту, приеме внутрь и наружно?
10. Как обеспечить условия получения, хранения и использования воды очищенной и для инъекций в соответствии с нормативными документами?
11. Какие требования предъявляют к воде очищенной?
12. По каким показателям контролируют качество воды для фармацевтических целей (в зависимости от пути введения препаратов, возраста пациента, физико-химических свойств лекарственных веществ, необходимости стерилизации изготовленного препарата)?
13. Какие факторы оказывают влияние на качество воды очищенной?
14. Какие аппараты применяют при дистилляции? Расскажите об их классификации, устройстве, принципе действия, правилах эксплуатации.
15. Каковы условия дистилляции, правила сбора и хранения воды дистиллированной и показатели качества?
16. Каковы особенности получения воды очищенной методом ионного обмена, мембранной фильтрации?

# ИСТИННЫЕ РАСТВОРЫ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В РАЗНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

## 11.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛЛОПАТИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ

Фармацевтический раствор (*Solutio*) — жидкая гомогенная термодинамически устойчивая лекарственная форма переменного состава, полученная растворением одного или нескольких лекарственных веществ, предназначенная для инъекционного, внутреннего или наружного применения. Растворы, предназначенные для дозирования больным каплями, носят название капли (*Guttae*).

Вещества, составляющие раствор, называют его компонентами.

Растворы веществ с молекулярной массой менее 5000 г/моль называют растворами низкомолекулярных веществ (соединений), 5000 г/моль и более — растворами олигомеров (до 10 000 г/моль) или высокомолекулярных веществ (более 10 000 г/моль).

В аптеках изготавливают растворы электролитов, неэлектролитов и амфолитов. Растворы низкомолекулярных веществ являются истинными. Они характеризуются гомогенностью состава, отсутствием границы раздела между растворенным веществом и растворителем.

Растворы могут быть трех агрегатных состояний: твердые, жидкие, газообразные и могут быть получены, в свою очередь, растворением твердых, жидких и газообразных веществ. В аптеках изготавливают в основном растворы твердых и жидких

веществ. Растворы газообразных веществ, например аммиака, формальдегида, водорода хлорида, аптеки получают в виде препаратов промышленного производства.

Вещество, которое в процессе изготовления не меняет своего агрегатного состояния, выписано в большем количестве (объеме или массе) и растворяет наибольшее количество ингредиентов препарата, является растворителем. Если в прописи рецепта растворитель не указан, то в соответствии с ГФ изготавливают водные растворы.

Д.И. Менделеев доказал, что растворение не является простым механическим раздроблением вещества, а представляет собой сложный физико-химический процесс, при котором взаимодействуют молекулы растворителя и растворяемого вещества с образованием сольватов (в случае использования в качестве растворителя воды сольваты называют гидратами).

Гидраты, образующиеся в результате донорно-акцепторного взаимодействия, представляют собой частный случай комплексных соединений.

Часто растворяемое вещество может химически взаимодействовать с растворителем, например, аммиак в воде образует гидроксид аммония и др.

О физико-химическом взаимодействии можно судить по следующим признакам:

- изменению объема при растворении веществ: он может уменьшаться (в случае образования спиртогидратов, например, при смешивании этанола с водой очищенной — явление контракции) или увеличиваться (при растворении большинства твердых веществ);
- по тепловому эффекту растворения (количеству энергии  $Q$ , выделенному или поглощенному в процессе растворения) или изменению энтальпии (запас внутренней энергии) системы в пределах реакции в условиях изобарного процесса ( $\Delta H = -Q$ ). Выделение тепла ( $Q > 0$ ,  $\Delta H < 0$ ) — признак экзотермической реакции (энергия сольватации выше энергии, затрачиваемой на разрушение ассоциатов молекул и кристаллической решетки). Поглощение тепла ( $Q < 0$ ,  $\Delta H > 0$ ) — признак эндотермической реакции (энергия, затрачиваемая на разрушение ассоциатов молекул и кристаллической решетки, выше, чем энергия сольватации).

Изменение энтальпии процесса растворения в соответствии с законом Гесса рассматривают как алгебраическую сумму эндо- и экзотермических процессов, сопровождающих растворение.

Теплоту, выделяемую при растворении 1 моля вещества, называют теплотой растворения. Так, при растворении в воде безводного меди сульфата выделяется значительное количество теплоты, а при растворении натрия хлорида температура раствора практически не изменяется.

Теплота растворения в воде некоторых неорганических лекарственных веществ,  $\Delta H$  растворения, кДж/моль:

• серебра нитрат	20,8
• кальция хлорид	-75,3
• кальция хлорид (кристаллогидрат, $6\text{H}_2\text{O}$ )	19,1
• меди сульфат	-66,5
• меди сульфат (кристаллогидрат, $5\text{H}_2\text{O}$ )	11,6
• калия бромид	17,0
• калия йодид	16,6
• калия перманганат	43,5
• магния сульфат	-85,0
• магния сульфат (кристаллогидрат, $7\text{H}_2\text{O}$ )	16,2
• натрия бромид	2,6
• натрия тетраборат	-43,0
• натрия тетраборат (кристаллогидрат, $10\text{H}_2\text{O}$ )	108,0
• натрия сульфат	-2,3
• натрия сульфат (кристаллогидрат, $10\text{H}_2\text{O}$ )	79,1
• натрия хлорид	3,8
• свинца ацетат	-5,9
• свинца ацетат (кристаллогидрат, $3\text{H}_2\text{O}$ )	23,0
• цинка сульфат	-77,6
• цинка сульфат (кристаллогидрат, $7\text{H}_2\text{O}$ )	17,9

Процесс растворения схематично может быть представлен следующим образом. Сначала идет сольватация (гидратация) поверхностно расположенных ионов или молекул, затем — разрушение кристаллической решетки и образование сольватной (гидратной) оболочки вокруг отделившихся ионов или молекул. Диффузия сольватированных (гидратированных) ионов и молекул приводит к равномерному их распределению во всем объеме растворителя.

Образование сольватов осуществляется за счет межмолекулярных сил (координационных и водородных связей, электростатического взаимодействия, ван-дер-ваальсовых сил). Сольваты менее прочны, чем обычные химические соединения, легко разрушаются при повышении температуры. Однако иногда вода гидратной оболочки прочно связана с ионами или молекулами растворяемого вещества и сохраняется в составе его кристаллов при выделении из растворов (кристаллизационная вода).

Процесс растворения сопровождается значительным возрастанием энтропии системы ( $\Delta S > 0$ ), так как резко увеличивается число ее микросостояний. Несмотря на эндотермичность растворения большинства кристаллов, изменение энергии Гиббса системы при растворении отрицательно:  $\Delta G (\Delta H - T\Delta S) < 0$ , и процесс протекает самопроизвольно. Самопроизвольно процесс растворения идет, как правило, медленно.

В соответствии с ГФ медленно растворимыми считают вещества, требующие для растворения более 10 мин. Процесс растворения ускоряют, применяя предварительное измельчение, нагревание и перемешивание. Измельчение способствует увеличению общей поверхности контакта вещества с растворителем.

Растворимость твердых веществ почти не зависит от давления, но с повышением температуры в большинстве случаев она возрастает. Это объясняется тем, что нагревание усиливает колебательные движения молекул или ионов в кристаллической решетке, уменьшая ее прочность. Увеличивается скорость движения молекул растворителя, уменьшается его вязкость, увеличивается скорость движения сольватированных ионов и/или молекул растворяемого вещества. Растворимость газов — экзотермический процесс за счет сольватации молекул. Согласно принципу Ле-Шателье растворимость газов с повышением температуры уменьшается.

Перемешивание обеспечивает доступ растворителя к веществу, способствует изменению концентрации раствора у поверхности растворяемого вещества.

Швейцарский ученый А. Фикк установил, что скорость диффузии вещества тем выше, чем выше температура и больше разница концентраций. Однако повышение температуры не всегда повышает растворимость веществ. Например, растворимость натрия хлорида с ростом температуры повышается незначительно, а растворимость кальция глицерофосфата — понижается.

*Растворимость* при постоянных условиях — это константа, которая характеризует концентрацию насыщенного раствора. В насыщенных растворах протекают одновременно два процесса: растворение и обратная кристаллизация вещества, которые находятся в состоянии динамического равновесия.

В ГФ под растворимостью понимают способность вещества растворяться в различных растворителях, принятых фармакопеей. Показатели растворимости в различных средах приведены в частных статьях. Если растворимость является показателем чистоты вещества, об этом в статье есть специальное указание. Часто в фармакопейных статьях растворимость вещества обозначается в условных терминах,



например, «растворим», «практически нерастворим», разъяснение которых дано в таблице статьи ГФ «Растворимость». Здесь же приведена методика определения растворимости и контроль полноты растворения. Вещество считают растворившимся, если в растворе при наблюдениях в проходящем свете не обнаружены частицы вещества.

В соответствии с ГФ условные термины растворимости (количество растворителя, частей для растворения в 1 части вещества) имеют следующие значения:

- очень легко растворимое вещество < 1
- легкорастворимое 1 ... 10
- растворимое 10 ... 30
- умеренно растворимое 30 ... 100
- малорастворимое 100 ... 1000
- очень мало растворимое 1000 ... 10 000
- практически нерастворимое >10 000

Технолог при изготовлении растворов должен знать некоторые общие закономерности растворимости веществ.

Вещества с одинаковым характером связей имеют большую тенденцию к взаимной растворимости. Подобное растворяется в подобном (*Similia similibus solventur*). Например, вода — полярный растворитель, который благодаря дипольному характеру молекул легко растворяет полярные вещества (натрия хлорид, аммония хлорид и др.). Высокая растворимость веществ обусловлена образованием связей (водородных или донорно-акцепторных) с растворителем.

Для сравнения растворяющей способности растворителей используют понятие диэлектрической проницаемости  $\epsilon$ , которая показывает, во сколько раз напряженность поля  $E$  с данным веществом ниже, чем в вакууме (табл. 11.1). Чем выше диэлектрическая проницаемость, тем лучшим растворителем является жидкость для полярных веществ.

Таблица 11.1. Значения диэлектрической проницаемости некоторых дисперсионных сред

Дисперсионная среда	Диэлектрическая проницаемость, $\epsilon$	Растворимость аммония хлорида, г на 100 г жидкости
Вода очищенная	80,40	27,3
Глицерин	56,20	9,0
Димексид	46,60	10,0
Масло оливковое	3,00	0,0
Хлороформ	4,79	0,0
Этанол	25,70	3,4
Эфир медицинский	4,22	0,0

Жидкости могут растворяться одна в другой неограниченно (вода—этанол), или ограниченно (хлороформ—вода), не смешиваться (вода—масла растительные).

Важной характеристикой любого раствора является концентрация, которая показывает, в каком соотношении находятся в растворе растворитель и растворимое вещество. В аптеках изготавливают разбавленные и концентрированные растворы. Не готовят растворы насыщенные и близкие по концентрации к насыщенным. Исключение составляет насыщенный раствор калия йодида, который используют для получения водных и глицериновых растворов йода (растворы Люголя).

Насыщенный раствор — это раствор, находящийся в равновесии с твердой фазой растворимого вещества в данных условиях. Насыщенные растворы неустойчивы, легко становятся пересыщенными при изменении внешних условий. При попадании механических включений, пыли, кристаллов этого же вещества может произойти кристаллизация.

Насыщенные и ненасыщенные растворы нельзя путать с разбавленными и концентрированными. Насыщенные растворы малорастворимых веществ являются разбавленными.

Растворы легко растворимых веществ могут быть довольно концентрированными, хотя и ненасыщенными.

Если компоненты раствора электронейтральны — это молекулярные растворы неэлектролитов, если заряжены — ионные растворы электролитов.

## **11.2. РАСТВОРЫ В ВЯЗКИХ И ЛЕТУЧИХ РАСТВОРИТЕЛЯХ, ИЗГОТАВЛИВАЕМЫЕ В КОНЦЕНТРАЦИИ ПО МАССЕ**

Жирные и минеральные масла, глицерин, димексид, ПЭО, силиконовые жидкости, хлороформ, эфир, а также бензилбензоат, валидол\*, винилин (бальзам Шостаковского), деготь березовый, ихтиол, кислоту молочную, масла эфирные, скипидар, метилсалицилат, нитроглицерин, пергидроль выписывают в прописи рецепта и дозируют при изготовлении препарата по массе.

Иногда в виде исключения вязкая или летучая жидкость может быть отмерена по объему. При необходимости объем жидкости  $V$ , дозируемой по массе, можно рассчитать, используя значение плотности  $\rho$ , по формуле  $V = m/\rho$ .

К основным растворителям и соразтворителям при изготовлении растворов в концентрации по массе относятся: глицерин плотностью 1,223—1,233 г/мл, содержащий 10—16 % воды очищенной; масла рас-

тительные; масло вазелиновое; димексид; диэтиловый эфир (эфир медицинский); хлороформ. Плотности перечисленных жидкостей и некоторых других жидкостей представлены в соответствующем приложении «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».

## Технология изготовления

*Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта.* Основным видом фармацевтической несовместимости при изготовлении растворов в вязких и летучих растворителях может быть несмешиваемость ингредиентов прописи или превышение предела растворимости лекарственного вещества в выписанном растворителе. Наркотические, снотворные, психотропные вещества в растворах этой группы выписывают сравнительно редко. Для растворов в вязких и летучих растворителях характерно в основном наружное применение на кожу и слизистые оболочки, поэтому дозы, как правило, не проверяют.

*Подготовительные мероприятия.* Заранее подбирают вспомогательный материал, флаконы для отпуска с широким горлом (простерилизованные и сухие), навинчивающуюся крышку, резиновые или полимерные пробки для герметичности, в крайнем случае — прокладки из пергамента. Флаконы должны быть простерилизованы, так как согласно ГФ регламентирована микробиологическая чистота, в том числе растворов для наружного применения. Флаконы должны быть сухими. Присутствие влаги во флаконе приводит к снижению растворяющей способности всех неводных растворителей (масел, эфира, хлороформа); образованию эмульсии воды в липофильных жидкостях (масла растительные и др.); ферментативному гидролизу триглицеридов и фосфолипидов жиров под действием липаз с образованием свободных жирных кислот, легко подвергающихся дальнейшему окислению. Флаконы бесцветного, оранжевого (светозащитного) стекла, обесцвеченного стекла марки МТО, НС-1, светозащитного стекла марки ОС, ОС-1 и других марок подбирают с учетом физико-химических свойств веществ и растворителей. Используют, как правило, флаконы вместимостью от 10 до 50 г.

Для фильтрации растворов подбирают воронки стеклянные, для горячего фильтрования; марлевые двухслойные фильтры; для укупорки — пробки (полимерные, резиновые, корковые с пергаментной прокладкой), колпачки алюминиевые или бумажные гофрированные. Для взвешивания лекарственных веществ и растворителя подбирают весы с учетом минимальной и максимально допустимой нагрузки.

Концентрация по массе в прописи рецепта может быть обозначена разными способом (табл. 11.2).

**Таблица 11.2.** Способы обозначения концентрации раствора по массе в рецепте

Способ обозначения	Пример
В процентах	Rp.: Solutionis Camphorae oleosae 2 % — 50,0 M.D.S.: наружно
Раздельным перечислением лекарственного средства (вещества) и растворителя (дисперсионной среды)	Rp.: Camphorae 1,0 Olei Helianthi 49,0 M.D.S.: наружно
С указанием растворителя (дисперсионной среды) до заданной массы	Rp.: Camphorae 1,0 Olei Helianthi ad 50,0 M.D.S.: наружно
С указанием соотношения массы лекарственного средства (вещества) и массы изготавливаемого раствора	Rp.: Solutionis Camphorae oleosae ex 1,0 — 50,0 seu (1:50) — 50,0 M.D.S.: наружно

*Примечание.* Концентрации камфоры по массе в растворе (во всех случаях, указанных в табл. 11.2) соответствует 2 %, а общая масса препарата равна 50,0 г.

Рассчитывают или устанавливают по прописи рецепта и записывают на оборотной стороне ППК массу лекарственного препарата, массу каждого лекарственного вещества и растворителя.

Масса препарата равна сумме масс лекарственных веществ и массы растворителя. Для обеспечения контроля (проверки отклонения в общей массе изготовленного препарата) в ППК необходимо указать массу флакона для отпуска (без крышки).

*Общие технологические правила изготовления растворов в вязких и летучих растворителях.* Растворы изготавливают сразу в сухом простерилизованном флаконе для отпуска. В первую очередь дозируют лекарственные средства (вещества), затем — растворитель. Последний дозируют по массе (исключение составляет этанол и его растворы, которые дозируют по объему). Растворы изготавливают в концентрации по массе (исключение составляет разведение этанола — объемная концентрация и изготовление растворов в этаноле — массообъемная концентрация). Фильтруют растворы только в крайнем случае. В случае необходимости фильтруют через сухой фильтрующий материал, который подбирают с учетом вязкости или летучести растворителя, соблюдая меры предосторожности (для снижения потерь, связанных с испарением или сорбцией на фильтрующем материале).

*Различия в изготовлении растворов в вязких и летучих растворителях.* Нагревание как технологический прием повышения растворимости и ускорения процесса растворения при изготовлении рас-

творов в летучих растворителях применяют только в крайнем случае, соблюдая меры предосторожности. Растворы, содержащие эфир, не нагревают и изготовление проводят вдали от источников огня. Не нагревают жидкости, содержащие смеси эфира со спиртом. Растворы, содержащие хлороформ, нагревают только в случае необходимости и с соблюдением правил предосторожности. Растворы, содержащие летучие вещества, нагревают при температуре не более 40–45 °С. При использовании вязких растворителей (глицерин, масла) нагревание, как правило, применяют.

Растворы в вязких растворителях фильтруют через двойной слой марли, иногда в случае высокой вязкости раствора и если позволяют свойства лекарственных веществ, применяют воронку горячего фильтрования. Растворы в летучих растворителях при необходимости фильтруют быстро через сухой ватный фильтр, прикрывая воронку часовым стеклом.

Летучие растворители используют в основном в составе комплексных растворителей как соразтворители или фармакологически активные компоненты.

*Масла и растворы для новорожденных* изготавливают в асептических условиях. Масла (персиковое, оливковое, подсолнечное, вазелиновое) стерилизуют горячим воздухом при 180 °С в открытом виде во флаконах для кровезаменителей. Время стерилизации зависит от массы стерилизуемого объекта, но, как правило, составляет 30 мин. Укупоривают флаконы пробками ИР-21. Использование пробок марки 25П (красного цвета) не допускается.

Для новорожденных широко применяют 10 % раствор натрия тетрабората в глицерине. Его получают при нагревании до 40–50 °С.

Раствор выдерживает термическую стерилизацию до 120+2 °С. Возможна внутриаптечная заготовка стерильного раствора со сроком хранения 30 сут.

*Растворение* проводят непосредственно во флаконе для отпуска, учитывая светочувствительность ингредиентов. Лекарственные вещества, например, камфору, тимол, ментол, натрия тетраборат, кислоту борную и другие вещества, растворяемые в вязком или летучем растворителе, дозируют в первую очередь, помещая вещество тонким слоем на дно флакона для обеспечения большей поверхности контакта растворителя с растворяемым веществом. В этом случае ускоряется адсорбция, пропитка и проникновение растворителя в микропоры частиц твердого тела. Помещать вещества следует так, чтобы на дне флакона они по возможности не соприкасались во избежание образования эвтектической смеси (ментол, камфора, тимол, фенолсалицилат и т.п.) и затруднения последующего растворения. Если раство-

ряют вещества, которые относятся к списку пахучих, их дозируют на отдельном столе, взвешивая на специальных ручных весах, поместив на кружок пергаментной бумаги.

Затем флакон (установленной массы) с лекарственными веществами быстро тарируют на весах аптечных технических (например, ВКТ-1000) или электронных и взвешивают растворитель. Метод дозирования вязких и летучих растворителей по массе точнее, чем по объему, так как второй метод приводит к значительным потерям растворителя и изменению концентрации раствора за счет адгезии на стенках измерительных приборов (см. гл. 8).

Дозирование растворителя во флакон после помещения туда лекарственных веществ позволяет исключить их потери за счет возможного прилипания к горлу флакона (в случае предварительного дозирования вязкого растворителя). В случае использования летучих растворителей этот технологический прием позволяет избежать потерь за счет испарения в процессе изготовления.

Перед нагреванием флакон укупоривают (во избежание конденсации в растворе водяных паров, снижения растворяющей способности растворителя, возгонки летучих веществ, например, камфоры и тимола и др.). В случае летучих растворителей при нагревании укупорка флакона должна быть неплотной, во избежание его разрыва. Смесь нагревают на водяной бане (слегка — в случае летучих веществ), взбалтывая до полного растворения лекарственных веществ.

Растворение — диффузионно-кинетический процесс, скорость которого в значительной степени зависит от вязкости (внутреннего трения). Растворение в вязких средах идет медленно. Нагревание приводит к расшатыванию кристаллической решетки, усилению диффузии молекул растворителя и растворяемого вещества. Удаление молекул друг от друга приводит к снижению вязкости растворителя и еще большему ускорению диффузии молекул растворяемого вещества.

Учитывая высокую летучесть эфирных масел и хорошую смешиваемость их с маслами жирными при комнатной температуре, их взвешивают или отмеривают каплями (например, масло эвкалиптовое), открыв флакон только после полного охлаждения раствора.

*Упаковка и укупорка.* Флаконы укупоривают резиновыми или полиэтиленовыми пробками с навинчивающейся крышкой, алюминиевым или гофрированным бумажным колпачком.

*Оформление (маркировка).* Маркируют флаконы к отпуску, снабжая основными этикетками с надписью «Наружное», предупредительными этикетками «Хранить в темном месте», «Сохранять в прохладном месте», «Беречь от детей». В случае присутствия этанола или эфира необходимо добавить предупредительную этикетку «Беречь от огня!».

**Контроль качества.** На стадии растворения контролируют отсутствие нерастворившихся частиц и механических включений. Проверяют цвет (раствор считается бесцветным, если он не отличается по цвету от растворителя); прозрачность, характерный запах лекарственных веществ и растворителя (органолептический контроль).

Масса изготовленного препарата должна соответствовать массе, выписанной в рецепте. Допускается отклонение в соответствии с допустимыми нормами (физический контроль).

После изготовления раствора по памяти выписывают паспорт письменного контроля, записывая ингредиенты в порядке, отражающем последовательность добавления ингредиентов, на ППК следует указать массу флакона без крышки (письменный контроль).

При отпуске препарата из аптеки проверяют правильность оформления этикетки; наличие предупредительных надписей, рецептурного номера на этикетке и флаконе; соответствия материала и цвета флакона физико-химическим свойствам лекарственных веществ и растворителя. Проверяют герметичность укупорки, наличие внутренней пробки или прокладки под крышкой флакона, соответствие всех сопроводительных документов рецепту.

Контроль микробиологической чистоты препаратов проводят выборочно в бактериологических лабораториях или лабораториях Роспотребнадзора.

### **Гомеопатические препараты на основе масел (*Olea homeopathica*)**

Это жидкая лекарственная форма для наружного применения, состоящая из гомеопатического средства, растительных масел (персикового, абрикосового, миндального, сливового, оливкового, подсолнечного), минерального (вазелинового) и других масел, указанных в нормативных документах (табл. 11.3). Получают гомеопатические масла двумя методами: путем экстракции из растительного и животного сырья (мацерации) — метод 1, или растворением лекарственных средств в соответствующих маслах — метод 2, в соотношении 1:10 или 1:20.

**Таблица 11.3.** Примеры гомеопатических масел

<b>Название препарата (фирма-производитель)</b>	<b>Состав препарата</b>	<b>Применение</b>
«Назисан» — масло («Гомеофарма», Россия)	Teucreum D1 Thuja D1 Echinacea D1	При хронических заболеваниях носа и пазух — ринитах, синуситах, фронтитах, гайморите, разрастаниях в полости носоглотки: полипах, аденоидах

Окончание табл. 11.3

Эдас-801 Масло Туи (ЭДАС, Россия)	Thuja occidentalis D6 in oleis	Наружно при угрях, бородавках, хроническом рините, полипах носа, аденоидах, отитах, афтгозных стоматитах, пародонтозе Небольшое количество масла наносят на пораженные участки кожи 2–3 раза в день. Интраназально по 3–4 капли в каждый носовой ход 2–3 раза в день При отитах смазывают участки кожи за ушной раковиной или вводят в наружный слуховой проход марлевые турунды, смоченные маслом. При заболевании полости рта смазывают слизистую 3 раза в день (после еды и последующего полоскания)
Эдас-802 Масло Ледум (ЭДАС, Россия)	Ledum D3 in oleis	Применяют при артритах, укусах насекомых, при суставном ревматизме, ревматоидном артрите, подагре, колотых ранах

В соотношении 1:10 изготавливают масла цимицифуги, брионии (переступень белый); в соотношении 1:20 масло аконита (борец ядовитый), спонгии (губка туалетная) и другого сырья, содержащего сильнодействующие вещества. В соответствии с нормативным документом масла могут быть выписаны в иной концентрации, например, 0,5 % масло хлорэтон; 3 % масло апис (пчелы медоносной), масло кантарис (шпанской мухи).

**Метод 1.** Одну часть (по массе) растительного сырья помещают в закрытый сосуд и смачивают 0,25 части (по массе) 93,9 % этанола. Смесь закрывают и оставляют на 12 ч, затем смешивают с 10 или 20 частями масла и выдерживают при температуре 60–70 °С 4 ч. Полученную смесь отжимают и фильтруют. Получают 5–10 % масло гомеопатическое.

**Метод 2.** В соответствии с этим методом масла изготавливают путем смешивания 1 части эфирного масла с 9 или 19 (для сильнодействующего вещества) частями (по массе) масла. Получают 10 или 5 % масло гомеопатическое соответственно.

**Контроль качества** масел гомеопатических осуществляют по внешнему виду, цвету, запаху; определяют кислотное число, индекс окисленности или перекисное число; проверяют однородность (по методике ГФ), массу содержимого одной упаковки.



### 11.3. РАСТВОРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ОБЪЕМНОЙ И МАССООБЪЕМНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ

В соответствии с нормативными документами выписывают в прописи рецепта и дозируют по объему воду очищенную и воду для инъекций, этанол различной концентрации, водные растворы (в том числе и сироп сахарный), растворы лекарственных веществ в этаноле (за исключением раствора нитроглицерина), настойки, жидкие экстракты, адонизид, нашатырно-анисовые капли, эликсир грудной.

*Изготавливают в концентрации по объему* растворы стандартных жидкостей, выписанных под условным названием жидкость Бурова (ГФ ГФ, ст. 285), жидкость калия ацетата (ГФ VIII, ст. 321), растворы формалина (ГФ X, ст. 619), растворы кислоты хлористоводородной разбавленной 8,3 % (ГФ X, ст. 18) и концентрированной 24,8–25,2 % (ГФ X, ст. 17), а также растворы этанола разной концентрации. Но учет этанола (как вещества наркотического и находящегося на предметно-количественном учете) осуществляют по массе в пересчете на спирт учетной концентрации.

#### Способы обозначения концентрации раствора в прописи рецепта

Так же как и в случае растворов, изготавливаемых в концентрации по массе, для обозначения объемной и массообъемной концентрации применяют четыре способа (табл. 11.4).

Таблица 11.4. Способы обозначения концентрации раствора в рецепте

Способ обозначения	Примеры	
	Объемная концентрация	Массообъемная концентрация
В процентах	Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici 2 % — 200 ml M.D.S.	Rp.: Solutionis Natrii bromidi 2 % — 200 ml M.D.S.
Раздельным перечислением лекарственного средства (вещества) и растворителя (дисперсионной среды)	Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml Aquae purificatae 196 ml M.D.S.	Rp.: Natrii bromidi 4,0 Aquae purificatae ad 200 ml M.D.S.
С указанием растворителя (дисперсионной среды) до заданного объема	Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml Aquae purificatae ad 200 ml M.D.S.	Rp.: Natrii bromidi 4,0 Aquae purificatae ad 200 ml M.D.S.

Окончание табл. 11.4

С указанием соотношения массы лекарственного средства (вещества) и объема изготавливаемого раствора	Rp.: Solutionis Acidi hydrochlorici ex 4 ml — 200 ml (seu 1:50 — 200 ml) M.D.S.	Rp.: Solutionis Natrii bromidi ex 4,0 — 200 ml (seu 1:50 — 200 ml) M.D.S.
---	--	--

При отдельном выписывании компонентов прописи общий объем препарата определяют суммированием объемов всех жидкостей, выписанных в прописи рецепта. Если концентрацию обозначают другими указанными ранее способами, объем раствора указывают в прописи.

Если требуется установить объем жидкости, выписанной в прописи рецепта и дозируемой по массе, используют значение плотности (см. прил. к «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм»).

### Характеристика процесса растворения веществ в воде и этаноле

При изготовлении водно-этанольных и водных растворов лекарственных веществ в массообъемной концентрации наблюдается изменение объема, как правило, в сторону увеличения, обусловленное физико-химическим характером процесса растворения. При изготовлении этанольных растворов (разведении этанола водой — объемная концентрация) наблюдается уменьшение объема (явление контракции), обусловленное образованием спиртогидратов, которые занимают меньший объем, чем исходные объемы этанола и воды, взятой для разведения. Если изменение объема укладывается в норму допустимого отклонения, регламентированного соответствующим приказом Минздрава России, им пренебрегают, и объем растворителя будет равен объему раствора, в противном случае его следует учитывать.

При изготовлении растворов в измерительных приборах, градуированных «на налив» (мерные колбы, цилиндры и т.п.), прирост объема учитывается автоматически. При изготовлении растворов с использованием измерительных приборов, градуированных «на вылив» (бюретки, аптечные пипетки), объем воды очищенной для разведения этанола до требуемой концентрации рассчитывают с помощью специальных алкоголеметрических таблиц, приведенных в ГФ и «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм», а изменение объема, возникающее при растворении твердых веществ, с помощью коэффициентов увеличения объема (КУО) растворяемых веществ. КУО показывает увеличение объема (мл) при растворении 1,0 г вещества. Для суммы растворяемых веществ согласно

нормативным документам предусмотрен учет изменения объема при суммарной концентрации растворяемых веществ 3 % и более. В этом случае для большинства лекарственных веществ изменение объема не будет укладываться в норму допустимого отклонения.

Для индивидуального вещества может быть рассчитана максимальная концентрация, при которой изменение объема еще будет укладываться в норму допустимого отклонения по формуле:

$$C_{\max} = N / \text{КУО} \quad (11.1),$$

где  $N$  — норма допустимого отклонения для данного объема, %; КУО — числовое значение коэффициента увеличения объема.

Учет изменения объема для водных и этанольных растворов имеет различия и будет разобран на конкретных примерах.

Если в прописи рецепта растворитель не указан, изготавливают водный раствор. Если в прописи рецепта без указания концентрации лекарственного вещества выписан раствор, представленный в нормативном документе в виде нескольких концентраций, то изготавливают раствор с меньшей концентрацией.

## Этанольные растворы

В аптечной практике применяют не абсолютный этанол, а водно-этанольные растворы разной объемной концентрации, выраженной в процентах. На этанол разной концентрации утверждены соответствующие фармакопейные статьи. Если концентрация этанола в прописи рецепта не указана, то в соответствии с ГФ применяют 90 % этанол, за исключением растворов, приведенных в приложении к «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм» (табл. 11.5).

**Таблица 11.5.** Перечень стандартных этанольных растворов

Раствор	Концентрация этанола, %
Бриллиантового зеленого 1 и 2 %	60
Йода 1 и 2 %	96
Йода 5 %	95 (разбавленный водой очищенной поровну)
Кислоты борной 0,5; 1; 2; 3 %	70
Кислоты салициловой 1; 2 %	70
Кислоты салициловой и левомецетина поровну по 2 %	95
Левомецетина 0,25; 1; 3; 5 %	70
Левомецетина 2 %	70

Окончание табл. 11.5

Новокаина* 1 %	70
Меновазина (ментол 2,5 %; новокаин* 1 %; анестезин 1 %)	70
Ментола 1; 2 %	90
Метиленового синего 1 %	95 (разбавленный водой очищенной в соотношении 6:4)
Прокаина 2 %	70
Водорода пероксида 1,5 %	95 (смешанный с раствором водорода пероксида водного в соотношении 1:1)
Резорцина 1; 2 %	70 (натрия сульфита в качестве антиоксиданта — 1 %)
Танина 4 %	70
Фурацилина 1:1500	70
Цитраля 1 %	96

*Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта.* Этанол находится в списке наркотических веществ. Предельное количество для отпуска (по одному рецепту) в чистом виде и в смеси с другими ингредиентами при индивидуальном изготовлении лекарства — 50 г (в пересчете на этанол учетной концентрации); большим с хроническим течением болезни — 100 г с надписью «По специальному назначению», скрепленной подписью врача и печатью лечебного учреждения. На оборотной стороне рецепта указывают массу 95 % этанола, использованного при изготовлении препарата.

Заранее подбирают вспомогательный материал: флакон для отпуска с узким горлом, навинчивающуюся крышку, резиновую или полимерную пробку для герметичности, в крайнем случае — полимерную или пергаментную прокладку. Флакон должен быть простерилизован, так как регламентируется микробиологическая чистота, и сухим во избежание снижения растворяющей способности этанола.

*Расчеты.* Предположим, в прописи рецепта выписан 70 % этанол в объеме 50 мл. В аптеке имеется этанол 95 % концентрации. Объем 95 % этанола, мл, можно рассчитать по формуле:

$$V_1 = V_2 \times C_2 / C_1 \quad (11.2).$$

Тогда

$$V_1 = 50 \times 70 / 95 = 36,8,$$

где  $V_1$  — объем 95 % этанола, мл;  $V_2$  — объем этанола желаемой концентрации, мл;  $C_2$  — требуемая концентрация этанола, %;  $C_1$  — исходная концентрация этанола, %.

Эту формулу используют также при расчетах, связанных с разбавлением стандартного водного раствора, выписанного в прописи

рецепта под химическим названием, т.е. растворы кислоты уксусной, аммиака, калия ацетата, основного ацетата алюминия, о чем будет сказано ниже.

Формулу разведения можно получить из двух пропорций:

$$C_2 - 100 \text{ мл}$$

$$X - V_2$$

$$C_1 - 100 \text{ мл}$$

$$X - V_1$$

$$V_1 = X \times 100 / C_1 = V_2 \times C_2 \times 100 / (C_1 \times 100) = V_2 C_2 / C_1$$

или

$$V_1 C_1 = V_2 C_2$$

Объем воды очищенной рассчитывать по разности объемов не разрешается (явление контракции). Поэтому необходимый объем 70 % этанола (в приведенном примере) получают в мерной посуде путем добавления к 36,8 мл 95 % этанола воды очищенной к объема 50 мл либо используют для расчета объема воды алкоголетметрическую таблицу (см. ГФ, табл. 3). В таблице указано, какой объем воды очищенной следует прилить к 1000 мл крепкого спирта (при температуре 20 °С), чтобы получить спирт требуемой концентрации. В рассматриваемом примере для получения 70 % этанола к 1000 мл 95 % этанола следует прилить 391 мл воды очищенной. Составив пропорцию, найдем необходимый объем воды:

$$1000 \text{ мл} - 391 \text{ мл воды}$$

$$36,8 \text{ мл} - X$$

$$X = 36,8 \times 391 / 1000 = 14,4$$

Контракция в данном случае составит 1,2 мл, что укладывается в норму допустимого отклонения для данного объема ( $\pm 4$  %, или  $\pm 2$  мл).

Для расчетов объемов крепкого этанола и воды очищенной в зависимости от концентрации исходного этанола удобно пользоваться алкоголетметрическими таблицами (см. ГФ табл. 4 или 5). В нашем примере следует использовать табл. 4, в которой указаны объемы концентрированного этанола и воды очищенной для получения 1000 мл спирта нужной концентрации.

Так, для получения 1000 мл 70 % этанола необходимо смешать 737 мл 95 % этанола и 288 мл воды очищенной.

$$737 \text{ мл} - 1000 \text{ мл}$$

$$X_1 - 50 \text{ мл}$$

$$X_1 = 36,8 \text{ мл } 95 \% \text{ этанола}$$

288 мл воды — 1000 мл

$X_2$  — 50 мл

$X_2' = 14,4$  мл воды очищенной

или

737 мл — 288 мл

36,8 —  $X$

$X = 14,4$  мл воды очищенной

Массу 95 % этанола (для учета) можно рассчитать, используя значение его плотности по алкоголетметрической таблице (ГФ, табл. 1) ( $0,8114 \text{ г/мл} \times 36,8 \text{ мл} = 29,86 \text{ г}$ ) или найти по алкоголетметрической таблице «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм». Рассчитанную массу записывают на оборотной стороне рецепта.

При растворении в этаноле лекарственных веществ, содержание которых в растворе 3 % и более, будет иметь место изменение объема раствора (прирост), которое в большинстве случаев не укладывается в норму допустимого отклонения  $\pm 4$  % (для объема 50 мл).

Прирост объема рассчитывают по формуле:

$$\Delta V = M \times K_{УО},$$

где  $M$  — масса лекарственного вещества в прописи рецепта, г;  $K_{УО}$  — коэффициент увеличения объема, мл/г.

В том случае, если в этаноле растворяют несколько лекарственных веществ, формула принимает вид:

$$\Delta V = \Sigma(M_1 \times K_{УО_1} + M_2 \times K_{УО_2} + \dots + M_n \times K_{УО_n})$$

Так как этанол не только растворитель, но и фармакологически активный компонент, то в соответствии с «Инструкцией по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм», его объем  $V$ , указанный в рецепте, не уменьшают на величину прироста объема, полученного при растворении лекарственных веществ. Прирост объема отразится на общем объеме препарата  $V_{пр}$  (он увеличится), что и учитывают при контроле:

$$V_{пр} = V_{эт} + \Delta V_{л.в.}$$

где  $V_{эт}$  — объем этанола, мл;  $V_{л.в.}$  — прирост объема при растворении лекарственного вещества, мл.

В тех случаях, когда в прописи рецепта выписан еще и водный раствор, объем может не увеличиться, а даже уменьшиться за счет контракции.

Иначе обстоит дело в тех случаях, когда в прописи рецепта указан объем не этанола, а этанольного раствора.

### Пример 11.1

Рр.: Solutionis Camphorae spirituosae 5 % 50 ml

D.S.: для компресса

В этом случае объем этанола не указан. Общий объем раствора в соответствии с прописью рецепта должен быть 50 мл, поэтому объем 70 % этанола будет равен разности общего объема  $V_p$  (50 мл) и изменения объема  $\Delta V_{л.в.}$  (КУО<sub>камфоры</sub> = 1,03 мл/г), возникающего при растворении камфоры (2,5 г × 1,03 мл/г), т.е. 47,4 мл.

$$V_{эт} = V_p - \Delta V_{л.в.}$$

Если в прописи рецепта указан объем этанольного раствора и дополнительно выписаны одно или несколько веществ, растворимых в этаноле, то объем используемого этанола уменьшают только на величину прироста объема лекарственного вещества, выписанного в составе раствора. Прирост объема, вызванный растворением других веществ, будет учтен только при определении общего объема препарата.

### Пример 11.2

Rp.: Solutionis Camphorae spirituosae 5 % 50 ml

Anaesthesini 2,5

D.S.: для компресса

Рассчитаем приросты объемов спиртового раствора камфоры и анастезина:

$$\Delta V_{камфоры} = 2,5 \text{ г} \times 1,03 \text{ мл/г} = 2,6 \text{ мл}; \Delta V_{ан.} = 2,5 \text{ г} \times 0,85 \text{ мл/г} = 2 \text{ мл.}$$

Тогда объем этанола составит:

$$V_{эт} = 50 - 2,6 = 47,4 \text{ мл, а общий объем препарата } V_{пр} = 50 + 2 = 52 \text{ мл.}$$

$$V_{пр} = V_p + \Delta V_{ан.}$$

$$V_{эт} = V_p - \Delta V_{камф.}$$

**Технология изготовления.** Препараты, содержащие антибиотики и другие антимикробные вещества, изготавливают в асептических условиях, чтобы уменьшить возможность микробной контаминации препарата и связанного с этим уменьшения его антимикробной активности. Кроме того, токсины, ферменты, продукты жизнедеятельности микроорганизмов, выделяющиеся в процессе воздействия на микроорганизмы антибиотиков и антимикробных веществ, могут снизить химическую стабильность других лекарственных веществ, входящих в состав препарата.

Этанольные растворы изготавливают непосредственно в сухом простерилизованном флаконе оранжевого стекла, учитывая светочувствительность этанола и лекарственных веществ, входящих в их состав.

В первую очередь во флакон взвешивают лекарственные вещества, отмеривают рассчитанный (или указанный в прописи) объем этанола и воды очищенной (в случае разбавления крепкого этанола до концентрации, выписанной в рецепте), закрывают флакон полиэтиленовой пробкой и, осторожно перемешивая, растворяют лекарственные

вещества. Летучие растворители добавляют в последнюю очередь во избежание потери растворителя за счет испарения. В тех случаях, когда разводят этанол, учитывая растворимость лекарственных веществ, может быть выполнена предварительная операция смешивания 95 % спирта и воды очищенной, и в паспорте письменного контроля сразу указывают концентрацию и используемый объем разбавленного этанола.

Фильтруют растворы только в случае необходимости через сухой стерильный ватный фильтр, прикрывая воронку часовым стеклом.

Разберем на примерах некоторые особенности изготовления растворов в летучих растворителях.

### Пример 11.3

Rp.: Acidi salicylici 0,5

Solutionis Iodi spirituosae 2 % 10 ml

Glycerini 10,0

Spiritus aethylici 70 % 50 ml

M.D.S.: смазывать пораженные участки кожи

Тарируют сухой простерилизованный флакон светозащитного стекла, на весах взвешивают 10,0 г глицерина, добавляют 50 мл этанола 70 % концентрации, взбалтывают и флакон укупоривают. Кислоту салициловую (0,5 г) и йод (0,2 г) растворяют отдельно в 10 мл 96 % этанола (см. табл. 11.5) и быстро добавляют к спиртовому раствору глицерина.

Раствор будет изготовлен массообъемным методом. Как уже отмечалось ранее, если в состав лекарственной формы входит жидкость, выписываемая в рецепте по массе (10,0 г глицерина), ее объем определяют с учетом плотности  $\rho$ . Плотности жидкостей представлены в приложении к «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм». Объем глицерина плотностью 1,23 г/мл составит 8,1 мл. Общий объем будет равен 68 мл (50+10+8,1).

Изменение объема при растворении твердых веществ будет укладываться в норму допустимого отклонения, поэтому его не учитывают ни при расчете объема этанола, ни при контроле общего объема.

При оформлении раствора к отпуску необходимо выписать сигнатуру, так как этанол находится на количественном учете и рецепт остается в аптеке.

После изготовления по памяти оформляют лицевую сторону паспорта письменного контроля:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 11.3

Glycerini 10,0 (8,1 ml)

Aquae purificatae 14,4 ml



Spiritus aetliylici 95 % 36,8 ml

↑

Jodi 0,2

Acidi salicylicy 0,5

Spirithus aethylicy 96 % 10 ml

V = 68 ml

Подписи:

*Этанольные растворы антибиотиков.* В этаноле растворимы, например, такие антибиотики, как амфениколы, левомицетин (1:400), эритромицин, грамицидин, новоиманин.

Этанольные растворы антибиотиков более устойчивы, чем водные. Соли бензилпенициллина не назначают в спиртовых растворах, так как при взаимодействии с этанолом они образуют сложные эфиры пеницилловой кислоты, не обладающие антибиотическим действием.

В приложении приказа Минздрава России, регламентирующего изготовление жидких лекарственных форм в условиях аптеки, приведены следующие составы спиртовых растворов антибиотиков:

1. Кислота салициловая  
Левомецетин поровну по 2 %  
Этанол 95 % до 100 мл
2. Левомецетин 0,25; 1; 3; 5 %  
Этанол 70 % до 100 мл

Особенности учета изменения объема при растворении антибиотиков в спирте в концентрации 3 % и более и использование КУО те же, что и для других спиртовых растворов. КУО левомицетина в спиртовых растворах равен 0,66 мл/г, эритромицина в 70 % спирте — 0,84 мл/г.

Для лечения ожогов применяют 0,1 % спиртовой раствор новоиманина, который получают разведением 1 % спиртового раствора в 95 % этаноле 0,25 % раствором анестезина.

Промышленность выпускает 2 % стерильный спиртовой раствор грамицидина. Для получения лечебного раствора его разводят в соотношении 1:100 70 % этанолом или водой очищенной. Лечебные спиртовые растворы достаточно долго сохраняют стабильность.

*Упаковка и маркировка.* Готовые к отпуску флаконы с растворами плотно (учитывая летучесть этанола) укупоривают пробкой с навинчивающейся крышечкой и маркируют. Снабжают этикеткой «Наружное», реже — «Внутреннее», предупредительными этикетками: «Беречь от детей», «Беречь от огня», «Сохранять в прохладном месте».

*Контроль качества.* В процессе изготовления контролируют отсутствие нерастворившихся частиц, прозрачность, цвет (согласно ГФ), отсутствие механических включений.

После изготовления препарата выписывают паспорт письменного контроля, проверяют запах (специфический запах летучих растворителей и лекарственных веществ) и соответствие объема изготовленного препарата прописи.

При отпуске препарата из аптеки проверяют соответствие упаковки и укупорки объему и физико-химическим свойствам ингредиентов; правильность оформления этикетки, рецепта, сигнатуры; наличие предупредительных надписей или дополнительных этикеток.

## Водные растворы

В соответствии с ГФ, если в прописи рецепта не указан растворитель, применяют воду очищенную.

*Изготовление водных растворов разбавлением стандартных жидкостей. Расчеты.* Стандартные растворы — это водные растворы некоторых лекарственных веществ промышленного производства. К ним относят растворы кислот (хлористоводородной, уксусной, водорода пероксида); щелочей (раствор аммиака); солей (алюминия ацетата основного, калия ацетата); газов (формальдегида) и др.

В аптеках в соответствии с прописью рецепта их разбавляют до необходимой концентрации. При расчетах объемов исходных растворов руководствуются указаниями ГФ (VIII, IX, X изданий), положениями приказа Минздрава России от 21.10.1997 № 308, утверждающего «Инструкцию по изготовлению жидких лекарственных форм в аптеках».

Стандартные растворы в прописи рецепта могут быть выписаны с указанием химического названия лекарственного вещества либо под условным названием, что требует различного подхода при выполнении расчетов.

Растворы с объемной концентрацией самой стандартной жидкости в воде очищенной получают при разведении кислоты хлористоводородной (*Acidum hydrochloricum dilutum*, *Acidum hydrochloricum* — раствор водорода хлорида 8,2–8,4 % и раствор водорода хлорида 24,8–25,2 %); жидкостей, выписанных под условным названием: жидкости Бурова (*Liquor Burovi* — раствор алюминия ацетата основного 7,6–9,2 %); жидкости калия ацетата (*Liquor Kalii acetatis* — раствор калия ацетата 33–35 %); формалина (*Formalinum* — раствор формальдегида 36,5–37,5 %). В этом случае исходную жидкость со стандартной концентрацией принимают за единицу (100 %).

### Пример 11.4

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

M.D.S.: по одной десертной ложке перед едой 3 раза в день

В данной прописи выписан раствор для внутреннего (энтерального) применения в виде 2 % раствора в концентрации по объему. Концентрация исходной кислоты не указана, следовательно, для разведения используют кислоту разведенную с содержанием водорода хлорида 8,2–8,4 %, принимая ее за единицу (100 %). Для получения 2 % раствора следует взять 2 мл разведенной кислоты и 98 мл воды очищенной.

Кислота хлористоводородная — жидкость, отнесенная к списку Б, поэтому проверяют разовую и суточную дозы, сравнивая их с высшими; ВРД кислоты указанной концентрации — 2 мл (40 капель); ВСД — 6 мл (120 капель).

Вместимость десертной ложки равна 10 мл, следовательно, 100 мл микстуры составляют 10 приемов (доз) (100 мл/10 мл). Одна доза приема содержит 0,2 мл кислоты хлористоводородной (2 мл /10 доз), следовательно, разовая доза не превышена. Суточная доза составляет 0,6 мл (0,2 мл × 3 приема) — также не превышена.

При отсутствии указаний в рецепте о числе приемов провизор должен рассчитать для больного максимальное число приемов в сутки таким образом, чтобы общее количество принятого в течение суток лекарственного вещества (в данном случае кислоты хлористоводородной) не превышало высшей суточной дозы.

Разбавленную кислоту используют для изготовления внутриаптечной заготовки (10 % раствора). Концентрация водорода хлорида в этом растворе будет равна 0,82–0,84 %. В случае использования внутриаптечной заготовки для получения указанного ранее раствора отмеривают 20 мл 10 % раствора и 80 мл воды очищенной.

Кислоту хлористоводородную с содержанием водорода хлорида 24,8–25,2 % применяют только для наружных целей и при условии указания в рецепте «*purum*» или «*concentratum*». В одной из жидкостей Демьяновича (раствор № 2), где ее содержание составляет 6 %, возможна замена на 18 мл 8 % кислоты хлористоводородной разведенной, так как концентрация водорода хлорида в кислоте разведенной в три раза меньше ( $24/8=3$ ).

За 100 % принимают и исходный раствор водорода пероксида при выписывании его под условным названием «пергидроль», однако концентрацию раствора при этом получают массообъемную, так как пергидроль в отличие от других стандартных жидкостей дозируют не по объему, а по массе (исключение).

Для изготовления растворов пергидроля и формалина разрешено использование пергидроля с содержанием водорода пероксида более 31 %, а формалина с содержанием формальдегида менее 36,5 %. Различные концентраций (фактической и стандартной) учитывают при расчетах, используя коэффициент пересчета.

**Пример 11.5**

Rp.: Solutionis Perhydroli ex 20,0 100 ml

M.D.S.: для обработки обуви

Раствор выписан под условным названием. Предположим, в аптеку поступил раствор 40 % концентрации. Раствора с более высоким содержанием водорода пероксида следует взять меньше.  $Kл=(30/40)=0,75$ . Во флакон для отпуска отвешивают (или отмеривают с учетом плотности) 15,0 г 40 % пергидроля ( $20,0 \times 0,75=15$ ) и добавляют воды очищенной до 100 мл. При изготовлении внутриаптечной заготовки раствора водорода пероксида 3 % добавляют 0,05 % натрия бензоата в качестве стабилизатора.

Аналогично поступают в случае изготовления растворов формалина, только нестандартного раствора формалина (с более низким содержанием формальдегида) берут больше в соответствии с  $Kл$ .

Растворы с массообъемной концентрацией получают при разведении стандартных растворов: аммиака (9,5–10,5 %), кислоты уксусной (29,5–30,5 % и не менее 98 %), алюминия ацетата основного (7,6–9,2 %), формальдегида (36,5–37,5 %), раствора калия ацетата (33–35 %), водорода пероксида (2,7–3,3 %), т.е. в тех случаях, когда раствор выписан с указанием химического названия вещества.

При расчетах объема стандартного раствора, который необходимо отмерить для получения раствора, выписанного в прописи рецепта, используют формулу разведения (см. формулу (11.2) в подразд. 11.3).

**Пример 11.6**

Rp.: Solutionis Hydrogenii peroxydi 20 % 100 ml

D.S.: для дезинфекции

В аптеку поступил пергидроль с концентрацией водорода пероксида — 40 %. Раствор в прописи выписан с указанием химического названия лекарственного вещества, поэтому концентрация исходного раствора (более высокая, чем стандартная) будет учтена при расчетах по формуле:  $X=20 \times 100 + 40=50$  г. Воду очищенную добавляют до 100 мл.

Если концентрация растворов в рецепте не указана, то отпускают стандартные растворы: кислоты хлористоводородной разведенной (8,3 %), водорода пероксида (3 %); кислоты уксусной (30 %); аммиака (10 %); формальдегида (37 %).

*Изготовление водных растворов путем растворения твердых веществ. Фармацевтическая экспертиза рецепта.* При фармацевтической экспертизе прописи рецепта провизору-технологу следует учитывать, что в растворах чаще, чем в других лекарственных формах, могут проявляться все виды физико-химических изменений и химических взаимодействий ингредиентов прописи.

Для обеспечения быстрого терапевтического действия в растворах часто выписывают наркотические вещества, в этом случае сравнивают массу вещества, выписанного в рецепте, с предельно допустимым для одновременного отпуска количеством вещества.

В растворах для энтерального применения (микстурах, каплях, клизмах) следует проверить дозы лекарственных веществ списков А и Б. Прежде чем рассчитать разовую и суточную дозы лекарственного вещества, следует знать общий объем раствора, который устанавливают по прописи рецепта (он равен сумме объемов всех жидких ингредиентов, выписанных в рецепте), и объем одного приема (1 столовая ложка — 15 мл; 1 десертная ложка — 10 мл; 1 чайная ложка — 5 мл).

Общий объем препарата может быть указан в рецепте, в этом случае имеется указание «ad» (до определенного объема).

Особенности расчета доз в растворах для внутреннего применения разобраны на примере прописи раствора, содержащего кислоту хлористоводородную (пример 11.4). Примеры расчета доз в каплях см. раздел 11.5 «Капли».

*Расчеты.* В прописи рецепта могут быть выписаны вещества, содержащие кристаллизационную воду. В тех случаях, когда методом количественного определения предусмотрен контроль содержания безводного вещества, например, глюкозы, кальция лактата (10 и 30 % соответственно), массу вещества увеличивают с учетом содержания кристаллизационной воды в молекуле вещества.

### Пример 11.7

Rp.: Glucosi 20,0

Aquae purificatae 200 ml

M.D.S.: по 1 десертной ложке 3 раза в день

В аптеку глюкоза\* поступает в виде порошка, содержащего кристаллизационную воду. В прописи рецепта врач выписывает массу, соответствующую глюкозе безводной, поэтому массу глюкозы водной рассчитывают по формуле:

$$X = a \times 100 / 100 - b,$$

где  $a$  — масса глюкозы безводной по рецепту, г;  $b$  — влажность глюкозы, %.

Допустим, что влажность глюкозы — 10 %, тогда водной глюкозы следует взять:  $(20,0 \times 100) / (100 - 10) = 22,22$  г.

При изготовлении жидкой лекарственной формы путем растворения нескольких твердых веществ изменение общего объема учитывают, если их суммарное содержание в растворе, так же как для этанольных растворов, составляет 3 % и более. Объем воды, который необходимо взять для растворения, уменьшают на величину при-

роста объема. Так, в нашем примере изменение объема при растворении водной глюкозы  $22,22 \times 0,69 = 15,3$  мл (КУО водной глюкозы — 0,69 мл/г) превышает норму допустимого отклонения для данного объема ( $\pm 2\%$ ) — 4 мл, его следует учесть при расчете объема воды очищенной  $200 - 15,3 = 184,7$  мл.

После растворения вещества объем увеличится и будет равен 200 мл.

После изготовления раствора оформляют лицевую сторону ППК:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 11.7

Aquae purificatae 184,7 ml

Glucosi (hydr. 10 %) 22,22

V = 200 ml

Подписи:

Если изменение объема, возникающее при растворении веществ, укладывается в норму допустимого отклонения, его можно не учитывать.

В случае растворения одного вещества максимальную концентрацию, %, при которой изменение общего объема укладывается в норму допустимого отклонения ( $C_{\max}$ ), так же как и для этанольных растворов, рассчитывают по формуле (11.1).

Некоторые особенности при расчетах имеет 60 % (по массе) раствор натрия тиосульфата (раствор по Демьяновичу № 1). Раствор был предложен для совместного применения с 6 % раствором кислоты хлористоводородной (с содержанием водорода хлорида 24,8–25,2 %). Фармакологический эффект (противочесоточный) наблюдается в момент выделения серы при последовательном нанесении на пораженную поверхность. При переходе на изготовление водных растворов в массообъемной концентрации изготовление 60 % раствора натрия тиосульфата привело к снижению фармакологического эффекта. Это объясняется тем, что в этом случае концентрация раствора по массе становится 46,37 %, что недостаточно для протекания реакции с хлористоводородной кислотой.

### Пример 11.8

Rp.: Solutionis Natrii thiosulfatis 60 % 100 ml

D.S.: раствор по Демьяновичу № 1

При изготовлении раствора в массообъемной концентрации 100 мл раствора будут соответствовать массе 129,4 г. Состав раствора:

натрия тиосульфата 60,0 г

воды очищенной 69,4 мл

$(100 - \Delta V = 100 - m \times \text{КУО} = 100 \text{ мл} - 60,0 \text{ г} \times 0,51 \text{ мл/г})$

Концентрация по массе:

129,4 — 60,0

100 — X

X = 46,37 % (по массе)

Для того чтобы массообъемная концентрация раствора соответствовала 60 % концентрации по массе, натрия тиосульфата следует взять 85,0 г.

При изготовлении в концентрации по массе 100 г раствора содержится 60 г натрия тиосульфата и 40 г воды, что соответствует объему 70,6 мл ( $40 + \Delta V = 40 + m \times K_{УО} = 40 + 60,0 \times 0,51$ )

70,6 мл — 60,0 г

100 мл —  $X$

$X = 85,0$  г

Воды очищенной для изготовления раствора следует взять:

$100 - 85,0 \text{ г} \times 0,51 \text{ мл/г} = 57 \text{ мл}$

После изготовления оформляют лицевую сторону ППК:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 11.8

Aquae purificatae 57 ml

Natrii thiosulfatis 85,0

$V = 100 \text{ ml}$

Подписи:

Процесс изготовления водных растворов путем растворения твердых веществ обычно не вызывает затруднений. Несколько усложняется технологический процесс при изготовлении растворов труднорастворимых веществ, т.е. умереннорастворимых (для растворения 1 части вещества требуется от 30 до 100 частей растворителя), малорастворимых (от 100 до 1000 частей растворителя) или медленнорастворимых веществ (для растворения требуется не менее 10 мин).

Для повышения растворимости и ускорения процесса растворения умеренно-, мало- или медленнорастворимых веществ их предварительно измельчают, а в процессе изготовления растворы нагревают и перемешивают. Так, например, предварительное измельчение магния сульфата, меди сульфата, алюмокалиевых квасцов, калия перманганата при его концентрации более 1 % ускоряет процесс растворения.

Нагревание и тщательное перемешивание ускоряют изготовление растворов кислоты борной, натрия тетрабората, кофеина, кальция глюконата, фурацилина, рибофлавина, этакридина лактата, никотиновой кислоты, глюкозы (в концентрации 20 % и более), сульфатов магния, меди, алюмокалиевых квасцов, калия перманганата и др.

При изготовлении растворов очень малорастворимых или практически нерастворимых веществ, кроме выше перечисленных технологических приемов, применяют процесс получения растворимых производных (комплексные соединения, растворимые соли) или осуществляют солюбилизацию в соответствии с нормативными документами.

Особенно следует обратить внимание на вещества из группы очень малорастворимых веществ (для растворения 1 части такого вещества требуется от 1000 до 10 000 частей растворителя), например, фенобарбитала (растворимость 1:1100), йода (1:3000), осарсола (1:10 000).

Водные растворы йода могут быть получены только в виде растворимого комплекса, образующегося в насыщенном водном растворе калия йодида (растворимость калия йодида в воде 1:0,75). Калия йодида по отношению к йоду берут в двойном количестве. В аптеках часто изготавливают растворы Люголя для внутреннего и наружного применения.

Раствор Люголя для внутреннего применения содержит 5 % йода, и его изготавливают по прописи:

йод кристаллический	5,0 г
калия йодид	10,0 г
вода очищенная	до 100 мл

Раствор Люголя для наружного применения содержит 1 % йода, и его изготавливают по прописи:

йод кристаллический	1,0 г
калия йодид	2,0 г
вода очищенная	до 100 мл

Для получения насыщенного раствора достаточно растворить 1,0 г калия йодида не более чем в 15 каплях воды очищенной, дозируемых стандартным каплемером.

Водные растворы осарсола, фенобарбитала и некоторых других производных барбитуровой кислоты, сульфаниламидов (кислая форма) могут быть получены при добавлении к ним натрия гидрокарбоната, взятого в стехиометрическом соотношении (в соответствии с химической реакцией), необходимом для образования растворимой соли. Так, для получения растворимой соли 1,0 г осарсола требуется 0,61 г натрия гидрокарбоната.

При изготовлении растворов фенола в воде и других гидрофильных жидкостях часто, учитывая его сильно раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки, вместо кристаллического фенола используют фенол жидкий, который получают путем добавления к 100 частям фенола, расплавленного на водяной бане, 10 частей воды очищенной. Фенола жидкого берут на 10 % больше, чем выписано в прописи рецепта фенола кристаллического. Фенол жидкий дозируют каплями с помощью калиброванного эмпирического каплемера. Каплями может быть отмерен и фенол кристаллический после его нагревания на водяной бане до расплавления.

В целях предотвращения возможных процессов взаимодействия между ингредиентами прописи при изготовлении препаратов, в кото-



рых основной дисперсионной средой служит вода, в первую очередь отмеривают необходимый объем воды (очищенной, ароматной или для инъекций), в которой растворяют твердые лекарственные и вспомогательные вещества, затем добавляют жидкие ингредиенты.

*Подготовительные мероприятия.* Непосредственно процессу изготовления растворов иногда, кроме подбора весов, дозаторов жидкости, посуды, фильтрующих материалов, тароукупорочных средств, предшествуют, как было отмечено выше, предварительное измельчение крупнокристаллических медленнорастворимых веществ, нагревание воды очищенной или ее стерилизация. Флаконы должны быть простерилизованы, так как ГФ регламентирует микробиологическую чистоту растворов.

Перед изготовлением растворов следует, используя нормативные документы и справочные издания, установить растворимость лекарственных веществ и факторы, способные повысить растворимость или ускорить процесс растворения.

Технология водных растворов включает следующие стадии: растворение, фильтрование, упаковку, укупорку и оформление к отпуску.

При взвешивании таких веществ, как йод, этакридина лактат, фурацилин, следует учитывать, что они обладают красящими свойствами, и соблюдать меры предосторожности (см. гл. 9).

*Растворение* проводят в широкогорлой простерилизованной банке (подставке), промытой водой очищенной, при перемешивании (для ускорения процесса растворения). В подставку сначала отмеривают рассчитанный объем воды, в которой затем растворяют лекарственные вещества. Исключение составляют растворы Люголя: в подставке в нескольких каплях воды растворяют калия йодид, получают насыщенный раствор, в нем растворяют йод и только затем отмеривают рассчитанный объем воды.

Если лекарственных веществ несколько, то в первую очередь растворяют лекарственные вещества, находящиеся на предметно-количественном учете (список А и наркотические). Затем растворяют вещества списка Б и общего списка с учетом их растворимости в воде, растворяя в первую очередь вещества с меньшей растворимостью, требующие нагревания раствора. Исключение составляют растворы осарсола (список А). При их изготовлении сначала отмеривают часть воды, растворяют натрия гидрокарбонат (0,61 г на 1,0 г осарсола), в его раствор добавляют осарсол, отмеривают остальной объем воды, доводя объем раствора до выписанного в прописи рецепта, аналогично водным растворам Люголя.

Если в прописи присутствуют вещества, разлагающиеся при повышенной температуре (термолабильные), их растворяют после полного

охлаждения раствора, который был получен при нагревании (например, резорцин, эпинефрин, гексаметилентетрамин, натрия гидрокарбонат, пергидроль, антибиотики и др.).

При изготовлении малых объемов растворов (5–30 мл) отмеривают приблизительно 1/2 объема растворителя, растворяют вещества, а остальной объем растворителя добавляют уже после фильтрования (через тот же фильтр, во избежание потери объема и снижения концентрации раствора за счет абсорбции фильтрующим материалом). Чаще всего это имеет место при изготовлении капель (внутрь, для носа, ушей, глаз).

*Фильтрование.* Растворы фильтруют во флакон для отпуска через ватный фильтр, вложенный в устье стеклянной воронки и промытый водой очищенной (при фильтровании растворов окислителей вату промывают горячей водой) для освобождения фильтра от возможных механических включений и уменьшения потерь объема раствора за счет поглощения воды ватой.

Для фильтрования могут быть использованы фильтры стеклянные (например, для фильтрования растворов окислителей), бумажные (желательно беззолные) или фильтры из современных полимерных и других материалов, разрешенных к использованию в медицинской и фармацевтической практике.

Стадия фильтрования может быть одновременно стадией стерилизации растворов, не выдерживающих термической стерилизации, через фильтрующие материалы с размером пор не более 0,3 мкм (средний размер бактериальной клетки), с обязательной предварительной фильтрацией, обеспечивающей очистку от механических включений.

*Упаковка, укупорка, оформление к отпуску.* Растворы упаковывают во флаконы бесцветного или светозащитного стекла (в зависимости от свойств лекарственных веществ). Защиты от действия света особенно требуют растворы серебра нитрата, калия перманганата, йода, йодидов, бромидов, салицилатов, кислоты аскорбиновой, фурацилина и других светочувствительных веществ.

Укупоривают флаконы полиэтиленовыми или резиновыми пробками. Если используют пробки корковые, под них помещают пергаментную прокладку. Категорически запрещается применять корковые пробки для укупорки растворов окислителей. Сверху флаконы закрывают навинчивающейся крышкой или обвязывают гофрированным колпачком. Для обвязки может быть использован влажный пергамент. Обвязку выполняют в обязательном порядке, когда раствор содержит лекарственные вещества списка А и наркотические, так как их опечатывают сургучом.

Растворы снабжают соответствующими этикетками: «Наружное», «Внутренне», «Микстура» и другими, в зависимости от способа применения, а также предупредительными этикетками: «Сохранять в прохладном месте» (так как водные растворы в большей степени подвержены микробной контаминации), «Хранить в темном месте», «Беречь от детей» (если эти надписи отсутствуют на основной этикетке); «Детское», «Сердечное» (при необходимости), «Обращаться осторожно» (в случае растворов веществ списка А и растворов фенола в концентрации 5 % и более). Основную этикетку оформляют в соответствии с правилами оформления препаратов, изготовленных по рецептам амбулаторных больных или по требованиям врачей больницы.

*Контроль качества.* На стадиях изготовления проверяют: отсутствие нерастворившихся частиц, прозрачность, цвет, запах, отсутствие механических включений.

После изготовления раствора выписывают ППК, проверяют соответствие полученного объема выписанному в прописи рецепта.

При отпуске препарата из аптеки проверяют соответствие упаковки и укупорочного материала физико-химическим свойствам ингредиентов, вместимость флакона — объему раствора. Контролируют правильность оформления этикетки, соответствие ее квитанции, выданной больному, и наличие предупредительных надписей (этикеток), наличие и правильность оформления сопроводительных документов.

*Водные растворы антибиотиков.* Их изготавливают в асептических условиях на непродолжительный срок. Большинство водорастворимых антибиотиков в водной среде подвергаются различным видам гидролиза (соли, сложноэфирные связи и др.) с ослаблением или потерей антимикробной активности.

Многие антибиотики малорастворимы в воде (практически нерастворимы нистатин, леворин — противогрибковые и цефалоспорины; малорастворимы в воде тетрациклины — около 1,3 %, левомецетин, бицилин, амфотерицин В и др.). Бензилпенициллин, представляющий собой одноосновную кислоту, очень мало растворяется в воде, поэтому применяется в виде натриевой, калиевой солей или эфиров.

Антибиотики, даже растворимые в воде, способны терять в водной среде свою антибиотическую активность.

Растворы изготавливают в стерильной воде очищенной, воде для инъекций или в 0,9 % растворе натрия хлорида (физиологическом растворе). Растворы антибиотиков малоустойчивы, поэтому их, как правило, изготавливают *ex tempore*.

Водные растворы бензилпенициллина натриевой соли для промывания полостей, а также капли (ушные, для носа и др.) изготавли-

вают в асептических условиях в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида из расчета: 0,65 г антибиотика — 1 млн ЕД.

Водные растворы левомицетина более устойчивы в боратном буфере следующего состава:

Natrii tetraboratis

Natrii chloridi ana 0,2

Acidi borici 1,1

Aquae purificatae ad 100 ml (pH 7,0–7,4)

Буферный раствор выдерживает термическую стерилизацию насыщенным паром. Растворимость левомицетина в боратном буфере 1:200. Водный раствор левомицетина в присутствии кислоты борной длительно сохраняет стабильность (около 2 лет) при температуре 5 °С.

Стрептомицина сульфат в растворах обладает большей устойчивостью, чем соли бензилпенициллина.

При изготовлении растворов для оториноларингологии (ушных капель) к водным растворам добавляют глицерин. В оториноларингологической практике для лечения гнойных отитов, гайморитов применяют 0,01–0,1 % растворы, получаемые разведением 1 % спиртового раствора новоиманина водой для инъекций. Срок хранения — не более 1 сут.

Нередко в каплях для носа вместе с бензилпенициллином назначают эфедрина гидрохлорид, 0,1 % раствор адреналина\*. Такие прописи следует считать нерациональными, так как выписанные вещества через 4 ч инактивируют соли бензилпенициллина на 30–40 %.

Особенности учета изменения объема при растворении в концентрации 3 % и более те же, что и для других водных растворов. Для стрептомицина сульфата КУО = 0,58 мл/г.

#### **Пример 11.9**

Rp.: Neomycini sulfatis 0,1

Solutionis Adrenalini hydrochloridi 0,1 % gtts X

Solutionis Natrii chloridi isotonicae 20 ml

M.D.S.: по 3 капли 2 раза в день в нос

Антибиотик растворяют в части изотонического раствора натрия хлорида, фильтруют и промывают фильтр остальным объемом растворителя, добавляют 10 капель раствора адреналина\*. Раствор изготавливают перед применением.

Неомицин — антибиотик из группы аминогликозидов. В эту группу входят также канамицин и гентамицин. По химической структуре имеет сходство со стрептомицинами, но с последними фармакологически несовместим. В аптечной практике из неомицина изготавливают лекарственные формы для наружного применения: капли, растворы для промывания и орошения ран.

*Растворы для новорожденных детей.* Жидкие лекарственные формы для внутреннего применения изготавливают в массообъемной концентрации. Изготавливая растворы для новорожденных, следует учитывать следующие особенности:

- не используют стабилизаторы (ингибиторы физико-химических процессов и консерванты). Несмотря на процесс стерилизации и связанную с этим опасность ускоренного протекания химических процессов гидролиза и окисления, без стабилизаторов изготавливают растворы: глюкозы\* 5; 10; 25 %; дибазола 0,001 %; димедрола\* 0,02 %; кислоты аскорбиновой 1 %; кофеина-натрия бензоата 1 %. Применяют стабилизатор только для 0,5 % раствора новокаина\* 0,3 мл 0,1М хлористоводородной кислоты на 100 мл раствора;
- при изготовлении растворов глюкозы и кальция лактата 3 и 5 % концентраций учитывают содержание кристаллизационной воды в лекарственных веществах (10 и 30 % соответственно);
- растворы кальция глюконата, глютаминовой, никотиновой кислот изготавливают с использованием горячей воды;
- растворы кислоты аскорбиновой изготавливают на свежеполученной, свежекипяченой воде; при фасовке флаконы заполняют доверху для уменьшения концентрации кислорода во флаконе;
- изготавливают растворы эуфилина с использованием воды очищенной свежеполученной, свежекипяченой и не содержащей ионов аммония и карбонат-ионов;
- используют для изготовления растворов калия перманганата воду очищенную, свежеполученную и не содержащую восстанавливающих веществ, аммиака и углерода диоксида;
- используют натрия гидрокарбонат марок «х.ч.» и «ч.д.а.», содержащих минимальное количество примеси ионов кальция и магния, во избежание выпадения в осадок карбонатов магния и кальция;
- при изготовлении 3 % раствора кальция хлорида используют 10 или 50 % концентрированные растворы;
- обращают внимание на хранение, разведение и использование хлористоводородной кислоты, проверяют дозы с учетом возраста;
- 0,02 % раствор димедрола\* отпускают в объеме не более 10 мл; 0,5 % раствор калия йодида — не более 20 мл.

Собственно процесс изготовления растворов для новорожденных не вызывает затруднений. Он так же, как и в случае других стерильных растворов, включает стадии растворения, фильтрования (через складчатый бумажный фильтр с подложенным тампоном ваты или мембранные фильтры из полимерных материалов), контроля

отсутствия механических включений (до стерилизации и после), фасовки, укупорки (резиновыми пробками и металлическими колпачками «под обкатку»), стерилизации (как правило, насыщенным паром под давлением 1,1 атм (120+2) °С, маркировки (оформления к отпуску).

Следует отметить некоторые особенности изготовления препарата по прописи:

раствор натрия бензоата 2 %	100 мл
натрия гидрокарбонат	2,0
сироп сахарный	20 мл

При совместном содержании компонентов в прописи раствор не выдерживает термической стерилизации, приобретает коричневую окраску, так как сахар в щелочной среде (рН 8,3–9,0) карамелизуется. Однако без стерилизации микстуру отпустить нельзя, так как в присутствии сиропа сахарного раствор подвергается микробной контаминации, поэтому изготавливают и стерилизуют при температуре (120+2) °С в течение 8 мин два раствора.

1. Натрия бензоат	2,0 г
Натрия гидрокарбонат	2,0 г
Вода очищенная	до 60 мл
2. Сироп сахарный	20 мл
Вода очищенная	40 мл

Каждый из этих растворов стерилизуют насыщенным паром. Стерильные растворы в отдельности хранят в течение 1 мес, сливая непосредственно перед применением в асептических условиях. Стерилизацию текучим паром применяют только в том случае, когда в нормативных документах этот метод указан как единственный. Он разрешен для стерилизации растворов 5 % глюкозы и 1 % кислоты аскорбиновой, а также 1 % раствора кислоты аскорбиновой.

Повторная стерилизация термическими и другими методами, способными вызвать деструкцию лекарственных веществ, не допускается. Асептически без стерилизации изготавливают растворы калия перманганата.

Жидкие лекарственные формы в целом составляют около 70 % рецептуры препаратов для детей, но только 50 % из них могут быть стерилизованы термическими методами из-за сложности состава, присутствия термолабильных веществ.

В связи с этим все большее внимание привлекают такие современные методы стерилизации, как радиационный и стерилизация фильтрованием.

Радиационный метод может быть использован для стерилизации некоторых порошков (сульфаниламидов, витаминов и др.).

Стерилизацию фильтрованием осуществляют в соответствии с «Инструкцией по малообъемному фильтрованию растворов в аптеках с использованием фильтра-насадки ФА-25» (14.12.1992). Для стерилизации фильтрованием рекомендованы мембраны ядерные (МЯ) с использованием фильтра-насадки ФА-25 (с объемом до 100 мл). Комплекты мембран ядерных (КМЯ) выпускает приборный завод «Тензор» (г. Дубна). В комплект входит не более 300 мембран с диаметром пор от 0,05 до 2 мкм. Мембраны с разным размером пор позволяют освободить растворы (капли глазные, растворы для новорожденных и др.) не только от микрочастиц, но и от микроорганизмов.

Насадка крепится на шприц «Рекорд» объемом 5; 10; 20 мл или прибор «ДЖ-10». Возможна термическая и химическая стерилизация самих мембран при температуре (120 °С в течение 45 мин) или обработке 6 % раствором водорода пероксида в течение 6 ч при температуре не более 18 °С.

Контроль отсутствия механических включений в растворах осуществляют на приборе «УК-2» до и после стерилизации, а для растворов, изготавливаемых в асептических условиях, — после разлива во флаконы или после стерилизации фильтрованием. Методика контроля изложена в приказе Минздрава России «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках». В этом же приказе и в Методических указаниях по изготовлению стерильных растворов в аптеке содержится значительное количество прописей растворов для новорожденных внутреннего и наружного применения, указаны условия изготовления, режимы стерилизации, условия и сроки хранения. Растворы, стерилизованные насыщенным паром и укупоренные резиновыми пробками «под обкатку», имеют срок хранения 30 сут. Ряд растворов имеют меньшие сроки хранения (табл. 11.11). По истечении сроков хранения стерильные растворы подлежат изъятию.

**Таблица 11.11.** Сроки хранения некоторых растворов для новорожденных детей

Наименование раствора и его концентрация	Режим стерилизации или условия изготовления	Срок хранения, сут
Глюкозы 5 % с 1 % кислоты аскорбиновой	Текучим паром	5
Кислоты аскорбиновой 1 %	»	5
Кальция глюконата 1,3; 5 %	Насыщенным паром	7
Эуфиллина 0,05; 0,5 %	»	15
Калия перманганата 5 %	Изготовлен асептически	2

Изготовление растворов для наружного применения также проводят по общим технологическим правилам, отметим некоторые из них:

- растворы фурацилина и этакридина лактата изготавливают с использованием горячей воды;
- 1 % раствор бриллиантового зеленого изготавливают на 60 % этаноле;
- асептически без стерилизации изготавливают 3 % раствор водорода пероксида и 5 % калия перманганата (последний используют для прижигания пуповины). Его растворимость в воде очищенной 1:18, т.е. 5 % раствор близок к насыщенному. Если появляется осадок, то при его попадании на кожу образуется ожог. Поэтому раствор изготавливают, используя прием растирания в ступке и горячую воду. Раствор переносят во флакон и оставляют на 1 ч, постоянно взбалтывая, затем его фильтруют во флакон для отпуска. Раствор нельзя хранить в прохладном месте во избежание начала процесса кристаллизации. Срок хранения раствора калия перманганата — 2 сут; водорода пероксида — 15 сут; 1 % раствора бриллиантового зеленого — 2 г, а после вскрытия флакона — не более 1 мес.

#### **11.4. ИЗГОТОВЛЕНИЕ МИКСТУР С ПОМОЩЬЮ БЮРЕТОЧНОЙ СИСТЕМЫ**

Применение бюреточной системы значительно повышает производительность труда, обеспечивает стандартность изготовленного препарата. Бюреточная система представляет собой определенную систему организации труда с соблюдением правил технологии изготовления, применением соответствующих измерительных приборов и специально изготовленных концентрированных растворов. Основные положения бюреточной системы изложены в «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».

#### **Концентрированные растворы**

Концентрированные растворы лекарственных веществ (концентраты) изготавливают в массообъемной концентрации в асептических условиях. Все вспомогательные материалы, а также посуда для изготовления и хранения концентрированных растворов должны быть предварительно простерилизованы.

Объем растворов может быть значительным с учетом потребности аптеки (от 500 мл и более). От чистоты растворов и точности концен-



трации зависит в дальнейшем качество растворов препаратов, готовых к отпуску из аптеки. Концентрированные растворы веществ наркотических, психотропных, снотворных и списка А не изготавливают.

Концентрированные растворы готовят в асептической блоке.

Особые требования предъявляют к воде очищенной. Применяется вода очищенная свежеполученная, стерильная, проверенная на отсутствие ионов хлора, кальция, сульфат-ионов, восстанавливающих веществ, солей аммония, углерода диоксида, с рН 5–7. Воду очищенную стерилизуют термическим методом (насыщенным паром) при температуре  $120 \pm 2$  °С, время стерилизации зависит от стерилизуемого объема.

Учитывая, что концентрированные растворы изготавливают в концентрациях значительно более 3 % и изменение объема, возникающее при растворении вещества, не укладывается в норму допустимого отклонения, его следует учитывать при расчетах и изготовлении. Если концентрированный раствор изготавливают в мерной посуде, градуированной «на налив», изменение объема учитывается при дозировании автоматически. В случае отсутствия мерной посуды объем воды рассчитывают с учетом изменения объема (используя КУО). Например, необходимо приготовить 500 мл 50 % раствора глюкозы. Масса глюкозы безводной, необходимая для изготовления 500 мл раствора, — 250 г; с учетом содержания кристаллизационной воды (10 %):  $(250,0 \times 100) / (100 - 10) = 277,77$  г; объем воды:  $500 \text{ мл} - M \times \text{КУО} = 500 \text{ мл} - 277,77 \text{ г} \times 0,69 \text{ мл/г} = 318,3 \text{ мл}$ .

Норма отклонения  $\pm 1$  % (т.е. не более 5 мл).

Объем воды очищенной можно рассчитать, используя значение плотности раствора. Плотность 50 % раствора глюкозы безводной — 1,186 г/мл (см. «Инструкцию по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм», приложения).

Вначале рассчитывают массу 500 мл 50 % раствора, она равна:  $500 \times 1,186 = 593$  г; затем рассчитывают массу воды очищенной:  $593 - 275,0$  ( $250,0$  безв. г.  $+ \sim 25,0$  кристаллизационной воды)  $= 318,0$  г; объем воды очищенной можно принять равным массе при плотности воды 1 г/мл. Некоторые расхождения в расчетах объема воды близки к норме допустимого отклонения. Концентрацию раствора после изготовления проверяют потенциометрически и при необходимости корректируют.

При изготовлении растворов на практике используют соответствующее приложение к «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм». Как уже было сказано, в таблице этого приложения указаны массы лекарственного вещества и объема воды очищенной для изготовления 1000 мл раствора. Сделав простые расчеты, определяют массу вещества и объем воды очищенной для изготовления необходимого объема.

*Изготовление.* Подготовка посуды и вспомогательного материала, условия изготовления раствора описаны ранее.

В подставку отмеривают рассчитанный объем воды, растворяют лекарственное вещество. Изготовленный раствор тщательно фильтруют через стерильный складчатый бумажный фильтр с подложенным тампоном стерильной ваты, промытый стерильной водой очищенной. Может быть использован другой фильтрующий материал, разрешенный для применения в фармацевтической практике и обеспечивающий высокую чистоту раствора (например, стеклянные фильтры № 3 или 4, полимерные мембранные фильтры и др.). Растворы подвергают количественному анализу.

В тех случаях, когда возникает необходимость разбавить раствор, добавляют рассчитанный объем стерильной воды очищенной. В тех случаях, когда возникает необходимость раствор укрепить, растворяют рассчитанную массу лекарственного вещества. Раствор вновь фильтруют и отправляют на повторный анализ.

*Оформление.* Изготовленный раствор оформляют следующим образом:

Solutio Glucosi 50 %

Дата изготовления

Серия

Номер анализа

*Контроль качества.* Проверяют полноту растворения, отсутствие механических включений, подлинность и количественное содержание лекарственного вещества (в данном случае с помощью рефрактометра).

В специальном журнале должны быть сделаны следующие записи:

- показатель преломления воды очищенной;
- показатель преломления изготовленного раствора;
- концентрация, %, установленная с помощью рефрактометрической таблицы.

Отклонение в концентрации раствора допускается в следующих пределах: до 20 % концентрации (включительно) — не более  $\pm 2$  % (от обозначенной концентрации); более 20 % концентрации — не более  $\pm 1$  % (от обозначенной концентрации). Например, для 10 % раствора нормативы концентрации 9,8–10,2 %; для 20 % — 19,6–20,4 %; для 50 % — 49,5–50,5 %.

Если возникает необходимость повышения концентрации или разбавления раствора, расчеты проводят по формулам, представленным в «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».

Концентрация раствора оказалась выше требуемой. Объем воды  $X_1$ , мл, необходимый для разбавления раствора, рассчитывают по формуле: /

$$X_1 = A(C - B) / B,$$

где  $A$  — объем изготовленного раствора, мл;  $C$  — фактическая концентрация раствора, %;  $B$  — требуемая концентрация раствора, %.

Концентрация оказалась ниже требуемой. Массу лекарственного вещества  $X_2$  (в г) для повышения концентрации полученного раствора вычисляют по формуле:

$$X_2 = A(C - B) / 100\rho - B,$$

где  $\rho$  — плотность раствора при нормальных условиях, г/мл.

После разбавления или концентрирования раствор повторно анализируют, как описано выше.

По завершении изготовления и контроля качества выписывают паспорт письменного контроля. Учитывая, что концентрированный раствор представляет собой раствор внутриаптечной заготовки, его название и концентрацию записывают в журнале регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля. Все концентрированные растворы имеют установленный срок годности.

Сильно гигроскопичные вещества всегда используют в виде заранее изготовленных концентрированных растворов аптечного изготовления (например, кальция хлорид) или промышленного производства (калия ацетат, свинца ацетат и др.).

## Микстуры на основе готовых концентрированных растворов

Их изготовление осуществляют в той же последовательности, что и других растворов.

Растворы для внутреннего применения, микстуры сложного состава относят к недозированным лекарственным формам, так как отпускают больному в общем объеме, а больной дозирует препарат самостоятельно. Дозы лекарственных веществ списка А и Б проверяют аналогично расчетам примера 11.4.

На оборотной стороне паспорта письменного контроля выполняют расчеты общего объема микстуры, объемов концентрированных растворов; объема воды очищенной.

*Расчеты.* Как уже отмечалось ранее, содержание лекарственного вещества в растворе может быть выражено в процентах или с указанием разведения (соотношения 1 г вещества и объема раствора). При расчете объема концентрированного раствора удобно пользоваться обозначением его концентрации в виде соотношения. При

этом массу вещества, выписанного в рецепте, умножают на разведение.

Разберем особенности расчетов на примере.

### Пример 11.10

Rp.: Glucosi 20,0

Aquae purificatae 200 ml

Sirupi simplicis 10 ml

M.D.S: по 1 десертной ложке 3 раза в день

Общий объем микстуры — 210 мл. В аптеке имеется 50 % раствор глюкозы. Рассчитываем необходимый объем концентрированного раствора:

50 г глюкозы — 100 мл раствора

1 г —  $X$

$$X = 1 \times 100 / 50 = 2 \text{ мл.}$$

Таким образом, находят, что 1 г вещества содержится в 2 мл 50 % раствора. Затем вычисляем, в каком объеме будет содержаться 20 г глюкозы:

$$2 \times 20 = 40 \text{ мл.}$$

Раствора глюкозы 50 % концентрации следует взять 40 мл.

Рассчитаем объем воды очищенной. Учитывая, что общий объем микстуры, выписанной в прописи, должен составить 210 мл, объем воды очищенной рассчитывают, вычитая из общего объема объемы всех жидких компонентов. Для данного примера:

$$210 - (40 + 10) = 160 \text{ мл}$$

или из объема воды очищенной вычитают только объем концентрированного раствора:

$$200 - 40 = 160 \text{ мл.}$$

На изготовленный раствор оформляют ППК.

Дата \_\_\_\_\_ ППК 11.10

Aquae purificatae 160 ml

Solutionis Glucosi (1:2) 40 ml

Sirupi simplicis 10 ml

$$V = 210 \text{ ml}$$

Подписи:

**Изготовление.** Отмеривают 160 мл воды очищенной непосредственно во флакон для отпуска. Туда же отмеривают концентрированный раствор и 10 мл сиропа сахарного.

Применение концентрированных растворов значительно ускоряет процесс изготовления препарата, так как исключаются стадии растворения и фильтрования. Применение концентрированных растворов обеспечивает стандартность изготовленного препарата. Другие жид-

кие лекарственные средства добавляют к водному раствору в такой последовательности:

- водные нелетучие и непахучие жидкости, смешивающиеся с водой (например, сироп сахарный);
- водные летучие жидкости;
- жидкости, содержащие этанол, в порядке возрастания его концентрации в жидкости. Часто в состав микстур входит адонизид, содержащий в своем составе 18–20 % раствор этанола, его добавляют после водных растворов, но перед галеновыми и новогаленовыми жидкостями с более высоким содержанием этанола (см. «Инструкцию по изготовлению жидких лекарственных форм в аптеке», приложения);
- летучие и пахучие жидкости добавляют в последнюю очередь.

Следует учитывать, что в последних двух случаях (добавление жидкостей, содержащих этанол, других растворителей, летучих и пахучих неводных жидкостей) возможно образование микрогетерогенной системы из-за ухудшения растворимости веществ (при смене растворителя). Для обеспечения более высокой дисперсности их добавляют в последнюю очередь в порядке возрастания концентрации этанола в добавляемой жидкости (подробнее см. гл. 15–17).

Флакон с готовым раствором укупоривают навинчивающейся пробкой с уплотняющей прокладкой, маркируют, снабжая основной этикеткой «Внутреннее» и предупредительными этикетками или надписями на основной «Сохранять в прохладном месте».

В случае отсутствия флакона из светозащитного стекла в виде исключения можно отпустить микстуру в бесцветном флаконе с предупредительной надписью (этикеткой) «Хранить в защищенном от света месте».

*Контроль качества.* Изготовленная микстура по приведенной выше прописи представляет собой гомогенную систему (истинный раствор низкомолекулярных веществ), бесцветную прозрачную жидкость. Отклонение в объеме для данной микстуры не должно превышать  $\pm 1\%$  ( $\pm 2,1$  мл).

## **Микстуры на основе готовых концентрированных растворов и с растворением твердых веществ**

В аптечной практике имеют место случаи, когда приходится изготавливать микстуры с использованием концентрированных растворов и растворением твердых веществ, концентраты которых в аптеке не изготавливают (наркотические, снотворные вещества, анальгин, антипирин, новокаин<sup>\*</sup>, димедрол<sup>\*</sup>, эуфиллин и др.) или они временно

отсутствуют (глюкоза\*, магния сульфат и др.). Объем воды для растворения лекарственных веществ в этих случаях рассчитывают, вычитая из общего объема объемы всех жидкостей, выписанных в прописи рецепта, объемы используемых концентрированных растворов, а также величину изменения объема, возникающего при растворении лекарственных веществ (если это изменение не укладывается в норму допустимого отклонения). Учитывая, что вещества списка А и наркотические выписывают в рецепте в массе, значительно меньшей, чем 1,0 г, КУО для этих веществ не приведены в приложении к «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».

### Пример 11.11

Rp.: Natrii bromidi 2,0

Magnesii sulfatis 12,0

Solutionis Glucosi ex 20,0 200 ml

M.D.S.: по 1 столовой ложке 3 раза в день после еды

В аптеке имеются концентрированные растворы: натрия бромид 20 % (1:5) и глюкозы 50 % (1:2). Следует взять 20 % раствора натрия бромида 10 мл (2,0×5) и 50 % раствора глюкозы — 40 мл (20,0×2).

В аптеке нет концентрированного раствора магния сульфата. Максимальную концентрацию, при которой изменение объема будет укладываться в норму допустимого отклонения, рассчитаем по формуле (11.1), она составляет 4 %.

В данном случае концентрация магния сульфата составляет 6 %, отклонение в объеме составит 6 мл (12,0×0,5) > 2 мл (норма отклонения). Объем воды следует рассчитать с учетом изменения объема, возникающего при растворении магния сульфата:

$$200 - (6 + 10 + 40) = 144 \text{ мл.}$$

*Изготовление.* В отмеренном объеме воды очищенной растворяют лекарственное вещество. Растворение магния сульфата следует проводить в воде очищенной до отмеривания концентрированных растворов, используя для ускорения процесса прием предварительного измельчения.

После растворения магния сульфата следует стадия фильтрования. Профильтровать можно через ватный фильтр, промытый водой очищенной.

Концентрированные растворы добавляют в последовательности, выписанной в прописи рецепта, так как оба вещества в рассматриваемом примере входят в общий список. Отмеривают с помощью бюреточной установки 10 мл раствора натрия бромида (1:5) и 40 мл раствора глюкозы (1:2).

Флакон укупоривают пластмассовой пробкой с навинчивающейся крышкой, маркируют. Особенности оформления этикетки описаны

ранее. При выборе флакона для отпуска следует учесть необходимость хранения препаратов, содержащих натрия бромид, в таре, предохраняющей от действия света. Флакон светозащитного стекла следует снабдить этикеткой «Микстура» с необходимыми предупредительными надписями.

*Контроль качества.* Микстура представляет собой гомогенную прозрачную, бесцветную жидкость. После изготовления оформляют лицевую сторону ППК, как описано ранее.

## 11.5. КАПЛИ

*Общая характеристика.* Капли могут быть как энтерального применения (внутреннего), так и парентерального (капли глазные, ушные, для носа). Как правило, капли выписывают в малых объемах (или массах), поэтому в них более вероятны процессы взаимодействия ингредиентов (малые объемы при значительных концентрациях лекарственных веществ), а также возможны потери объема (массы) и концентрации лекарственных веществ, в случае нарушения правил изготовления и фильтрации. Возможны ошибки в дозировке, так как при изготовлении данной лекарственной формы могут быть применены различные способы дозирования (по объему, массе или каплями), а при приеме пациент дозирует лекарство каплями.

Изготовление капель включает в себя те же технологические стадии, что и изготовление растворов большого объема массообъемным методом.

Существуют некоторые особенности при проверке доз веществ списков А и Б в каплях для внутреннего применения. При проверке доз жидких лекарственных веществ, выписанных в форме оральных капель, следует использовать таблицу капель Государственной фармакопеи.

*Проверка доз веществ списков А и Б в водных растворах.*

### Пример 11.12

Рр.: Solutionis Ephedrini hydrochloridi 2 % 10 ml

D.S.: по 15 капель 3 раза в день

В данном примере необходимо сравнить массу эфедрина гидрохлорида с количеством, предельно допустимым для отпуска по одному рецепту (0,6 г)  $0,2 \text{ г} < 0,6 \text{ г}$ .

Плотность разбавленных (низкоконцентрированных) водных растворов лекарственных веществ списков А и Б можно принять приблизительно равной единице. Поэтому при проверке доз этих веществ в водных растворах считают, что в 1 мл раствора содержится 20 капель воды очищенной или разбавленного водного раствора. Рассчитывают:

- число капель во всем объеме (10 мл)  $10 \text{ мл} \times 20 \text{ капель/мл} = 200 \text{ капель}$ ;
- число приемов:  $200 \text{ капель} / 15 \text{ капель} = 13 \text{ приемов}$ ;
- разовую дозу эфедрина гидрохлорида:  $0,2 / 13 = 0,015 \text{ г}$  (ВРД=0,05 г). Разовая доза не превышена;
- суточную дозу эфедрина гидрохлорида:  $0,015 \times 3 = 0,046 \text{ г}$  (ВСД=0,15 г). Суточная доза не превышена.

*Особенности фильтрования.* Существуют некоторые особенности при фильтровании с использованием фильтрующего материала, способного поглощать некоторый объем раствора и сорбировать лекарственные вещества (вата, фильтровальная бумага). В случае использования этого фильтрующего материала лекарственные вещества растворяют сначала примерно в половинном объеме растворителя или с учетом их растворимости. Полученный раствор фильтруют во флакон для отпуска через фильтр, предварительно промытый водой очищенной (в случае изготовления водных растворов), и сухой фильтр (в случае изготовления капель в этаноле). Убедившись в чистоте раствора, промывают фильтр оставшимся объемом растворителя. При таком способе изготовления не происходит уменьшения объема раствора и изменения концентрации лекарственных веществ.

В подставке приблизительно в 5 мл воды растворяют эфедрина гидрохлорид (полученный у специалиста, отвечающего за хранение веществ, подлежащих предметно-количественному учету). Раствор фильтруют во флакон для отпуска светозащитного стекла через ватный фильтр, предварительно промытый водой очищенной. Через тот же фильтр фильтруют остальной объем воды очищенной непосредственно во флакон для отпуска.

*Проверка доз веществ списков А и Б в смесях настоек и других галеновых и новогаленовых лекарственных средств.* При проверке доз учитывают число капель в 1 мл этих жидкостей, указанное в таблице капель ГФ.

Схема проверки доз такая же, как и в случае капель — водных растворов.

#### **Пример 11.13**

Rp.: Mentholi 0,4

Natrii bromidi 1,0

Adonisidi

Tincturae Valerianae

Tincturae Leonuri ana 10 ml

M.D.S.: по 20 капель 6 раз в день

В данном примере к списку Б относят адонизид (новогаленовое лекарственное средство, полученное из травы горичвета весеннего).



Рассчитывают:

- 1. Число капель во всем объеме (30 мл):
  - адонизид —  $10 \text{ мл} \times 34 \text{ капли} = 340 \text{ капель}$ ;
  - настойка валерианы —  $10 \text{ мл} \times 51 \text{ каплю} = 510 \text{ капель}$ ;
  - настойка пустырника —  $10 \text{ мл} \times 51 \text{ каплю} = 510 \text{ капель}$ ;
  - итого:  $340 + 510 + 510 = 1360 \text{ капель}$ .
- 2. Число приемов:
  - $1360 / 20 = 68$ .
- 3. Разовую дозу адонизид  $340 / 68 = 5 \text{ капель}$ ; ВРД адонизид — 40 капель, т.е. разовая доза не превышена.
- 4. Суточную дозу адонизид:  $5 \times 6 = 30 \text{ капель}$ ; ВСД адонизид — 40 капель, т.е. доза не превышена.

## 11.6. ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В гомеопатическом производственном отделе аптеки изготавливают:

- тинктуры (настойки матричные), в основном из высушенного лекарственного растительного сырья методом мацерации в соответствии с § 4 руководства В. Швабе или по методу 4 соответствующей фармакопейной статьи;
- водно-этанольные растворы минеральных веществ и химических соединений;
- разведение этанола по табл. 2 ГФ или по специальной таблице (табл. 11.12);
- потенции (разведения) субстанций и настоек матричных до C2, C5, C11, C29 потенций, учитывая, что наиболее распространенными в прописях рецептов являются разведения C3, C6, C12, C30;
- потенции (разведения) исходных тинктур 43 % этанолом до D1, D2, так как в каплях наиболее часто выписывают разведения D2 и D3.

Каждые 10 дней 43 и 62 % этанол поступает в ассистентскую комнату гомеопатического отдела.

Массу этанола и воды можно рассчитать для любой исходной концентрации. Рассмотрим пример с этанолом исходной концентрации 96,4 % (по объему). По алкоголетрической табл. № 1 (ГФ) находим соответствие между объемной концентрацией этанола (96,4 %) и концентрацией по массе. Концентрация по массе составит 94,43 %. Затем по закону эквивалентов:

$$C_1 M_1 = C_2 M_2$$

$94,43 \times M_1 = 15 \times 1000$ , откуда  $M_1 = 15\ 000 \div 94,43 = 158,8 \sim 159$  г этанола исходной концентрации. Масса воды очищенной составит  $1000 - 159 = 841$  г для получения 1 кг 15 % этанола.

Заведующий рецептурно-производственным отделом ведет учет спирта в специальном журнале отдельно по каждой концентрации.

Помещение, где идет процесс изготовления разведений или препаратов, должно быть защищено от попадания прямых солнечных лучей.

**Таблица 11.12.** Соотношение количеств, г, воды очищенной и этанола для получения 1 кг раствора этанола

Исходная концентрация этанола (по объему), %	Требуемая концентрация, %											
	15		30		43		62		73		86	
	Спирт	Вода	Спирт	Вода	Спирт	Вода	Спирт	Вода	Спирт	Вода	Спирт	Вода
96,0	160	840	320	680	458	542	661	339	778	222	917	83
96,1	160	840	319	681	458	542	660	340	777	223	915	85
96,2	159	841	319	681	457	543	659	341	775	225	914	86
96,3	159	841	318	682	456	544	658	342	774	226	912	88
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
96,8	158	842	316	684	453	547	653	347	768	232	905	95
96,9	158	842	315	685	452	548	652	348	767	233	904	96

## Растворы и разведения (потенции) гомеопатические [*Solutiones et Dilutionis (Potentionis) homoeopathicae*]

Это жидкие лекарственные формы, предназначенные для изготовления гомеопатических препаратов в различных лекарственных формах (тритурации, гранулы и др.), но могут быть использованы как лекарственные препараты для внутреннего, наружного или инъекционного применения.

Для изготовления разведений используют лекарственные вещества, разрешенные в гомеопатии. Разведения получают путем разбавления и потенцирования гомеопатических растворов; из тритурации, потенцируя их в соответствующем растворителе; разведением и потенцированием матричных настоек.

Растворы и разведения (потенции) гомеопатические представляют собой жидкую однородную систему в соответствующем растворителе. В качестве растворителей используют воду очищенную, воду для инъекций, этанол разной концентрации, глицерин.

Концентрация растворов выражается соотношением 1:10 — десятичная D1 или 1:100 — сотенная C1, т.е. 1 часть лекарственного вещества находится в 10 или 100 частях раствора (по массе).

При изготовлении гомеопатических разведений следует строго соблюдать положения «Инструкции по санитарному режиму».

Если нет указаний в соответствующей частной фармакопейной статье, растворы не должны нагреваться.

Процесс изготовления разведений заключается в последовательном разведении в десятичной или сотенной пропорции в водно-этанольном растворе исходной субстанции (тинктуры, раствора) со встряхиванием (динамизацией, потенцированием) после каждого разведения. Разведение может продолжаться до уровня, когда все исходное вещество устраняется из среды, но при этом лекарственная активность отчетливо выражена. Используют два способа разведения.

*Способ Ганемана* — изготовление во многих емкостях. Для разведений по данному способу необходима отдельная посуда для каждой потенции, хотя промежуточные потенции большей частью не используют. Готовят последовательное количество пробирок (флаконов) с необходимым количеством растворителя (в основном 43 % этанола) 9 г (десятичное разведение) или 99 г (сотенное разведение). На пробке флакона обязательно указывают разведение. В первый флакон вносят лекарственное средство (1 г). В сосуд с обозначением D2 (C2) помещают 1 г разведения D1 (C1) раствора или матричной настойки.

Затем каждый раз чистой пипеткой 1 г предыдущего раствора переносят в последующую пробирку (флакон), многократно (10–30 раз, лучше — в течение минуты) встряхивая каждый флакон перед тем, как капля из него будет перенесена в следующий.

*Способ Корсакова* — изготовление в одной емкости. В соответствии с этим способом разведения изготавливают в одном флаконе. При этом способе раствор лекарственного вещества быстро выливают из флакона. Предполагается, что при этом во флаконе остается 1 капля. Затем добавляют необходимый объем растворителя (9 или 99 капель). Этот способ менее точный, если сделать поправку на адгезивные свойства стекла и поверхностное натяжение жидкости. Но если исходить из положения, что число этапов потенцирования важнее, чем количественное соотношение исходных веществ, что отражается на фармакологической активности, то ценность метода Корсакова как менее трудоемкого и более дешевого неоспорима. При разведении способом Корсакова флакон должен быть помечен буквой «К».

При разведении по методу Ганемана используют 43 % раствор этанола; при разведении по Корсакову — 62 % раствор.

При изготовлении жидких разведений массой менее 3 г дозируют компоненты препарата каплями. Для этого при изготовлении растворов и разведений ядовитых (список А) и сильнодействующих веществ (список Б) следует применять только стандартный каплемер.

Объем флакона должен быть на  $1/2$ – $1/3$  больше объема разводимой жидкости. Наименование препарата и разведение указывают как на пробке, так и на сосуде (С или D). Флаконы-капельницы стандартного размера с пресованной стеклянной пробкой снабжаются этикеткой:

- Название жидкости
- X г — 1 капля
- 1 г — Y капля

Каждое разведение следует встряхивать не менее 10 раз в вертикальном направлении.

### Разведения (потенции) водно-этанольных растворов

Такие разведения изготавливают, потенцируя 1 часть вещества с 9 (D1) или 99 (C1) частями этанола. Особенности изготовления растворов лекарственных веществ и концентрация этанола указаны в соответствующих частных ФС.

Для разведений используют этанол концентрации (по массе) 93,9; 86,0; 73,0; 62,0; 43,0; 30,0 и 15,0 %, что соответствует концентрации по объему: 96,0; 90,0; 80,0; 70,0; 50,0; 36,0 и 18,5 % (ГФ XI, вып. 1, с. 303).

Концентрацию разведенного этанола определяют по плотности (денсиметром, ареометром, пикнометром).

Если для изготовления раствора требуется 15 % этанол, то разведение D1 может быть получено потенцированием 1,0 г вещества, 7,58 г воды очищенной и 1,42 г 86 % этанола, C1 — потенцированием 1,0 г вещества, 83,4 г воды очищенной и 15,6 г 86 % этанола. Последующие более высокие разведения при изготовлении водно-этанольных растворов потенцируют, как правило, 43 % этанолом: по десятичной шкале — к 1 части предыдущего разведения добавляют 9 частей 43 % этанола; по сотенной шкале, начиная с C2, добавляют 99 частей 43 % этанола и т.д.

Промежуточные водно-этанольные разведения (потенции) могут быть изготовлены в асептических условиях со сроком хранения 6 мес в защищенном от света месте в хорошо укуполенной таре.

Особенности изготовления разведений из матричных настоек указаны в соответствующих частных ФС.

## Жидкие разведения из тритураций

В данном случае для изготовления жидких разведений используют исходные тритурации в разведении не менее D4 и C3. Применяют два способа разведений, которые кратко представлены в табл. 11.13.

Таблица 11.13. Изготовление жидких разведений из тритураций

Способ	Требуемое жидкое разведение	Исходная тритурация (1 часть)	Промежуточное жидкое разведение (1 часть)	Вода очищенная или для инъекций, частей	Количество этанола, частей	Концентрация этанола, %
1	C4	C3	—	79	20	86
	C5 и более	—	C4	—	99	43
2	D6 или C6	D4 или C4 —	D5 или C5	9 или 99 —	— 9 или 99	— 30
	D7 или C7	D5 или C5 —	D6 или C6	9 или 99 —	— 9 или 99	— 30
	D8 или C8	D6 или C6 —	D7 или C7	9 или 99 —	— 9 или 99	— 30
	D9 или C9 и более	—	D8 или C8	—	9 или 99	43

Способ 2 введен в гомеопатическую фармакопею Германии в 1985 г.

Контролю подвергают разведения D1, D2, D3: проверяют внешний вид (цвет, прозрачность), запах, плотность, содержание этанола, номинальный объем.

## Настойки гомеопатические матричные (*Tincturae matricariae homoeopathicae*)

Представляют водно-этанольные или этанольные извлечения из свежего или высушенного растительного или животного сырья, отдельных органов животных или продуктов жизнедеятельности (секретов), а также смеси сока свежих растений (эссенций) с этанолом.

Настойки используют для изготовления различных гомеопатических препаратов, иногда их применяют в чистом виде внутрь или наружно. В качестве экстрагента, как правило, используют этанол различной процентной концентрации (по массе). Концентрация экстрагента и его масса должны быть указаны в соответствующей частной фармакопейной статье.

### Изготовление матричных настоек из эссенций

При изготовлении настоек матричных из эссенций их разбавляют этанолом определенной концентрации в соответствующих соотношениях и стандартизируют, при этом их обязательно сертифицируют. На каждую настойку составляют необходимые нормативные документы (протоколы анализа соответствия).

Задача гомеопатической технологии состоит в максимальном извлечении сока из свежих растений. С учетом определенного содержания сока в растении изготавливают эссенции. Их получают согласно руководству В. Швабе (§ 1–3) или по трем методам фармакопейных статей (1, 2, 2а, 3, 3а, 3б), смешивая сок с этанолом 86 % (по массе), 90 % (по объему). Эссенции по § 1 и 2 (методы 1, 2, 2а) получают в соотношении 1:2; эссенции по § 3 (метод 3, 3а, 3б) — в соотношении 1:3.

Краткая характеристика методов получения эссенций представлена в табл. 11.14, технология изготовления — в табл. 11.15.

Эссенции по § 1 (метод 1) изготавливают при содержании сока в растении более 70 % и отсутствии в растительном сырье эфирных масел, смол, слизи; по § 2 (метод 2, 2а) — при содержании сока в растительном сырье менее 70 %, потере влаги при сушке более 60 % и также при отсутствии в растительном сырье эфирных масел, смол и слизи; по § 3 (метод 3; 3а; 3б) — в случае потери влаги при сушке менее 60 % и при наличии в сырье смол, эфирных масел, слизи (табл. 11.14; 11.15).

Таблица 11.14. Характеристика методов получения эссенций

Метод	Масса экстрагента — этанола, Е	Содержание сока (Х) в растительном сырье, %	Концентрации этанола, % (по массе)		Соотношение эссенции и экстрагента
			исходная	конечная	
1	$E_{\text{этанола}} = E_{\text{сока}}$	$X = D + C$	86	43	1:2
2	$E = P \cdot D / 100$	$X = D + C$	86	43	1:2
2а			62	30	1:2
3	$E = 2P \cdot D / 100$	$X = 100(D + B) + 100 - B$	86	62	1:3
3а	»	»	73	62	1:3
3б			43	30	1:3

*Примечание.* Р — масса растительного сырья; Д — влажность (потеря массы при сушке); С — сухой остаток; В — количество экстрактивных веществ в фильтрате, полученном после мацерации кашицы сырья с водой очищенной в течение 24 ч и фильтрования через двойной слой марли.

**Таблица 11.15.** Технология изготовления эссенций, характеристика стадий при разных методах

Метод 1 (§ 1)*	Метод 2, 3а (§ 2)*	Метод 3, 3а, 3б (§ 3)*
1. Измельчение сырья до образования кашицы		
2. Отжим кашицы сырья под прессом	Смешивание кашицы с этанолом (1/2 от массы сырья) и тщательное растирание	
3. Смешивание отжатого сока с рассчитанной массой этанола при сильном взбалтывании	Добавление к кашице остальной массы этанола до его количества, равного рассчитанной массе сока	Добавление к кашице остальной массы этанола до двойного его количества от рассчитанной массы сока
4. Отстаивание жидкости 8 сут в плотно закрытом сосуде при температуре не более 20 °С	Мацерация 8–14 дней	
5. Фильтрация (при температуре не более 20 °С)	Отжим под прессом	
6. Стандартизация (разбавление, в случае необходимости, последующая мацерация в течение 5 сут, фильтрация)	Отстаивание жидкости 8 сут в плотно закрытом сосуде при температуре не более 20 °С	
7. Контроль качества	Фильтрация (при температуре не более 20 °С)	
8. Отсутствует стадия	Стандартизация (разбавление, в случае необходимости, последующая мацерация в течение 5 сут, фильтрация)	
9. Отсутствует стадия	Контроль качества	

\* *Швабе В.* Гомеопатические лекарственные средства: руководство по изготовлению гомеопатических лекарств.

Если содержание экстрактивных веществ (сухого остатка) в эссенции больше стандартного (нормируемого соответствующей частной ФС), массу, кг, этанола 43 % (по массе) или 50 % (по объему) для разбавления до стандартной концентрации рассчитывают по формуле:

$$E = P(B_x - B_0) \div B_0,$$

где  $B_x$  — содержание экстрактивных веществ в эссенции, %;  $B_0$  — содержание экстрактивных веществ, нормируемых соответствующей частной ФС, %;  $P$  — масса фильтрата, кг.

Эссенции не используют для изготовления разведений и лекарственных форм. Из них готовят только настойки матричные гомеопатические. Соотношения компонентов при изготовлении настоек матричных из эссенций представлены в табл. 11.16.

**Таблица 11.16.** Изготовление стандартных настоек (тинктур) матричных гомеопатических спиртовых из эссенций

Метод получения эссенции	Количество эссенции, частей	Количество этанола, частей	Концентрация этанола, %	Плотность эссенции, г/см <sup>3</sup>
1	2	8	43	0,944
2	2	8	43	0,944
3	3	7	62	0,905

*Изготовление настойки из высушенного сырья.* Из сухого растительного и животного сырья изготавливают матричные настойки, как правило, в соотношении 1:10 двумя способами.

Способ 1:

- одну часть грубого порошка высушенного растительного сырья (ГФ XI, вып. 2, с. 17) или тщательно измельченного до кашицы животного сырья заливают 10 частями спирта (концентрация спирта в соответствии с частной статьей);
- мацерируют не менее 8 сут при ежедневном перемешивании и сливают;
- отжимают под прессом;
- оставляют в плотно закрытом сосуде еще на 8 сут при температуре не более 20 °С;
- фильтруют.

Соотношение действующих веществ 1:10, концентрация этанола — в соответствии с частной ФС на конкретное сырье или настойку матричную.

Способ 2:

- одну часть высушенного порошка и 5 частей этанола (концентрация должна быть указана в частной ФС) перемешивают и оставляют на 2 сут;
- переносят в перколятор и перколируют со скоростью 20 капель в 1 мин таким количеством этанола, чтобы получить 10 частей настойки;
- оставляют в плотно закрытом сосуде при температуре не выше 20 °С на 8 сут;
- сливают.

Соотношение действующих веществ 1:10. Концентрация спирта указана в соответствующей частной ФС.

*Изготовление настойки из животного сырья.* В качестве примера можно привести изготовление настойки из пчелы медоносной (применяется все насекомое). Живую пчелу помещают в бутылку и обрабатывают двойным количеством (по массе) 62 % этанола. Затем насекомое растирают в фарфоровой ступке, добавляют еще 8 частей



62 % этанола и оставляют на 14 дней, ежедневно встряхивают по 3 раза. Полученную настойку фильтруют, не выжимая. Второе и третье десятичные разведения изготавливают с использованием 62 % этанола, а для получения более высоких разведений применяют его 43 % раствор.

Хранят настойку, а также ее D2 и D3 разведения с предосторожностью (список Б). Препарат из тела пчелы апис (из яда — аписин) вызывает повышение проницаемости капилляров, острое воспаление и отек кожи. Рациональный прием — в дневное время.

Для изготовления водных разведений 1 часть лекарственного вещества в соответствии с фармакопейной статьей или § 5 (В. Швабе) растворяют, потенцируя в 9 (§ 5, а) или 99 частях воды очищенной (§ 5, б), и растворы фильтруют. Изготовленные таким образом растворы соответствуют D1 или C1 разведению, которые используют для получения последующих потенций. Их получают, потенцируя с водой или с этанолом определенной концентрации.

При изготовлении разведений из кислот в процессе расчетов исходную кислоту известной плотности и определенного процентного содержания принимают за единицу. Концентрация исходной кислоты и плотность указаны в соответствующей частной ФС.

#### Примеры изготовления разведений из кислот

*Acidum formicum* (кислота муравьиная, плотность 1,061 г/мл, хранится как пахучее вещество) — 10 частей кислоты + 15 частей воды (D1); разведение D2 получают, потенцируя с водой очищенной; для получения более высоких разведений применяют 43 % этанол.

*Acidum hydrochloricum (muriaticum)* (кислота хлористоводородная 24,3–25,25 %, плотность 1,126–1,127 г/мл, список Б) — 10 частей кислоты + 15 частей воды (D1); вода очищенная (D2); для более высоких разведений используют 43 % этанол.

*Acidum hydrocyanicum* (водная синильная кислота с содержанием синильной кислоты 2 %, θ, D1, D2, D3 — список Б) — 1 часть кислоты + 1 часть воды очищенной (C1); для более высоких разведений используют 43 % этанол.

*Acidum hydrofluoricum* (водная фтористоводородная кислота, содержащая 38–40 % фтористого водорода, θ, D1, D2, D3 — с особой предосторожностью) — 2,5 части кислоты + 97,5 частей воды очищенной (D2); вода очищенная (D3–D6); для более высоких разведений применяют 43 % этанол.

*Acidum lacticum* (кислота молочная, плотность 1,210–1,220 г/мл, содержание кислоты около 90 %, список Б) — 11 частей кислоты + 89 частей воды (D1); вода очищенная (D2); для более высоких разведений применяют 43 % этанол.

*Acidum nitricum* (кислота азотная, плотность 1,149–1,152 г/мл, содержание азотной кислоты — 24,8–25,2 %,  $\theta$ , D1, D2, D3 — список Б) — 10 частей кислоты + 15 частей воды (D1); вода очищенная (D2); для более высоких разведений применяют 43 % этанол.

*Acidum phosphoricum* (кислота фосфорная, плотность 1,153–1,156 г/мл,  $\theta$ , D1, D2, D3 — список Б) — 10 частей кислоты + 15 частей воды очищенной (D1); для более высоких разведений применяют 43 % этанол.

Растворы кислот хранят в стеклянной таре с притертой пробкой.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие физико-химические основы процесса растворения учитывают при изготовлении лекарственных препаратов с жидкой дисперсионной средой?

2. Как используется основной закон кинетики диффузионного растворения в технологии лекарственных форм?

3. Как повышают растворимость веществ и скорость процесса растворения? Какие технологические приемы и аппаратуру при этом применяют?

4. Что такое «растворимость»? Как это понятие отражено в химии и в ГФ?

5. Какое вещество в растворе считается растворителем?

6. Какие факторы обуславливают растворимость вещества в различных растворителях?

7. Как выражают и обозначают концентрацию растворов в прописях рецептов?

8. Каковы особенности изготовления растворов в концентрации по массе?

9. Перечислите особенности изготовления растворов в вязких растворителях.

10. В чем состоят особенности изготовления растворов в летучих растворителях?

11. Каковы особенности изготовления гомеопатических масел?

12. Какими способами могут быть получены гомеопатические масла?

13. По каким показателям контролируют аллопатические и гомеопатические масла?

14. Как учитывают явление контракции при разведении этанола и изготовлении этанольных растворов?

15. Как различаются процессы изготовления растворов в этаноле и в вязких растворителях? Что между ними общего?

16. Каковы особенности изготовления растворов в концентрации по объему?

17. Перечислите особенности изготовления растворов и микстур в массообъемной концентрации.

18. Как учитывают изменение объема при растворении лекарственных веществ в воде и этаноле?

19. Как изготавливают растворы лекарственных веществ, обладающих окислительными свойствами?

20. В чем состоят особенности разведения стандартных растворов? В каких случаях возникает необходимость использования коэффициента пересчета концентрации?

21. Какие нормативные документы регламентируют состав, изготовление и контроль качества жидких лекарственных форм в аптеке?

22. Каковы преимущества использования концентрированных растворов лекарственных веществ?

23. Как проверяют дозы в жидких лекарственных формах: растворах, микстурах?

24. Каковы особенности изготовления микстур для новорожденных и детей в возрасте до одного года?

25. Какова специфика изготовления жидких лекарственных форм, содержащих антибиотики?

26. В чем состоят особенности изготовления растворов для лекарственной формы «Капли», расчета доз в оральных каплях, представляющих собой водный или спиртовой раствор веществ списков А или Б?

27. Каковы особенности изготовления гомеопатических разведений?

28. Дайте сравнительную характеристику эссенций и матричных настоек, изготовленных разными методами.

29. В чем состоят особенности изготовления гомеопатических разведений: а) по методу Ганемана; б) по методу Корсакова?

30. Каковы особенности разведения и использования этанола для получения гомеопатических разведений?

31. Как приготовить разведение из тритурации?

32. Каковы особенности изготовления настоек матричных из сухого сырья?

33. Как осуществляют контроль качества аллопатических растворов и гомеопатических разведений?

**12.1. ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ  
К ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИМ РАСТВОРАМ**

Глазные (офтальмологические) лекарственные формы занимают особое место среди других лекарственных форм в связи со спецификой их использования и вытекающими из этого особенностями изготовления. Зоной резорбции глаза является роговица — типичный липидный барьер толщиной около 1 мм. Роговица хорошо проницаема для жирорастворимых лекарственных веществ, за ней расположена водная камера. Действие глазных лекарственных форм находится в прямой зависимости от способности преодолевать липидный и водный барьеры.

В офтальмологической практике используют разнообразные лекарственные средства, как для обеспечения местного эффекта в диагностических (расширение или сужение зрачка), так и в терапевтических (инфекционные воспалительные процессы, болевые состояния) целях. К глазным лекарственным формам относятся капли, примочки, промывания, мази, водные растворы для орошения слизистой оболочки и глазные пленки. Наиболее часто применяют глазные капли.

Капли глазные — официальная лекарственная форма. По определению, приведенному в ГФ, «Капли глазные — лекарственная форма, предназначенная для инсталляции в глаз». В виде глазных капель применяют водные или масля-

ные растворы, тончайшие суспензии или эмульсии лекарственных веществ, дозируемые каплями. Поскольку эти лекарственные формы предназначены для такого нежного и чувствительного органа, как больной глаз, их изготавливают в асептических условиях. В их состав не должны входить раздражающие вещества: эфирные масла; растворы, обладающие сильноокисными или щелочными свойствами.

## Стерильность

Офтальмологические растворы должны быть стерильными. В норме защитную функцию выполняет лизоцим (природное антибиотическое вещество), содержащийся в слезной жидкости, который лизирует микроорганизмы, попадающие на конъюнктиву. При глазных заболеваниях содержание лизоцима в слезной жидкости обычно уменьшается, и конъюнктура глаза оказывается не защищенной от воздействия микроорганизмов. Инфицирование глаза нестерильными растворами может вызвать тяжелые последствия, приводящие иногда к потере зрения.

Основной метод стерилизации для глазных капель — термический (насыщенным паром в паровом стерилизаторе при температуре  $120+2$  °С), для ряда растворов пока применяют стерилизацию текучим паром при температуре 100 °С (растворы атропина, дикаина, калия йодида, кислоты аскорбиновой, левомецетина, натрия йодида, натрия сульфацила, новокаина\*, этилморфина; капли, содержащие рибофлавин; капли сложного состава и др.).

Если вещества не выдерживают даже щадящий режим стерилизации или режим стерилизации для раствора не установлен, глазные капли готовят в асептических условиях с применением стерильного растворителя (вода очищенная, 0,9 % раствор натрия хлорида или раствор термостабильных веществ) и стерилизуют растворы фильтрованием. Термическими методами не стерилизуют растворы резорцина, квасцов, колларгола, протаргола, трипсина, лидазы, антибиотиков (кроме левомецетина), цитраля, раствора адреналина\* и некоторых других веществ.

Глазные капли отпускают в многодозовой упаковке, поэтому при вскрытии флакона в домашних условиях они подвергаются микробной контаминации: на 2-е сутки при использовании глазной пипетки, на 5-е сутки при использовании капельницы. Капли с натрия сульфацилом остаются стерильными до полного использования раствора.

Для сохранения стерильности в период хранения и при многократном применении глазных капель в домашних условиях согласно ГФ разрешено применять (по указанию врача или в соответствии с нор-

мативным документом) консерванты; нипагин (0,05–0,25 %); смесь нипагина (0,18 %) и нипазола (0,02 %); хлорбутанолгидрат (0,5 %), бензиловый спирт (0,9 %), сорбиновую кислоту (0,1 %), бензалкония хлорид (0,01 %), в такой же концентрации — додецилдиметилбензилламмония хлорид и др.

Консерванты шире используют в промышленном производстве, в аптеке роль консерванта в глазных каплях выполняет кислота борная (1,9–2,0 %), особенно в сочетании с левомецетином (0,15 %). Борная кислота может одновременно выполнять функции и стабилизатора ряда веществ, и изотонирующего компонента.

## Изотоничность

Офтальмологические растворы должны быть изотоничны слезной жидкости (за исключением случаев, когда лекарственные вещества выписаны в высоких концентрациях по медицинским показаниям, а также растворов колларгола и протаргола). В норме слезная жидкость и плазма крови имеют равное осмотическое давление. Такое же давление создает 0,9 % раствор натрия хлорида, находящийся в равных условиях с биологическими жидкостями. Осмотическое давление офтальмологических растворов должно соответствовать осмотическому давлению раствора натрия хлорида 0,9 % с допустимыми колебаниями  $\pm 0,2$  %, т.е. в пределах от 0,7 до 1,1 %.

Капли концентрацией ниже эквивалентной 0,7 % концентрации натрия хлорида подлежат изотонированию до концентрации, эквивалентной 0,9 % раствору. Для изотонирования добавляют вспомогательные вещества, разрешенные ГФ, с учетом совместимости компонентов (натрия сульфат, натрия нитрат, глюкозу, кислоту борную). Наиболее часто для этого используют натрия хлорид. При введении в глаз гипотонических растворов появляются болевые ощущения. В отдельных случаях допустимо применение гипотонических растворов, о чем должно быть указано в соответствующих частных фармакопейных статьях.

Гипертонические растворы, выписанные врачом в рецепте, в аптеке изготавливают и отпускают больному без изменения состава. Растворы, компоненты которых в совокупности повышают осмотическое давление капель выше 1,1 % эквивалентной концентрации натрия хлорида, необходимо рассматривать как специальные прописи гипертонической концентрации.

Лекарственные вещества, выписанные в малых количествах (приблизительно сотые доли грамма в 10 мл раствора), практически не влияют на осмотическое давление глазных капель. В таких случаях капли

изготавливают на основе изотонического (0,9 %) раствора натрия хлорида. Такими растворами являются растворы фурацилина 1:5000; рибофлавина 1:5000; цитраля 1:1000; 1:2000; левомицетина 0,1–0,25 % и др.

В некоторых случаях выписанное лекарственное вещество само изотонирует часть объема, поэтому остальной объем раствора изотонируют, рассчитывая необходимое количество изотонирующего компонента, используя при расчетах изотонический эквивалент по натрия хлориду.

### Пример 12.1

Rp.: Solutionis Ephedrini hydrochloridi 1 % 10 ml

D.S.: по 2 капли в правый глаз 3 раза в день

Изотонический эквивалент эфедрина гидрохлорида ( $\mathcal{E}$ ) по натрия хлориду равен 0,28 г, тогда по пропорции находят, какому количеству натрия хлорида ( $M_{\text{NaCl}}$ ) эквивалентно выписанное в прописи количество эфедрина гидрохлорида ( $m = 0,1$  г):

$$1,0 \text{ г} - 0,28 \text{ г (NaCl)}$$

$$0,1 \text{ г} - M_{\text{NaCl}}$$

$$M_{\text{NaCl}} = 0,028 \text{ г}$$

$$M_{\text{NaCl}} = m \times \mathcal{E} \div 1,0 \text{ или } M_{\text{NaCl}} = m \times \mathcal{E} \quad (12.1)$$

Для того чтобы раствор был изотоничен слезной жидкости, количество эфедрина гидрохлорида должно быть эквивалентно 0,09 г натрия хлорида (0,9 % раствор для объема 10 мл). Недостающее количество (0,09–0,028=0,062) восполняют, добавляя натрия хлорид (0,062 или 0,06 г).

Массу вещества (натрия хлорида), изотонирующего раствор, можно рассчитать по формуле:

$$M_{\text{NaCl}} = 0,009_{\text{NaCl}} \times V_{\text{Rp}} - (m_1 \mathcal{E}_1 + m_2 \mathcal{E}_2 + \dots), \quad (12.2)$$

где  $M_{\text{NaCl}}$  — масса натрия хлорида, необходимая для изотонирования раствора; 0,009 г — масса натрия хлорида в 1 мл изотонического раствора;  $V_{\text{Rp}}$  — объем раствора, выписанный в рецепте, мл;  $m_1, m_2, \dots$  — массы лекарственных веществ, выписанных в прописи рецепта, г;  $\mathcal{E}_1, \mathcal{E}_2, \dots$  — изотонические эквиваленты лекарственных веществ, выписанных в прописи рецепта.

При расчете изотонической концентрации офтальмологических растворов более удобно пользоваться характеристикой осмолярности (см. гл. 13).

Теоретическую осмолярность раствора, мосм/л, рассчитывают по формуле:

$$C_{\text{мосм}} = mn \times 1000 \div M,$$

где  $m$  — масса вещества в растворе, г/л;  $n$  — число осмотически активных частиц в растворе, образовавшихся в результате диссоциации при растворении;  $n=1$ , если вещество в растворе не диссоциирует;  $n=2$ , если вещество при диссоциации образует два иона;  $n=3$ , если вещество образует три иона, и т.д.;  $M$  — молекулярная масса вещества, находящегося в растворе.

### Пример 12.2

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9 % 100 ml

D.S.: примочка

Необходимо рассчитать теоретическую осмолярность раствора:

$$C_{\text{мосм}} = 9 \times 2 \times 1000 / 58,84 = 306 \text{ мосм/л}$$

Известно, что 0,9 % раствор натрия хлорида изотоничен слезной жидкости и плазме крови, следовательно, концентрация 306 мосм — изоосмолярная.

Теоретическая осмолярность раствора эфедрина гидрохлорида (пример 12.1):

$$C_{\text{мосм}} = 10 \times 2 \times 1000 / 201,7 = 99,16 \text{ мосм/л}$$

$99,16 \text{ мосм} < 306 \text{ мосм}$ , следовательно, 1 % раствор эфедрина гидрохлорида гипотонический и его следует изотонировать, добавив определенное количество натрия хлорида, который бы создал недостающую до изотонирования концентрацию (208,84 мосм):

$$308 - 99,16 = 208,84 \text{ мосм/л};$$

$$208,84 = m \times 2 \times 1000 / 58,84; m = 208,84 \times 58,84 / (2 \times 1000) = 6,14 \text{ г}$$

Таким образом, чтобы раствор был изотоничен (изоосмотичен) слезной жидкости, необходимо добавить 6,14 г натрия хлорида на 1 л раствора или 0,06 г на 10 мл глазных капель.

Кроме натрия хлорида для изотонирования офтальмологических растворов применяют натрия сульфат и натрия нитрат при условии, что они совместимы с лекарственными веществами. Например, натрия сульфат следует применять при изотонировании капель с цинка сульфатом (при отсутствии в прописи борной кислоты), поскольку с натрия хлоридом будет образовываться более токсичный и малодиссоциируемый цинка хлорид основной. При изотонировании другими изотонирующими веществами расчеты сначала ведут по натрия хлориду, а затем полученный результат умножают на коэффициент пересчета, который равен: для натрия сульфата — 4,35; для натрия нитрата — 1,51; для кислоты борной — 1,89.



## Изогидричность

Желательно, чтобы офтальмологические растворы были приблизительно *изогидричны*, т.е. имели интервал рН среды в пределах 7,3–9,7. Однако глаз человека относительно хорошо переносит значения рН в пределах 5,5–11,4. Более низкие значения рН (ниже 5,5) и более высокие (выше 11,4) могут быть причиной появления болевых ощущений. Оптимальное значение рН офтальмологических растворов создают с учетом необходимости обеспечения стабильности.

## Стабильность

Тепловая стерилизация и длительное хранение растворов в стеклянной таре могут привести к разрушению многих лекарственных веществ, вследствие гидролиза, окисления и других процессов. Стабилизация может быть обеспечена добавлением веществ, регулирующих рН среды, антиоксидантов и консервантов. Лекарственные вещества, применяемые в офтальмологических растворах, можно разделить на три группы в зависимости от рН растворов, соответствующих их наибольшей стабильности.

В *первую группу* входят соли алкалоидов и синтетических азотистых оснований, а также другие вещества, устойчивые к гидролизу и окислению в кислой среде. Эти вещества рекомендуется стабилизировать борной кислотой в изотонической концентрации (часто совместно с левомецетином в качестве консерванта), а также буферными растворами разных составов, обеспечивающими устойчивость реакции среды, например:

- изотонический 1,9 % раствор борной кислоты, левомецетина 0,2 % (рН 5,0) (для глазных капель, содержащих дикаин, кокаин, новокаин\*, мезатон и соли цинка);
- буферный раствор, содержащий кислоту борную 1,84 %, натрия тетрабората — 0,14 %, левомецетина — 0,2 % (рН 6,8) — для глазных капель атропина, пилокарпина, скополамина;
- буферный раствор, представляющий собой смесь 70 мл 0,8 % раствора безводного однозамещенного натрия фосфата, 30 мл 0,95 % раствора безводного двухзамещенного натрия фосфата и 0,5 % натрия хлорида (рН 6,5) — для глазных капель препаратов, указанных в пункте 2, а также эфедрина гидрохлорида, гоматропина гидробромида.

*Вторая группа* включает вещества, устойчивые в щелочной среде: сульфацил-натрий, норсульфазол-натрий и др. Их можно стабилизировать натрия гидроксидом, натрия гидрокарбонатом, натрия тетраборатом и буферными смесями со щелочным значением рН.

В *третью группу* входят легкоокисляющиеся вещества. Для стабилизации таких глазных капель применяют антиоксиданты (табл. 12.1).

**Таблица 12.1.** Антиоксиданты, применяемые для стабилизации глазных капель

Натрия тиосульфат		Натрия метабисульфит		Трилон Б	
С, %	Капли	С, %	Капли	С, %	Капли
0,05	Дикаина 0,5; 1; 2; 3 %	0,1	Мезатона 1 %		
0,15	Сульфацил-натрия 10; 20; 30 % (в том числе для новорожденных) в 0,35 % растворе 1 М хлористоводородной кислоты		Фетанола 3 %	0,03	Рибофлавина 0,02 % Калия йодида Глюкозы поровну по 2 % (в том числе с 1 % МЦ)
		0,5	Сульфацила-натрия 20 % в 1,8 % растворе 0,1 М натрия гидроксида		
		0,03	Физостигмина салицилата 0,25 %		

Комплексный антиоксидант (натрия метабисульфит 0,1 % и трилон Б 0,03 %) используют в каплях следующего состава, %:

рибофлавин	0,02
кислота аскорбиновая	0,2
глюкоза*	2,0

(в том числе с 1 % МЦ)

В нормативных документах представлены прописи препаратов (табл. 12.2), для которых возможна внутриаптечная заготовка или изготовление в условиях малосерийного производства со сроком годности 30 сут и более. Некоторые прописи содержат стабилизаторы.

**Таблица 12.2.** Прописи глазных капель и офтальмологических растворов для орошения, содержащие стабилизаторы

Наименование и состав раствора	Режим стерилизации	Температура хранения, °С	Срок годности, сут	Особенности технологии изготовления
Растворы дикаина 0,5; 1; 2; 3 % Состав: дикаин 0,1; 0,2; 0,3 г натрия хлорид 0,081; 0,072; 0,053; 0,035 г натрия тиосульфат 0,005 г вода очищенная до 10 мл	120 °С 8 мин	≤25 3–5	90 30	Список А Приблизительно в 1/4 объема воды очищенной растворяют дикаин, в остальном объеме — натрия тиосульфат и натрия хлорид. После растворения веществ растворы объединяют. Растворы 2 и 3 % хранить в холодильнике нельзя
Раствор мезатона 1 % Состав: мезатон 0,1 г натрия хлорид 0,056 г натрия метабисульфит 0,01 г вода очищенная до 10 мл	120 °С 8 мин	≤25 3–5	30 30	**
Рибофлавин 0,002 г Калия йодид 0,2 г Глюкоза* (безводная) 0,2 г Трилон Б 0,003 г Вода очищенная до 10 мл	100 °С 30 мин	≤25 3–5	30 30	**
Рибофлавин 0,002 г Кислота аскорбиновая 0,02 г Глюкоза* (безводная) 0,2 г Натрия метабисульфит 0,01 г Трилон Б 0,003 г Вода очищенная до 10 мл	100 °С 30 мин	≤25 3–5	7 30	Вода очищенная должна быть свежеекипяченая  * **

Раствор сульфацила-натрия 20 % Состав: сульфацил-натрия 2,0 г натрия метабисульфит 0,05 г раствор натра едкого 1М 0,18 мл вода очищенная до 10 мл	100 °С 30 мин	3–5	30	* **
Растворы сульфацила-натрия 10; 20; 30 % Состав: сульфацил-натрий 1,0; 2,0; 3,0 г натрия тиосульфат 0,015 г раствор кислоты хлористоводородной 1М 0,035 мл вода очищенная до 10 мл	120 °С 8 мин	$\leq 25$ 3–5	30 30	Раствор можно использовать для инстилляций новорожденным детям**
Раствор фетанола 3 % Состав: фетанол 0,3 г натрия метабисульфит 0,01 г вода очищенная до 10 мл	120 °С 8 мин	$\leq 25$ 3–5	30 30	**
Раствор физостигмина салицилата 0,25 % Состав: физостигмин салицилат 0,025 г кислота никотиновая 0,003 г натрия метабисульфит 0,003 г натрия хлорид 0,08 г вода очищенная до 10 мл	120 °С 8 мин	$\leq 25$ 3–5	30 30	**

Солевые офтальмологические растворы: <i>Состав 1:</i> натрия хлорид 5,30 г калия хлорид 0,75 г кальция хлорид (безводный) 0,48 г натрия ацетат (безводный) 3,90 г глюкоза* (безводная) 0,80 г кислота хлористоводородная разведенная 8 %— 0,05мл вода очищенная до 1 л <i>Состав 2 (с магния сульфатом):</i> кроме перечисленных выше компонентов в тех же количествах, содержится 0,30 г магния сульфата	120 °С 15 мин (для объема 500—1000 мл)	$\leq 25$	30	Применяют при микрохирургических операциях глаза
---	---	-----------	----	--

\* В прописях, содержащих метилцеллюлозу (1 %) в качестве пролонгатора, отдельно изготавливают раствор МЦ и лекарственных веществ (в концентрации в 2 раза большей). После растворения веществ оба раствора соединяют. Изготовление раствора МЦ (см. гл. 14).

\*\* Хранят в защищенном от света месте.

<p>Солевые офтальмологические растворы:</p> <p><i>Состав 1:</i>  натрия хлорид 5,30 г  калия хлорид 0,75 г  кальция хлорид (безводный) 0,48 г  натрия ацетат (безводный) 3,90 г  глюкоза* (безводная) 0,80 г  кислота хлористоводородная разведенная 8 %— 0,05мл  вода очищенная до 1 л</p> <p><i>Состав 2 (с магния сульфатом):</i>  кроме перечисленных выше компонентов в тех же количествах, содержится 0,30 г магния сульфата</p>	120 °С 15 мин (для объема 500–1000 мл)	≤25	30	Применяют при микрохирургических операциях глаза
--	---	-----	----	--

\* В прописях, содержащих метилцеллюлозу (1 %) в качестве пролонгатора, отдельно изготавливают раствор МЦ и лекарственных веществ (в концентрации в 2 раза большей). После растворения веществ оба раствора соединяют. Изготовление раствора МЦ (см. гл. 14).

\*\* Хранят в защищенном от света месте.

## **Прозрачность, отсутствие механических включений**

Офтальмологические растворы должны быть прозрачными и не содержать взвешенных частиц, способных вызвать травму оболочек глаза. В качестве фильтров для них необходимо использовать лучшие сорта фильтровальной бумаги, причем под фильтр подкладывают небольшой тампон длинноволокнистой ваты. Особенности фильтрования малых объемов растворов (см. гл. 11) относятся и к глазным каплям.

Лекарственные и вспомогательные вещества растворяют в половине объема растворителя, фильтруют через тщательно промытый фильтр, оставшийся объем растворителя добавляют через тот же фильтр и проверяют отсутствие механических включений с помощью прибора УК-2. При наличии механических включений фильтруют раствор через тот же фильтр до их исчезновения. После стерилизации вновь контролируют на отсутствие механических включений. В случае их выявления раствор отбраковывают.

По прописям, часто встречающимся в рецептуре, целесообразно прибегать к помощи концентрированных растворов, изготовляемых в аптеке на установленные сроки, что освобождает фармацевта от фильтрования малых объемов жидкостей.

## **Пролонгирование**

Желательно, чтобы глазные капли обладали продолжительным действием. Продление действия может быть достигнуто повышением вязкости водных растворов. Для этой цели пригодны ПВС, метилцеллюлоза и Na-карбоксиметилцеллюлоза, ПАА. Эти вещества не влияют на зрение и обеспечивают необходимый контакт препаратов с глазом, не раздражая его. Применяемые разбавленные растворы ПВС (1–2 %), Na-карбоксиметилцеллюлоза (1,5 %) и МЦ (0,5–1,0 %) легко стерилизуются, при хранении в холодильнике остаются прозрачными.

В «Методических указаниях по изготовлению стерильных растворов в аптеке» имеются прописи сложных глазных капель с рибофлавином, содержащих 1 % МЦ (см. примеч. к табл. 12.2).

## **Внутриаптечная заготовка**

Малые объемы и массы лекарственных веществ, выписываемые в виде глазных капель, часто осложняют и замедляют процесс изготовления препарата. Поэтому аптеки переходят на внутриаптечную заго-

товку глазных капель по прописям, наиболее часто встречающимся в рецептуре. Это позволяет усовершенствовать процесс фильтрования, более организованно провести стерилизацию, организовать полный химический анализ каждой серии растворов и тем самым значительно сократить сроки изготовления и отпуска глазных капель. К тому же при внутриаптечной заготовке одновременно расфасовывают капли в стандартные флаконы по 5 или 10 мл под резиновую пробку с последующей обкаткой алюминиевыми колпачками.

В приложении к приказу «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» приведен большой список прописей глазных капель, заготавливаемых в аптеках на разные сроки.

## 12.2. ИЗГОТОВЛЕНИЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ

### Изготовление капель глазных растворением лекарственных и вспомогательных веществ

Так же как и в случае других жидких лекарственных форм, при приеме рецепта (или требования из отделения больницы) проводят *фармацевтическую экспертизу прописи*. На этом этапе важно установить, является ли пропись официальной, т.е. имеется ли данный состав в соответствующем нормативном документе (ГФ, «Методические указания по изготовлению стерильных растворов в аптеке», приказе «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» и др.). Дозы в случае офтальмологических растворов не проверяют, так как они являются жидкостями для наружного применения. Все офтальмологические растворы изготавливают в асептических условиях. На штангласах с лекарственными веществами, предназначенными для изготовления стерильных лекарственных форм, должна быть предупредительная надпись «Для стерильных лекарственных форм».

*Расчеты.* В первую очередь следует провести расчеты осмотической активности выписанного в прописи раствора. В соответствующей таблице ГФ находят и записывают на оборотной стороне ППК значения изотонических эквивалентов по натрия хлориду всех лекарственных веществ прописи. Далее рассчитывают, какому количеству натрия хлорида эквивалентна выписанная в прописи масса каждого из лекарственных веществ. Для гипотонических растворов рассчитывают количество натрия хлорида или иного изотонирующего вещества, которое следует добавить для изотонирования раствора. Натрия хлорид может быть добавлен в виде порошка или 10 % раствора.

*Технология изготовления.* Для выполнения требования стерильности в асептических условиях в стерильной подставке в половине



объема воды очищенной (объем воды может быть больше половины в зависимости от растворимости веществ) растворяют лекарственные вещества. Находящиеся на предметно-количественном учете вещества получают по оформленному рецепту и добавляют к отмеренному объему воды. После растворения добавляют рассчитанное количество натрия хлорида (в случае необходимости, если раствор гипотоничен). Если применяют 10 % концентрированный раствор, его добавляют после фильтрования раствора лекарственных веществ.

Офтальмологические растворы фильтруют через стерильный складчатый бумажный фильтр с подложенным тампоном стерильной ваты. Фильтр предварительно тщательно промывают стерильной водой очищенной. После фильтрования раствора фильтруют оставшийся объем растворителя через тот же фильтр. Для фильтрования могут быть использованы фильтры стеклянные с порами размером 10–16 мкм. При фильтровании через стеклянные и другие мелкопористые фильтрующие материалы (например, мембраны ядерные) необходимо создание избыточного давления или разрежения. В случае присутствия в растворе механических включений раствор фильтруют повторно через тот же фильтр.

Если раствор изготовлен по стандартной прописи, его оформляют для стерилизации, указанной в нормативных документах, снабдив биркой с указанием даты, названия раствора, времени стерилизации. Стерилизуют при температуре  $120+2$  °С в течение 8 мин (объем раствора доводят до 100 мл). После стерилизации вновь проверяют отсутствие механических включений и оформляют раствор к отпуску. Растворы по нормированным прописям могут быть изготовлены в аптеке в виде внутриаптечной заготовки, и их отпускают из аптеки при предъявлении рецепта.

Если раствор готовят не по стандартной прописи или в нормативных документах не указан режим стерилизации, его не стерилизуют термическими методами, готовят в асептических условиях с использованием стерильной воды очищенной. Однако возможно применение метода мембранной фильтрации (стерилизующее фильтрование).

## **Концентрированные растворы**

Некоторые лекарственные вещества выписывают в глазных каплях в малых концентрациях (0,01; 0,02; 0,1 % и т.д.). В сочетании с малым объемом раствора, выписанным в рецепте, это вызывает затруднения при взвешивании и растворении (особенно умеренно-, мало- и очень малорастворимых) лекарственных веществ.

В таких случаях целесообразно использовать стерильные или асептически изготовленные концентрированные растворы лекарственных веществ (однокомпонентные и комбинированные). Номенклатура разрешенных к использованию офтальмологических концентрированных растворов утверждена Минздравом России и представлена в «Методических указаниях по изготовлению стерильных растворов в аптеках». В данный перечень включены только те прописи, которые содержат совместимые лекарственные вещества; выдерживают термические методы стерилизации, имеют методики анализа (для химического контроля) и установленные сроки годности (табл. 12.3).

**Таблица 12.3.** Концентрированные растворы лекарственных веществ, применяемые при изготовлении офтальмологических растворов

Наименование раствора	Концентрация, %	Режим стерилизации*		Хранение	
		Температура, °С	Продолжительность, мин	Температура, °С	Срок, сут
<i>Растворы, изготавливаемые на воде очищенной</i>					
Глюкозы (без стабилизатора)	25 (1:4)	120	8	25	30
Калия йодида	20 (1:5)	120	8	2–25	30
Кислоты аскорбиновой	2 (1:50)	100	30	25	5
	5 (1:20)	100	30	3–5	30
	10 (1:10)	100	30	3–5	30
Кислоты борной	4 (1:25)	120		25	30
Натрия тиосульфата	1 (1:100)	100	30	25	30
Натрия хлорида	10 (1:10)	120	8	25	30
Рибофлавина	0,02 (1:5000)	120	8	25 3–5	90 30
Цинка сульфата	1 (1:100);	120	8	25	30
	2 (1:50)	120		25	30
Цитраля	0,02 (1:5000)	Готовят в асептических условиях		3–5	2
<i>Растворы, изготавливаемые на 0,02 % растворе рибофлавина</i>					
Глюкозы	25 (1:4)	120	8	25	30
Кислоты аскорбиновой	2 (1:50)	100	30	25	5
				3–5	30
Кислоты борной	4 (1:25)	120	К	25	30
Кислоты никотиновой	0,1 (1:1000)	100	30	25	30
Натрия хлорида	10 (1:10)	120	8	25	30
				3–5	90

\* Стерилизуемый объем — до 100 мл.

Стерильные концентрированные растворы используют для изготовления офтальмологических растворов, не подлежащих стерилизации. Срок годности глазных капель, изготовленных из стерильных концентратов (по нестандартным прописям), — 2 сут. Вскрытые флаконы со стерильными офтальмологическими концентратами должны быть использованы в течение суток. Также в течение суток должны быть использованы концентрированные растворы, изготовленные в асептических условиях, но не подвергавшиеся стерилизации. Их используют для изготовления глазных капель по стандартным прописям с установленным режимом стерилизации.

При выполнении расчетов, связанных с изготовлением концентрированных растворов, так же как и при изготовлении концентрированных растворов для бюреточной установки, следует учитывать возможное изменение объема при концентрациях растворов 3 % и более. Все расчеты вносят в книгу учета лабораторных и фасовочных работ.

Технология изготовления обычно не вызывает затруднений. Некоторые затруднения возникают при изготовлении растворов, содержащих рибофлавин, кислоту никотиновую, глюкозу, цитраль. При нагревании растворяют рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>), который мало-растворим в воде (1:5000), кислоту никотиновую (труднорастворима в холодной воде, но растворима в горячей) и глюкозу в концентрации более 20 %. При изготовлении растворов глюкозы массу вещества рассчитывают с учетом влажности. Растворы цитраля, учитывая его летучесть, не стерилизуют, готовят в асептических условиях, добавляя к воде очищенной стерильной в условиях комнатной температуры.

Концентрированные растворы фильтруют через бумажный складчатый, стеклянный или иной, разрешенный нормативными документами, фильтр, предварительно промытый стерильной водой очищенной (в случае изготовления водных концентратов) или 0,02 % раствором рибофлавина (в случае изготовления растворов на рибофлавине). Проверяют на отсутствие механических включений.

Концентрированные растворы подвергают качественному и количественному анализу. Результаты анализа вносят в журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля.

Флаконы с растворами закупоривают резиновой пробкой, металлическим колпачком «под обкатку», оформляют и стерилизуют в соответствии с нормативными документами.

## Изготовление глазных капель с использованием концентрированных растворов

Применение концентрированных растворов позволяет значительно ускорить изготовление глазных капель и повысить их качество.

*Использование концентрированных растворов, изготовленных на воде очищенной.*

### Пример 12.3

Rp.: Solutionis Riboflavini 0,01 % 10 ml

Acidi borici 0,2

M.D.S.: по 2 капли 3 раза в день в оба глаза

Все этапы профессиональной деятельности соответствуют этапам, описанным ранее. Подробнее остановимся на расчетах. Предварительно проверяют осмотическую активность раствора.

Концентрация рибофлавина, выписанного в прописи рецепта, такова, что практически не влияет на величину осмотического давления. Изотонический эквивалент кислоты борной по натрия хлориду — 0,53.

$$M_{\text{NaCl}} = m \times \Delta = 0,2 \times 0,53 = 0,106 \times (1,06 \%) > 0,09 (0,9 \%)$$

Следовательно, раствор слегка гипертоничен, натрия хлорид для изотонирования добавлять не требуется. Учитывая пределы изотонической концентрации  $0,9 \pm 0,2 \%$ , раствор можно рассматривать как приблизительно изотоничный.

Способ расчета объемов концентрированных растворов и воды очищенной аналогичен расчетам, выполняемым при изготовлении микстур с помощью бюреточной системы.

Используемые концентрированные растворы представлены в табл. 12.3.

Объем раствора рибофлавина 0,02 % (1:5000) = 5 мл ( $0,001 \times 5000$ ).

Объем раствора кислоты борной 4 % (1:25) = 5 мл ( $0,2 \times 25$ ).

Объем воды очищенной — 0 мл.

После изготовления заполняют лицевую сторону ППК:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 12.3

Solutionis Riboflavini 0,02 % 5 ml

Solutionis Acidi borici 4 % 5 ml

V = 10 ml

Подписи:

В нормативных документах нет информации о режиме стерилизации глазных капель по данной прописи, поэтому при изготовлении используют стерильные концентрированные растворы, которые в асептических условиях отмеривают аптечными пипетками в стерильный флакон для отпуска.

*Использование концентрированных растворов, изготовленных на 0,02 % растворе рибофлавина.*

**Пример 12.4**

Rp.: Solutionis Riboflavini 0,02 % 10 ml

Acidi ascorbinici 0,02

Glucosi 0,2

M.D.S.: по 2 капли 4 раза в день в оба глаза

Пропись имеется в приложении к «Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках» (режим стерилизации: 100 °С; 30 мин). При изготовлении следует использовать концентрированные растворы, изготовленные асептически (нестерильные).

*Расчеты.* Изотонический эквивалент кислоты аскорбиновой по натрия хлориду — 0,18;  $0,02 \times 0,18 = 0,0036$  г. Изотонический эквивалент глюкозы также 0,18;  $0,2 \times 0,18 = 0,036$  г. В сумме глюкоза\* и кислота аскорбиновая создают такое же давление, как 0,039 (~ 0,04) натрия хлорида. Раствор слегка гипотоничен, поэтому натрия хлорида в этом случае добавляют 0,05 г (0,09—0,04). При использовании концентрированных растворов, изготовленных на основе воды очищенной, будут получены объем капель глазных и концентрация лекарственных веществ, не соответствующие прописи рецепта, что недопустимо.

Раствора рибофлавина 0,02 % 10 мл (0,002×5000)

Раствора кислоты аскорбиновой 2 % 1 мл (0,02×50)

Раствора глюкозы 25 % 0,8 мл (0,2×4)

Раствора натрия хлорида 10 % 0,5 мл (0,05×10)

Общий объем — 12,3 мл

12,3 ml >> 10 ml (по прописи рецепта)

Поэтому используют концентрированные растворы, изготовленные на основе 0,02 % раствора рибофлавина (см. табл. 12.3).

Концентрированные растворы, изготовленные асептически (без стерилизации), отмеривают непосредственно в стерильный флакон для отпуска с помощью аптечных пипеток, упупоривают, проверяют отсутствие механических включений, оформляют для стерилизации, стерилизуют и оформляют к отпуску.

Заполняют лицевую сторону ППК (после изготовления, по памяти).

Дата \_\_\_\_\_ ППК 12.4

Solutionis Riboflavini 0,02 % 7,7 ml

Solutionis Acidi ascorbinici 2 % cum Riboflavino 0,02 % 1 ml

Solutionis Glucosi 25 % cum Riboflavino 0,02 % 0,8 ml

Solutionis Natrii chloridi 10 % cum Riboflavino 0,02 % 0,5 ml

V = 10 ml

Подписи:

Если в аптеке имеется внутриаптечная заготовка данного раствора, ее отпускают при предъявлении рецепта.

*Глазные примочки, растворы для орошения слизистой оболочки, растворы для промывания и хранения контактных линз* и другие офтальмологические растворы изготавливают так же, как и глазные капли, с соблюдением требований стерильности, стабильности, отсутствия видимых невооруженным глазом взвешенных частиц, изотоничности и при необходимости пролонгированного действия. Наиболее часто в примочках и промываниях применяют растворы: кислоты борной, натрия гидрокарбоната, фурацилина, этакридина лактата; в экстремальных случаях (например, при поражениях глаз капельно-жидкими отравляющими веществами) может назначаться 2 % раствор грамицидина.

### Глазные капли с антибиотиками

В глазной практике левомецетин (0,25 %) комбинируют с кислотой борной, рибофлавином, глюкозой, кислотой аскорбиновой, димедролом\*, эфедрином, дионином, скополамином, например:

кислота борная, г	1,9
левомецетин, г	0,2
вода очищенная стерильная, мл	до 100 (рН 5,0)

Левомецетин может применяться в качестве консерванта глазных капель атропина, пилокарпина, прокаина, дикаина, платифиллина гидротартрата, цинка сульфата и др.

Кислота борная в данном случае обеспечивает консервирующее (антимикробное), буферное и изотонирующее действия.

Водный раствор левомецетина длительно сохраняет стабильность (около 2 лет) при температуре 5 °С.

### Глазные капли для новорожденных детей

Глазные капли составляют около 1,8 % лекарственных форм для детей. В педиатрии применяют 10; 20; 30 % растворы сульфацил-натрия. Они выдерживают термическую стерилизацию насыщенным паром, так как содержат стабилизатор состава:

натрия тиосульфат, г	0,15
кислота хлористоводородная 1 М, мл	0,35
вода очищенная, мл	до 100 (79,82)

Срок хранения стерильных капель глазных 30 сут при температуре не выше 25 °С.

Глазные капли — растворы защищенных коллоидов (см. гл. 15).

*Упаковка и укупорка.* Флаконы укупоривают резиновой пробкой и обкатывают алюминиевыми колпачками. Если требуется (в соответствии с нормативными документами), их оформляют для стерилизации, снабжая специальной биркой или обвязывая влажным пергаментом с указанием названия, концентрации раствора, № рецепта и даты изготовления.

*Стерилизация.* Растворы отпускают из аптеки асептически изготовленными или стерилизуют методом, указанным в нормативных документах. После стерилизации растворы вновь проверяют на отсутствие механических включений.

*Оформление к отпуску из аптеки.* Флаконы с растворами опечатывают (если в прописи присутствует вещество списка А), не снимая пергаментную обвязку, используемую для оформления флакона к стерилизации. Если раствор не подвергался стерилизации, крышку флакона (алюминиевый колпачок) обвязывают влажным пергаментом, нить сверху закрепляют сургучной печатью. Флакон снабжают основной этикеткой розового цвета «Глазные капли», на которой указывают номер аптеки, дату изготовления, фамилию и инициалы больного, способ применения, номер анализа, срок годности. Если раствор содержит вещество списка А, помещают предупредительную этикетку «Обращаться осторожно».

Рецепт, содержащий в прописи вещества, находящиеся на предметно-количественном учете, остается в аптеке, за исключением случаев, когда он имеет специальную надпись «Для длительного применения», например, рецепты, содержащие пилокарпин (для лечения глаукомы).

## Контроль качества

*Органолептический контроль.* На стадии растворения, а также и готовые растворы подвергают органолептическому контролю по следующим показателям: цвет, запах, полнота растворения, прозрачность.

Отсутствие механических включений контролируют с помощью устройства УК-2 (до и после стерилизации). Под механическими включениями подразумевают посторонние нерастворимые частицы или волокна, случайно присутствующие в растворах, видимые невооруженным глазом.

Устройство УК-2 состоит из корпуса с осветителем (1), отражателем (2) и экраном (3), которые смонтированы на основании стойки (4).

Устройство УК-2 предназначено для визуального контроля механических включений, находящихся в прозрачном растворе (офталь-

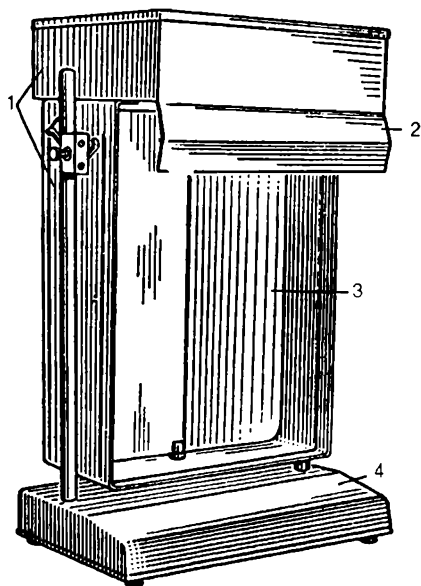


Рис. 12.1. Устройство УК-2

мологическом, инъекционном и др.), на фоне освещенного экрана. Произвольный поворот экрана (черной или белой стороной) фиксируется пружинной пластинкой. Методика проверки изложена в «Инструкции по контролю на механические включения инъекционных и офтальмологических растворов и глазных капель аптечного изготовления» (приложение к «Методическим указаниям по изготовлению стерильных растворов в аптеках»).

Работа современных приборов основана на принципе фотоэффекта.

*Физический контроль* заключается в проверке общего объема. Проверяют каждую серию внутриаптечной заготовки, каждую серию лекарственных форм, требующую стерилизации, — обязательно. Лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), проверяют выборочно (не менее 3 % от количества лекарственных форм, изготовленных в течение одного дня).

*Химический контроль.* Особое внимание при качественном и количественном контроле необходимо обращать на лекарственные препараты, применяемые в глазной практике (в том числе для детей), содержащие наркотические и ядовитые вещества (например, растворы серебра нитрата), все концентрированные растворы. При анализе глазных капель содержание в них изотонирующих и стабилизирующих веществ определяют до стерилизации.



*Контроль при отпуске из аптеки.* Он состоит в проверке соответствия упаковки физико-химическим свойствам ингредиентов; доз веществ списков А и Б, указанных в рецепте; возрасту больного; номера на рецепте, квитанции, этикетке, сигнатуре; фамилии больного — на рецепте, этикетке, сигнатуре, квитанции; сигнатуры — рецепту; оформления препарата — нормативным требованиям.

## **Особенности изготовления глазных капель в гомеопатии**

Капли глазные гомеопатические — это жидкая лекарственная форма для инстилляции в глаз. Они должны быть изотоничны слезной жидкости, содержать один или более компонентов в гомеопатических разведениях (растворы, тритурации, настойки, различные извлечения из растительного или животного сырья).

Эти лекарственные формы изготавливают, используя свежеприготовленные разведения, полученные способом 2 (см. табл. 11.13), с использованием воды для инъекций или свежеполученной воды очищенной стерильной. В качестве растворителей применяют также изотонический раствор натрия хлорида или буферные растворители, указанные в частных нормативных документах.

При изготовлении разведений в малых количествах (менее 3 г) исходные растворы и препараты дозируют каплями. Для этого используют стандартные каплемеры или эмпирический каплемер — пипетку, калиброванную по массе для данного препарата. В случае использования флаконов-капельниц стандартного размера с прессованной стеклянной пробкой требуется учитывать степень их наполнения. На флаконах должны быть метки, до которых масса капель остается приблизительно одинаковой. На флаконах должно быть указано название растворенного лекарственного вещества, его потенция, содержание вещества в одной капле и количество капель, соответствующее 1,0 г раствора.

Растворы, содержащие ядовитые и сильнодействующие вещества в разведениях D1, D2, D3, требуют соблюдения особых условий хранения, которые должны быть указаны в частных статьях. Изменение цвета, помутнение, появление налета на таре или хлопьев в растворе указывают на непригодность.

В соответствии с требованиями нормативных документов растворы таких веществ должны изготавливаться в асептических условиях и быть стерильными. Для назальных капель установлены нормы микробиологической чистоты, хотя в перспективе для них предполагается требование стерильности.

Потенцирование проводят в соответствии с общими фармакопейными статьями на соответствующие лекарственные формы. Перед добавлением разведений лекарственных средств или их смесей в гомеопатические глазные капли два последних десятичных разведения или последнее сотенное разведение потенцируют с применением воды очищенной свежеполученной. Для этого может быть использован также изотонический раствор натрия хлорида или раствор, содержащий 0,2 части натрия гидрокарбоната, 8,8 части натрия хлорида и 91 часть воды очищенной свежеполученной или другого растворителя, разрешенного к применению (кроме этанола).

При потенцировании разведений, содержащих этанол, следует учитывать, что концентрация остаточного этанола в глазных каплях не должна быть более 0,005 г в 1 г.

Вспомогательные вещества добавляют в гомеопатические глазные капли после окончательного потенцирования. В качестве вспомогательных веществ, кроме изотонирующих, могут быть использованы вещества, поддерживающие оптимальное значение рН, и консерванты, указанные в частных нормативных документах. Консерванты добавляют в многодозовые глазные капли. Гомеопатические глазные капли, предназначенные для применения в хирургии, изготавливают без консервантов.

Стерилизацию растворов осуществляют в соответствии с требованиями статьи ГФ «Стерилизация» и методами, указанными в частных нормативных документах.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие требования предъявляют к офтальмологическим растворам?
2. Каким образом обеспечивают стабильность офтальмологических растворов при внутриаптечной заготовке?
3. Каковы способы обеспечения комфортности офтальмологических растворов?
4. Какими способами достигается стерильность офтальмологических растворов: а) до вскрытия упаковки; б) после вскрытия упаковки?
5. Какие методы стерилизации офтальмологических растворов разрешены нормативными документами?
6. Какими способами можно рассчитать изотоническую концентрацию раствора?
7. Как выбрать изотонирующий компонент для гипотонического раствора определенного состава и рассчитать необходимую концентрацию?

8. Какова роль буферных растворителей, используемых при изготовлении офтальмологических растворов?
9. Как обеспечивают пролонгированный эффект глазных капель?
10. Опишите механизм окислительно-восстановительного процесса и возможности его ингибирования. Приведите примеры.
11. Обоснуйте особенности введения в состав офтальмологических растворов резорцина, цитраля и адреналина\*.
12. Каковы возможности внутриаптечной заготовки офтальмологических растворов и изготовления их в условиях малосерийного производства?
13. Перечислите особенности технологии изготовления глазных капель гомеопатических.
14. Какой метод изготовления разведений используют при изготовлении гомеопатических глазных капель?
15. Как осуществляют в аптеке принцип потенцирования при изготовлении глазных капель?
16. Сравните особенности изготовления аллопатических и гомеопатических офтальмологических растворов.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

## 13.1. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНЪЕКЦИОННОГО СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ

В номенклатуре современных лекарственных препаратов инъекционные лекарственные формы занимают особое место. В организм их вводят при помощи шприца с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек.

Различают две формы введения жидкостей в организм — инъекция (*injectio* — впрыскивание) и инфузия (*infusio* — вливание). Различие между ними заключается в том, что первые представляют собой сравнительно небольшие объемы жидкости, вводимые с помощью шприца, а вторые — большие объемы, вводимые в сосудистое русло капельно или струйно.

Инфузионные растворы способны поддерживать функции организма, не вызывая сдвига физиологического равновесия или приводя это равновесие к норме. Они, как правило, содержат макроэлементы, характерные для плазмы крови, но могут быть насыщены и микроэлементами, выполняющими важную физиологическую функцию (табл. 13.1).

Таблица 13.1. Некоторые физиологические показатели крови, плазмы, спинномозговой жидкости

Физиологический показатель	Количественная характеристика	Физиологический показатель	Количественная характеристика
<i>Кровь</i>			
pH крови: капиллярной венозной	7,37–7,45 7,32–7,42	Mg <sup>2+</sup> , ммоль/л P, ммоль/л	0,7–1,2 1–2
Осмолярность, мосм/л	300±5	Глюкоза*, ммоль/л	3,38–5,55
Осмотическое давление (π осм), кПа	750–780	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л: капиллярная кровь, венозная кровь	7,37–7,45 7,32–7,42
Внеклеточные ионы	Na <sup>+</sup> ; Cl <sup>-</sup>		
Внутриклеточные ионы	K <sup>+</sup> ; Mg <sup>2+</sup> ; PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	Буферные основания, ммоль/л	43,7–53,6
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	130–156	Cu, ммоль/л	11–24
K <sup>+</sup> , ммоль/л	3,4–5,3	Pb, ммоль/л	До 1,9
Cl <sup>-</sup> , ммоль/л	97–108	Li, ммоль/л	0,3–1,3
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	2,3–2,75	Cg, ммоль/л	0,86
		Be, ммоль/л	0,021
<i>Плазма</i>		<i>Спинномозговая жидкость</i>	
Осмолярность, мосм/л	285±5	pH	7,35–7,8
		Глюкоза*, ммоль/л	2,78–3,89
Глюкоза*, ммоль/л	4,22–6,11	Cl <sup>-</sup> ммоль/л	120–128

Кровь в организме человека составляет 7,8 % общей массы, плазма — 4,4 %, форменные элементы крови — 3,4 %. Диаметр эритроцита в среднем составляет 7,55±0,0009 мкм.

Широкое использование инъекционных лекарственных форм в медицинской практике стало возможным в результате изыскания эффективных способов стерилизации, изобретения прибора (шприца) для их введения и, наконец, изобретения специальных сосудов (ампул) для хранения стерильных лекарственных форм.

Идея введения лекарственных веществ с нарушением кожного покрова принадлежит врачу А. Фуркруа (1785). Впервые подкожное впрыскивание с помощью серебряного наконечника, вытянутого в иглу, применил русский врач П. Лазарев (1851). В 1852 г. французский врач Ш.-Г. Правац предложил шприц современной конструкции.

Инъекции классифицируют в зависимости от места введения.

## **Внутрикожные инъекции, или интракутаные (*injectiones intracutaneae*)**

Весьма малые объемы жидкости (0,2–0,5 мл) вводятся в кожу между ее наружным (эпидермис) и внутренним (дерма) слоями.

## **Подкожные инъекции (*injectiones subcutaneae*)**

В подкожную клетчатку могут быть введены растворы (водные или масляные), суспензии, эмульсии, обычно в малых объемах (1–2 мл). Иногда капельным методом подкожно в течение 30 мин может быть введено до 500 мл жидкости.

При подкожном введении инъекцию проводят в наружную поверхность плеч и подлопаточные области. Всасывание происходит через лимфатические сосуды, откуда лекарственные вещества попадают в ток крови. Скорость всасывания зависит от природы растворителя. Водные растворы всасываются быстро, масляные растворы, суспензии и эмульсии всасываются медленно, обеспечивая пролонгированное действие.

## **Внутримышечные инъекции (*injectiones intramusculares*)**

Малые объемы (иногда до 50 мл) жидкости, обычно 1–5 мл, вводят в толщу мышц, преимущественно в область ягодич, в верхненаружный квадрат, наименее богатый сосудами и нервами. Всасывание лекарственных веществ происходит через лимфатические сосуды.

Так же как и в случае подкожных инъекций, внутримышечно могут быть введены растворы (водные, масляные) суспензии и эмульсии. Скорость всасывания также зависит от характера дисперсной системы и природы растворителя (дисперсионной среды), но, как правило, всасывание лекарственных веществ идет быстрее, чем в случае подкожных инъекций.

## **Внутрисосудистые инъекции**

Внутри сосудов можно вводить только водные, совершенно прозрачные растворы, хорошо смешивающиеся с кровью.

*Внутривенные инъекции (*injectiones intravenosae*)* получили наибольшее распространение в медицинской практике. Водные растворы в объемах от 1 до 500 мл и более вводят непосредственно в венозное русло, чаще в локтевую вену. Действие лекарственных веществ развивается быстро. Вливание больших объемов раствора проводят мед-

ленно 120–180 мл в течение 1 ч, часто капельно (в этом случае раствор вводят в вену не через иглу, а через канюлю со скоростью 40–60 капель в минуту). Метод позволяет вводить до 3000 мл жидкости.

При внутривенном введении лекарственное вещество поступает немедленно и полно в большой круг кровообращения, проявляя при этом максимально возможный лечебный эффект. Таким путем достигается абсолютная биологическая доступность лекарственного вещества. Одновременно внутривенный раствор может служить стандартной лекарственной формой при определении относительной биологической доступности лекарственных веществ, назначенных в иных лекарственных формах.

*Внутриартериальные инъекции (injectiones intraarteriales)* — это введение растворов обычно в бедренную или плечевую артерию. Действие лекарственных веществ в этом случае проявляется особенно быстро (через 1–2 с).

Буферные свойства крови, регулирующие рН, позволяют вводить в кровь жидкости с рН от 3 до 10. Масляные растворы вызывают эмболию (закупоривание капилляров), а вазелиновое масло в качестве растворителя непригодно даже для внутримышечного и подкожного введения, поскольку образует болезненно устойчивые олеомы (масляные опухоли). Нельзя также вводить в кровь суспензии, можно вводить эмульсии, но только с диаметром частиц, не превышающим диаметр эритроцитов (не более 1 мкм). Такими являются эмульсии для парентерального питания и эмульсии, выполняющие функции переносчиков кислорода.

*Инъекции в центральный спинномозговой канал (injectiones intrarachnoidales, s. injectiones cerebrospinales, s. injectiones endolumbales).* Небольшие объемы жидкости (1–2 мл) вводят в подпаутинное пространство между мягкой и паутинной оболочками в области III–V поясничных позвонков. Обычно этим методом вводят анестезирующие растворы и растворы антибиотиков. Всасывание при этом идет медленно. Для спинномозговых инъекций применяют только истинные растворы с рН не менее 5 и не более 8.

Спинномозговые инъекции должен проводить только опытный врач-хирург, так как ранение концевой нити спинного мозга может привести к параличу нижних конечностей.

Реже используются другие виды инъекций: *подзатылочные (внутричерепные ~ injectiones suboccipitales), окологорешковые (injectiones paravertebrales), внутрикостные, внутрисуставные, внутривлеправальные* и т.д. Для внутричерепных инъекций применяют только истинные водные растворы (1–2 мл) нейтральной реакции. Действие лекарственного вещества развивается мгновенно.

В последние десятилетия достаточно широко применяют метод введения лекарственного препарата с помощью безыгольных инъекторов. Лекарственные вещества вводят очень тонкой струей (диаметром в десятые и сотые доли миллиметра) под высоким давлением (до 300 кгс/см<sup>2</sup>). Способ относительно безболезненный, не повреждающий кожу, обеспечивает быстрое наступление фармакологического эффекта, требует более редкой стерилизации инъектора, может обеспечить большое количество инъекций, вводимых в единицу времени (до 1000 инъекций в час).

Инъекционный способ введения лекарственных форм имеет ряд преимуществ:

- высокая скорость наступления фармакологического действия лекарственных веществ (иногда через несколько секунд);
- отсутствие разрушительного действия ферментов желудочно-кишечного тракта и печени на лекарственные вещества;
- отсутствие действия лекарственных веществ на органы вкуса и обоняния и раздражения желудочно-кишечного тракта;
- полное поступление вводимых лекарственных веществ в кровь (абсолютная биологическая доступность);
- возможность локализации действия лекарственного вещества (в случае применения анестезирующих веществ);
- точность дозирования;
- возможность введения лекарственной формы больному, находящемуся в бессознательном состоянии;
- замена крови после значительных ее потерь;
- устойчивость при хранении;
- возможность заготовки стерильных лекарственных форм впрок в ампулах или флаконах.

Отрицательными сторонами инъекционного способа введения лекарственных форм следует считать:

- болезненность, что особенно нежелательно в детской практике;
- обязательное участие медперсонала; в ряде случаев инъекционный способ введения требует очень высокой квалификации врача (спинномозговые, внутричерепные инъекции и др.);
- опасность внесения в организм инфекции пирогенных веществ;
- опасность эмболии (закупорки сосудов частицами диаметром, превышающим диаметр кровеносного сосуда); при эмболии сосудов продолговатого мозга или сердца возможен летальный исход;
- опасность нарушения физиологических показателей плазмы крови (рН, осмотического давления и др.), что может сопрово-



- ждать резкой болью, жжением, лихорадочными явлениями, развитием шока;
- трудоемкость технологического процесса, необходимость создания особых условий, применения соответствующей аппаратуры, значительных экономических затрат.

## **13.2. РАСТВОРЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИОННЫЕ РАСТВОРЫ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

В соответствии с Государственной фармакопеей к лекарственным формам для инъекций относят: водные и масляные растворы, суспензии и эмульсии, стерильные порошки, пористые массы и таблетки, которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением. Водные инъекционные растворы объемом 100 мл и более называют инфузионными.

Из большого ассортимента различных групп инфузионных растворов в современных больничных (госпитальных) аптеках готовят в основном:

- *регулирующие водно-электролитный баланс* (регидратирующие): изотонический, гипертонические растворы натрия хлорида, раствор Рингера–Локка, «Ацесоль», «Дисоль», «Трисоль», «Квартасоль», «Хлосоль», «Лактосоль» (раствор содержит натрия, калия, кальция, магния хлориды и натрия лактат);
- *регулирующие кислотно-основное равновесие* (раствор натрия гидрокарбоната и др.);
- *детоксикационные* (раствор натрия тиосульфата 30 %);
- *для парентерального питания* (растворы глюкозы, глюкозы с аскорбиновой кислотой и др.).

Растворы для инъекций составляют около 80 % лекарственных препаратов индивидуального изготовления в аптеках лечебных учреждений и около 1 % в аптеках различных форм собственности. В подавляющем большинстве — это водные растворы лекарственных веществ.

По сравнению с другими изготавливаемыми в аптеках лекарственными формами (растворы для внутреннего и наружного применения, порошки, мази и др.), для которых лишь на отдельные препараты имеются фармакопейные статьи (ФС, ФСП), составы практически всех растворов для инъекций и инфузий регламентированы. Следовательно, регламентированы способы изготовления, обеспечения их стерильности и стабильности и контроля качества.

На современном этапе развития промышленного производства и аптечного изготовления инъекционных и инфузионных растворов

возникла необходимость выполнения официальных требований к организации технологического процесса и контроля качества. Такие требования получили общераспространенное название «Правила правильного (надлежащего) производства» («Good manufacturing practices», GMP). Данные правила включают: требования к современной технологии производства; контроль качества лекарственных средств, дисперсионных сред, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов; особое внимание уделяется общим требованиям к помещениям, оборудованию, персоналу.

Для обеспечения минимальной контаминации микроорганизмами растворы готовят в асептических условиях. Стерильные растворы должны изготавливаться в специальных отдельных помещениях, так называемых «чистых помещениях». Они должны иметь многоступенчатую систему приточно-вытяжной вентиляции. Воздух этих помещений также должен соответствовать национальным стандартам по степени чистоты (класс чистоты).

### **13.3. ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ИНЪЕКЦИОННЫМ И ИНФУЗИОННЫМ РАСТВОРАМ**

Изготовленные инъекционные и инфузионные растворы должны быть свободны от механических примесей, прозрачны, стабильны, стерильны, апирогенны и нетоксичны. К инфузионным растворам, кроме того, предъявляют специальные требования. По физиологическим показаниям они должны выполнять функции коррекции осмотического давления, ионного состава, значения рН, вязкости крови, использоваться для парентерального питания, переноса кислорода и т.д.

Успешное выполнение указанных требований в значительной степени зависит от научно обоснованной организации труда провизора-технолога и фармацевта в аптеке.

#### **Отсутствие механических включений (прозрачность)**

Попадая в организм при инъекционном введении, механические включения вызывают патологические изменения (постинфузионные флебиты и др.). Они могут быть представлены частицами резины, металла, стекла, волокнами целлюлозы, чешуйками лака, а также посторонними химическими и биологическими микрочастицами. Поэтому в технологическом процессе велико значение соблюдения правил асептики, эффективности фильтрации и надежности методов контроля.

Отсутствие механических включений в профильтрованных растворах для инъекций проверяют визуально после разлива их во флаконы, а также после стерилизации. В растворах не должно быть посторонних частиц, видимых невооруженным глазом (50 мкм и более). При использовании метода мембранной микрофльтрации возможно освобождение растворов от микрочастиц размером 0,2–0,3 мкм.

## Стабильность

Под стабильностью инъекционных растворов понимают неизменяемость состава и концентрации находящихся в растворе лекарственных веществ в течение установленных сроков хранения. Она в первую очередь зависит от качества исходных растворителей, лекарственных и вспомогательных веществ (субстанций), которые должны полностью отвечать требованиям ГФ или ГОСТов.

В ряде случаев предусматривается особая очистка лекарственных веществ, предназначенных для инъекций. Повышенной степенью чистоты должны обладать гексаметилентетрамин, глюкоза\*, кальция глюконат, кофеин-натрия бензоат, натрия бензоат, натрия гидрокарбонат, натрия цитрат, эуфиллин, магния сульфат и др. Чем выше чистота препаратов, тем более стабильны получаемые из них растворы.

Неизменность лекарственных веществ достигается также путем соблюдения оптимальных условий стерилизации (температуры, продолжительности), использования допустимых консервантов, позволяющих достигать необходимого эффекта стерилизации при более низкой температуре, и применения стабилизаторов, соответствующих природе лекарственных веществ.

Реакция среды водного раствора оказывает влияние не только на химическую стабильность, но и на жизнедеятельность бактерий. Сильнокислая и сильнощелочная среда являются консервирующими. Однако в очень кислых и щелочных средах многие лекарственные вещества подвергаются химическим изменениям (реакции гидролиза, окисления, омыления), которые усиливаются при стерилизации (правило Вант-Гоффа). Кроме того, инъекции очень кислых и щелочных растворов болезненны. Поэтому на практике для каждого лекарственного вещества подбирают с помощью стабилизаторов такое значение рН среды, которое позволяет сохранить их в неизменном виде после стерилизации и при хранении.

Выбор стабилизатора зависит от физико-химических свойств лекарственных веществ. Условно их делят на три группы:

- соли сильных кислот и слабых оснований (водные растворы имеют слабокислую или кислую среду);

- соли сильных оснований и слабых кислот (водные растворы имеют слабощелочную или щелочную среду);
- легкоокисляющиеся вещества.

Для стабилизации лекарственных веществ, представляющих собой соли слабых оснований и сильных кислот, применяют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты обычно в количестве 10 мл на 1 л стабилизируемого раствора. При этом рН раствора смещается в кислую сторону (до 3,0). Объем и концентрация используемых растворов хлористоводородной кислоты могут варьировать в зависимости от свойств лекарственных веществ.

В качестве стабилизаторов применяют и растворы щелочей (натрия гидроксид, натрия гидрокарбонат), которые необходимо вводить в растворы веществ, представляющих собой соли сильных оснований и слабых кислот (кофеин-натрия бензоат, натрия тиосульфат и др.). В щелочной среде, создаваемой указанными стабилизаторами, реакция гидролиза этих веществ подавляется.

В ряде случаев для стабилизации легко окисляющихся веществ, например кислоты аскорбиновой, в растворы добавляют антиоксиданты — вещества, значительно легче окисляющиеся, чем лекарственные вещества, или прерывающие радикальный окислительный процесс на той или иной стадии (образования свободных радикалов, перекисных и гидроперекисных соединений).

Водные растворы аминазина (а также дипразина) легко окисляются даже при кратковременном воздействии света с образованием краснокрашечных продуктов разложения. Для стабилизации раствора этих веществ на 1 л раствора добавляют в качестве антиоксидантов по 1 г безводного натрия сульфита и метабисульфита, 2 г аскорбиновой кислоты.

В качестве антиоксидантов предложены производные фенола, ароматические амины, производные серы низкой валентности (натрия сульфит, натрия метабисульфит, ронголит, тиомочевина и др.), токоферолы.

В качестве антиоксиданта непрямого (косвенного) типа действия применяют трилон Б. Косвенным антиоксидантом его называют потому, что он сам не вступает в окислительно-восстановительный процесс, а связывает ионы тяжелых металлов, которые являются катализаторами окислительных процессов. Количество антиоксидантов, если нет других указаний в частных статьях, не должно превышать 0,2 %.

Некоторые лекарственные вещества в инъекционных растворах (например, растворы глюкозы) стабилизируют специальными веществами. Сведения о составах стабилизаторов и их количествах приводятся в соответствующих нормативных документах (табл. 13.2).

Таблица 13.2. Стабилизаторы растворов для инъекций

Раствор	Концентрация раствора, %	Стабилизатор и его масса, г/л, или объем, мл/л	pH раствора
Аломорфина	1	Анальгин 0,5 г Цистеин 0,2 г Раствор кислоты хлористоводородной 0,1M — 10 мл	2,3–3,0
Атропина	0,05; 0,1; 1; 2,5; 5	Раствор кислоты хлористоводородной 0,1M — 10 мл	3,0–4,5
Викасола	1	Натрия метабисульфит (1,0 г) или натрия сульфит (2,0 г) Раствор кислоты хлористоводородной 0,1M — 1,84 мл	2,5–3,5
Глюкозы безводной	5; 10; 20; 25; 40	Раствор кислоты хлористоводородной 0,1M — до pH 3,0–4,1 Натрия хлорид 0,26 г	pH 3,0–4,1
Глюкозы Кислоты аскорбиновой	40 1	Натрия гидрокарбонат** 6,0 г Натрия метабисульфит 2,0 г	Нет данных
Дибазола	0,5; 1; 2	Раствор кислоты хлористоводородной 0,1M — 10 мл	2,8–3,5
Дикаина	0,1; 0,25; 0,3	То же	4,0–6,0
Дикаина	1; 2	Натрия тиосульфат 0,5 г	4,0–6,0
Кислоты аскорбиновой	5; 10	Натрия гидрокарбонат** 23,85 г; 47,70 г Натрия сульфит безводный 2,0 г	6,0–7,0
Кофеина-натрия бензоата	10; 20	Раствор натрия гидроксида* 0,1M — 4 мл	6,8–8,5
Натрия гидрокарбоната	3; 4; 5; 7; 8,4	Трилон Б: 0,1 г 0,2 г	8,1–8,9
Натрия нитрита	1	Раствор натрия гидроксида* 0,1M — 2 мл	7,5–8,2
Натрия параамино-салицилата	3	Натрия сульфит 5,0 г	8,5–9,5

Продолжение табл. 13.2

Натрия салицилата	3; 10	Натрия метабисульфит 1,0 г	5,0–6,0
Натрия тиосульфата	30	Натрия гидрокарбонат 20,0 г	7,8–8,4
Новокаиномаида	10	Натрия метабисульфит 5,0 г	3,8–5,0
Новокаина*	0,25; 0,5; 1 2; 5; 10	Раствор кислоты хлористоводородной 0,1М: 3; 4; 9 мл Натрия тиосульфат 0,5 г Раствор кислоты хлористоводородной 0,1М: 4; 6; 8 мл	3,8–4,5 4,0–5,0
Рингер-ацетата*	Натрия хлорид 0,526 г Натрия ацетат 0,410 г Кальция хлорид 0,028 г Магния хлорид 0,014 г Калия хлорид 0,037 г	Раствор кислоты хлористоводородной 8 % — 0,2 мл	6,0–7,0
Солюзида растворимого	5	Динариевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты 0,1 г	6,0–7,0
Скополамина	0,05	Раствор кислоты хлористоводородной 0,1М — 20 мл	2,8–3,0
Совкаина*	0,5; 1	Раствор кислоты хлористоводородной 0,1М — 6 мл	3,8–5,0
Спазмолитина*	0,5; 1	Раствор кислоты хлористоводородной 0,1М — 20 мл	2,6–3,0
Сульфацила-натрия	30	Натрия метабисульфит 3,0 г Раствор натрия гидроксида 1М — 18 мл	7,5–8,5
Стрептоцида растворимого	0,5; 5; 10	Натрия сульфит 2,0 г Или натрия тиосульфат 1,0 г	8,8–9,7
Стрихнина нитрата	0,1	Раствор кислоты хлористоводородной 0,1М — 10 мл	3,0–3,7

Окончание табл. 13.2

Тиамина бромид Тиамина хлорида	3; 6; 2,5; 5	Унитиол 2,0 г	2,7–3,6
		То же	2,7–3,4
Этазола-натрия	10; 20	Натрия сульфит безводный 3,5 г Натрия гидроцитрат 1,0 г; 2,0 г	7,0–8,5

\* Изготовление раствора натрия гидроксида (*Solutio Natrii hydroxydi 0,1M*), см. ГФ, статья «Реактивы».

\*\* Натрия гидрокарбонат не стабилизатор, он выполняет роль регулятора pH.

## Стерильность и апиrogenность

Стерильность инъекционных растворов обеспечивают точным соблюдением асептических условий изготовления; режим стерилизации установлен нормативным документом. В ряде случаев для обеспечения стерильности добавляют консерванты (антимикробные вещества).

Методы и условия стерилизации растворов отдельных лекарственных веществ приведены в сводной таблице стерилизации «Методических указаний по изготовлению стерильных растворов в аптеке», включающей свыше 100 наименований инъекционных растворов. Растворы стерилизуют в основном насыщенным паром при температуре  $120+2$  °С. Время стерилизации обусловлено стерилизуемым объемом (см. гл. 7). Стерилизацию растворов следует проводить не позднее, чем через 3 ч после их изготовления. Допустимый объем стерилизации не более 1 л. Также не разрешается повторная стерилизация растворов. Не стерилизуют (готовят в асептических условиях с использованием воды для инъекций стерильной) растворы новокаина\* 5 % для спинномозговой анестезии.

Консервирование раствора не исключает соблюдения правил GMP, что должно способствовать максимальному снижению микробной контаминации лекарственных препаратов. Содержание добавляемых консервантов, подобных хлорбутанолу, крезолу, фенолу, в растворах для инъекций должно быть не более 0,5 %. Консерванты применяют в лекарственных препаратах многодозового применения, а также однодозового — в соответствии с требованием частных статей.

Консерванты не должны содержаться в растворах для внутривенных, внутрисердечных, внутриглазных инъекций; инъекций, имеющих доступ к спинномозговой жидкости, а также при разовой дозе, превышающей 15 мл.

Апирогенность инъекционных растворов обеспечивают точным соблюдением правил получения и хранения апирогенной воды (*Aqua pro injectionibus*) и условий изготовления инъекционных растворов. Требование апирогенности в первую очередь относится к инфузионным растворам, а также к инъекционным при объеме одноразового введения 10 мл и более.

Пирогенные вещества — это продукты жизнедеятельности и распада микроорганизмов (главным образом грамотрицательных), погибшие микробные клетки. Они нелетучи, относятся к соединениям типа липополисахаридов — веществ с большой молекулярной массой, достигающей 8 000 000 и размером частиц 0,05–1,0 мкм. Активным пирогеном в липополисахаридах является липидная часть, которая действует на терморегуляторные центры гипоталамуса и вызывает функциональные нарушения в органах и системах организма. Присутствие этих веществ в инъекционных растворах может вызвать у больного при введении в сосуды, спинномозговой канал пирогенную реакцию — повышение температуры тела, озноб и другие болезненные реакции, а высокое содержание их может привести к летальному исходу. Наиболее резкие пирогенные реакции наблюдаются при внутрисосудистых, спинномозговых и внутрочерепных инъекциях.

Пирогенные вещества термостабильны и сохраняют пирогенные свойства после стерилизации растворов, проходят через многие фильтры, и освободить от них воду, инъекционные растворы путем термической стерилизации практически невозможно. Поэтому очень важна профилактика образования пирогенных веществ, которая достигается созданием асептических условий изготовления, строгим соблюдением правил санитарного режима и поведения персонала в асептическом блоке; депирогенизацией трубопроводов (в случаях их использования), посуды, соединительных трубок; обработкой их раствором водорода пероксида или калия перманганата, подкисленного серной кислотой. Также очень важны: правильное хранение воды для инъекций: депирогенизация натрия хлорида и других термостабильных веществ; непревышение времени от начала изготовления инъекционных растворов до стерилизации (не более 3-х часов).

Проверке на апирогенность подвергают и исходные вещества: глюкозу в виде 5 % раствора, натрия хлорид в виде изотонического раствора, желатин в виде 10 % раствора. Контроль отсутствия пирогенности воды для инъекций и растворов, изготавливаемых в аптеках, проводят один раз в квартал.

Биологическое испытание на пирогенность проводят на трех здоровых кроликах обоего пола, которые содержатся в оптимальных условиях. Кроликам вводят в ушную вену в течение 2 мин предварительно



нагретый до 37 °С 0,9 % раствор натрия хлорида из расчета 10 мл на 1 кг массы кролика. Измерения температуры тела кроликов проводят 3 раза с интервалом в 1 ч. Воду для инъекций или раствор лекарственного средства считают непирогенными, если сумма повышений температуры тела у всех кроликов меньше или равна 1,4 °С. Если эта сумма превышает 2,2 °С, воду для инъекций или исследуемый раствор лекарственного средства считают пирогенным. Когда сумма повышений температуры тела у трех кроликов находится в пределах от 1,5 до 2,2 °С, испытание повторяют дополнительно на пяти кроликах (см. статью ГФ «Испытание на пирогенность»). Этот метод экономически дорогой и трудоемкий, кроме того, животные имеют индивидуальную чувствительность на пирогенные вещества.

Нормативными документами установлены тест-дозы на апиrogenность растворов: для растворов натрия гидрокарбоната 1 мл/кг массы тела животного; глюкозы 5 и 10 % концентрации — 10 мл/кг (в виде 5 % раствора), 20 и 40 % концентрации — 10 мл/кг (в виде 10 % раствора); для солевых растворов: «Хлосоль», «Трисоль», «Квартасодь», «Квинтасоль», Рингера—Локка и других — 10 мл/кг массы тела животного.

В настоящее время наиболее перспективным методом испытания на пирогенность можно считать лимулус-тест (LAL-тест). В основу данного метода положена способность пирогенов образовывать гель с лизатом амебоцитов мечехвоста (*Limulus polyphemus*). Лизат лиофилизирован, герметично упакован под вакуумом и для использования подлежит разведению LAL-водой. Хранят его в холодильнике при температуре 2–8 °С. LAL-вода — особо чистая вода, содержание эндотоксина в которой менее 0,001 EU/ml, используется для разведения реактивов и испытуемого препарата. Гелеобразование контролируют после инкубации образцов при температуре 37 °С в течение 1 часа. Положительная реакция определяется гелем, который остается на месте при плавном переворачивании пробирки на 180 °.

## Специальные требования

Предъявляют в основном к инфузионным растворам, которые в зависимости от физиологического состояния организма вводят в сосудистое русло в больших объемах.

Эти растворы должны обеспечивать определенное осмотическое давление (осмолярность); соответствующий ионный состав, требуемое значение рН (при различных состояниях организма — ацидозе или алкалозе и т.п.); изовязкость и другие физико-химические и биологические показатели, получаемые при введении в раствор соответствующих веществ.

Из перечисленных требований в аптечной практике чаще приходится решать вопросы, связанные с *изотонированием* (обеспечением изоосмолярности или изоосмоляльности) инфузионных растворов.

Растворы, имеющие одинаковое осмотическое давление, называются изотоническими. Изотонические инъекционные растворы обеспечивают осмотическое давление, равное осмотическому давлению жидкостей организма [плазмы крови, слезной жидкости (субконъюнктивальные инъекции), лимфы и др.].

Осмотическое давление крови и слезной жидкости в норме составляет 7,4–7,7 атм (750–780 кПа). Биологические жидкости представляют собой водный раствор низкомолекулярных веществ (хлоридов натрия, калия, кальция и других солей); высокомолекулярных веществ (белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот); содержат форменные элементы (эритроциты, тромбоциты и др.). Их суммарным действием и обусловлено осмотическое давление биологических жидкостей. Плазма крови, лимфа, слезная и спинномозговая жидкости имеют постоянное осмотическое давление. Растворы с меньшим осмотическим давлением, чем физиологическое, являются гипотоническими, с большим — гипертоническими.

Растворы, отклоняющиеся от осмотического давления плазмы крови, вызывают резко выраженное ощущение боли. При введении в кровь раствора с высоким осмотическим давлением (гипертонический раствор) вода из клеточных элементов крови выходит наружу (до выравнивания давления). Клетка при этом сморщивается (плазмолиз). Если вводится раствор с малым осмотическим давлением (гипотонический раствор), вода идет внутрь клетки. Клетка разбухает, клеточная оболочка может лопнуть (гемолиз). Это необратимый процесс, поэтому крайне опасный.

Иногда с терапевтической целью используют заведомо гипертонические растворы (например, при лечении отечности тканей применяются сильно гипертонические растворы глюкозы, растворы глицерина).

Измерение осмотического давления проводят прямым методом, используя осмометры, и косвенным, используя криометрию или метод плазмолиза.

Изотонические концентрации лекарственных веществ в растворах можно рассчитать разными способами. Наиболее простым способом является расчет с использованием изотонического эквивалента (Э) по натрия хлориду. Он показывает, какое количество натрия хлорида в равном объеме и равных условиях создает такое же осмотическое давление, как и 1 г лекарственного вещества. В ГФ включена таблица изотонических эквивалентов по натрия хлориду для ряда веществ.

Изотонические эквиваленты можно найти и в других нормативных документах.

Например, 1 г безводной глюкозы по осмотическому эффекту эквивалентен 0,18 г натрия хлорида. Это означает, что 1 г безводной глюкозы и 0,18 г натрия хлорида изотонируют одинаковые объемы водных растворов в одинаковых условиях при наличии между ними полупроницаемой мембраны.

Кроме расчетов изотонической концентрации инфузионных растворов с использованием изотонических эквивалентов по натрию хлориду можно выполнить расчеты на основе законов Вант-Гоффа и Рауля.

Вант-Гофф предложил эмпирическое уравнение для расчета осмотического давления  $\pi$ , кПа, разбавленных неэлектролитов:

$$\pi = (C_x)RT,$$

где  $C(x)$  — молярная концентрация, моль/л;  $R$  — газовая постоянная,  $8,31 \times 10^3$  Дж/(кмоль $\times$ К);  $T$  — температура, К.

Подставив в уравнение Вант-Гоффа значение осмотического давления плазмы крови ( $\sim 750$  кПа) и нормальную температуру тела (310 К), получим значение осмотической молярной концентрации изотонического раствора:

$$C(x)_{\text{изотон}} = \pi(RT) = 750 \div (8,31 \times 310) = 0,29 \text{ М}$$

В соответствии с законом Вант-Гоффа изотоничным плазме крови будет раствор неэлектролита, содержащий 0,29 моля вещества в 1000 мл раствора.

Следовательно, чтобы изготовить 1 л изотонического раствора неэлектролита, например глюкозы, нужно взять 0,29 моля глюкозы безводной. Молекулярная масса глюкозы равна 180,18. Изотонический раствор будет содержать 52,25 г вещества в 1 л раствора, что соответствует концентрации 5,2 %.

При расчете изотонической концентрации электролитов в приведенное выше уравнение вводят поправочный множитель (изотонический коэффициент Вант-Гоффа), который показывает, во сколько раз увеличится осмотическая активность раствора, обусловленная диссоциацией и образованием осмотически активных частиц:  $\pi = 1 + \alpha(n-1)$ , где  $\alpha$  — степень электролитической диссоциации;  $n$  — число частиц, образующихся при диссоциации одной молекулы.

Тогда уравнение Вант-Гоффа приобретает вид:

$$\pi = iC(x)RT;$$

$$C(x) = \pi(iRT).$$

В табл. 13.3 приведены значения изотонической концентрации разных соединений.

**Таблица 13.3.** Значения изотонической концентрации разных групп соединений

Раствор	Пример	n	i	$C(x)_{\text{изотон}}$ , МОЛЬ/Л
Неэлектролиты разбавленные	Раствор глюкозы	1	1	0,291
Слабые электролиты	Раствор кислоты борной	1	1,1	0,264
Бинарные электролиты одновалентных ионов	Растворы: натрия хлорида, калия хлорида	2	1,86	0,156
Бинарные электролиты двухвалентных ионов	Растворы: цинка сульфата, магния сульфата	2	1,5	0,194
Тринарные электролиты смешанной валентности	Растворы: кальция хлорида, магния хлорида, натрия сульфата, атропина	3	2,5	0,116

Зная молярную изотоническую концентрацию  $C(x)_{\text{изотон}}$  и молекулярную массу вещества ( $m$ ), можно рассчитать массу вещества, необходимую для изотонирования (доизотонирования) раствора. Расчеты носят ориентировочный характер из-за индивидуальных особенностей диссоциации электролитов.

*Пример расчета.*

Массу вещества в 1 л раствора рассчитывают по формуле:  $M=C(x)m$ . Соответственно в 100 мл (процентная концентрация)  $C_{\%}=C(x)m \times 10^{-1}$ .

Рассчитаем изотоническую (процентную) концентрацию раствора натрия хлорида, используя данные табл. 13.3:

$$C\%_{\text{изотон}} = C(x)_{\text{изотон}} \times m \times 10^{-1} = 0,156 \times m \times 10^{-1} = 0,156 \times 58,5 \times 10^{-1} = 0,9 \%$$

В соответствии с законом Рауля относительное понижение давления насыщенного пара над раствором нелетучего вещества равно молярной доле этого вещества в растворе. Следствие из этого закона описывает зависимость между концентрацией растворенного вещества и температурой замерзания. Изотонические растворы разных веществ замерзают при одной и той же температуре, другими словами, если растворы замерзают при одной и той же температуре, то они изотоничны. Разность температур ( $\Delta t$ ) замерзания раствора и растворителя, называемую температурной депрессией раствора, можно вычислить по формуле:

$$\Delta t = kC(x),$$

где  $k$  — криометрическая константа растворителя (воды — 1,86),  $\text{кг} \times \Delta K \times \Delta \text{моль}^{-1}$ .

Если растворы разных веществ имеют одинаковое значение температурной депрессии, то они изотоничны:  $\Delta t_1 = \Delta t_2$  и  $C(x_1) = C(x_2)$ . Таким образом, если раствор какого-либо вещества будет иметь значение температурной депрессии, равное температурной депрессии плазмы крови (0,52 °C), то такой раствор будет изотоничен.

Значения температурной депрессии 1 % растворов некоторых лекарственных веществ:

• аскорбиновая кислота	0,105
• апоморфин	0,080
• атропин	0,073
• глюкоза* (безводная)	0,100
• дикаин	0,109
• димедрол*	0,120
• калия йодид	0,204
• калия хлорид	0,440
• кальция глюконат	0,091
• кальция лактат	0,120
• кальция хлорид (6H <sub>2</sub> O)	0,200
• кофеин-натрия бензоат	0,145
• магния сульфат	0,094
• натрия бензоат	0,230
• натрия гидрокарбонат	0,380
• натрия бромид	0,360
• натрия йодид	0,222
• натрия нитрит	0,400
• натрия салицилат	0,210
• натрия сульфат (водный, 10H <sub>2</sub> O)	0,150
• натрия тиосульфат	0,178
• натрия хлорид	0,576
• натрия цитрат	0,178
• никотиновая кислота	0,145
• новокаин*	0,122
• папаверин	0,061
• парааминосалициловая кислота (ПАСК)	0,170
• пилокарпин	0,128
• резорцин	0,161
• скополамин	0,070
• совкаин*	0,074
• стрихнин	0,068
• тиамин	0,139

- эметин 0,062
- эуфиллин 0,100

По температурной депрессии 1 % раствора рассчитывают изотоническую концентрацию раствора: допустим, необходимо рассчитать изотоническую концентрацию  $C\%_{\text{изотон}}$  раствора глюкозы, температурная депрессия плазмы крови (температура плавления) равна  $0,52\text{ }^{\circ}\text{C}$ :

$$1\% \text{ раствора} - 0,1\text{ }^{\circ}\text{C} (\Delta t_{\text{л.в.}})$$

$$C\%_{\text{изотон}} - 0,52\text{ }^{\circ}\text{C} (\Delta t_{\text{плазмы}})$$

$$C\%_{\text{изотон}} = 0,52 \times 1 / 0,1 = 5,2\%.$$

Массу вещества  $M$ , г, необходимую для изотонирования любого объема  $V$  изотонического раствора, рассчитывают по формуле:

$$M = 0,52V / (\Delta t \times 100)$$

Объем  $V$ , который изотонирует выписанная в рецепте масса вещества  $M$ , рассчитывают по формуле:  $V = M \Delta t \times 100 / 0,52$ . Если требуется доизотонировать остальной объем ( $V_{\text{расста}} - V$ ), например, натрия хлоридом, его массу ( $M_{\text{NaCl}}$ ) рассчитывают по формуле:  $M_{\text{NaCl}} = 0,52(V_{\text{расста}} - V) / (\Delta t \text{NaCl} \times 100)$  г.

Эти формулы могут быть использованы и в расчетах, выполняемых при изготовлении офтальмологических растворов.

Качественная характеристика, заключающаяся в терминах «изо-, гипо-, гипертонический раствор», является недостаточной для использования в современной медицинской и фармацевтической практике. В настоящее время для выражения осмотической активности инфузионных растворов используют понятия «осмоляльность» и «осмолярность», что указывает на содержание в моляльном (1 кг раствора) или молярном (1 л раствора) осмотически активных частиц, образующихся при диссоциации 1 моля вещества.

Учитывая то, что инъекционные растворы изготавливают в аптеке в массообъемной концентрации, более удобной для использования является характеристика осмолярности. Единицей измерения осмолярности является *миллиосмоль* (тысячная доля осмолярной концентрации).

Если количество частиц в осмолярном растворе таково, что создаваемое ими давление соответствует физиологическому (290–310 мосм), такие растворы называют *изоосмолярными*.

Осмолярную концентрацию ( $C_{\text{осм}}$ ) рассчитывают по формуле:

$$C_{\text{осм}} = C(x)n = mn/M$$

Миллиосмолярную концентрацию (мосм/л) рассчитывают по формуле:

$$C_{\text{мосм}} = (mn \times 1000) / M$$

**Пример 13.1**

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9 %

D.S.: для инфузионного введения

 $C_{\text{мосм}} = 9 \times 2 \times 1000 / 58,5 = 308 \text{ мосм.}$ 

Инфузионные растворы называют *физиологическими*, если они изотоничны, изоионичны и изогидричны ( $\text{pH} \approx 7,36$ ) плазме крови. Часто физиологическими растворами называют растворы, которые хотя бы по одному из показателей соответствуют физиологической норме, например изотонический 0,9 % раствор натрия хлорида.

Физиологические растворы (жидкости), которые кроме вышеперечисленных показателей имеют вязкость, близкую плазме крови, называют *плазмозамещающими*. Для этого к ним добавляют некоторые ВМВ. Плазмозамещающие растворы предназначены для замещения плазмы в случае острых кровопотерь, при шоке различного происхождения, нарушениях микроциркуляции, интоксикации и других процессах, связанных с нарушением гемодинамики. Большую часть плазмозамещающих растворов изготавливают в промышленных условиях на основе декстрана, поливинилпирролидона, поливинилового спирта и других высокомолекулярных соединений.

Жидкости, которые по физиологическим показателям максимально приближаются к плазме крови человека и, кроме того, обладают способностью переноса кислорода, называются *кровезамещающими жидкостями* или *кровезаменителями*. Эту способность они приобретают за счет содержания форменных элементов крови (добавляется кровь) или синтетических заменителей. Если растворы содержат разные лекарственные вещества, их используют в качестве протившоковых, дезинтоксикационных и других лечебных растворов.

Плазмозамещающие и кровезамещающие жидкости должны быть лишены токсических и антигенных свойств, а также не понижать свертываемости крови и не вызывать агглютинацию эритроцитов.

Физиологические растворы и кровезаменители для обеспечения питания клеток и создания необходимого окислительно-восстановительного потенциала могут содержать глюкозу.

**Классификация инфузионных растворов**

В зависимости от назначения и функциональных свойств выделяют шесть групп растворов.

1. *Растворы, регулирующие водно-электролитный баланс (регидратирующие)*. В аптеке изготавливают: изотонический, гипертонические растворы натрия хлорида, раствор Рингера–Локка, «Ацесоль», «Дисоль», «Трисоль», «Квартасоль», «Хлосоль»,

- «Лактосоль» (раствор содержит натрия, калия, кальция, магния хлориды и натрия лактат).
2. *Растворы, регулирующие кислотно-основное равновесие* (раствор натрия гидрокарбоната и др.).
  3. *Дезинтоксикационные растворы*. Например, раствор натрия тиосульфата 30 % и растворы промышленного производства: «Гемодез», «Гемодез-Н», «Глюконеодез», «Неогемодез», «Красгемодез» (повидон); Купира раствор для инъекций 0,15 % (содержит купир, пиридоксина гидрохлорид); «Реамберин» (содержит хлориды натрия, калия, магния. N-метилглюкамин, янтарную кислоту, натрия гидроксид и др.).
  4. *Гемодинамические растворы, плазмозамещающие*: «Реополиглюкин» (декстран с молекулярной массой около 35 000); «Реополиглюкин с глюкозой»; «Реоглюман» (содержит декстран с молекулярной массой 30 000–50 000, манитол, натрия хлорид); «Полиглюкин» (декстран с молекулярной массой около 60 000); «Полифер» (содержит декстран с молекулярной массой около 60 000, железо, натрия хлорид); «Полиглюсоль», «Рондекс», «Неорондекс» (декстран с молекулярной массой около 70 000); «Полиоксифумарин» (содержит натрия фумарат, полиэтиленгликоль, хлориды натрия, магния; калия йодид); «Постаб» (раствор альбумина), «Протеин» и др.
  5. *Жидкости для парентерального питания*: «Амикин» (гидролизат протеина); «Аминокровин» (содержит аминокислоты, пептиды, глюкозу, минеральные соли); «Гидролизин», «Гидрамин» (содержит аминокислоты, калия и магния хлориды, поливинилпирролидон); «Гидрамин — АК» (содержит хлориды натрия, калия, кальция, магния и 19 аминокислот); «Колиамин»; «Полиамин» (содержит 12 аминокислот и сорбит); «Аминотроф» (L-триптофан, ионы натрия, калия, кальция, магния); «Фибриносол»; растворы глюкозы, растворы глюкозы с аскорбиновой кислотой, аскорбинатом магния и др.
  6. *Полифункциональные плазмозамещающие растворы*; раствор Рингера–Локка (обогащен ионами  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ , содержит углерода диоксид, а также энергетический источник — глюкозу, углерода диоксид; поступая в кровь, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры); лактопротеин (содержит альбумин, натрия лактат, натрия, калия и кальция хлориды, натрия гидрокарбонат, натрия каприлат, глюкозу); «Лактосорбал» (содержит альбумин, сорбитол, натрия лактат, натрия, калия и кальция хлориды, натрия гидрокарбонат, натрия каприлат) и др.



В аптеках, обслуживающих лечебные учреждения, изготавливают главным образом растворы глюкозы и солевые растворы (натрия хлорида, Рингера–Локка, натрия гидрокарбоната и др.).

Содержанием натрия хлорида в инфузионных растворах в значительной степени обеспечивается постоянство осмотического давления крови (7,4 атм). При значительном дефиците натрия хлорида могут развиваться спазмы гладкой мускулатуры, возникать нарушения функций нервной системы и кровообращения; наблюдаться сгущение крови (в связи с переходом воды из сосудистого русла в ткани).

Изотонический раствор натрия хлорида основное применение находит в случае обезвоживания организма и интоксикации при различных заболеваниях (острая дизентерия, пищевая интоксикация и др.), он часто является растворителем для инъекционных растворов лекарственных веществ, нуждающихся в изотонировании. Растворы натрия хлорида изготавливают в концентрациях: 0,45; 0,9; 5,85; 10 %. Натрия хлорид (х.ч. или ч.д.а.) перед изготовлением растворов подвергают депирогенизации — порошок нагревают в открытых стеклянных или фарфоровых емкостях в воздушных стерилизаторах при 180 °С 2 ч, толщина слоя порошка 6–7 см. Стерильный порошок используют в течение 24 ч.

#### **13.4. ИЗГОТОВЛЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННЫХ И ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ**

Технологический процесс производства (изготовления) растворов состоит из шести основных стадий.

1. Подготовительные мероприятия.
  - 1.1. Создание асептических условий изготовления (подготовка асептического блока, персонала, оборудования, вспомогательного материала, тароукупорочных средств).
  - 1.2. Подготовка лекарственных и вспомогательных веществ.
2. Растворение и химический контроль.
  - 2.1. Дозирование (отмеривание) растворителя.
  - 2.2. Добавление лекарственных веществ.
  - 2.3. Добавление стабилизатора.
  - 2.4. Химический контроль.
3. Фильтрация и фасовка.
  - 3.1. Фильтрация.
  - 3.2. Дозирование раствора.
  - 3.3. Укупорка резиновыми пробками.
  - 3.4. Первичный контроль отсутствия механических включений.
  - 3.5. Укупорка (обкатка) металлическими колпачками.

3.6. Маркировка флаконов (подготовка к стадии 4).

4. Стерилизация.

5. Контроль качества изготовленных лекарственных препаратов.

5.1. Вторичный контроль отсутствия механических включений.

5.2. Физико-химический анализ.

5.3. Бракераж.

6. Маркировка (оформление к отпуску).

В растворах, изготовленных по нормированным прописям, лекарственные и вспомогательные вещества совместимы.

### Пример 13.2

Rp.: Solutioni Ringer—Locke 400 ml

Sterilisa!

Da tales doses numero 10

Signa: для внутривенных инъекций

Состав раствора Рингера—Локка\* в соответствии с нормативными документами:

натрия хлорид, г	9,0
калия хлорид, г	0,2
кальция хлорид (в пересчете на безводный), г	0,2
натрия гидрокарбонат, г	0,2
глюкоза* (в пересчете на безводную), г	1,0
вода для инъекций, л	до 1,0

Анализ состава раствора Рингера—Локка позволяет сделать вывод о химической несовместимости ингредиентов. В процессе термической стерилизации происходит, во-первых, окисление и карамелизация глюкозы в щелочной среде, создаваемой натрия гидрокарбонатом; во-вторых, возможно образование осадка кальция карбоната. Поэтому в соответствии с нормативными документами изготавливают отдельно два раствора: раствор натрия гидрокарбоната (раствор 1) и раствор глюкозы с хлоридами натрия, калия и кальция (раствор 2). Растворы соединяют перед введением больному.

Учитывая то, что растворы для инъекций и аптеках изготавливают по регламентированным прописям, проверку доз не проводят. Величину разовой и суточной дозы, вводимой больному инъекционно, контролирует медицинский персонал.

Сравнение массы выписанного наркотического вещества с количеством, предельно допустимым для отпуска по одному рецепту (требованию), проводят в установленном порядке.

## Характеристика растворителей

Для изготовления инъекционных растворов применяют воду очищенную повышенной чистоты, полученную дистилляцией или методом обратного осмоса (вода для инъекций).

*Вода для инъекций (Aqua pro injectionibus)* должна отвечать требованиям, предъявляемым к воде очищенной, но, кроме того, должна быть апиrogenной и не содержать антимикробных веществ и других добавок. Пирогенные вещества не перегоняются с водяным паром, но могут попасть в конденсат с каплями воды, если дистилляционные аппараты не снабжены устройствами для отделения капель воды от пара.

В гл. 10 очень подробно описан процесс получения воды для инъекций.

Сбор воды для инъекций, как и воды очищенной, проводят в стерилизованные (обработанные паром) сборники промышленного производства или стеклянные баллоны, которые должны иметь соответствующую маркировку (бирки с указанием даты получения воды). Разрешается иметь суточный запас воды для инъекций при условии ее стерилизации сразу же после получения и хранения в плотно закрытых сосудах в асептических условиях.

Во избежание контаминации микроорганизмами, полученную апиrogenную воду используют для изготовления инъекционных лекарственных форм сразу же после перегонки или в течение 24 ч сохраняя при температуре от 5 до 10 °С или от 80 до 95 °С в закрытых емкостях, исключающих загрязнение воды инородными частицами и микроорганизмами.

Для инъекционных лекарственных форм, изготавливаемых в асептических условиях и не подлежащих последующей стерилизации, воду для инъекций предварительно стерилизуют насыщенным паром.

Производство и хранение апиrogenной воды для инъекционных лекарственных форм находятся под систематическим контролем санитарно-эпидемиологической и контрольно-аналитической служб.

Для изготовления инъекционных и асептических лекарственных форм разрешено применять *неводные* растворители (жирные масла) и *смешанные* растворители (смеси растительных масел с этилолеатом, бензилбензоатом, водно-глицериновые, этанола-водно-глицериновые). В составе комплексных растворителей применяют пропиленгликоль, ПЭО-400, спирт бензиловый и др.

Неводные растворители обладают разной растворяющей способностью, антигидролизными, бактерицидными свойствами, способны удлинять и усиливать действие лекарственных веществ. Смешанные растворители, как правило, обладают большей растворяющей способ-

ностью, чем каждый растворитель по отдельности. Сорастворители нашли применение при изготовлении инъекционных растворов веществ, труднорастворимых в индивидуальных растворителях (горнонов, витаминов, антибиотиков и др.).

Для изготовления инъекционных растворов используют *масла персиковое, абрикосовое и миндальное (Olea pinguia)* — сложные эфиры глицерина и высших жирных кислот (главным образом, олеиновой). Обладая малой вязкостью, они сравнительно легко проходят через узкий канал иглы шприца.

Масла для инъекций получают методом холодного прессования из хорошо обезвоженных семян. Они не должны содержать белка, мыла (<0,001 %).

Обычно масло жирное содержит липазу, которая в присутствии ничтожно малого количества воды вызывает гидролиз сложноэфирной связи триглицерида с образованием свободных жирных кислот. Кислые масла раздражают нервные окончания и вызывают болезненные ощущения, поэтому кислотное число жирных масел не должно быть более 2,5 (<1,25 % жирных кислот, в пересчете на кислоту олеиновую).

Отрицательные свойства масляных растворов — высокая вязкость, болезненность инъекций, трудное рассасывание масла, возможность образования олеом. Для снижения отрицательных свойств в некоторых случаях в масляные растворы добавляют сорастворители (этилолеат, спирт бензиловый, бензилбензоат и др.). Масла применяют для изготовления растворов камфоры, ретинола ацетата, синэстрола, дезоксикортикостерона ацетата и других, главным образом для внутримышечных инъекций и довольно редко — для подкожных.

*Этанол (Spiritus aethylicus)* применяют как сорастворитель при изготовлении растворов сердечных гликозидов и как антисептик находят применение в составе протившоковых жидкостей.

Этанол, применяемый в растворах для инъекций, должен иметь высокую степень чистоты (без примеси альдегидов и сивушных масел). Применяют его в концентрации до 30 %.

Этиловый спирт иногда используют как промежуточный растворитель веществ, не растворимых ни в воде, ни в масле. Для этого вещества растворяют в минимальном объеме спирта, смешивают, например, с оливковым маслом, а затем этанол отгоняют под вакуумом и получают практически молекулярный раствор вещества в масле. Такой технологический прием используют при изготовлении масляных растворов некоторых противоопухолевых веществ.

*Спирт бензиловый (Spiritus benzylicus)* — бесцветная, легкоподвижная, нейтральная жидкость с ароматическим запахом. Растворим в

воде в концентрации около 4 %, в 50 % этаноле — в соотношении 1:1. С органическими растворителями смешивается во всех соотношениях. Применяют как сорастворитель в масляных растворах в концентрации от 1 до 10 %. Обладает бактериостатическим и кратковременным анестезирующим действиями.

*Глицерин (Glycerinum)* в концентрации до 30 % применяют в растворах для инъекций. В больших концентрациях обладает раздражающим действием вследствие нарушения осмотических процессов в клетках. Глицерин улучшает растворимость в воде сердечных гликозидов и др. В качестве дегидратирующего средства (при отеках мозга, легких) глицерин вводят внутривенно в виде 10–30 % растворов в изотоническом растворе натрия хлорида.

*Этилолеат (Ethylil oleas)*. Это сложный эфир ненасыщенных жирных кислот с этанолом. Он представляет собой светло-желтую жидкость, нерастворимую в воде.

С этанолом и маслами жирными этилолеат смешивается во всех соотношениях. В этилолеате хорошо растворяются жирорастворимые витамины, гормоны. Применяют в составе масляных растворов для повышения растворимости и понижения вязкости растворов.

*Бензилбензоат (Benzylil benzoas)* — бензиловый эфир бензойной кислоты — бесцветная, маслянистая жидкость, смешивается с этанолом и маслами жирными, повышает растворимость в маслах стероидных гормонов, предотвращает кристаллизацию веществ из масел в процессе хранения.

«

## Требования, предъявляемые к лекарственным веществам

Используемые для инъекционных растворов лекарственные вещества должны отвечать требованиям ГФ, ФС, ФСП, ГОСТ и иметь квалификацию «химически чистый» («х.ч.») или «чистый для анализа» («ч.д.а.»). Некоторые вещества подвергают дополнительной очистке, их выпускают повышенной чистоты, и они имеют квалификацию «годен для инъекций».

Пригодность некоторых лекарственных веществ для изготовления инъекционных растворов определяют на основании дополнительных исследований на чистоту. Кальция хлорид проверяют на растворимость в этаноле (органические примеси) и содержание железа; 5 % раствор натрия гидрокарбоната для инъекций должен быть прозрачным и бесцветным после термической стерилизации, примеси ионов кальция и магния в нем допускается не более 0,05 %. В порошке натрия гидрокарбоната квалификаций «ч.д.а.», «х.ч.» и «для фарма-

цветических целей» содержится примеси ионов кальция и магния не более 0,01; 0,005; 0,008 % соответственно.

Гексаметилентетрамин проверяют на отсутствие аминов, солей аммония и параформа. Магния сульфат для инъекций не должен содержать примеси марганца. Эуфиллин для инъекций должен содержать повышенное количество этиленамина (18–22 %) и выдерживать дополнительное испытание на растворимость, 10 % раствор его должен быть прозрачным. Камфора должна быть оптически активной, не рацемической. Кофеин-натрия бензоат квалификации «годен для инъекций» или «для стерильных лекарственных форм» не должен содержать органических примесей, 20 % раствор должен быть прозрачным и бесцветным при нагревании в течение 30 мин. Натрия бензоат для инъекций, в свою очередь, не должен содержать железа более 0,0075 %.

Соли многих алкалоидов (морфин, апоморфин, атропин, омнопон\*) и азотистых оснований (новокаин\*, дикаин, дибазол\*) являются солями слабых оснований и сильных кислот, поэтому растворы этих веществ обладают кислой реакцией среды.

Повышение рН в растворах этих веществ (особенно при стерилизации) приводит к образованию осадка слабого основания, в ряде случаев к дальнейшей деструкции с образованием органических спиртов, кислот, токсических веществ, например, анилина при разложении новокаина\* и др.

Повышение рН может быть обусловлено щелочностью стекла, влияние которой усиливается при повышении температуры (термическая стерилизация). Иногда свободное основание не выпадает в осадок вследствие способности вещества реагировать со щелочью с образованием растворимых продуктов. Примером могут служить вещества с фенольным гидроксидом, которые в щелочной среде образуют растворимые феноляты (морфин, апоморфин и др.). Далее в щелочной среде они подвергаются окислению, что обычно сопровождается изменением окраски растворов: раствор морфина желтеет, апоморфина — зеленеет, адреналина\* — розовеет. Для нейтрализации щелочи, выделяемой из стекла при термической стерилизации, вещества этой группы стабилизируют 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты.

Наиболее часто в аптеках изготавливают растворы новокаина\* разной концентрации. При термической стерилизации растворов новокаина\* ускоряются процессы гидролиза и окисления (нестабилизованного раствора), образуется основание новокаина\*, представляющее собой нерастворимую, маслянистую жидкость. Одновременно происходит щелочной гидролиз сложноэфирной группы. Возможно окисление аминокруппы.

Процессы гидролиза и окисления ускоряются при изготовлении растворов новокаина\* более высоких концентраций (2; 5 и 10 %), предназначенных для анестезии слизистой горла и носа. В соответствии с нормативными документами в эти растворы добавляют еще и антиоксидант натрия тиосульфат (см. табл. 13.2), что позволяет значительно увеличить срок хранения раствора — до 90 дней.

Учитывая то, что в спинномозговой канал нельзя вводить стабилизаторы, растворы новокаина\* 5 % для спинномозговой анестезии готовят в асептических условиях на стерильной воде для инъекций. Предварительно стерилизуют порошок новокаина\* в воздушном стерилизаторе при температуре  $120+2\text{ }^{\circ}\text{C}$  — 2 ч. Раствор фильтруют через мембранные фильтры и не стерилизуют, так как растворы новокаина\* без стабилизатора не выдерживают стерилизацию даже текучим паром. Флаконы или бутылки снабжают этикеткой «Изготовлено асептически», срок годности раствора в этом случае — 1 сут.

Растворы солей сильных оснований и слабых кислот (кофеин-натрия бензоат, натрия тиосульфат, натрия нитрит для инъекций) имеют щелочную среду и устойчивы в ней.

Вода для инъекций при хранении (несмотря на строгие условия хранения) поглощает из воздуха углекислоту. Вследствие чего спустя 24 ч значение рН уменьшается (образуется угольная кислота). Достаточно следов ее в воде, чтобы при растворении указанных выше веществ вызвать необратимые реакции разложения.

Наиболее часто в аптеках изготавливают растворы кофеина-натрия бензоата 10 и 20 % концентрации. В кислой среде в процессе стерилизации выпадает в осадок слабодиссоциирующая кислота — бензойная. Для получения стабильного раствора добавляют 0,1 М раствор натрия гидроксида.

Натрия тиосульфат при термической стерилизации разлагается в водном растворе в кислой среде (значение рН воды для инъекций 5–7) с выделением слабодиссоциирующей тиосерной кислоты, в результате разложения которой выделяется свободная сера. Для получения стабильных растворов добавляют натрия гидрокарбонат; используют свежеполученную прокипяченную (для удаления углерода диоксида) воду для инъекций.

Некоторые лекарственные вещества (кислота аскорбиновая, новокаиамид, стрептоцид растворимый, глюкоза\*, сульфацил-натрий, апоморфин, тиамин, натрия салицилат и др.) при термической стерилизации окисляются даже незначительными количествами кислорода, содержащегося в воде для инъекций и в воздухе над пробкой. Процесс окисления ускоряется в щелочной среде, создаваемой стеклом, а также при хранении на свету. При этом образуются или токсические,

или неактивные вещества, часто изменяется и цвет раствора. Для устранения факторов, способствующих окислению лекарственных форм, применяют ряд технологических приемов:

- вводят стабилизаторы — антиоксиданты;
- применяют и комплексные стабилизаторы — антиоксиданты и вещества, позволяющие создать оптимальное значение рН в растворе;
- используют свежeproкипяченную в течение 30 мин и быстро охлажденную воду для инъекций;
- флаконы заполняют доверху; целесообразно насыщать растворы углекислотой в токе инертного газа с помощью специальных установок;
- фильтруют растворы через мембранные фильтры или бумажные обеззоленные, так как обычная фильтровальная бумага содержит соли кальция, магния, железа, которые являются катализаторами окислительно-восстановительного процесса;
- изготавливают растворы быстро, во избежание воздействия света и кислорода воздуха;
- для отпуска используют светонепроницаемую тару, так как свет усиливает процесс окисления.

Растворы кислоты аскорбиновой вследствие сильно кислой реакции среды при введении вызывают болевое ощущение. Для нейтрализации среды в состав раствора вводят натрия гидрокарбонат в стехиометрическом соотношении. Образовавшийся натрия аскорбинат полностью сохраняет лечебные свойства аскорбиновой кислоты. Стабильность раствора натрия аскорбината повышают за счет введения антиоксиданта натрия сульфита безводного. Уменьшают содержание кислорода в воде для инъекций, заранее прокипятив ее и заполняя флакон доверху. Окисление вещества уменьшают за счет устранения иницилирующего действия света, упаковывая раствор во флаконы светозащитного стекла или обеспечивая хранение его в защищенном от света месте.

При изготовлении растворов глюкозы ее берут в большем количестве, чем указано в прописи, с учетом содержания кристаллизационной воды в молекуле глюкозы. Влажность глюкозы может составить 9,8—10,4 %. Дополнительное требование к лекарственному веществу «Глюкоза для инъекций»<sup>\*</sup> — апиrogenность. Определенная навеска каждой партии синтезируемой глюкозы в виде 5 % раствора должна выдерживать испытание на пирогенность (тест-доза 10 мл на 1 кг массы животного).

Для медицинских целей применяют изотонический 5 % раствор и 10—40 % гипертонические растворы глюкозы. Изотонический раствор



применяют для пополнения организма жидкостью и в качестве источника энергии для осуществления необходимых функций организма (раствор для парентерального питания). Гипертонические растворы повышают осмотическое давление крови, усиливают ток жидкости из тканей в кровь, при этом усиливаются обменные процессы, анти-токсическая функция печени, сократительная деятельность сердечной мышцы, расширяются сосуды, увеличивается диурез. Растворы глюкозы относятся к инфузионным.

На стадии термической стерилизации без добавления стабилизатора происходит деструкция глюкозы, раскрытие цикла и образование ациклической молекулы. Далее идет дегидратация, окисление, изомеризация. Раствор глюкозы приобретает желтую или даже бурую окраску. Поэтому используют стабилизатор Вейбеля, в состав которого входят: натрия хлорид (прокаленный) 0,26 г; 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (5 мл на 1 л раствора глюкозы независимо от концентрации). Удобнее пользоваться свежеприготовленным, проанализированным раствором Вейбеля:

натрия хлорид (прокаленный), г	5,2
раствор кислоты хлористоводородной (8,3 %), мл	4,4
вода для инъекций, л	до 1

Добавляют раствора стабилизатора 5 % от объема раствора глюкозы независимо от концентрации. Срок годности стабилизатора 1 сут.

Предполагают, что натрия хлорид стабилизатора Вейбеля способствует циклизации глюкозы, блокирует альдегидную группу в ациклической активной форме, что препятствует окислению глюкозы.

В кислой среде, поддерживаемой хлористоводородной кислотой, замедляются процессы окисления глюкозы. Установлено, что при значении рН раствора глюкозы 3,0–4,1 количество токсичного 5-оксиметилфурфузола (5-ОМФ) минимально.

Важно также уменьшить содержание кислорода в растворителе, заранее прокипятив воду для инъекций.

Растворы натрия гидрокарбоната применяют как средство неотложной помощи. Раствор его изготавливают только в аптеке.

При изготовлении растворов натрия гидрокарбоната одним из осложнений является помутнение и образование осадка после стерилизации. Происходит взаимодействие продуктов гидролиза натрия гидрокарбоната с примесями ионов кальция и магния, содержащимися в самом лекарственном веществе в зависимости от его качества, а также в пробках и стекле флаконов.

После стерилизации 5 % растворы редко бывают прозрачными, поэтому в качестве комплексообразователя добавляют трилон Б (см. табл. 13.2). Наименьшее содержание примесей кальция и магния в

натрия гидрокарбонате квалификации «ч.д.а.», «х.ч.». Использование данных веществ позволяет изготовить прозрачные растворы.

Хранят натрия гидрокарбонат в хорошо укупоренной стерильной таре. Назначаются 3–5 % растворы для реанимации (при клинической смерти), при гемоллизе крови, для коррекции метаболического ацидоза. Вводят капельно. В процессе лечения проводят исследование кислотно-щелочного состояния крови.

При изготовлении раствора Рингера–Локка применяют натрия хлорид, глюкозу, натрия гидрокарбонат, калия хлорид — источник ионов калия (применяют при гипокалиемии и как антиаритмическое средство), а также кальция хлорид, который очень гигроскопичен, на воздухе расплывается, содержит шесть молекул воды. Он очень легко растворим в воде, вызывая при этом сильное охлаждение раствора. Используют кальция хлорид в виде 10 % раствора. Хранят раствор в материальной комнате в небольших, хорошо укупоренных стеклянных банках с пробками, залитыми парафином, в сухом месте.

Кальция хлорид является для организма источником ионов кальция и антиаллергическим средством.

## Технология изготовления

*Расчеты.* Инъекционные растворы изготавливают в массово-объемной концентрации. Расчет массы вещества осуществляют с учетом выписанного объема раствора в соответствии с прописью нормативного документа. Объем воды для инъекций, используемый для растворения веществ, составляет приблизительно 2/3 всего объема растворителя.

Остальной объем воды добавляют после растворения веществ и раствор доводят водой для инъекций до требуемого объема. При отсутствии мерной посуды объем воды рассчитывают, пользуясь значениями плотности раствора данной концентрации или коэффициентом увеличения объема.

Объем инъекционных растворов во флаконах в соответствии с ГФ всегда должен быть больше номинального (табл. 13.4).

Таблица 13.4. Объем инъекционных растворов в сосудах

Номинальный объем, мл	Объем заполнения, мл		Число сосудов для контроля заполнения, шт.
	Невязкие растворы	Вязкие растворы	
1	1,10	1,15	20
2	2,15	2,25	20
5	5,30	5,50	20
10	10,50	10,70	10

Окончание табл. 13.4

20	20,60	20,90	10
50	51	51,50	5
Более 50	На 2 % больше номинального	На 3 % больше номинального	5

Выполняя расчеты при изготовлении растворов для инъекций и инфузий, находят пропись в нормативном документе, определяют массу лекарственных веществ, количество стабилизатора и объем растворителя с учетом выписанного номинального объема фасовки.

*Подготовительные мероприятия.* Так как при стерилизации и хранении растворы лекарственных веществ непосредственно контактируют с посудой и пробками, требуется специальная предварительная обработка тары и укупорочных материалов для удаления всех загрязнений (остатков лекарственных веществ, моющих и дезинфицирующих средств). Посуда в аптеки поступает как новая, так и бывшая в употреблении, в том числе в инфекционных отделениях или стационарах.

Подготовка посуды, укупорочных средств и вспомогательных материалов. Флаконы для отпуска стерильных растворов должны быть не из щелочного стекла, во избежание появления в растворах осадков и других нежелательных изменений. Флаконы из щелочного стекла АБ-1 (безборное стекло) могут быть использованы для растворов со сроком хранения не более 2 сут только после их предварительной обработки.

Флаконы из стекла МТО (медицинское тарное обесцвеченное стекло), внутренняя поверхность которых обработана сульфатом аммония, также используют только после проверки щелочности и последующей их обработки. Однако промывка ершиком таких флаконов не допускается, и их используют однократно.

Инъекционные растворы должны быть расфасованы во флаконы из нейтрального стекла (флаконы для крови и кровезаменителей) НС-1 (ТУ 62-2-10-77), НС-2 (ГОСТ 10782-85), т.е. во флаконы стеклянные для крови, трансфузионных и инфузионных препаратов и флаконы из дрома.

Стекло — сложный силикатный сплав. Оно способно отдавать в воду со своей поверхности отдельные составные части, т.е. выщелачиваться. Перейдя в раствор, силикаты, растворимые в воде, подвергаются гидролизу, в результате раствор приобретает щелочную реакцию. Выщелачивание активнее протекает при нагревании стекла в воде. Стерилизация растворов, таким образом, способствует выщелачиванию растворимых силикатов и их гидролизу. Контроль щелочности стекла осуществляют по методике соответствующего нормативного

документа путем стерилизации в паровом стерилизаторе в течение 30 мин или при температуре 100 °С в течение 1 ч в присутствии индикатора метиленового красного или стерилизации с последующим потенциометрическим определением рН. Если после стерилизации окраска раствора изменится от красной к желтой или сдвиг рН будет больше чем 1,7, значит, стекло щелочное и подлежит обработке.

Освобождение от щелочи заключается в двойной обработке в паровом стерилизаторе флаконов, вымытых и заполняемых на 3/4 объема каждый раз новой порцией воды очищенной. После такой двойной обработки стекло флаконов становится нейтральным. Нейтральность проверяют ацидиметрически с помощью индикатора метилового красного (на титрование раствора должно пойти не более 0,35 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной) или потенциометрически (сдвиг рН не более 1,7).

В зависимости от исходного состояния новую посуду либо моют (путем замачивания и обрабатывают щеткой-ершом или в моечной машине), либо подвергают моюще-дезинфицирующей обработке комплексными средствами (табл. 13.5).

В зависимости от исходного состояния посуду, бывшую в употреблении, либо подвергают моюще-дезинфицирующей обработке, либо дезинфицируют. После дезинфекции ополаскивают до исчезновения запаха дезинфицирующего средства, затем моют путем замачивания и обработки щеткой-ершом или в моечной машине.

После мойки или обработки моюще-дезинфицирующими средствами всю посуду ополаскивают, стерилизуют и контролируют качество обработки.

Последнее ополаскивание флаконов или бутылок проводят водой для инъекций, желательно профильтрованной через фильтр с размером пор не более 5 мкм.

**Таблица 13.5.** Перечень и характеристика моющих и дезинфицирующих средств для обработки аптечной посуды

Наименование средства	Агрегатное состояние	Активные вещества	Действие рабочего раствора
<i>Дезинфицирующие</i>			
Водорода пероксид (Россия)	Жидкость	Водорода пероксид 3 %	Бактерии, микобактерии, грибы, споры
Хлорамины (Россия) Хлорамин Б	Белый или слегка желтоватый порошок	Активный хлор 25±1 % Дезинфицирующая концентрация 0,25–0,5 %; 1 %	Бактерии, микобактерии, вирусы

Окончание табл. 13.5

Натрия гипохлорит (ЭЛМА, Россия)	Жидкость	Активный хлор 0,125; 0,25; 0,5 %	Бактерии, вирусы, грибы
Клорсепт 25 (Ирландия)	Таблетки белого цвета по 3,3	Натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты 0,05; 0,1; 0,3 %	Бактерии, вирусы, грибы, споры
<i>Моющее-дезинфицирующие</i>			
Хлорцин (Россия)	Порошок	Натриевая (или калиевая) соль дихлоризоциануровой кислоты, сульфанол 0,05–1,0 %	Бактерии, дерматофиты, вирусы, споры
ДП-2 (Россия)	Порошок	Трихлоризоциануровая кислота, сульфанол 0,05–1,0 % Массовая доля активного хлора — 32 %	Бактерии, микобактерии, вирусы, споры, грибы
Виркон (Словения)	Порошок	Перекиси сульфат калия (50 %), катионные ПАВ. Рабочие растворы 0,1–2 %, стабильны в течение суток, используются многократно 0,05–1,0 %	Бактерии, кроме микобактерий, вирусы (17 семейств, в том числе гепатита В и ВИЧ), грибы
Клорклин (Ирландия)	Таблетки оранжевого цвета по 4,0	Натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты, анионные ПАВ 0,05–1,0 %	Бактерии, микобактерии, вирусы, грибы
«Лотос» «Астра» «Луч» «Зифа» «Сарма» (Россия)	Порошки гранулированные	ПАВ, триполифосфат натрия и другие соли 0,1–0,5 %	Предстерилизационная очистка изделий медицинского назначения
«Прогресс», «Посудомой» (Россия)	Жидкости	Алкилсульфаты, соли 0,1–0,5 %	То же

Кроме использования комплексных моюще-дезинфицирующих средств, можно к растворам дезинфицирующих средств добавлять моющие средства («Астра», «Лотос», «Зифа», «Луч», «Сарма») из расчета 5,0 г на 1 л рабочего раствора.

Дезинфекции подвергают посуду, бывшую в употреблении в инфекционных отделениях лечебно-профилактических учреждений. Повторное использование моюще-дезинфицирующих и дезинфицирующих растворов не допускается, если в инструкции по применению средства нет на то специальных указаний. Следует чередовать разные

дезинфицирующие средства в целях предотвращения образования устойчивых форм микроорганизмов.

При работе с моюще-дезинфицирующими и дезинфицирующими средствами необходимо соблюдать осторожность.

Контроль качества чистоты вымытой посуды проводят визуально (выборочно) по отсутствию посторонних включений, пятен, подтеков, по равномерности стекания воды со стенок флаконов после их ополаскивания. В смывах с внутренней поверхности посуды не должно быть видимых невооруженным глазом включений.

Очень важен момент освобождения посуды от остатков моющих и дезинфицирующих средств. Это достигается семикратным ополаскиванием каждой единицы посуды сначала водопроводной водой, затем очищенной и водой для инъекций. Полноту смывания моющих и моюще-дезинфицирующих средств определяют потенциометрически. Значение рН смыва после последнего ополаскивания должно соответствовать рН воды очищенной, взятой для контроля.

Качественно наличие остатка моющих средств можно определить по розовому окрашиванию с раствором фенолфталеина.

Чистую посуду стерилизуют горячим воздухом в течение 1 ч при температуре 80 °С. После снижения температуры воздуха в стерилизаторе до 60–70 °С посуду вынимают, закрывают стерильными пробками, фольгой или стерильным пергаментом и сразу используют для изготовления или дозирования растворов. Допускается хранение стерильной посуды в течение 24 ч в условиях, исключающих загрязнение. Баллоны большой вместимости стерилизуют 30 мин пропариванием острым паром.

Обработка укупорочных средств и вспомогательного материала. К укупорочным средствам относятся резиновые и полиэтиленовые пробки, алюминиевые колпачки. Для укупорки флаконов с водными, водно-этанольными, масляными растворами используют пробки из резиновой смеси марок: ИР-21 (светло-коричневого цвета); 52-369/1 (черного цвета); 52-599/1 (серого цвета); 52-599/3 (голубого цвета). Для водных и водно-этанольных растворов можно использовать также пробки из резины И-51-2 (серого цвета). Запрещено использование резиновых пробок с проколами.

Процесс подготовки пробок состоит из следующих операций: просмотр и отбраковка, мойка, стерилизация, сушка.

Резиновые пробки моют в течение 3 мин вручную или в моечной (стиральной) машине в 0,25–0,5 % растворе моющих средств («Астра», «Лотос», «Луч», «Зифа», «Сарма») при 50–60 °С. Соотношение массы пробок и раствора моющих средств — 1:5. После мытья пробки промывают 5 раз горячей водопроводной водой, каждый раз заменяя ее

свежей и один раз водой очищенной. Затем в течение 30 мин пробки кипятят в 1 % растворе натрия гидрокарбоната или тринатрия фосфата, промывают 1 раз водопроводной водой и 2 раза водой очищенной. Помещают в стеклянные или эмалированные емкости, заливают водой очищенной, закрывают и выдерживают 60 мин в паровом стерилизаторе при температуре  $120+2$  °С. Воду после этого сливают и промывают водой для инъекций.

После обработки пробки стерилизуют в паровом стерилизаторе 45 мин при  $120+2$  °С. Стерильные пробки хранят в закрытых биксах не более 3 сут. После вскрытия биксов пробки должны быть использованы в течение 24 ч.

При заготовке резиновых пробок впрок вместо стерилизации обработанные пробки сушат в воздушном стерилизаторе в течение 2 ч при температуре 50 °С и хранят в прохладном месте не более года в закрытых биксах или банках. Перед использованием резиновые пробки стерилизуют, как было указано выше.

Обработку алюминиевых колпачков (ОСТ 64-009-86) проводят в соответствии с правилами, указанными в нормативных документах (1997).

Алюминиевые колпачки для обкатки флаконов выдерживают в течение 15 мин в 1–2 % растворе моющих средств при 50–60 °С. Соотношение веса колпачков к общему объему моющего раствора также 1:5. Моющий раствор сливают, колпачки промывают проточной водопроводной водой, затем водой очищенной. Сушат в воздушном стерилизаторе при температуре 50–60 °С. Хранят в закрытых емкостях (биксах, банках) в условиях, исключающих загрязнение.

Вспомогательный материал (вату, марлю, пергаментную бумагу, фильтры) стерилизуют 45 мин в биксах или банках в паровом стерилизаторе при температуре  $120+2$  °С, хранят трое суток. После вскрытия бикса или банки материал используют в течение 24 ч.

Стеклянные, фарфоровые и металлические предметы (колбы, цилиндры, воронки и т.п.), кроме указанного метода стерилизации, могут быть простерилизованы в течение 60 мин в воздушном стерилизаторе при температуре 180 °С в биксах, двухслойных упаковках из бязи или пергамента.

Для очистки от пирогенных веществ стеклянные трубки и сосуды обрабатывают 25–30 мин горячим подкисленным 1 % раствором калия перманганата. Для изготовления раствора к 10 частям 1 % раствора калия перманганата добавляют 6 частей 1,5 % раствора кислоты серной. После обработки трубки и сосуды промывают свежеполученной водой для инъекций. Съемные части технологического оборудования (трубки резиновые и стеклянные, фильтродержатели,

мембранные микрофильтры, прокладки и др.) обрабатывают, стерилизуют и хранят в режимах, описанных в нормативных документах по использованию соответствующего оборудования.

*Растворение и химический контроль.* Растворы готовят в ассистентской комнате асептического блока (см. гл. 4).

На столе провизора-технолога и фармацевта не должно быть лекарственных и вспомогательных веществ, не относящихся к изготовлению данного препарата. Категорически запрещается одновременное изготовление на одном рабочем месте нескольких растворов для инъекций, содержащих лекарственные вещества различного наименования или одни и те же вещества, но в разных концентрациях. В случае изготовления растворов одного наименования, но в разных концентрациях их следует изготавливать в порядке возрастания концентрации.

Изготавливать растворы для инъекций нельзя при отсутствии данных о химической совместимости входящих компонентов, технологии изготовления, режиме стерилизации, а также при отсутствии методов химического контроля.

Инъекционные растворы, как было отмечено, изготавливают в массообъемной концентрации. В мерник-смеситель или другую емкость (стерильную подставку) вначале отмеривают приблизительно 2/3 необходимого объема воды для инъекций. В случае изготовления растворов, подвергающихся быстрому окислению, например кислоты аскорбиновой, или неустойчивых в присутствии углерода диоксида, например эуфиллина, вода должна быть свежепрокипяченной. Затем добавляют рассчитанную массу лекарственного вещества и тщательно перемешивают до полного растворения.

При изготовлении растворов кислоты аскорбиновой раствор перемешивают до окончания выделения пузырьков углерода диоксида (реакция с натрия гидрокарбонатом).

В случае использования порошкообразных вспомогательных веществ (стабилизаторов и др.) их растворяют вместе с лекарственным веществом. В случае использования раствора стабилизатора его отмеривают стандартным каплемером после растворения лекарственного вещества. Допускается дозирование раствора стабилизатора с помощью нестандартного, предварительно калиброванного каплемера. При добавлении стабилизатора в объеме более 1 мл используют аптечные пипетки. Затем добавляют остальной объем воды для инъекций и раствор вновь перемешивают.

Провизор-аналитик проверяет раствор на содержание лекарственного вещества, всех вспомогательных веществ, контролирует pH раствора.



Если изготавливают инъекционный раствор по требованию или рецепту (1 флакон), то для анализа берут 0,5 мл раствора, отмеренного после фильтрования. Если изготавливают серию, то отмеривают 0,5 мл до стадии фильтрования.

В обоих случаях заполняют журнал контроля по стадиям. Неточный раствор исправляют, а годный (в случае изготовления серии) фильтруют во флаконы. При этом изготавливают лишний флакон раствора (для анализа после стерилизации).

Технология изготовления некоторых растворов имеет свои особенности.

При изготовлении растворов натрия гидрокарбоната следует учитывать следующее:

- натрия гидрокарбонат медленно растворяется в холодной воде, но взбалтывание, нагревание недопустимы, так как он быстро разлагается с выделением углекислого газа и карбоната натрия, колбы и подставки следует прикрывать стеклом;
- при нагревании он разлагается до карбоната натрия и углекислого газа, но при охлаждении идет обратная реакция соединения их с образованием исходного продукта;
- флаконы с растворами закупоривают только «под обкатку»;
- во избежание разрыва флакона в результате накопления  $\text{CO}_2$  его заполняют на  $\frac{3}{4}$  (около 80 %) номинального объема (например, 150 мл в 250 мл флаконе, 50 мл в 150 или 100 мл и т.д.);
- разгружать стерилизатор можно не ранее чем через 20–30 мин (после снижения давления до атмосферного);
- вскрывать флакон с раствором можно не ранее чем через 2 ч после стерилизации, чтобы полностью произошла реакция соединения карбоната натрия и углекислого газа;
- в процессе охлаждения для ускорения реакции рекомендуется флаконы с растворами несколько раз перевертывать для перемешивания раствора.

При изготовлении растворов натрия гидрокарбоната в стерильную подставку с крышкой отмеривают  $\frac{2}{3}$  нужного объема воды для инъекций. Добавляют рассчитанное количество натрия гидрокарбоната квалификации «х.ч.» или «ч.д.а.», перемешивают 2–3 мин до полного растворения кристаллов. Растворяют и перемешивают при температуре не выше 20 °С в закрытой подставке, избегая сильного взбалтывания. Затем доливают остальной объем растворителя. Провизор-аналитик контролирует раствор на содержание натрия гидрокарбоната и рН.

При изготовлении раствора Рингера–Локка необходимый объем воды для инъекций делят на две части и готовят два раствора.

1. В стерильную емкость отмеривают от первой части воды для инъекций  $\frac{2}{3}$  необходимого объема, растворяют натрия хлорид (предварительно подвергнутый депирогенизации при температуре 180 °С в течение 2 ч), глюкозу водную (пересчитанное количество), калия хлорид; добавляют 10 или 50 % концентрированный раствор кальция хлорида, перемешивают до полного растворения всех лекарственных веществ. Затем доливают к оставшемуся объему (1/3) первой части воды для инъекций, перемешивают.

2. В другой отдельной стерильной емкости во второй части воды аналогично растворяют натрия гидрокарбонат. Во избежание потери углерода диоксида, образующегося при гидролизе, его растворяют при температуре не выше 20 °С в закрытом сосуде, избегая сильного взбалтывания.

Раствор Рингера–Локка изготавливают после стерилизации двух растворов: в асептических условиях вскрывают необходимое количество флаконов с растворами 1 и 2, раствор электролитов с глюкозой добавляют во флакон с раствором натрия гидрокарбоната. Провизор-аналитик контролирует раствор на качественное и количественное содержание натрия, калия, кальция хлоридов; глюкозы, натрия гидрокарбоната и рН растворов.

Флаконы укупоривают теми же резиновыми пробками, закрывают алюминиевыми колпачками «под обкатку» или «под обвязку» пергаментом.

Все флаконы с раствором Рингера–Локка контролируют на отсутствие механических включений. От каждой серии изготовленного раствора отбирают 1 флакон на анализ по всем физико-химическим показателям.

Флаконы с раствором Рингера–Локка оформляют новыми этикетками и предупредительной надписью (дополнительной этикеткой) «Изготовлено асептически. Срок годности 1 день». После объединения растворов показатель рН 7,5–8,2.

Растворы натрия хлорида изготавливают из натрия хлорида высокой чистоты («х.ч.» или «ч.д.а.»), предварительно простерилизовав его 2 ч горячим воздухом при 180 °С. Небольшие объемы (100, 200 мл) раствора удобно готовить из специальных таблеток натрия хлорида по 0,9 г (таблетки-навески). Стерилизуют раствор при температуре 20+2 °С.

Технология изготовления инъекционных растворов для детей имеет некоторые особенности. Инъекционное введение детям используют для получения быстрого и интенсивного эффекта при невозможности принять через рот (бессознательное состояние, рвота); при невозможности принять *per rectum* (судороги); для веществ, не всасывающихся в желудочно-кишечном тракте.

Подкожный путь введения обеспечивает пролонгированный эффект, так как высвобождение из подкожно-жировой клетчатки идет постепенно и в течение значительного времени поддерживается активная концентрация вещества в крови (например, ретаболила — 30 сут).

В подкожной клетчатке расположено большое число чувствительных рецепторов, реагирующих на раздражающее, обезвоживающее действие, изменение рН. Поэтому следует избегать введения детям подкожно веществ типа кислоты аскорбиновой, кальция хлорида, сердечных гликозидов.

Внутримышечный путь введения обеспечивает более быстрое всасывание, но высокий уровень концентрации вещества в крови сохраняется более короткий промежуток времени. Детям нельзя вводить внутримышечно такие вещества, как лидокаин, дигоксин, diazepam, так как возможно развитие некротических изменений в мышцах. Нельзя вводить подкожные и внутримышечные инъекции детям с нарушенной гемодинамикой и дыханием.

Внутривенное введение обеспечивает очень быстрый эффект. Растворы вводят новорожденным в пупочную вену. В этом случае вещество попадает в нижнюю полую вену, а затем 50 % вещества попадает в кровоток, а 50 % — в печень. Через несколько часов жизни ребенка в результате спазма венозного кровотока количество вещества, поступающего в общий кровоток, начинает уменьшаться (10 %) и спустя 5–75 ч после рождения все введенное в пупочную вену вещество попадает в печень. Длительное введение в пупочную вену опасно, так как может проникнуть инфекция, развиться некроз печени, возможен тромбоз воротной вены.

Растворы, вводимые новорожденным внутривенно, не должны быть гипертоническими, иначе они могут повредить эндотелий сосудов, способствовать образованию тромбов, привести к нарушению функции гематоэнцефалического барьера (раскрытию его), попаданию в мозг циркулирующих в крови веществ, вызывая внутримозговые геморрагии.

У новорожденных отсутствует различие между величиной осмотического давления в плазме крови и цереброспинальной жидкости. Увеличение осмотического давления плазмы сопровождается одновременным повышением осмотического давления цереброспинальной жидкости.

У новорожденных и грудных детей в крови меньше альбуминов и менее выражено их сродство к веществам. Кроме того, уровень белков в плазме неустойчив. При некоторых инфекциях количество белка еще более понижается и возможна лекарственная интоксикация даже от терапевтических доз. Иногда эндогенные метаболиты могут

конкурировать за связывание с белками, и в этих случаях может развиться токсический эффект (например, ацетилсалициловая кислота понижает связывающую функцию белков).

При изготовлении препаратов для парентерального инъекционного применения следует всегда помнить о специфических особенностях водно-электролитного баланса детей разного возраста; выделительной функции почек, кишечника, легких, кожи.

Растворы для инъекций, используемые для введения детям, изготавливают по общим правилам, но в меньшей дозировке лекарственных веществ, которая регулируется медперсоналом при введении растворов. Для инъекционных препаратов для детей важной проблемой является норматив размера частиц механических включений. Существующие нормативы (не более 50 мкм при визуальном контроле на УК-2) не могут удовлетворять педиатров, так как просвет маленьких сосудов детей, особенно новорожденных, гораздо меньше и возможен тромбоз.

*Фильтрация и фасовка растворов для инъекций и инфузий.* При удовлетворительном результате химического анализа раствор фильтруют. Полная прозрачность инъекционных растворов достигается правильно проведенной фильтрацией. Перед началом фильтрования система (фильтры, воронки, проводящие трубки и др.) должна быть стерильной. Оптимально проводить фильтрование, дозирование раствора и укупорку в условиях ламинарного потока стерильного воздуха. Первые порции фильтрата, в которых могут быть взвешенные обрывки волокон, другие механические включения, возвращают на фильтр, т.е. фильтруют повторно.

Одним из простейших фильтров, применяемых для фильтрования небольших объемов растворов для инъекций, является фильтр-«грибок» (рис. 13.1).

Особенностью фильтра является то, что воронка (1) закрыта слоем фильтрующего материала (ткань, вата, марля). Раствор по трубопроводу (2) поступает в емкость (3) и под действием разрежения, создаваемого через вакуумную линию (4), фильтруется и попадает в бутылку (5). Для предотвращения переброса капель в вакуумную линию устанавливается бутылка (6), улавливающая их.

Фильтрацию малых объемов растворов проводят под давлением столба жидкости, используя, как правило, стерильные стеклянную воронку и складчатый фильтр из беззольной фильтровальной бумаги с подложенным тампоном ваты медицинской хирургической.

Универсальны и более производительны стеклянные фильтры № 3 (размер пор 15–40 мкм), работающие под небольшим разрежением. Для фильтрования непосредственно во флаконы пользуются насадка-

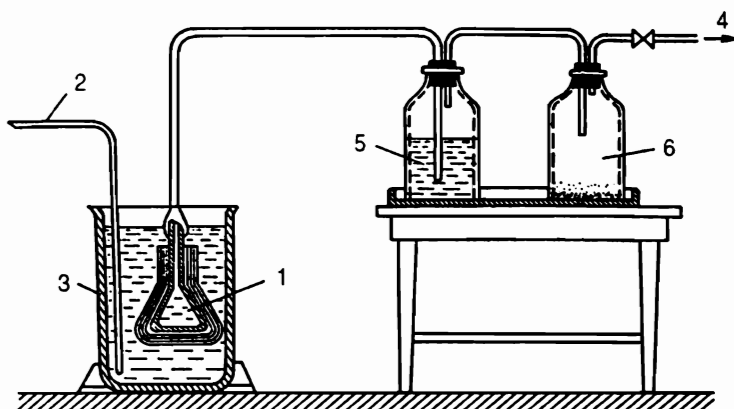


Рис. 13.1. Фильтр-«грибок»

ми. Стекло́нные фильтры не обладают адсорбционными свойствами, не изменяют окраску растворов, что имеет место при фильтровании через бумагу, например, производных фенола, легко моются и стерилизуются. При изготовлении больших объемов инъекционных растворов фильтрацию проводят на фильтровальных аппаратах со стеклянными фильтрами.

Возможна фильтрация при разрежении  $0,15-0,25$  кгс/см<sup>3</sup> с использованием соответствующей аппаратуры, создающей вакуум, и материалов (фильтров беззольных или стеклянных, элементов фильтрующих из фторопласта 4, полиэтилена и др.) с эффективностью удержания частиц размером  $5-10$  мкм. Используют стерильные фильтрующие воронки обратного типа со стеклянным фильтром (пластинки спекшегося стекла), ПОР 10 (размер пор  $3-10$  мкм), ПОР 16 (поры  $10-16$  мкм).

В современных аптеках фильтрацию проводят с применением мембранных микропористых фильтров. Малообъемная микрофильтрация растворов индивидуального или серийного изготовления (до 100 мл) осуществляется вручную с использованием шприцевых фильтр-насадок многократного использования (ФА-25 или ФА-47 диаметром 25 или 47 мм), с мембранами типа «Трекпор». Разрешается использование мембранных дисковых фильтров серии ФМ (размер пор  $0,2-0,45$  мкм). При микрофильтрации больших объемов растворов обязательно применение предфильтров из более крупнопористого материала (фильтровальной бумаги, фильтр-картона и др.).

Оптимальным считается использование в режиме фильтрации избыточного давления, а не вакуума. Правильное выполнение микро-

фильтрации обеспечивает максимальное освобождение растворов от механических включений и микроорганизмов, повышает надежность термической стерилизации и обеспечивает профилактику пирогенности изготовленных растворов.

Микрофильтрация через мембранные фильтры с диаметром пор не более 0,45 мкм предусмотрена для кардиоплегических растворов, которые затем подвергают термической стерилизации насыщенным паром.

Особенно целесообразно проводить микрофильтрацию растворов асептического изготовления, которые в дальнейшем не подвергаются термической стерилизации или стерилизуются текучим паром при температуре 100 °С.

Характеристика фильтрующих материалов представлена в методических рекомендациях «Применение мембранной технологии и других средств фильтрования при изготовлении стерильных растворов» (1995).

При изготовлении одной дозы раствора (общего объема) его фильтруют непосредственно в стерильный флакон для отпуска, который укупоривают стерильной резиновой пробкой, и проводят первичный контроль отсутствия механических включений в соответствии с действующей Инструкцией по контролю растворов для инъекций и инфузий на чистоту от механических включений.

При многодозовом изготовлении раствор иногда фильтруют без одновременного дозирования во флаконы. В этом случае вначале от общего объема профильтрованного раствора отбирают во флакон пробу для предварительного контроля отсутствия механических включений, затем раствор дозируют в подготовленные стерильные флаконы, укупоривают стерильными пробками. При обнаружении механических включений раствор фильтруют повторно.

Во всех случаях фасовки флаконы с растворами, укупоренными стерильными резиновыми пробками, закрывают металлическими колпачками с помощью обкаточного приспособления. Проверяют качество укупорки. Флаконы с растворами натрия гидрокарбоната не разрешается закрывать пергаментом «под обвязку».

Флаконы маркируют надписью, жетоном или с помощью штамповки. В случае применения обвязки из пергаментной бумаги (в том числе поверх алюминиевых колпачков) отмечают шариковой ручкой название раствора лекарственного вещества, концентрацию, объем, фамилию и инициалы лица, изготовившего раствор, время начала изготовления раствора, начала стерилизации и ее режим. Каждый из растворов, входящих в комплект раствора Рингера–Локка, маркируют индивидуально.

Надежную герметичность инъекционных лекарственных форм обеспечивают флаконы с хорошо притертыми стеклянными пробками. Допущены для укупорки инъекционных растворов (и глазных капель) также резиновые пробки соответствующих марок. Перед применением их тщательно обрабатывают, как было отмечено ранее.

Флаконы с резиновыми пробками обычно обкатывают металлическими (алюминиевыми) колпачками (рис. 13.2; 13.3).

Из корковых пробок для укупорки инъекционных растворов пригодны, в виде исключения, только «бархатные» пробки, под которые подкладывают стерильный пергамент.

Флаконы, укупоренные стеклянными или корковыми пробками, после заполнения обвязывают пергаментной бумагой. Срок хранения стерильных растворов при такой укупорке не более 2 сут.

**Стерилизация.** Наиболее распространен метод термической стерилизации насыщенным паром (рис. 13.4).

Термические методы стерилизации не применяют при изготовлении инъекционных растворов термолабильных лекарственных веществ (барбитал, адреналин\*, физостигмин). Не подвергают тепловой стерилизации 12 % раствор эуфиллина; 5 % раствор новокаина\* для спинномозговой анестезии.

В ряде случаев растворы некоторых лекарственных веществ сами обладают бактерицидным действием (аминазин, дипразин, гексаметилентетрамин).

Растворы ацеклидина (0,2 %), викасола\* (1 %), глюкозы\* (40 %) и кислоты аскорбиновой (1 %), глюкозы\* (40 %) и метиленового сине-

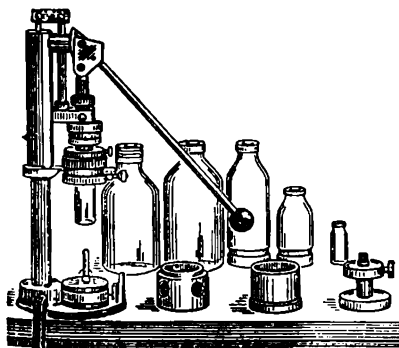


Рис. 13.2. Приспособление ПОК для обжима крышек и колпачков

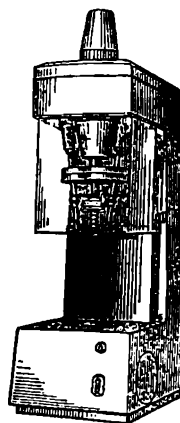
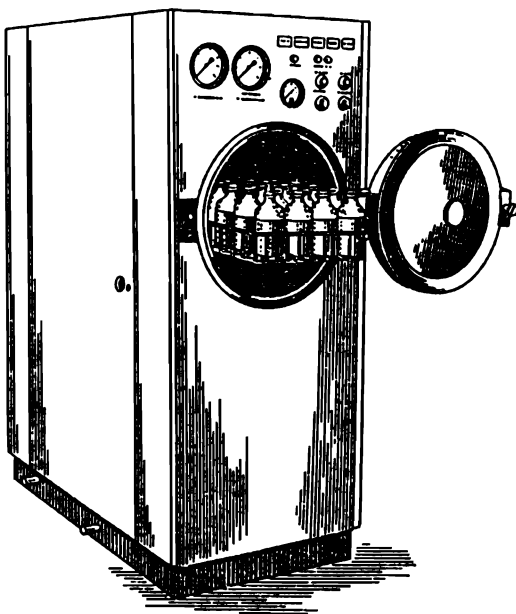


Рис. 13.3. Полуавтомат ЗП-1 для обкатки колпачков



**Рис. 13.4.** Стерилизатор паровой для растворов

го (1 %), кальция пантотената (20 %), натрия нитрита (1 %), натрия тиосульфата (30 %), новокаиамида (10 %), пиридоксина (1; 2,5; 5 %), платифиллина (0,2 %), прозерина (0,05 %), промедола\* (1 и 2 %), солюзида растворимого (5 %), скополамина (0,05 %), совкаина\* (0,5 и 1 %), солюсурмина (20 %), стрихнина (0,1 %), тиамин бромид (3 и 6 %), тиамин хлорид (2,5 и 5 %), фурагина растворимого (0,1 %), эметин гидрохлорид (1 %), эуфиллина (2,4 %) как не выдерживающие стерилизацию насыщенным паром стерилизуют текучим паром (нефармакопейный метод) при 100 °С — 30 мин объемы до 100 мл; 45 мин объемы свыше 100–500 мл; 60 мин объемы 500–1000 мл и более. Срок годности раствора — 2 сут.

В целях уменьшения времени теплового воздействия на растворы глюкозы запрещено оставлять в стерилизаторе бутылки с растворами до полного охлаждения или на ночь. При использовании парового стерилизатора без принудительного (форсированного) охлаждения целесообразно помещать бутылки в биксы и вынимать их после окончания цикла стерилизации.

В процессе термодеструкции в растворах глюкозы могут накапливаться кислоты (молочная, гликолевая, уксусная, муравьиная) и альдегиды. Наиболее опасной примесью является 5-оксиметилфурфурол.



Содержание данной примеси нормируют величиной оптической плотности раствора (не более 0,250 в УФ-области при длине волны 284 нм).

Контроль параметров и эффективности термических методов стерилизации выполняют с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов. Зоны контроля одного цикла стерилизации распределяются равномерно по всему объему камеры стерилизатора, а их количество зависит от размеров камеры.

*Контроль качества растворов.* Контролируют внешний вид раствора (прозрачность, цвет), отсутствие механических включений (два раза — до и после стерилизации раствора), рН раствора (см. табл. 13.2), подлинность и количественное содержание лекарственных веществ (до и после стерилизации), а также подлинность и количественное содержание всех вспомогательных веществ (до стерилизации). Для визуального контроля чистоты применяют устройство УК-2, состоящее из корпуса с осветителем, отражателем и экраном, смонтированных на основании. Экран может поворачиваться вокруг вертикальной оси и фиксироваться в необходимом положении. Одна рабочая поверхность экрана окрашена эмалью черного цвета, другая — белая. Источником освещения служат две электрические лампочки мощностью 40–60 Вт.

Растворы просматриваются невооруженным глазом на расстоянии 25 см от флакона. Контролирующий должен иметь остроту зрения 1. В стерильных растворах для инъекций визуально не должно обнаружиться механических включений размером 50 мкм и более. При производстве крупных серий растворов (1200 и более бутылок малого объема, 150 и более бутылок большого объема) осуществляют выборочный контроль в соответствии с «Инструкцией по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств» (РД-42-501-98).

Все изготавливаемые в аптеке растворы, как правило, — бесцветные прозрачные жидкости.

Объем инъекционных растворов во флаконах всегда должен быть больше номинального. В сосудах вместимостью до 50 мл наполнение проверяют калиброванным шприцем, вместимостью 50 мл и более — калиброванным цилиндром при температуре  $20 \pm 2$  °С. Объем раствора, выбранного из сосуда шприцем после вытеснения воздуха и заполнения иглы или после выливания в цилиндр, не должен быть меньше номинального.

Отклонение объема растворов, изготавливаемых в виде серийной внутриаптечной заготовки при фасовке (разливе) в градуированные флаконы, при номинальном объеме до 50 мл должно быть не более 10 %, свыше 50 мл — не более 5 %.

После стерилизации раствора натрия гидрокарбоната физико-химический анализ проводят только спустя 2 ч, после полного охлаждения раствора. Контрольный флакон перед этим несколько раз переворачивают для перемешивания и растворения углерода диоксида, находящегося над раствором.

После изготовления раствора оформляют паспорт письменного контроля.

В случае изготовления раствора Рингера–Локка выписывают два паспорта письменного контроля:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 13.2 (Раствор 1)

Aquae pro injectionibus 1360 ml

Natrii chloridi 36,72

Glucosi (hydr. 10 %) 4,52

Kalii chloridi 0,81

Sol. Calcii chloridi (1:10) 8 ml

Aquae pro injectionibus 672 ml

Общий номинальный объем 2000 мл

Изготовлен объем 2040 мл

Изготовил \_\_\_\_\_

Расфасовал по 204 мл числом 10 \_\_\_\_\_

Проверил: \_\_\_\_\_ Отпустил: \_\_\_\_\_

pH 5,5–6,5

Дата \_\_\_\_\_ ППК 13.2 (Раствор 2)

Aquae pro injectionibus 1360 ml

Natrii hydrocarbonatis (х.ч.) 0,81

Aquae pro inject ionibus 680 ml

Общий номинальный объем 2000 ml

Изготовлен объем 2040 мл

Изготовил \_\_\_\_\_

Расфасовал по 204 мл числом 10 \_\_\_\_\_

Проверил: \_\_\_\_\_ Отпустил: \_\_\_\_\_

pH 7,8–8,5

Результаты контроля растворов для инъекций и инфузий по стадиям регистрируют в специальном журнале.

1. Номер по порядку (он же номер анализа), номер рецепта, номер лечебного учреждения.
2. Данные по стадиям изготовления:
  - на стадии растворения — наименования и взятые количества исходных веществ, в том числе воды для инъекций; наименование и объем изготовленного раствора; подпись изготовившего раствор;

- на стадии фильтрования и фасовки (разлива) — объем (мл); число флаконов (бутылей): подписи фасовщика и лица, проводившего первичный контроль на механические включения;
- на стадии стерилизации — температура; время (от... до...);
- термотест; подпись лица, проводившего стерилизацию;
- на стадии контроля — подпись лица, проводившего вторичный контроль на механические включения; номера анализов до и после стерилизации; число флаконов готовой продукции, поступившей для отпуска; подпись лица, допустившего готовую продукцию к отпуску.

Для инфузионных растворов важным показателем качества является соответствие осмолярности полученного раствора теоретической осмолярности (табл. 13.6).

**Таблица 13.6.** Теоретическая осмолярность инфузионных растворов

Раствор	Состав	Теоретическая осмолярность, мосм/л
Жидкость Петрова	Натрия хлорид 15 г Калия хлорид 0,2 г Кальция хлорид 1,0 г Вода для инъекций до 1 л	532,4
Ацесоль	Натрия ацетат 2,0 г Натрия хлорид 5,0 г Калия хлорид 1,0 г Вода для инъекций до 1 л	227,4
Дисоль	Натрия ацетат 2,0 г Натрия хлорид 6,0 г Вода для инъекций до 1 л	234,6
Квартасоль	Натрия ацетат 2,6 г Натрия гидрокарбонат 1,0 г Натрия хлорид 4,75 г Калия хлорид 1,5 г Вода для инъекций до 1 л	264,8
Трисоль	Натрия хлорид 5,0 г Калия хлорид 1,0 г Натрия гидрокарбонат 4,0 г Вода для инъекций до 1 л	293,2
Хлосоль	Натрия ацетат 3,6 г Натрия хлорид 4,75 г Калия хлорид 1,5 г Вода для инъекций до 1 л	255,6

Окончание табл. 13.6

Глюкозы: 5 % 10 % 20 % 25 %	Глюкоза* безводная 50,0 г; 100,0 г; 200,0 г; 250,0 г Раствор кислоты хлористоводородной 0,1 моль/л 5 мл Натрия хлорид 0,26 Вода для инъекций до 1 л	262,1; 514,4; 1019,0; 1271,3
Кислоты аминокапроновой	Кислота аминокaproновая 50,0 г Вода для инъекций до 1 л	381,2
Маннита 15 %	Маннит 150,0 г Натрия хлорид 9,0 г Вода для инъекций до 1 л	1131,3
Натрия гидрокарбоната: 3 % 4 % 7 %	Натрия гидрокарбонат 30,0 г; 40,0 г; 70,0 г Вода для инъекций до 1 л	713,4 952,2 1664,7
Натрия гидроцитрата: 4 % 5 % 6 %	Натрия гидроцитрат 40,0 г; 50,0 г; 60,0 г Вода для инъекций до 1 л	456,1 570,0 16,84
Натрия хлорида: 0,9 % 10 %	Натрия хлорид 9 г; 100 г Вода для инъекций до 1 л	308,0 3422,0
Натрия цитрата: 4 % 5 %	Натрия цитрат 40,0 г; 50,0 г Вода для инъекций до 1 л	448,0 660,0
Рингера ацетат	Натрия хлорид 5,26 г Натрия ацетат 4,1 г Калия хлорид 0,37 г Кальция хлорид 0,28 г Магния хлорид 0,14 г Вода для инъекций до 1 л	302,4
Рингера-Локка	Натрия хлорид 9,0 г Калия хлорид 0,2 г Кальция хлорид 0,2 г Натрия гидрокарбонат 0,2 г Глюкоза* безводная 1,0 г Вода для инъекций до 1 л	325,9
Жидкость Петрова кровезамещающая	Натрия хлорид 15,0 г Калия хлорид 0,2 г Кальция хлорид 1,0 г Вода для инъекций до 1 л	320,9

Изготовленные в аптеках растворы для инъекционного парентерального введения, кроме того, выборочно подвергают микробиологическому контролю (в соответствии с ФС ГФ «Испытание на стерильность») в лабораториях Роспотребнадзора, но не реже двух раз в квартал. На

отсутствие пирогенных веществ растворы проверяют (в соответствии с ФС ГФ «Испытания на пирогенность») ежеквартально.

*Маркировка готовых к отпуску препаратов.* Флаконы и бутылки с растворами оформляют согласно действующим единым правилам оформления лекарств, изготовленных в аптеках.

Оформление основной этикетки и подготовка дополнительных этикеток (надписей) для флаконов с инъекционными растворами в аптеке лечебно-профилактического учреждения проводят до начала изготовления. На основной этикетке синего цвета «Для инъекций» или «Стерильно» указывают номер рецепта или требования, название раствора, концентрацию, объем, путь введения (внутривенно, для инфльтрационной анестезии и т.п.), адрес, номер больницы, название отделения больницы, номер аптеки, дату изготовления, срок годности, теоретическую осмолярность (для инфузионных), кто изготовил, проверил, отпустил, серию, номер анализа, цену. Флакон снабжают дополнительными этикетками или надписями «Беречь от детей» или «Детское», «Сохранять в прохладном месте», «Хранить в темном месте» (в случае необходимости).

Если раствор не стерилизовался, то, зачеркнув слово «Стерильно», помещают этикетку «Изготовлено асептически». Заполняют сигнатуру, если в прописи содержатся вещества списка А и наркотические.

На рецепте (требовании) указывают количество изотонирующих и стабилизирующих веществ.

При отпуске стерильных растворов еще раз проверяют правильность оформления сопроводительных документов: ППК, рецепта, этикетки, сигнатуры (если необходимо).

*Условия и сроки хранения.* Срок годности растворов, простерилизованных насыщенным паром и укуренных под обкатку, как правило, составляет 30 дней.

Значительно меньший срок хранения имеют растворы: новокаина\* 5 % для спинномозговой анестезии и раствор Рингера—Локка после смешивания двух растворов — 1 сут; натрия нитрита 1 %, натрия тиосульфата 30 %, викасола 1 %, глюкозы 40 % с кислотой аскорбиновой 1 %; глюкозы 25 % с метиленовым синим 1 %; новокаинамида 10 %; пиридоксина гидрохлорида 1; 2,5 и 5 %; платифиллина гидротартрата 0,2 %, прозерина 0,05 %, промедола 1 и 2 %; тиамин бромид 3 и 6 %; эуфиллина 2,4 % и некоторые другие — 2 сут; натрия парааминосалицилата 3 %, кальция глюконата 10 %, фурагина растворимого 0,1 % — 7 сут.

Многие растворы благодаря стабилизации, высокой степени чистоты лекарственных веществ и стерилизации имеют срок хранения более 30 сут.

Например, растворы глюкозы 5; 10; 20 и 30 %, изготовленные без стабилизатора, раствор кардиоплегический № 2, растворы дибазола 0,5 и 1 %, кислоты никотиновой 1 % имеют срок хранения 60 сут.

Могут храниться 90 сут растворы: глюкозы 5; 10; 20 и 40 % со стабилизатором Вейбеля; глюкозы 5 % с калия хлоридом 0,5 или 1 %; натрия хлорида 0,9 и 10 %; новокаина\* 0,25; 0,5; 2,5 и 10 %.

В течение 180 сут могут храниться растворы: кардиоплегический № 1; этазола-натрия 10 и 20 %. В течение 1 года — раствор кардиоплегический № 3.

Хранить растворы следует в прохладном, защищенном от света месте.

Растворы не подлежат хранению после вскрытия упаковки и неполном его использования.

## **Направления совершенствования растворов для парентерального инъекционного применения**

Эти растворы изготавливают в большом объеме и ассортименте в условиях госпитальных (больничных) аптек, поэтому проводятся большие научные исследования по их совершенствованию в самых разных направлениях:

- разрабатывают новые способы и аппараты, позволяющие получить воду для инъекций высокого качества;
- изыскивают возможности обеспечения необходимых асептических условий изготовления, позволяющие выполнить все требования стандарта «GMP»;
- расширяют ассортимент надежных моющих, дезинфицирующих и моюще-дезинфицирующих средств;
- совершенствуют технологический процесс, используют современные производственные модули, разрабатывают новые современные приборы и аппараты (мерники-смесители, фильтрующие установки, установки ламинарного потока воздуха, стерилизующие аппараты, приборы для контроля отсутствия механических включений и др.);
- совершенствуют качество исходных субстанций, растворителей; расширяют ассортимент стабилизаторов различного назначения;
- изготавливают растворы в виде внутриаптечной заготовки;
- совершенствуют методы оценки качества и безопасности инъекционных и инфузионных растворов;
- внедряют новые вспомогательные материалы, упаковочные и укупорочные средства;

- разрабатывают новые составы растворов, в том числе с новыми функциями, например, растворов гемоконсервантов (табл. 13.7).

**Таблица 13.7.** Составы некоторых растворов гемоконсервантов, включенных в Государственный реестр лекарственных средств РФ

Название гемоконсерванта	Состав
Гемжел*	Глицерол 66 мл Поливинилпирролидон 70,0 г ЭДТА динатрий 1,0 г Натрия цитрат 10,0 г Раствор желатина 10 % 200 мл
Глюгицир*	Натрия цитрат 20,0 г Глюкоза 30,0 г Вода для инъекций до 1000 мл
Модожель*	Желатин 80,0 г Натрия цитрат 1,0 г Натрия хлорид 3,5 г Натрия гидрокарбонат до pH 6,5–7,4 Вода для инъекций до 1000 мл
Пропандисахароль*	Пропиленгликоль 370,0 г Сахароза 32,0 г Натрия хлорид 6,0 г Вода для инъекций до 1000 мл
Циглюфад*	Глюкоза 30,0 г Натрия цитрат 14,0 г Кислота лимонная 1,365 г Натрия фосфат 7,5 г Аденин 0,34 г Вода для инъекций до 1000 мл
Эритропифаден*	Аденин 0,23 г Рибоксин 6,5 г Натрий пировиноградокислый 2,68 г Натрия фосфат двузамещенный 5,0 г Натрия хлорид 9,0 г Вода для инъекций до 1000 мл

## Гомеопатические растворы для инъекций

Такие растворы изготавливают из свежеприготовленных разведений, полученных способом 2 (см. табл. 11.13), с использованием воды для инъекций. В качестве растворителей применяют также изотонический раствор натрия хлорида или буферные растворители, указанные в частных нормативных документах.

Таблица 13.8. Примеры гомеопатических растворов для инъекций

Название раствора, фирма-производитель	Состав	Применение
Эхинацея композитум С Хеель ГмБХ (Германия)	1 ампула с 2,2 мл раствора содержит: Echinacea angustifolia D3 Aconitum napellus D3 Sanguinaria canadensis D4 Sulfur D8 Baptisia tinctoria D4 Lachesis mutus D10 Bryonia cretica D6 Eupatorium perfoliatum D6 Pulsatilla pratensis D8 Mercurius sublimatus corrosivus D8 Thuja occidentalis D8 Influenzinum-Nosode D13 Phosphorus D8 Cortisonum aceticum D13 Streptococcus haemolyticus-Nosode D18 Staphylococcus-Nosode D18 Phytolacca americana D6 Pyrogenium-Nosode D18 Zincum metallicum D10 Gelsemium sepervirens D6 Hepar sulfuris D10 Rhus toxicodendron D4 Arnica montana D4 Arsenicum album D8 Argentum nitricum D8 Euphorbium D6 ana 22 mkl	Раствор применяют при воспалительных процессах и гнойных инфекциях кожных покровов, мягких тканей, слизистых оболочек, септических состояниях и токсических синдромах: внутрикожно, подкожно (при необходимости внутривенно) — по 2,2 мл 1–3 раза в неделю
Энгистол N Хеель ГмБХ (Германия)	Vincetoxicuni hirundinaria D6, D10, D30 Sulfur D4, D10	Раствор оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, симпатолитическое действие. Применяют для активации неспецифических защитных механизмов в случае гриппа и других вирусных болезней

При изготовлении разведений в малых количествах (менее 3 г) исходные растворы и препараты дозируют каплями. Для этого используют стандартные каплемеры или эмпирический каплемер-пипетку, калиброванную по массе для данного лекарственного препарата.



В случае использования флаконов-капельниц стандартного размера с прессованной стеклянной пробкой, учитывают степень их наполнения. На флаконах должны быть метки, до которых масса каплею остается приблизительно одинаковой. На флаконах указывают название растворенного лекарственного вещества, его потенцию, содержание вещества в одной капле и количество каплею, соответствующее 1 г раствора.

Растворы, содержащие ядовитые и сильнодействующие вещества в разведениях D1, D2 и D3, требуют соблюдения особых условий хранения, которые должны быть указаны в частных статьях. Изменение цвета, помутнение, появление налета на таре или хлопьев в растворе указывает на непригодность.

В соответствии с требованиями нормативных документов указанные лекарственные формы должны быть изготовлены в асептических условиях и быть стерильными. Стерилизацию растворов осуществляют в соответствии с требованиями статьи ГФ «Стерилизация» и методами, указанными в частных нормативных документах.

Примеры инъекционных гомеопатических растворов приведены в табл. 13.8.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каким требованиям должны соответствовать инъекционные и инфузионные растворы?
2. Каковы современные требования, предъявляемые к организации асептических условий изготовления стерильных препаратов? Каким нормативным документом регламентированы правила GMP? Обоснуйте его структуру и содержание.
3. Какие требования предъявляют к воде для инъекций? Как они реализуются в условиях аптеки?
4. Что такое осмолярность (изоосмолярность, изотоничность) растворов для инъекций? Обоснуйте и приведите примеры расчетов.
5. Какие требования предъявляют к физиологическим растворам? Каковы их функции при введении в организм?
6. Какие требования предъявляют к изотоническим растворам? Какие основные физиологические показатели крови, плазмы, слезной жидкости учитывают при разработке и изготовлении препаратов?
7. Какие неводные растворители применяют при изготовлении растворов для инъекций? Дайте их краткую характеристику.
8. Какие требования предъявляют к лекарственным веществам, применяемым для изготовления инъекционных растворов?

9. Какими нормативными документами следует пользоваться при изготовлении и контроле качества растворов инъекционного применения?

10. Какова роль стабилизаторов при изготовлении растворов для инъекций? Приведите примеры и обоснуйте механизм стабилизации.

11. Какие изменения происходят в растворах солей слабых оснований и сильных кислот в процессе стерилизации и хранения? Какова роль стабилизатора? Обоснуйте механизм стабилизации.

12. Какие процессы происходят в растворах солей, образованных сильным основанием и слабой кислотой, при стерилизации и хранении в присутствии стабилизатора?

13. Каковы механизмы действия «прямых» и «косвенных» антиоксидантов?

14. Какие лекарственные формы и препараты должны быть изготовлены в асептических условиях? Какими критериями при этом руководствуются?

15. Каковы особенности технологии изготовления растворов глюкозы?

16. Перечислите особенности технологии, контроля качества и хранения растворов натрия хлорида и натрия гидрокарбоната для инъекций и инфузий.

17. Какие особенности имеет очистка растворов для инъекций и инфузий от механических включений? Что может быть источником загрязнения растворов механическими включениями? Какие фильтры и аппараты применяют для фильтрования инъекционных растворов в условиях аптеки?

18. Какие методы и режимы стерилизации применяют в современных госпитальных (больничных) аптеках? Как контролируют стерильность? Приведите примеры растворов, изготавливаемых в асептических условиях без последующей стерилизации.

19. Какие существуют методы определения пирогенности? Каким образом, где и насколько часто осуществляют проверку апиогенности растворов?

20. Каковы особенности упаковки, укупорки и маркировки стерильных препаратов?

21. В чем состоят особенности контроля качества растворов для инъекций?

22. Сравните технологию изготовления аллопатических и гомеопатических растворов для инъекций.

# РАСТВОРЫ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЕЩЕСТВ

## 14.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

К ВМВ относят вещества с молекулярной массой более 10 000. Длительное время растворы ВМВ рассматривали как лиофильные коллоиды. Считалось, что дисперсная фаза состоит из мицелл — агрегатов макромолекул. Построение фазовых диаграмм состояний «растворитель—полимер» и применение к ним правила фаз позволили сделать вывод, что растворы ВМВ — термодинамически обратимые системы, т.е. истинные растворы, структурной единицей которых являются макромолекулы или макроионы размером 1–100 нм ( $10^{-7}$ – $10^{-9}$  м).

Растворы ВМВ обладают рядом особенностей по сравнению с растворами низкомолекулярных веществ, что обусловлено свойствами макромолекул: большим размером, широким диапазоном гибкости (жесткости), большим набором конформаций, способностью к конформационным перестройкам при изменении растворителя, температуры и других факторов. По сравнению с истинными растворами низкомолекулярных веществ для растворов ВМВ характерны меньшая скорость диффузии веществ; меньшие значения осмотического давления, изменения температур замерзания и кипения, но более высокая вязкость. Интенсивность светорассеяния растворов ВМВ на несколько порядков больше по сравнению с другими растворами, что может проявляться как опалесценция растворов. Вследствие большой

молекулярной массы ВМВ нелетучи и не перегоняются с водяным паром.

ВМВ применяют как лекарственные (крахмал, желатин, микрокристаллическая целлюлоза и др.), а также в качестве вспомогательных веществ (крахмал, желатин, производные целлюлозы и др.).

## Классификация

ВМВ классифицируют по источникам получения, пространственной структуре, особенностям растворения, применению.

*По источникам получения* различают: природные — белки, в том числе ферменты (пепсин, трипсин); полисахариды (крахмал, целлюлоза); синтетические и полусинтетические — поливинилпирролидон — ПВП, поливиниловый спирт — ПВС, метилцеллюлоза — МЦ, натрийкарбоксиметилцеллюлоза — Na-КМЦ и др.

*По пространственной структуре* ВМВ подразделяют на линейные (производные целлюлозы); разветвленные (амилопектин крахмала); сетчатые (желатин).

*По особенностям растворения* выделяют ВМВ ограниченно набухающие при данных условиях (структурированные ВМВ: желатин, крахмал, производные целлюлозы и др.); неограниченно набухающие при данных условиях (глобулярные белки — биополимеры: пепсин, трипсин и др.).

*По применению* ВМВ классифицируют на три группы: лекарственные вещества (растворы желатина — кровоостанавливающее средство, растворы пепсина — способствуют перевариванию пищи и др.); вспомогательные вещества: стабилизаторы, эмульгаторы, пролонгаторы, основы для мазей и суппозиториев и другие (см. гл. 5); исходные материалы для изготовления тары и укупорочных средств.

Как уже было сказано в гл. 5 и 12, в качестве вспомогательных веществ ВМВ часто применяют для пролонгирования действия лекарственных веществ в различных лекарственных формах, например, в глазных каплях. Продление действия может быть достигнуто повышением вязкости водных растворов. Для этого используют ПВС, МЦ и Na-КМЦ, ПАА. Эти вещества не оказывают влияния на зрение и обеспечивают необходимый контакт препаратов с глазом, не раздражая его. Применяемые разбавленные растворы ПВС (1–2 %), Na-КМЦ (1,5 %) и МЦ (0,5–1 %) легко стерилизуются, при хранении в холодильнике остаются прозрачными.

Растворы ВМВ применяют также для стабилизации суспензий и эмульсий, в качестве основ мазей, для защиты слизистой оболочки

желудка, прямой кишки и других органов от раздражающего действия лекарственных веществ.

Процесс растворения ВМВ идет в две стадии: *набухание* и *собственно растворение*. Характер протекания этих процессов зависит от структуры ВМВ, расположения молекул в пространстве и их взаимодействия. Если стадия набухания самопроизвольно переходит в стадию собственно растворения без изменения внешних условий, такие ВМВ называют *неограниченно набухающими*. К ним относят глобулярные белки (пепсин), ВМВ растительных экстрактов (белладонны, солодки и др.), дубильные вещества, танин и некоторые другие олигомеры. Если для перехода стадии набухания в стадию собственно растворения требуется изменение условий растворения, такие ВМВ называют *ограниченно набухающими*. К ним относят: желатин, крахмал, производные целлюлозы, поливинол и др.

На устойчивость растворов ВМВ оказывают влияние электролиты, дегидратирующие вещества (спирты, сиропы и др.), рН раствора, факторы окружающей среды. При добавлении к растворам ВМВ электролитов, дегидратирующих веществ возможно *высаливание*, обусловленное снижением растворимости ВМВ. При этом ВМВ может выделяться в виде хлопьев, осадка. Высаливание возможно при изменении температуры, рН и других факторов.

Кроме высаливания в растворах ВМВ под действием тех же факторов возможна *коацервация* — расслоение раствора ВМВ на два слоя: один слой — концентрированный раствор ВМВ в растворителе, второй — разбавленный раствор того же полимера.

Под действием некоторых факторов, в основном низких температур, возможно *желатинирование* (застудневание) раствора ВМВ. Раствор переходит из свободнодисперсного состояния в связнодисперсное (гель), что сопровождается потерей текучести. При дальнейшем структурировании образовавшегося геля может наблюдаться *синерезис* — выделение из студня растворителя (воды).

Все описанные явления необходимо учитывать при выявлении несовместимости, изготовлении препарата, хранении и применении.

## Общая характеристика

*Пепсин* — протеолитический фермент, глобулярный белок, получаемый из слизистой оболочки желудка свиньи. Относится к группе неограниченно набухающих ВМВ. Применяют 2; 3 и 4 % растворы в сочетании с кислотой хлористоводородной. Его активность проявляется при значениях рН раствора 1,8–2,0. Пепсин легко инактивируется в сильнокислой среде. При изготовлении растворов пепсина

используют разведение разбавленной хлористоводородной кислоты 1:10.

Благодаря глобулярному строению молекулы стадия набухания быстро переходит в стадию собственно растворения. Скорость процесса растворения в этом случае почти не отличается от скорости растворения низкомолекулярных веществ.

**Желатин** — продукт частичного гидролиза коллагена, белок, линейные молекулы которого, переплетаясь, в пространстве образуют сетчатый каркас, поэтому при растворении желатина выражена стадия набухания. Растворы желатина применяют как кровоостанавливающее средство внутрь, для инъекций, в качестве основы для мазей и суппозиториев. В качестве основ для мазей применяют желатинно-глицериновые гели, которые содержат от 1 до 3 % желатина, до 30 % глицерина, 70–80 % воды очищенной.

**Крахмал** (ограниченно набухающее ВМВ) — полисахарид, состоящий из нерастворимого в воде, но набухающего в ней амилопектина (разветвленная структура) — 90–80 % и растворимой в воде амилозы (линейная структура) — 10–20 %. Переплетаясь, молекулы образуют сетчатый каркас. Две составляющие крахмала различаются набухающей способностью и характером растворения, что обуславливает особенности изготовления растворов крахмала.

Если концентрация раствора не указана, для внутреннего применения и для клизм изготавливают 2 % раствор в соответствии с прописью ГФ VII, частей:

крахмал	2;
вода холодная	8;
вода горячая	90

Раствор крахмала в подобных прописях выполняет функции обволакивающего средства, снижающего раздражающие свойства бромидов, хлоралгидрата и др.

В качестве вспомогательного средства для стабилизации эмульсий используют 10 % раствор (гель) крахмала, стабилизации суспензий — 5 % раствор, которые готовят в массовой концентрации по прописям, частей:

	10 % раствор	5 % раствор
крахмал	10	5
вода холодная	20	10
вода горячая	70	85

С лечебно-профилактической целью и в качестве вспомогательного средства (гидрофильный гель-мазь, а также в качестве склеивающего средства при изготовлении пилюль) применяют 7 % раствор крахмала

в глицерине, который изготавливают в концентрации по массе по прописи, г:

крахмал	7,0
глицерин	93,0
вода очищенная	7,0
M = 100,0	

Воду очищенную используют для введения крахмала в глицерин (в виде суспензии), и в процессе нагревания глицерина и растворения крахмала она испаряется.

*Эфиры целлюлозы* представляют собой порошки или волокнистые материалы без вкуса и запаха. Их гели бесцветны, фармакологически безвредны. В аптечной практике применяют 3–8 % гели МЦ, 4–6 % гели Na-КМЦ в основном как вспомогательные вещества.

*Аквасорб (регенкур)* — шитая форма натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы очищенной — гранулированный порошок кремового цвета, аморфный, без запаха. Набухает в воде с образованием полупрозрачного геля, нерастворим в этаноле, эфире, хлороформе. Применяют регенкур в виде 5–10 % гелей как основу для мазей и для очистки гнойных ран.

*Поливиниловый спирт* — порошок или крупинки белого или слегка желтоватого цвета, нерастворимые в этаноле. В воде и глицерине ПВС растворим при нагревании. Водные растворы ПВС обладают высокой вязкостью. Для изготовления мазей можно применять поливиниловый спирт в концентрации до 15 %.

$\text{NH}_4\text{САКАП}$  (*аммонийная соль редкосшитого сополимера акриловой кислоты с алиловым эфиром пентаэритрита*). САКАП позднее получил название «Акмид», а аммонийная соль его — «Аксам». В соответствии с новыми ТУ 2219-005-29053342-97 редкосшитый акриловый сополимер выпускается под названием «Ареспол». В случае применения ареспала для получения структурированных гелей для мазей или для стабилизации дисперсных систем применяют нейтрализующие до рН 4–12 агенты: триэтаноламин или натрия гидроксид.

$\text{NH}_4\text{САКАП}$  — аморфный порошок белого цвета, набухает и растворяется в воде, этаноле, ряде других гидрофильных растворителей. В качестве основы для мазей применяют водные 2 % гели в смеси с ПЭО-400 (от 20 до 60 %).

## 14.2. ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЕЩЕСТВ В АПТЕКЕ

### Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта

ВМВ, применяемые при изготовлении лекарственных препаратов, — вещества общего списка и не находятся в аптеке на предметно-количественном учете. Другие ингредиенты прописи проверяют по методикам, описанным ранее. Например, если в состав прописи раствора крахмала входит хлоралгидрат — лекарственное вещество списка Б для ректального применения, необходимо проверить дозы по общим правилам, учитывая, что раствор изготавливают по массе. Проверяют дозы хлористоводородной кислоты (список Б) в прописях с пепсином по общим правилам проверки доз в микстурах.

На этапе экспертизы устанавливают только, какую функцию выполняет ВМВ в данной прописи (лекарственное, вспомогательное вещество или то и другое) и отмечают его физико-химические свойства, которые будут обуславливать технологию изготовления раствора.

### Расчеты

Особенности расчетов разберем на примере микстуры с пепсином. Расчеты при изготовлении растворов других ВМВ не имеют существенных особенностей.

#### Пример 14.1

Rp.: Sol. Pepsini 2 % 100 ml

Acidi hydrochlorici

Sirupi simplicis ana 2 ml

M.D.S.: по 1 столовой ложке перед едой

Общий объем микстуры — 104 мл. Изменение объема при растворении пепсина ( $\Delta V = mK_{УО} = 2,0 \times 0,61 = 1,2$  мл) укладывается в норму допустимого отклонения ( $\pm 3$  %,  $\pm 3,12$  мл), следовательно, объем воды можно взять 100 мл. Учитывая, что при изготовлении микстуры используют 20 мл хлористоводородной кислоты в разведении 1:10 (18 мл воды очищенной + 2 мл кислоты хлористоводородной 8,3 %), воды очищенной следует отмерить 82 мл (102–20 или 104–20–2).

После изготовления микстуры оформляют лицевую сторону ППК:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 14.1

Aquae purificatae 82 ml

Solutionis Acidi hydrochlorici (1:10) 20 ml

Pepsini 2,0

Sirupi simplicis 2 ml



$V = 104 \text{ ml}$

Подписи:

*Растворы желатина* изготавливают в массообъемной концентрации, при этом учитывают максимальную концентрацию желатина, при которой изменение объема будет укладываться в норму допустимого отклонения ( $C_{\text{max}} = 4 \%$ ).

В прописях часто желатин выписывают в виде раствора 5 % концентрации, следовательно, необходимо учитывать изменение объема при растворении желатина:  $\Delta V = 5,0 \times 0,75 = 3,75 \text{ мл}$ ; объем воды очищенной:  $100 - 3,75 = 96,25 \text{ мл}$  (~96 мл). Часть воды (приблизительно 10-кратное количество по отношению к массе желатина) используют для стадии набухания, остальной объем — для собственно растворения желатина на водяной бане (обе части воды должны быть указаны в ППК).

*Гели желатинно-глицериновые*, используемые в качестве основ для мазей и суппозиториев, изготавливают в концентрации по массе.

*Растворы крахмала* в соответствии с ГФ VII изготавливают в 2 % концентрации по массе. В случае присутствия в составе прописи водорастворимых лекарственных веществ, особенно термолабильных (например, хлоралгидрат), рассчитывают объем воды, необходимый для их растворения с учетом растворимости. При этом уменьшают объем нагреваемой воды, используемой для изготовления раствора крахмала. Затем в соответствии с прописью рассчитывают объем воды очищенной холодной (для получения суспензии крахмала) и горячей (для последующего растворения).

При изготовлении растворов других ограниченно набухающих веществ для стадии набухания, как правило, используют 1/3 общего объема воды.

## **Технология изготовления растворов высокомолекулярных веществ**

*Изготовление растворов неограниченно набухающих веществ.* Растворение неограниченно набухающих веществ (сферическая форма молекул) практически ничем не отличается от растворения низкомолекулярных веществ. Связь между сферическими молекулами невелика. Молекулы легко гидратируются и переходят в раствор. Стадия набухания непосредственно переходит в стадию растворения без изменения внешних условий.

Растворы пепсина изготавливают в массообъемной концентрации по общим правилам изготовления микстур. Их никогда не нагревают — пепсин термолабильный белок. Растворяют его в максимально разбавленных растворах кислоты хлористоводородной, так как он

инактивируется в сильноокислой среде. В подставку отмеривают рассчитанный объем воды очищенной, добавляют разбавленную хлористоводородную кислоту (или ее разведение 1:10) и тщательно перемешивают. После фильтрования к раствору пепсина добавляют другие жидкие компоненты (например, сироп сахарный).

Растворы камедей, растительных экстрактов, танина изготавливают, растирая в ступке с небольшим количеством воды (лучше теплой). Постепенно добавляют новые порции воды до полного растворения, оставляя последнюю порцию воды для ополаскивания ступки. Раствор фильтруют из ступки во флакон для отпуска. Дозирование густых экстрактов для последующего растворения (см. гл. 9).

*Изготовление растворов ограниченно набухающих веществ.* Водные растворы желатина любых концентраций (КУО желатина — 0,75 мл/г) и других ВМВ (метилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, поливинола в концентрации до 3 %) изготавливают в массообъемной концентрации. При изготовлении основ для мазей и суппозиториев растворы ВМВ изготавливают в концентрации по массе. Водные растворы крахмала (2; 5; 10 %), растворы крахмала в глицерине (7 % и др.) и растворы других ВМВ (3 % и более) также изготавливают в концентрации по массе.

Растворение ВМВ линейной, разветвленной, сетчатой структур проходит в две стадии: набухание и собственно растворение. Технология изготовления ВМВ этой группы индивидуальна и требует дополнительных операций, обеспечивающих переход стадии набухания в стадию собственно растворения.

Полярные группы ВМВ обладают способностью гидратироваться, т.е. ориентировать молекулы воды и удерживать их. При тепловом движении макромолекул между ними образуются зазоры, в которые легко проникает вода. Молекулы воды гораздо более подвижны, поэтому сначала происходит диффузия молекул воды внутрь ВМВ. При этом молекулы воды ориентируются вокруг полярных групп, образуя мономолекулярный слой. ВМВ набухают, увеличиваясь в объеме в 10–15 раз. Когда связь между молекулами ВМВ ослабляется, они диффундируют в воду, образуя истинный раствор. Во многих случаях после достижения определенной степени набухания процесс прекращается. При изменении условий растворения, чаще всего нагревании, процесс завершается переходом молекул ВМВ в раствор.

*Изготовление растворов желатина.* Стадия набухания желатина протекает в течение 30–40 мин при комнатной температуре, затем переходит в собственно стадию растворения при нагревании на водяной бане. В выпарительной фарфоровой чашке желатин заливают водой комнатной температуры в соотношении 1:10 (в зависимости

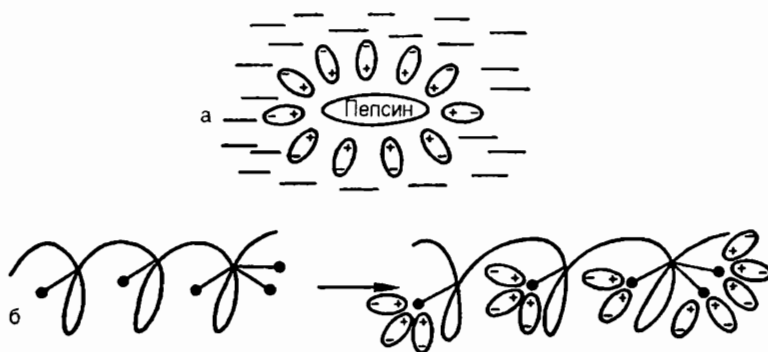


Рис. 14.1. Растворение в воде ВМВ: а) сферическая форма молекул; б) линейная форма молекул

от состава прописи объем воды может быть уменьшен, но не менее 1:4) и оставляют для набухания. Затем добавляют остальной объем воды и нагревают на водяной бане при температуре 40–50 °С до полного растворения желатина. После фильтрования, если необходимо (испарение воды при нагревании), объем раствора доводят водой до заданного объема.

*Желатинно-глицериновые гели* как основы для мазей изготавливают в концентрации по массе. В тарированной фарфоровой чашке желатин заливают водой и оставляют для набухания при комнатной температуре на 45–60 мин. К набухшему желатину добавляют глицерин и нагревают на водяной бане при температуре не выше 55–60 °С до получения прозрачного раствора вязкой консистенции.

*Изготовление растворов крахмала.* При изготовлении растворов крахмала во взвешенной фарфоровой выпарительной чашке на небольшом огне (на металлической сетке) нагревают до кипения рассчитанное количество воды очищенной. Вливают в нее изготовленную отдельно в воде очищенной комнатной температуры суспензию (взвесь) крахмала в соотношении 1:4. Смесь вновь доводят до кипения и кипятят 1–2 мин при постоянном помешивании (не перегревать, так как это приведет к гидролизу крахмала и последующей деструкции!). В случае необходимости (испарение воды при нагревании) добавляют воду очищенную до требуемой массы.

Входящие в состав раствора вещества (бромиды, хлоралгидрат) способны высаливать ВМВ, поэтому их растворяют в минимальном количестве воды, взятом из общей массы раствора с учетом растворимости веществ, и добавляют к раствору крахмала. Термолабильные

вещества, например хлоралгидрат, растворяют в остывшем растворе. Кроме того, при повышенной температуре в присутствии других веществ, особенно электролитов, ускоряется процесс высаливания ВМВ.

*Крахмало-глицериновый гель* (7 % раствор крахмала в глицерине) изготавливают по следующей технологии. В тарированной фарфоровой чашке на металлической сетке нагревают глицерин до кипения. В подставке готовят суспензию крахмала в воде комнатной температуры. Суспензию добавляют к нагретому глицерину при постоянном перемешивании. Смесь осторожно нагревают до получения однородного геля массой 100 г (вода в процессе изготовления испаряется, и ее потери не восполняют).

Малые количества крахмало-глицеринового геля (до 30 г) можно изготовить, тщательно смешав крахмал непосредственно в тарированной фарфоровой чашке сначала с водой, а затем с глицерином, нагревая при постоянном перемешивании до образования прозрачного геля. Благодаря высокой концентрации глицерина мази на крахмало-глицериновой основе не подвергаются микробной контаминации, но склонны к синерезису (расслоению) при хранении.

*Изготовление растворов производных целлюлозы.* Метилцеллюлозу заливают половиной объема воды очищенной, нагревают до температуры 50–70 °С. Охлаждают до комнатной температуры, добавляют остальную воду и размешивают до полного растворения (лучше с помощью механической мешалки). При перемешивании в ступке процесс растворения проходит значительно медленнее. Если раствор вновь нагреть до температуры более 50 °С, происходит синерезис, при охлаждении вновь образуется раствор.

Натрий-карбоксиметилцеллюлозу заливают сначала 1/2 объема воды очищенной, тщательно размешивают. Через 30–60 мин добавляют остальную воду, нагретую до 50–70 °С, и размешивают до полного растворения.

*Изготовление гелей регенкура* (аквасорба). Учитывая то, что гели регенкура применяют на раны и ожоговые поверхности, изготавливать их надо в строго асептических условиях. Регенкур, предварительно стерилизованный горячим воздухом, заливают рассчитанным количеством (в зависимости от требуемой концентрации геля) стерильной воды очищенной и оставляют для набухания на 30–40 мин, добавляют глицерин (до 10 % от массы геля), перемешивают до получения вязкого прозрачного геля, при необходимости доводят стерильной водой до номинальной массы.

*Изготовление растворов поливинилового спирта.* Навеску поливинилового спирта заливают холодной водой, оставляют для набухания на

сутки, затем нагревают на водяной бане при температуре 80–90 °С, периодически помешивая до полного растворения.

*Изготовление растворов  $NH_4$ -САКАП.* Порошок ВМВ тонким слоем насыпают на поверхность рассчитанного количества воды очищенной и оставляют для набухания в течение 1 ч. Затем перемешивают с помощью механической мешалки со скоростью 100 об/мин до получения гомогенного раствора. При изготовлении гелей ареспола воду подщелачивают.

## Фильтрация растворов

Растворы пепсина фильтруют во флакон для отпуска через небольшой тампон ваты, промытый водой очищенной, или через стеклянные фильтры № 1 и 2. Во избежание адсорбции фермента его растворы никогда не фильтруют через фильтровальную бумагу, которая в водной среде гидролизуетсЯ с образованием отрицательного заряда, а пепсин в кислой среде как соединение амфотерное (за счет наличия карбоксильных и амминогрупп аминокислот) заряжается положительно.

Растворы ВМВ, ограниченно набухающих в воде, фильтруют через двойной слой марли. Вязкость растворов желатина при охлаждении повышается, поэтому их, как правило, фильтруют через двойной слой марли теплыми. В теплом виде фильтруют и другие вязкие растворы. Для фильтрации вязких растворов может быть использована воронка горячего фильтрации.

Раствор крахмала 2 % фильтруют после охлаждения. Иногда растворы низкой концентрации (до 1 %) фильтруют через очень рыхлый тампон ваты, также промытый водой очищенной.

Растворы ВМВ, изготавливаемые в концентрации по массе, фильтруют в предварительно взвешенный флакон (банку и др.).

## Упаковка и оформление

Растворы, как правило, упаковывают во флаконы с учетом объема (массы) и свойств входящих ингредиентов, их светочувствительности. Вязкие растворы высоких концентраций помещают в предварительно взвешенные флаконы или стеклянные банки, массу тары отмечают в паспорте письменного контроля.

Упаковку закрывают пластмассовой пробкой (или прокладкой) с навинчивающейся крышечкой, снабжают основной этикеткой: «Внутреннее» или «Наружное», предупредительной этикеткой «Сохранять в прохладном месте». При хранении растворов желатина

в условиях комнатной температуры и холодильника они застудневают. Для растворов желатина концентрацией 3 % и более необходима дополнительная надпись «Перед употреблением подогреть».

## Контроль качества

Качество изготовленных растворов ВМВ оценивают так же, как и других лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой по описанной ранее схеме.

Растворы ВМВ — это, как правило, прозрачные, бесцветные или светло-желтого (раствор желатина), бурого (растворы танина, растительных экстрактов) цвета жидкости или гели. В растворах пепсина и желатина допускается легкая опалесценция. В зависимости от метода получения контролируют объем или массу раствора. В случае необходимости контролируют вязкость.

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие ВМВ используют в фармацевтической практике? В каких целях?
2. Как влияют размеры и структура молекул ВМВ на характер процесса растворения? Приведите примеры.
3. Каковы характерные особенности растворов ВМВ как систем дисперсных?
4. В чем состоят особенности процесса растворения в воде неограниченно и ограниченно набухающих ВМВ?
5. Каковы особенности изготовления микстур с пепсином?
6. Как вводят в состав жидких лекарственных форм танин и дубильные вещества, растительные экстракты?
7. Каковы особенности изготовления растворов желатина, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, поливинилового спирта?
8. Как изготовить 2 и 10 % водные растворы крахмала?
9. Каковы особенности изготовления 7 % раствора крахмала в глицерине?
10. Обоснуйте особенности фильтрования растворов пепсина, желатина, крахмала, метилцеллюлозы разных концентраций.
11. Какие факторы вызывают нарушение стабильности растворов ВМВ?

**15.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЛЛОИДНЫХ  
РАСТВОРОВ**

Коллоидные растворы — ультрагетерогенные дисперсные системы с размером частиц дисперсной фазы от 0,001 до 1 мкм.

Впервые термин «коллоиды» ввел английский химик Т. Грэм (1805—1869). Коллоидные растворы изучали многие ученые: Р. Глаубер, И.Я. Берцелиус, М. Фарадей, Д. Тиндаль, А.П. Сабанеев, Р. Зигмонди, М. Смолуховский, А.В. Думанский, Т. Сведберг и др. Итальянский ученый Ф. Сельми называл их псевдорастворами. На первый взгляд они похожи на истинные растворы: прозрачны, проходят через фильтр, но неустойчивы. Ф. Сельми установил, что если в такой раствор добавить соль или кислоту, то он разрушается и на дно оседает вещество, находившееся до этого в растворе, что с истинными растворами произойти не может.

В коллоидных растворах каждая высокодисперсная частица дисперсной фазы представляет собой своеобразный агрегат, состоящий из атомов и молекул. Такие частицы называют мицеллами. Их можно обнаружить с помощью электронного микроскопа. Коллоидные мицеллы электронейтральны. Диффузия частиц в коллоидных растворах проходит очень медленно, они не диализируют, не проходят через полупроницаемые мембраны, через оболочку живой клетки, практически не обладают

осмотическим давлением, совершают броуновское движение под действием молекул дисперсионной среды.

Коллоидные частицы рассеивают свет (в проходящем свете они прозрачны, в отраженном — мутные, образуют конус Тиндаля). Частицы дисперсной фазы очень малы, имеют большую удельную поверхность, следовательно, система имеет большой запас свободной поверхностной энергии, которая стремится к уменьшению, что может стать причиной укрупнения (агрегации) частиц, особенно при наличии дестабилизирующих факторов.

Если вокруг коллоидной частицы имеется оболочка, состоящая из молекул дисперсионной среды, такие растворы называют лиофильными (любящими жидкость). Если дисперсионной средой является вода, их называют гидрофильными. Если коллоидная частица не имеет сродства к дисперсионной среде, коллоидные растворы называют лиофобными (гидрофобными — не любящими воду). Гидрофобные коллоиды легко коагулируют. Австрийский химик Р. Зигмонди (1865—1929) установил: если лиофобный коллоид смешать с раствором лиофильного коллоида, то он станет более стойким. Это явление было названо коллоидной защитой.

По сравнению с суспензиями и эмульсиями устойчивость коллоидных растворов, применяемых в настоящее время в медицине, повышена за счет коллоидной защиты. Защитный слой (например, белок) обеспечивает сольватацию (гидратацию) частиц. Благодаря защите гидрофобных коллоидов за счет адсорбции макромолекул ВМВ они приобретают способность самопроизвольного растворения и агрегативную устойчивость (способность частиц дисперсной фазы противостоять слипанию, агрегации).

Большой размер частицы по сравнению с истинными растворами, а также защита лиофобных частиц высокомолекулярными веществами приближает свойства растворов защищенных коллоидов к свойствам растворов ВМВ.

В аптечной практике коллоидные растворы имеют ограниченное применение, что в значительной степени связано с их нестабильностью. В них самопроизвольно может протекать процесс коагуляции (слипания частиц). Она протекает, как правило, в две стадии: скрытая и явная (выпадение осадка).

Коагуляция может быть вызвана добавлением электролитов, веществ, вызывающих дегидратацию (водоотнимающих веществ: концентрированных спиртов, сиропов и др.); изменением температуры; механическим воздействием: светом; электрическим током; изменением состава дисперсионной среды и другими факторами.

Полученный осадок (коагулят) в ряде случаев при промывании снова может перейти в раствор. Этот процесс называется пептизацией.



ей. Такие коллоиды называют обратимыми. Если коагулят не пептируется, то коллоиды называют необратимыми.

Практическое применение в аптечной практике нашли пока только растворы защищенных коллоидов и некоторых полуколлоидов (дубильных веществ, танина, этакридина лактата, растительных экстрактов и др.). Полуколлоидные растворы представляют собой комбинированные дисперсные системы, в которых вещество находится одновременно как в истинно растворенном, так и в коллоидном состоянии. Это часто происходит при получении водных извлечений.

Коллоидная защита применяется при получении в промышленности коллоидных препаратов серебра — протаргола и колларгола. В этих препаратах серебро находится в неионизированном состоянии.

*Протаргол (Protargolum)* — коллоидный препарат оксида серебра (содержание серебра — 8–9 %). *Колларгол (Collargolum, Argentum colloidalе)* содержит не менее 70 % серебра. Типичным защищенным коллоидом природного происхождения является *ихтиол*, представляющий собой смесь сульфидов, сульфатов и сульфонов, получаемых из продуктов сухой перегонки битуминозных сланцев (аммониевая соль сульфокислот сланцевого масла). Ихтиол — сиропообразная жидкость, растворимая в воде и частично в этаноле.

Принцип «защиты» коллоидов заключается в сочетании коллоидно-раздробленного вещества (по своей природе гидрофобного) с высокомолекулярными веществами, обладающими высокой гидрофильностью. Стабилизирующее действие в случае получения растворов колларгола и протаргола оказывают натриевые производные продуктов гидролиза яичного белка; в случае растворов ихтиола — природные ПАВ.

## 15.2. ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ЗАЩИЩЕННЫХ КОЛЛОИДОВ В АПТЕКЕ

### Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта

Несовместимость в растворах защищенных коллоидов может быть обусловлена присутствием в прописи электролитов (особенно солей тяжелых металлов), дегидратирующих веществ (концентрированных спиртов, сиропов и др.), способных вызвать коагуляцию. В связи с этим при изготовлении офтальмологических и других растворов, содержащих защищенные коллоиды, их не изотонируют.

Из названных веществ к веществам списка Б относится колларгол, но, учитывая, что растворы защищенных коллоидов применяют в основном наружно (капли глазные, примочки, полоскания и др.), дозы не проверяют. Если такая необходимость возникает (например,

раствор колларгола для клизм), проверку доз проводят аналогично водным растворам.

## Свойства и особенности лекарственных веществ

*Колларгол* и *протаргол* относят к списку красящих веществ. Их хранят в специальном шкафу и при работе с ними соблюдают все правила, характерные для красящих веществ.

Протаргол представляет собой легкий бурый порошок.

Колларгол характеризуется большим содержанием серебра (белковых веществ только 30 %), представляет собой крупнокристаллический порошок, поэтому для ускорения процесса набухания и самопроизвольного растворения колларгол предварительно измельчают с несколькими каплями воды или глицерина.

Колларгол и протаргол применяют в качестве вяжущих, антисептических, противовоспалительных средств местного действия для смазывания слизистой оболочки верхних дыхательных путей, промывания мочевого пузыря, гнойных ран, в офтальмологии.

Колларгол и протаргол содержат серебро в неионизированном состоянии, поэтому они не вызывают раздражения тканей, обусловленного взаимодействием тканевых белков с ионом тяжелого металла. Их применяют для обеспечения в основном бактериостатического и в некоторой степени бактерицидного действия.

*Повиаргол* — легкий порошок зеленовато-серого или зеленовато-коричневого цвета. Повиаргол (серебро в высокодисперсном коллоидном состоянии, стабилизированное поливинилпирролидоном) стимулирует репаративные процессы в ране на стадии эпителизации, малотоксичен, не раздражает кожу и слизистые оболочки, не вызывает аллергии.

Применяют в качестве бактерицидного средства для обработки ран, а также в оториноларингологии и офтальмологии в виде 1; 2; 5 % растворов.

*Ихтиол* — бурая густая жидкость своеобразного, резкого запаха и вкуса, которая растворима в воде, глицерине и частично в этаноле. Содержит 10,5 % органически связанной серы. Он оказывает противовоспалительное, местное обезболивающее и некоторое антисептическое действие.

## Расчеты

Растворы защищенных коллоидов (в том числе и растворы ихтиола) изготавливают в массообъемной концентрации, так как это — водные растворы, иногда с добавлением небольшого количества глицерина.

Объем воды очищенной рассчитывают с учетом максимальной концентрации вещества, вызывающей изменение объема, которое укладывается в норму допустимого отклонения.

Расчеты и оформление ППК аналогичны таковым при изготовлении водных растворов. При изготовлении глазных капель и примочек не рассчитывают количество изотонирующего компонента, учитывая коагулирующее действие электролитов.

## Технология изготовления

Растворы защищенных коллоидов назначают детям в возрасте до 1 года, на раны, ожоговые поверхности, в качестве офтальмологических и нозальных растворов. Такие препараты требуют асептических условий изготовления.

Учитывая факторы, способные вызвать коагуляцию в коллоидных растворах, их не нагревают и не изотонируют.

При изготовлении растворов протаргола и колларгола учитывают то, что они содержат защитную белковую оболочку со свойствами неограниченно набухающих ВМВ, поэтому процессу образования коллоидного раствора предшествует стадия набухания (особенно выраженная для протаргола в связи с содержанием 90–92 % белка) и затем самопроизвольного перехода веществ в раствор.

*Изготовление растворов протаргола.* В подставку соответствующего объема (иногда в фарфоровую выпарительную чашку) отмеривают рассчитанный объем воды очищенной и осторожно насыпают протаргол на поверхность воды тонким слоем. Оставляют на 15–20 мин до полного растворения, не взбалтывая, во избежание вспенивания, которое затрудняет растворение.

*Изготовление растворов колларгола.* Учитывая характер кристаллов из-за значительного содержания серебра в составе колларгола, для ускорения процесса набухания и растворения его растирают в фарфоровой ступке с небольшим количеством воды, глицерина или водно-глицериновой смеси (обычно в количестве, приблизительно равном массе колларгола).

В детской практике применяют 2 и 3 % растворы колларгола, которые изготавливают в асептических условиях по общим правилам изготовления, также предварительно измельчая кристаллы в стерильной ступке с небольшим объемом воды.

*Изготовление растворов ихтиола.* Учитывая высокую вязкость жидкости (ихтиола), изготовление раствора осуществляют аналогично изготовлению растворов колларгола. Для растирания ихтиола с жидкостью вместо фарфоровой ступки можно использовать выпаритель-

ную чашку, которую предварительно тарируют. Препараты, содержащие ихтиол, анализ которых не может быть проведен в условиях аптеки, изготавливают «под наблюдением» в присутствии провизора-технолога или провизора-аналитика.

## **Фильтрация**

Растворы фильтруют через тампон ваты, промытый водой очищенной, в случае асептического изготовления растворов — водой очищенной стерильной. Для фильтрации могут быть использованы стеклянные фильтры № 1–4.

Растворы (например, офтальмологические) можно фильтровать через фильтровальную бумагу только в том случае, если она беззольная. Ионы тяжелых и щелочноземельных металлов зольной бумаги вызовут коагуляцию растворов, потерю веществ на фильтре и потерю фармакологической активности.

## **Упаковка, оформление, хранение**

Растворы сразу фильтруют во флаконы для отпуска оранжевого стекла. Изготовленные в асептических условиях и укуренные «под обкатку» 2 % растворы колларгола (в том числе для новорожденных), 2 и 3 % растворы (глазные капли) имеют срок годности до 30 сут при хранении их в защищенном от света месте, раствор повиаргола 1 % — 60 сут (внутриаптечная заготовка).

Учитывая то, что растворы защищенных коллоидов способны коагулировать под действием света, низких и высоких температур, их следует хранить в прохладном, защищенном от света месте, строго соблюдая установленные сроки хранения.

## **Контроль качества**

Осуществляют так же, как в случае других лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой. Растворы имеют специфический темный цвет, прозрачны в проходящем и слегка опалесцируют в отраженном свете.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Чем объясняется большая устойчивость коллоидных растворов по сравнению с другими микрогетерогенными системами? Объясните механизм стабилизации коллоидных растворов.

2. В чем состоят особенности изготовления растворов протаргола, колларгола, ихтиола?
3. Перечислите особенности изготовления офтальмологических растворов защищенных коллоидов.
4. Какие факторы приводят к деструкции ультрагетерогенных систем? Объясните механизм их воздействия.
5. Каковы особенности фильтрации коллоидных растворов?
6. Какие показатели качества растворов защищенных коллоидов регламентированы нормативными документами?

### **16.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ**

Суспензии (от лат. *suspensio* — подвешивание) — жидкая лекарственная форма, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде. Размер частиц в суспензиях составляет 0,1–50,0 (иногда до 100) мкм. Они видимы в оптический микроскоп, могут быть различимы невооруженным глазом, практически не участвуют в броуновском движении и диффузии. Суспензии — микрогетерогенные дисперсные непрозрачные системы, мутные в проходящем и отраженном свете, неустойчивы; при хранении наблюдается седиментация частиц (выделение осадка).

Устойчивость суспензий зависит от многих факторов: формы частиц, их моно- или полидисперсности, размера, величины свободной поверхностной энергии (энергии Гиббса); вязкости среды; соотношения плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды; наличия адсорбционного слоя ПАВ и плотности электрического заряда на поверхности частиц, их потенциала (потенциал Штерна); величины межфазного натяжения, степени сродства частиц дисперсной фазы к дисперсионной среде. Для обеспечения высокой эффективности препаратов лекарственная

форма «суспензии» должна обладать агрегативной и кинетической устойчивостью и низкой скоростью седиментации.

*Агрегативная устойчивость* (способность противостоять укрупнению частиц и образованию агрегатов) зависит от плотности, поверхностного электрического заряда частиц, потенциала, толщины двойного электрического слоя, интенсивности взаимодействия частиц со средой (лиофильность) суспензий.

*Кинетическая (седиментационная) устойчивость* — способность системы противостоять оседанию частиц, сохранять равномерное распределение частиц по всему объему или массе суспензии. Зависит от размера частиц, соотношения плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды, вязкости дисперсионной среды. Она может быть с определенной степенью приближения охарактеризована *скоростью седиментации* ( $V$ , кг/Па·с<sup>3</sup>), описанной законом Стокса<sup>1</sup>, математическое выражение которого имеет следующий вид:

$$V=2r^2(p_1-p_2) \times g \div 9\eta,$$

где  $r$  — радиус частиц, м;  $(p_1-p_2)$  — разность плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды, кг/м<sup>3</sup>;  $g$  — ускорение свободного падения, м/с<sup>2</sup>;  $\eta$  — вязкость среды, Па·с.

Скорость седиментации (или всплывания) в соответствии с законом Стокса зависит от ряда факторов, она прямо пропорциональна квадрату размера частиц, разности плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды и обратно пропорциональна вязкости. На практике часто используют понятие *гидравлической крупности суспензий* (ГКС), характеризующее скорость оседания частиц (мм/с) в неподвижной жидкой среде. В зависимости от разности плотностей частицы могут оседать ( $p_1 > p_2$ ), или всплывать ( $p_1 < p_2$ ), или находиться во взвешенном состоянии ( $p_1 = p_2$ ). Подбор среды, близкой по плотности к дисперсной фазе, добавление веществ, повышающих вязкость (сиропы, глицерин и др.), имеют значение при разработке новых лекарственных препаратов. В аптеке технолог работает с определенной прописью, состав которой он не имеет права произвольно менять. Частицы должны оседать настолько медленно, чтобы суспензию можно было точно дозировать при приеме.

Чтобы повысить устойчивость суспензии, изготавливаемой в аптеке, провизор-технолог (или фармацевт) должен уменьшить размер частиц и в некоторых затруднительных случаях изменить последовательность добавления ингредиентов, чтобы достичь оптимальных условий образования суспензии. Однако малый размер частиц обуславливает их большую удельную поверхность, что приводит к увеличению свобод-

<sup>1</sup> Закон Стокса применим для монодисперсных систем с частицами сферической формы.

ной поверхностной энергии (энергии Гиббса). Изменение свободной поверхностной энергии  $\Delta G$ , Н·м, выражается формулой:

$$\Delta G \rightarrow \Delta S \times \sigma,$$

где  $\Delta S$  — изменение площади поверхности разрыва (раздела фаз), м<sup>2</sup>;  $\sigma$  — межфазное натяжение, Н/м.

Увеличение свободной поверхности при измельчении ведет к увеличению энергии Гиббса, которая, стремясь к минимуму, будет способствовать обратной агрегации частиц. Чтобы сохранить высокую дисперсность суспензии, нужно добиться того, чтобы уменьшение энергии Гиббса не происходило за счет уменьшения удельной поверхности (т.е. за счет агрегации, укрупнения, частиц). Этого достигают путем снижения величины межфазного натяжения (добавление ПАВ, сольватаци и др.).

Установлено, что при размерах частиц в пределах 1–10 мкм (при условии низких значений удельной межфазной энергии) их оседание может длиться не только десятками минут, но даже часами.

Потеря суспензией агрегативной устойчивости с образованием рыхлых хлопьевидных агрегатов (флокул) из мелких частиц дисперсной фазы вследствие сцепления частиц при их соударении называется флокуляцией (коагуляцией). Это явление может быть результатом броуновского движения, седиментации частиц (или их всплывания), механического воздействия на систему (перемешивания, вибрации и др.), воздействия электрического или магнитного полей; жесткого ионизирующего излучения; теплового воздействия, введения в систему электролитов (флокулянтов). Осадки, образованные из коагулированных суспензий, — рыхлые, имеют большой седиментационный объем, активны и могут увлекать с собой малорастворимые вещества, содержащиеся в препарате в разбавленных растворах, что повлечет за собой уменьшение или потерю фармакологической активности. Плохое смачивание поверхности твердой фазы содействует прилипанию пузырьков воздуха, и хлопья всплывают на поверхность воды. Встряхивание может привести к усилению флокуляции, что следует учитывать при изготовлении суспензии.

Образующиеся осадки могут быть различной структуры — плотные, творожистые, хлопьевидные, волокнистые, кристаллоподобные. В последнем случае частицы вещества не сохраняют свою индивидуальность, систему нельзя восстановить взбалтыванием, происходит образование *конденсата* — необратимый процесс.

Процесс, обратный коагуляции, — распад агрегатов до первичных частиц называется пептизацией. Такие суспензии легко ресуспандируются.



Провизору-технологу следует предвидеть образование суспензии при изготовлении препарата. Лекарственная форма «суспензия» будет получена при следующих условиях:

- нерастворимости лекарственного вещества в дисперсионной среде, указанной в прописи (например, суспензии цинка оксида, стрептоцида, висмута нитрата основного, серы и др.);
- превышении предела растворимости лекарственного вещества в данной дисперсионной среде (6 % кислоты борной, 0,04 % рибофлавина в воде и др.);
- в результате снижения растворимости вещества под влиянием избыточного количества одноименного иона (папаверина гидрохлорид выпадает в осадок при содержании в растворе избытка ионов хлора);
- в результате высаливающего, коагулирующего действия сильных электролитов (кальция хлорида — на экстрактивные вещества настоев, настоек, экстрактов);
- вследствие химического взаимодействия лекарственных веществ;
- 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.).

К положительным свойствам лекарственной формы «суспензия» следует отнести более высокую, чем в таблетках и порошках, дисперсность твердых веществ; более быстрое (по сравнению с таблетками и порошками) проявление фармакологического действия (при размере частиц менее 10 мкм); выраженное пролонгированное действие по сравнению с растворами; большее удобство применения суспензий, чем таблеток и порошков, поэтому их чаще применяют в педиатрии (например, суспензии ампициллина, тетрациклина и др.).

*По применению* различают суспензии: для внутреннего, наружного (в том числе капли глазные), инъекционного (внутримышечного) применения.

*По характеру отпуска из аптеки* суспензии могут быть готовыми к применению, а также в виде гранулированных или лиофилизированных порошков, к которым перед применением прибавляют воду очищенную или для инъекций, или другую подходящую жидкость, количество которой должно быть указано в рецепте.

*По характеру частиц дисперсной фазы* различают суспензии гидрофильных и гидрофобных веществ.

Гидрофильные вещества хорошо смачиваются водой, краевой угол смачивания меньше  $45^\circ$ ; полное смачивание имеет место тогда, когда капля жидкости полностью растекается в тонкую пленку по поверхности твердого вещества. К гидрофильным веществам относят висмут нитрат основной, цинка оксид, крахмал, магнезия оксид, магнезия карбонат, кальция карбонат, кальция глицерофосфат, глину белую.

Нерезкогидрофобные вещества — промежуточная группа (краевой угол смачивания водой менее  $90^\circ$ , но более  $45^\circ$ ). К таким веществам относят: тальк — краевой угол смачивания  $69^\circ$ , серу —  $78^\circ$ , сульфамонетоксин —  $81^\circ$ , сульфадиметоксин  $\sim 83^\circ$  и др. К нерезкогидрофобным веществам относят также терпингидрат, фенолсалицилат, этазол, фталазол, стрептоцид, сульфадимезин и другие малорастворимые сульфаниламиды.

Гидрофобные вещества не смачиваются водой (краевой угол смачивания водой менее  $180^\circ$ , но более  $90^\circ$ ), например парафин —  $106^\circ$ . К гидрофобным веществам относят ментол, тимол, камфору.

В качестве вспомогательных веществ согласно ГФ разрешено использование веществ, повышающих вязкость дисперсионной среды, ПАВ, буферных веществ, корригентов, консервантов, антиоксидантов, красителей и других, разрешенных к медицинскому применению. Количества вспомогательных веществ в стандартных прописях указаны в соответствующих частных статьях, в нестандартных прописях — в рецепте, выписанном врачом. В качестве стабилизаторов в аптеках применяют желатозу, камеди. Могут быть использованы также растворы полисахаридов: крахмала, производных целлюлозы (МЦ 1,0—2,0 г 5 % раствора на 1,0 г вещества, Na-КМЦ); полисахариды, полученные методами биотехнологии (ксантан, родэксман, аубазидан); бентонит; глицерам; твины (0,1—0,2 г на 1,0 г вещества), спены; молоко сухое, яичный порошок и др. Часто при стабилизации суспензий ВМВ комбинируют с ПАВ (например, гели МЦ, ПВС — с твинами и т.п.).

Водные суспензии гидрофильных веществ изготавливают в аптеке, как правило, без стабилизатора. Агрегативная и седиментационная устойчивость могут быть обеспечены в этом случае путем соблюдения соответствующих технологических приемов: измельчения нескольких твердых веществ по правилам изготовления порошков, применения расклинивающей жидкости по правилу оптимального диспергирования (1/2 массы измельчаемого вещества — правило Дерягина), применения приема дробного фракционирования (взмучивания) и др.

Присутствие в составе препарата вязких жидкостей также замедляет скорость седиментации. При незначительных различиях плотности дисперсной фазы и дисперсионной среды скорость седиментации также замедляется (согласно закону Стокса).

Для веществ, не смачивающихся или ограниченно смачивающихся дисперсионной средой, необходима лиофилизация (в случае водных суспензий — гидрофилизация) поверхности частиц твердого тела, что достигается путем добавления стабилизатора (ПАВ). Суспензию талька (нерезкогидрофобное вещество) удается получить без добавления стабилизаторов благодаря высокой дисперсности исходного вещества и сочетания его в высококонцентрированных суспензиях с такими гидрофильными веществами, как крахмал, цинка оксид, а также путем гидрофилизации поверхности частиц глицерином.

## **16.2. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ**

### **Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта**

При поступлении рецепта в аптеку провизор-технолог и фармацевт должны уметь отличить лекарственную форму «суспензии» от фармацевтической несовместимости, связанной с нерастворимостью вещества в данной дисперсионной среде.

В суспензиях для внутреннего применения в осадке не должны содержаться ядовитые вещества, в том числе вещества списка А. Масса вещества списка Б в суспензиях для внутреннего применения не должна превышать высшую разовую дозу. Осадок должен легко ресуспендироваться, быть тонкодисперсным, не оказывать раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки. Препарат в виде суспензии должен оказывать необходимое фармакологическое действие.

Дозы веществ списков Б (в виде суспензии или раствора) и А (в виде раствора в составе суспензии) при необходимости проверяют аналогично другим жидким лекарственным формам для внутреннего применения. Для веществ, находящихся на предметно-количественном учете, также проверяют соответствие выписанной в прописи массы вещества количеству, допустимому для отпуска по одному рецепту.

### **Расчеты**

При выполнении расчетов следует учитывать, что водные суспензии изготавливают в массообъемной концентрации и контролируют по объему при содержании твердой фазы менее 3 %. В этом случае могут быть использованы концентрированные растворы других лекарственных веществ, также изготовленные в массообъемной концентрации. Водные суспензии при содержании твердой фазы 3 % и более, суспензии в вязких и летучих дисперсионных средах изготавливают и контролируют по массе.

Количество стабилизатора при изготовлении водных суспензий рассчитывают с учетом степени гидрофобности лекарственных веществ. Так, для нерезкогидрофобных веществ желатозу, например, берут в соотношении 0,5 г на 1,0 г стабилизируемого вещества; для резкогидрофобных соотношение составляет 1:1. В тех же соотношениях могут быть использованы: крахмал, МЦ, Na-КМЦ, бентонит, из рассчитанного количества которых предварительно готовят 5 % гели.

Особого подхода требует изготовление суспензии серы. Адсорбируясь на поверхности пузырьков воздуха, частицы серы всплывают на поверхность в виде пенистого слоя. В качестве стабилизатора суспензии серы целесообразно использовать калийное, или медицинское, мыло (на 1,0 г серы 0,1—0,2 г мыла), так как оно, разрыхляя поры эпидермиса, облегчает проникновение серы через кожу, а это увеличивает ее фармакологическую активность. Мыло добавляют по указанию врача и при условии, что в прописи нет солей тяжелых и щелочноземельных металлов. Применение других стабилизаторов приводит к снижению фармакологической активности серы.

Кроме массы стабилизатора, рассчитывают количество воды очищенной для получения *суспензионной пульпы*. Воды берут 50 % от суммы масс измельчаемого вещества и стабилизатора. В случае отсутствия стабилизатора количество воды очищенной для получения пульпы будет составлять 50 % массы измельчаемого вещества.

Перед изготовлением водных суспензий *гидрофильных* веществ рассчитывают: количество воды очищенной для получения первичной пульпы; объем порции воды (реже водного раствора) для дробного фракционирования частиц вещества; число порций воды.

Объем воды (реже водного раствора), взятый для фракционирования, должен в 10—20 раз превышать объем, занимаемый массой измельчаемого вещества.

При изготовлении водных суспензий веществ *с нерезко выраженными гидрофобными свойствами* рассчитывают массу стабилизатора и массу воды для получения первичной пульпы.

Если в качестве стабилизатора используют желатозу, ее берут в количестве 1/2 от массы вещества.

При изготовлении суспензий *гидрофобных веществ* вводят большее количество стабилизатора. При стабилизации суспензий ментола масса желатозы будет равна массе лекарственного вещества. Учитывая, что ментол относится к трудноизмельчаемым веществам, для его предварительного измельчения рассчитывают массу 90 % этанола с учетом растворимости (1:1), (см. гл. 9).

Масса воды очищенной для получения первичной пульпы также будет равна полусумме массы лекарственного вещества и стабилизатора.

## Технология изготовления

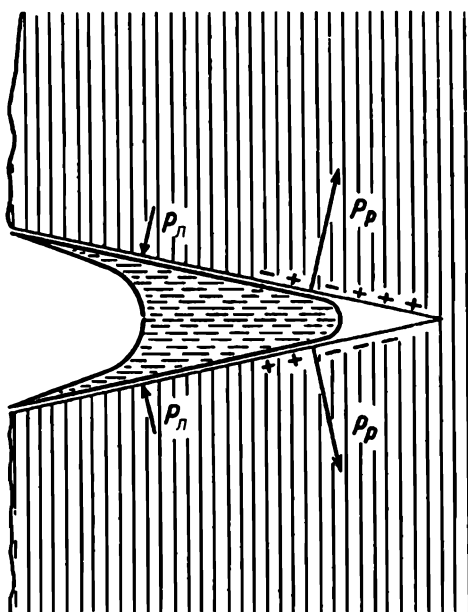
Микрогетерогенные дисперсные системы (в том числе и суспензии) получают двумя основными методами: смешиванием сухих порошков с жидкостью или измельчением твердых тел в жидкости (метод диспергирования); выделением твердой фазы из жидкой среды (метод конденсации).

В основе *метода диспергирования* лежит процесс измельчения частиц. Таким образом изготавливают суспензии, если в прописи рецепта выписаны лекарственные вещества, практически нерастворимые в данной дисперсионной среде или с превышением предела растворимости. Метод диспергирования требует затраты энергии на преодоление сил межмолекулярного взаимодействия и накопление свободной поверхностной энергии образовавшихся частиц. Измельчение твердых тел осуществляют раздавливанием, истиранием, дроблением, расщеплением механическим способом с помощью ступок, дробилок, мельниц различной конструкции (шаровых, вибромельниц, струйных, коллоидных), при помощи ультразвука, а также электрическими методами. Энергетические затраты на диспергирование в жидкой среде снижают за счет адсорбционного понижения прочности твердых тел, вводя ПАВ (эффект Ребиндера). При изготовлении устойчивых суспензий дисперсионным способом важно знать отношение вещества к дисперсионной среде (рис.16.1).

Частицы вещества имеют трещины, жидкость проникает в них, и в этом случае на частицу действует расклинивающее ( $P_r$ ) и стягивающее (лапласовское) давление ( $P_d$ ). Расклинивающее давление превосходит стягивающее действие, что и способствует измельчению.

В основе *конденсационного метода* лежит укрупнение частиц в результате агрегации при замене растворителя — добавлении к воде или водным растворам настоек, жидких экстрактов, спиртов (камфорного, салицилового и др.), изменении pH раствора, высаливающим действием избытка одноименных ионов или образования молекул нерастворимого в данной дисперсионной среде вещества в результате химического взаимодействия.

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 (окисления—восстановления, гидролиза, обмена), приводящих к образованию малорастворимых соединений. Размер частиц кристаллизующегося вещества обусловлен соотношением скоростей — образования центров кристаллизации и роста кристаллов. Дисперсность



**Рис. 16.1.** Эффект расклинивающего действия:  $P_p$  — расклинивающие силы;  $P_n$  — лапласовское давление

образующихся суспензий можно также регулировать с помощью добавления ПАВ.

*Изготовление суспензий методом диспергирования (дисперсионным).* Общая технология суспензии методом диспергирования включает следующие стадии: измельчение, изготовление суспензионной пульпы, разбавление пульпы, смешивание, упаковку, оформление.

Суспензии могут быть получены в разных дисперсионных средах (маслах, глицерине, силиконовых жидкостях и др.). Например, в виде масляных суспензий могут быть назначены антибиотики. Такие суспензии в аптеках изготавливают по общим правилам в стерильных ступках. При изготовлении масляных суспензий масло предварительно стерилизуют. Аптека может получать от производства «сухие суспензии», например, порошок окситетрациклина с запахом ванилина для последующего изготовления суспензий. Наиболее часто в аптеках изготавливают водные суспензии.

Как правило, в состав прописи водных суспензий, кроме лекарственных веществ, вводимых по типу суспензии, входят вещества, растворимые в воде. Поэтому кроме стадий, характерных для технологии изготовления суспензий, следует учитывать стадии изготовления водных растворов — растворение и фильтрование или смешивание

концентрированных растворов лекарственных веществ с водой очищенной (если концентрация веществ, вводимых по типу суспензии, не превышает 3 %).

Если в состав прописи входит несколько нерастворимых веществ, их измельчают и смешивают по правилам изготовления порошков. Гидрофобные вещества измельчают со стабилизатором.

Добавление расклинивающей жидкости в количестве 50 % массы диспергируемых веществ обеспечивает наибольшую степень дисперсности, так как жидкость легко проникает в микротрещины кристаллов, оказывая расклинивающее действие. К тому же между лекарственными веществами, ступкой и пестиком достигается оптимальное сцепление (адгезия) и возрастает трение, что также способствует измельчению веществ. В качестве расклинивающих жидкостей используют воду, выписанные в прописи вязкие жидкости (глицерин). Вязкую, густую пульпу затем разбавляют 5-, 10-, 20-кратным количеством жидкости.

Изготовление суспензий гидрофильных веществ проводят в аптеке, как правило, без стабилизатора. Агрегативную и седиментационную устойчивость обеспечивают соответствующими технологическими приемами (измельчением нескольких твердых веществ по правилам изготовления порошков, применением расклинивающей жидкости по правилу оптимального диспергирования, приема дробного фракционирования — взмучивания и др.). Некоторые мелкодисперсные, легко распыляющиеся порошки (например, магнезия оксид) предварительно не измельчают.

Прием дробного фракционирования осуществляют следующим образом: к изготовленной предварительно суспензионной пульпе в ступку добавляют воду (или водный раствор), объем которого в 10–20 раз превышает объем массы порошка. Осадок перемешивают (взмучивают) пестиком, оставляют на 1–2 мин тонкую взвесь (содержащую фракцию мелких частиц), сливают во флакон для отпуска. Взвесь из ступки переносят во флакон через стеклянную воронку (не фильтруют!). Осадок дополнительно измельчают и прием дробного фракционирования повторяют до тех пор, пока весь осадок не перейдет во взвесь. Ступку, пестик, целлулоидную пластинку ополаскивают оставшимся количеством воды (водного раствора) и сливают во флакон. Лучше для ополаскивания оставить небольшой объем воды очищенной.

Прием дробного фракционирования можно не применять при изготовлении суспензий аморфных, мелкодисперсных, монодисперсных порошков. Так, например, суспензия магнезия оксида, изготовленная без применения метода дробного фракционирования, сохраняет агре-

гативную и кинетическую (седиментационную) устойчивость в течение нескольких часов. При изготовлении высококонцентрированных суспензий прием дробного фракционирования не применяют.

Изготовление суспензий из смеси гидрофильных и гидрофобных веществ рассмотрим на следующем примере:

**Пример 16.1**

Рр.: Zinci oxydi  
Amyli  
Talci ana 3,0  
Glycerini 5,0  
Aquae Plumbi 150 ml  
M.D.S.: примочка

В прописи выписана высококонцентрированная суспензия, прием дробного фракционирования в этом случае не применяется из-за недостаточного объема воды.

Вода свинцовая, частей:  
Свинцовый уксус 17 %            2  
Вода очищенная                    98  
100 частей

Для изготовления 150 мл воды свинцовой следует взять уксуса свинцового 3,0 г или 2,5 мл ( $V=M/p=3,0:1,23$  г/мл), воды очищенной 147,5 мл (150–2,5). Вода должна быть свежеполученная, прокипяченная, охлажденная, не должна содержать  $CO_2$  во избежание образования осадка карбоната свинца.

Суспензию готовят в концентрации по массе. Флакон тарируют, взвешивают в него 5,0 г глицерина. В ступке измельчают цинка оксид, крахмал, осторожно добавляют тальк и растирают с 5,0 г глицерина, который обеспечивает расклинивающее действие и гидрофилизацию талька, обладающего нерезкогидрофобными свойствами. В подставку отмеривают 147,5 мл воды очищенной. Пульпу разбавляют приблизительно 50 мл воды очищенной, сливают во флакон. Порошки из ступки еще раз смывают оставшимся объемом воды очищенной во флакон и в него отмеривают 2,5 мл свинцового уксуса (пахучий, реагирует с  $CO_2$ ).

Дата \_\_\_\_\_ ППК 16.1

Zinci oxydi 3,0

Amyli 3,0

Talci 3,0

Glycerini 5,0

Aquae purificatae 50 ml

Aquae purificatae 97,5 ml

Solutionis Plumbi subacetatis (17 %) 2,5 ml (3,0)



$M = 164,0$  г;  $M$  флакона без пробки =

Подписи:

Суспензии с цинка оксидом могут быть стабилизированы добавлением 3–5 % аэросила (оксида). Промышленность выпускает суспензии с цинка оксидом сложного состава под названием «Циндол» и «Новоциндол».

*Изготовление суспензий гидрофобных веществ.* Стабильность суспензий веществ, ограниченно смачивающихся или не смачивающихся дисперсионной средой (водой), может быть достигнута за счет лиофилизации (гидрофилизации) поверхности частиц путем добавления ПАВ, которые обеспечивают структурно-механический слой на поверхности частиц, снижение межфазного натяжения, образование двойного электрического слоя и др.

Стабилизаторы выбирают с учетом степени гидрофобности и физико-химических свойств лекарственных веществ. Для предварительного измельчения гидрофобных трудноизмельчаемых веществ: ментола, тимола, камфоры при изготовлении водных суспензий применяют 90 % этанол в соотношении 1:1.

Как было отмечено, суспензию талька (нерезкогидрофобное вещество) удастся получить без добавления стабилизаторов благодаря высокой дисперсности исходного вещества и сочетания его в высококонцентрированных суспензиях с такими гидрофильными веществами, как крахмал, цинка оксид, а также путем гидрофилизации поверхности частиц глицерином (см. пример 16.1) и др.

*Изготовление суспензий нерезкогидрофобных веществ.* Гидрофилирующие свойства стабилизаторов, в частности желатозы, проявляются в присутствии воды очищенной. В ступке измельчают лекарственное вещество, вводимое по типу суспензии, сдвигают из центра ступки. В центре ступки растирают желатозу с рассчитанным количеством воды очищенной, для получения густоватой кашицы постепенно при растирании добавляют предварительно измельченное вещество до получения однородной первичной пульпы.

Затем малыми порциями добавляют остальное количество воды очищенной или раствор солей (изготовленный путем растворения веществ или разведения концентрированных растворов), сливая получаемую взвесь во флакон для отпуска.

Суспензии нерезкогидрофобных веществ могут быть стабилизированы комбинированными стабилизаторами: гелем МЦ в сочетании с твинами, гелями ПВС с твинами и др.

#### **Пример 16.2**

Рр.: Sulfadimetoxini 2,0  
Natrii benzoatis 0,5

Aquae purificatae 100 ml

M.D.S.: по 1 десертной ложке 3 раза в день

Общая масса сульфадиметоксина на всю суспензию не превышает высшую разовую дозу. Суспензию изготовить можно.

Концентрация сульфадиметоксина в суспензии менее 3 % (2 %), суспензию изготавливают в массообъемной концентрации. Можно использовать концентрированный раствор натрия бензоата (1:10) — 5 мл.

В качестве стабилизатора суспензии применяют желатозу (1/2 массы сульфадиметоксина) — 1,0 г. Воды очищенной для получения первичной пульпы следует взять 1,5 мл (2,0 г + 1,0 г):2.

В ступке измельчают порошок сульфадиметоксина, отодвигают из центра ступки. В центр ступки помещают 1,0 г желатозы, добавляют 1,5 мл воды очищенной, измельчают в течение 1–3 мин, постепенно вводя небольшими порциями предварительно измельченный сульфадиметоксин. Смесь измельчают и перемешивают в течение 3–5 мин. Добавляют небольшими порциями остальное количество воды очищенной — 93,5 мл (100–1,5–5), перемешивают и сливают во флакон для отпуска, затем добавляют 5 мл 10 % раствора натрия бензоата, взбалтывают; укупорируют и оформляют к отпуску; оформляют лицевую сторону ППК:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 16.2

Sulfadime toxi ni 2,0

Gelatosae 1,0

Aquae purificatae 1,5 ml

Aquae purificatae 93,5 ml

Soluiionis Natrii benzoatis 10 % 5 ml

F= 100 ml

Подписи:

В качестве стабилизатора суспензии сульфадиметоксина предложены 0,2 г твина-80 (в качестве диспергатора и лиофилизатора поверхности частиц) и 2,0 г ПВС (в качестве загустителя, структурообразователя). Из 0,2 г твина-80 готовят 2 % раствор — 10 мл; из 2,0 г ПВС готовят раствор в 85 мл (100–10–5) воды очищенной.

В ступке измельчают сульфадиметоксин, добавляют 1 мл 2 % раствора твина-80, измельчают 3–5 мин, добавляют остальное количество раствора твина-80 и 10 мл раствора ПВС, перемешивают и сливают во флакон для отпуска. Оставшееся количество измельченных частиц смывают раствором ПВС во флакон, добавляют 5 мл концентрированного раствора кофеина-натрия бензоата, взбалтывают; укупорируют и оформляют к отпуску; заполняют лицевую сторону ППК:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 16.2

Sulfadimetoxini 2,0  
Solutiionis Twini-80 2 % 1 ml  
Solutionis Twini-80 2 % 9 ml  
Solufionis PVS ex 2,0 — 85 ml  
Soiutionis Natrii benzoatis 10 % 5 ml

$V = 100 \text{ ml}$

Подписи:

*Изготовление суспензии серы.* В аптечной практике в качестве гидрофилизаторов и для снижения электризации поверхности частиц серы используют глицерин и этанол, которые часто выписывают в прописи рецепта. Серу в ступке растирают (2–3 мин) с частью глицерина по правилу Дерягина для предварительного измельчения и гидрофилизации ее поверхности, сдвигают из центра ступки. В центре ступки растирают рассчитанное количество мыла калийного (или медицинское) с несколькими каплями теплой воды. Постепенно при перемешивании добавляют измельченную серу, затем к полученной пульпе добавляют остальное количество глицерина, тщательно перемешивают и смывают водой очищенной или предварительно изготовленным раствором солей (других растворимых веществ, выписанных в рецепте) во флакон для отпуска.

Стабилизирующее действие мыла проявляется и при его добавлении непосредственно к готовой суспензии и сильном взбалтывании.

*Изготовление суспензий резкогидрофобных веществ.* В ступку помещают гидрофобное вещество (ментол, тимол или камфору) и добавляют равное количество 90 % этанола (трудноизмельчаемые вещества). После неполного испарения этанола смесь сдвигают из центра ступки. В ступке растирают желатозу с рассчитанным количеством воды для получения первичной пульпы и постепенно, при перемешивании, добавляют вязкую массу измельченного вещества. Смесь тщательно растирают до получения кашицы и смывают ее малыми порциями воды очищенной или микстуры (раствора солей и других лекарственных веществ) во флакон для отпуска.

При отсутствии в аптеке желатозы суспензии резкогидрофобных веществ могут быть стабилизированы другими, разрешенными к применению стабилизаторами, например равным количеством метилцеллозы, из которого готовят 5 % раствор.

### Пример 16.3

Rp.: Camphorae 2,0

Aquae purificatae 100 ml

M.D.S.: по 1 столовой ложке 3 раза в день

На специальных весах взвешивают 2,0 г камфоры (пахучее вещество), помещают в ступку, добавляют 2,0 г спирта этилового 90 %,

растирают. Учитывая, что выписанная масса камфоры более 1,0 г, можно взять 20 капль этанола. После частичного испарения этанола частями, растирая и перемешивая, добавляют 2,0 г МЦ (в виде 5 % раствора — в количестве 40,0 г). Первичную суспензию, стабилизированную гелем МЦ, смывают 60 мл воды очищенной [100 — (~40 мл)] во флакон для отпуска. Контролируют полученный объем суспензии.

Оформляют лицевую сторону ППК. Приведем примеры ППК для обоих видов стабилизации.

1-й способ стабилизации:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 16.3

Camphorae 2,0

Spiritus aethylici 90 % 2,0 (zeu gtts XX)

Gelatosae 2,0

Aquae purificatae 2 ml

Aquae purificatae 98 ml

$V = 100 \text{ ml}$

Подписи:

2-й способ стабилизации:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 16.3

Camphorae 2,0

Solutionis Methylcellulosae 5 % — 40,0

Aquae purificatae ad 100 ml (~ 60 ml)

$V = 100 \text{ ml}$

Подписи:

Эта же суспензия может быть стабилизирована 2,0 г крахмала, из которого также изготавливают 5 % гель (40,0 г).

При отсутствии в аптеке стабилизатора суспензии ментола (температура плавления оптически активного ментола 43–44 °С, рацемата — 38 °С), фенилсалицилата (температура плавления 42–43 °С), тимола (температура плавления 49–51 °С) можно изготовить в нагретой ступке. Ступку нагревают, например до температуры 40–45 °С, помещают в нее ментол, расплавляют, добавляют теплую воду очищенную в количестве 50 % массы вещества, растирают, быстро добавляя по каплям при растирании остальную воду (или раствор), следя за тем, чтобы ментол не затвердевал, а ступка не была слишком горячей. Полученную суспензию разбавляют и сливают во флакон, добавляя концентрированные растворы и другие жидкости.

Суспензии резкогидрофобных веществ могут быть получены конденсационным способом, если их предварительно растворить в этано-

ле или настойках, выписанных в прописи рецепта, а затем добавить к водному раствору.

*Изготовление суспензии конденсационным способом.* Конденсационным способом суспензии могут быть получены при замене растворителя — добавлением к воде или водным растворам настоек, жидких экстрактов (табл. 16.1; 16.2), спиртов (камфорного, салицилового и др.), изменении pH раствора, высаливающим действием избытка одноименных ионов и других факторов.

**Таблица 16.1.** Номенклатура настоек

№	Наименование настойки	Сырье, концентрация спирта, соотношение	Биологически активные вещества
1	Tinctura Belladonnae Настойка красавки	Листья (Atropa Belladonna) 40 % 1:10	Алкалоиды, список Б
2	Tinctura Convalariae Настойка ландыша	Трава (Convalaria majalis) 70 % 1:10	Карденолиды, список Б
3	Tinctura Hyperici Настойка зверобоя	Трава (Hypericum perforatum) 40 % 1:5	Флавоноиды
4	Tinctura Crataegi Настойка боярышника	Плоды (Crataegus Sanguinica) 70 % 1:5	Флавоноиды
5	Tinctura Leonuri Настойка пустырника	Трава (Leonurus qinqelobatus) 70 % 1:5	Иридоиды
6	Tinctura Valerianae Настойка валерианы	Корневища с корнями (Valerianae officinalis) 70 % 1:5	Валеонатриаты
7	Tinctura Calendulae Настойка календулы	Цветки календулы (Calendula officinalis) 70 % 1:10	Флавоноиды

**Таблица 16.2.** Номенклатура экстрактов из растительного сырья

№	Наименование	Сырье, экстрагент, способ получения вытяжки	Действующие вещества, форма препарата
1	Extractum Frangulae Экстракт крушины (жидкий 1:1)	Кора (Frangula alnus), спирт 70 %, реперколяция	Производные антрацена; капли для приема внутрь; слабительное
2	Extractum Eleutherococci Экстракт элеутерококка (жидкий 1:1)	Корневища (Eleutherococcus senticosus), спирт 40 %, реперколяция	Элеутерозиды; капли для приема внутрь; тонизирующее

## Окончание табл. 16.2

3	Extractum Crataegi Экстракт боярышника (жидкий 1:1)	Плоды ( <i>Crataegus sanguinea</i> ), спирт 70 %, реперколяция	Флавоноиды; капли для приема внутрь
4	Extractum Belladonnae spissum Экстракт красавки густой	Лист ( <i>Atropa Belladonnae</i> ), спирт 20 %, быстротекучая реперколяция	Алкалоиды; таблетки, свечи, порошки, спазмолитик
5	Extractum Belladonnae siccum Экстракт красавки сухой	Лист ( <i>Atropa Belladonnae</i> ), спирт 20 %, быстротекучая реперколяция	Алкалоиды; таблетки, свечи, порошки, спазмолитик
6	Extractum Glycyrrhizae spissum Экстракт солодки густой	Корни и корневика ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ), 0,25 % водный раствор аммиака, бисмацерация	Глицирризиновая кислота; сироп, таблетки, пилюли; отхаркивающее
7	Extractum Valerianae spissum Экстракт валерианы густой	Корневика с корнями ( <i>Valeriana officinalis</i> ), спирт 40 %, перколяция	Валеопатриаты; таблетки, пилюли; успокаивающее

В случаях смены растворителя, например, из этанольного раствора начинают выделяться вещества, нерастворимые в воде и более разбавленных растворах этанола, и, наоборот, из водного раствора — нерастворимые в этаноле и водно-этанольных растворах. Объясняется это тем, что по отношению к изменившейся дисперсионной среде концентрация веществ становится насыщенной и даже пересыщенной. Пересыщенные растворы неустойчивы, и при малейших изменениях условий (наличие центра кристаллизации, в том числе механического включения, изменение температуры) начинается процесс кристаллизации.

Для образования мелкодисперсного осадка необходимо, чтобы скорость образования центров кристаллизации превышала скорость роста кристаллов. Это достигается при добавлении к большему объему меньшего объема жидкости с иной растворяющей способностью, а при содержании в ней этанола — по мере увеличения его концентрации. Образуется сразу много точечных центров кристаллизации, процесс идет быстро.

В большом водном объеме центры кристаллизации разобщены, что препятствует их укрупнению (особенно если они гидратированы). Образуется мелкодисперсная микрогетерогенная или ультрагетерогенная система. При несоблюдении этого правила скорость образования центров кристаллизации будет меньше скорости роста кристаллов. Возникает небольшое количество зародышей, которые имеют тенденцию к быстрому росту не только в момент изготовле-

ния, но и при хранении. Образуется грубодисперсная взвесь, часто хлопьевидные, прилипающие к стенкам флакона осадки, которые могут адсорбировать на себе другие лекарственные вещества, извлекая их из раствора.

Характер кристаллообразования в значительной степени зависит от чистоты сливаемых растворов. В тщательно очищенных от взвешенных частиц растворах в течение долгого времени, даже при значительном пересыщении, не образуются кристаллы, так как образование зародышей (центров кристаллизации) и рост кристаллов идет, как правило, более активно уже на готовых поверхностях раздела (механические включения, осадки других веществ и т.п.).

Как показывает практика, осадки при смене растворителя образуются в этанольных растворах: камфоры 2 % или 10 % растворах при снижении крепости этанола до 26 % или 47 % соответственно; анестезина 5 % при снижении концентрации этанола до 39 %; кислоты салициловой 3 % при снижении концентрации этанола до 22 %; ментола 1–2 % при снижении концентрации этанола до 33 и 41 % соответственно.

Осадки могут не образоваться при разбавлении водой спиртовых растворов: кислоты салициловой, борной, левомицетина при концентрации веществ менее 2 %; стрептоцида при концентрации менее 3 %; стрептомицина при его концентрации в растворе менее 5 %.

#### **Пример 16.4**

Rp.: Acidi salicylici  
Resorcini ana 1,5  
Sulfuris 5,0  
Spiritus aethylici 80 %  
Aquae purificatae ana 50 ml  
M.D.S.: втирать в кожу головы

В данной прописи содержание кислоты салициловой в 50 мл спиртового раствора составляет 3 %. После разбавления водой концентрация спирта этилового снижается с 80 до 40 %. При такой концентрации суспензия кислоты салициловой конденсационным методом не образуется. Имеет место только суспензия серы, получаемая методом диспергирования.

В целях снижения вероятности выделения грубодисперсных осадков слабых оснований из их солей все остальные компоненты препарата следует добавлять в порядке постепенного возрастания значения рН и, наоборот, для слабых кислот — в порядке постепенного снижения рН.

Для получения более тонких суспензий исходные лекарственные вещества, которые вступают между собой в химическое взаимодей-

стве, растворяют порознь в больших объемах воды и разбавленные растворы сливают.

Если конденсационным методом не удастся получить тонкую суспензию, а вновь образующиеся вещества имеют кристаллическую структуру и могут поранить слизистую оболочку, то вещества не растворяют, а растирают вместе в присутствии воды для уменьшения размера образующихся частиц. В ряде случаев для образования системы более высокой дисперсности легкоплавких гидрофобных веществ (ментола, тимола; фенилсалицилата) предпочтительна рекристаллизации из расплава при измельчении с дисперсионной средой, взятой в количестве 50 % массы вещества, а не растворение в этаноле с последующей кристаллизацией и образованием суспензии конденсационным методом.

## **Упаковка, оформление к отпуску, хранение суспензий**

Суспензии упаковывают во флаконы для отпуска аналогично другим лекарственным формам с жидкой дисперсионной средой. Оформляют этикетками: «Микстура» или «Наружное» с обязательной предупредительной надписью или дополнительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать», «Хранить в прохладном месте» и другими в зависимости от свойств лекарственных веществ и особенностей приема. Срок хранения водных суспензий, изготовленных в аптеке, не более трех суток, если нет других указаний в нормативных документах.

## **Контроль качества**

Контролируя качество суспензий, оценивают однородность пульпы, цвет, запах, отсутствие механических включений, однородность частиц дисперсной фазы и равномерность их распределения по всему объему (массе) суспензии, соответствие выписанному объему или массе. После изготовления препарата выписывается паспорт письменного контроля.

Специфическим показателем суспензий является ресуспендируемость. При наличии осадка в суспензии должно восстанавливаться равномерное распределение частиц по всему объему препарата при взбалтывании в течение 15–20 с после 24 ч хранения и за 40–60 с после 3 сут хранения.

Размер частиц дисперсной фазы определяют методом микроскопии. Он не должен превышать размеров, указанных в нормативных документах (ФС, ФСП и др.). Кроме микроскопического анализа



размер частиц может быть определен с помощью ситового, седиментационного анализа, а также на основании данных об адсорбции.

Разбавленные суспензии являются ньютоновскими жидкостями, их вязкость мало отличается от вязкости среды и линейно возрастает с ростом концентрации дисперсной фазы согласно закону Эйнштейна. Дальнейшее увеличение концентрации дисперсной фазы приводит к более резкому возрастанию вязкости, которое связано с процессом структурообразования в концентрированных суспензиях (образование коагуляционных и конденсационно-кристаллизационных структур). Контроль вязкости микрогетерогенных систем в аптеке в настоящее время не проводят.

При отпуске препарата из аптеки проверяют правильность выписывания паспорта письменного контроля, качество упаковки, укупорки, правильность оформления, наличие рецепта (сигнатуры — в случае присутствия этанола и других веществ, подлежащих учету).

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Какими методами получают микрогетерогенные системы? В каких случаях используют тот или иной метод?
2. Какие виды устойчивости характеризуют микрогетерогенные системы? Какова взаимосвязь между видами устойчивости?
3. В чем заключается кинетическая (седиментационная) устойчивость микрогетерогенных систем? От каких факторов она зависит? Какие факторы способствуют ее повышению?
4. В чем заключается агрегативная устойчивость микрогетерогенных систем? От каких факторов она зависит? Какие факторы способствуют ее повышению?
5. В каких случаях при изготовлении лекарственного препарата возможно образование суспензий?
6. Чем объясняется большая устойчивость коллоидных растворов по сравнению с суспензиями?
7. Какие ПАВ применяют для стабилизации микрогетерогенных систем (суспензий)? Обоснуйте требования к ПАВ.
8. Как классифицируют ПАВ по физико-химическому механизму воздействия на дисперсную систему? Обоснуйте механизм стабилизации.
9. Какое значение имеет ГЛБ в технологии микрогетерогенных лекарственных форм?
10. Объясните механизм солюбилизации. Какое значение она имеет для технологии лекарственных форм?

11. Как получают микрогетерогенные системы методом диспергирования? Какие приемы используют для получения частиц оптимального размера?

12. Опишите механизм раскливающего действия вспомогательной жидкости. Как его используют при изготовлении суспензий? Обоснуйте правило оптимального диспергирования (правило Дерягина).

13. Какие приемы диспергирования позволяют в значительной степени повысить дисперсность гидрофильных веществ, нерастворимых в дисперсионной среде?

14. Какой закон лежит в основе применения приема дробного фракционирования («взмучивания») при изготовлении суспензий?

15. Перечислите различия в технологиях суспензий гидрофильных и гидрофобных веществ.

16. В чем состоят особенности изготовления суспензии серы?

17. Как осуществляют контроль суспензий на стадиях изготовления и изготовленных препаратов?

18. В каких направлениях идет совершенствование лекарственной формы «Суспензии»?

### **17.1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ**

Эмульсии — дисперсные системы с жидкой дисперсионной средой и жидкой (реже газовой) дисперсной фазой. Лекарственные эмульсии представляют собой микрогетерогенные системы. Изготовление эмульсий регламентировано ГФ. В соответствии с ГФ «эмульсии — это однородная по внешнему виду лекарственная форма, состоящая из взаимно нерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенная для внутреннего, наружного или инъекционного применения».

Эмульсии классифицируют по исходному материалу, составу, концентрации, типу, применению.

*По исходному материалу* различают масляные и семенные эмульсии.

*По составу* эмульсии могут быть простыми (масло — липофильная жидкость, эмульгатор, вода — гидрофильная жидкость) и сложными (эмульсия, раствор, суспензия в различных сочетаниях).

*По концентрации* эмульсии подразделяют на три группы: разбавленные (дисперсная фаза занимает по объему доли процентов, например, воды ароматные). Они могут быть стабильными без добавления стабилизатора за счет высокой дисперсности и низкой концентрации дисперсной фазы; концентрированные (единицы и десятки процентов) — большинство эмульсий, применяемых в медицинской практике. Для стабилизации

концентрированных эмульсий необходимо добавление стабилизатора (эмульгатора); высококонцентрированные, или спумоидные (пенообразные). Например, многие мази, кремы (доля дисперсной фазы может достигать 70–99 %). В таких эмульсиях капли дисперсной фазы прижаты друг к другу и разделены тонкими эмульсионными пленками.

*По типу* выделяют: эмульсии первого рода, прямые (масло в воде) — дисперсная фаза (масло или липофильная жидкость) в виде капелек распределена в водной (или гидрофильной) дисперсионной среде. Эмульсии второго рода, обратные, инвертные (вода в масле) — дисперсная фаза (вода или гидрофильная жидкость) в виде капелек распределена в масляной (или липофильной) дисперсионной среде.

Эмульсии первого рода — более жидкие, по внешнему виду напоминают молоко. Их применяют внутрь, наружно, инъекционно. Эмульсии второго рода более вязкие, густые. По внешнему виду напоминают мягкое сливочное масло. Их в основном применяют наружно: линименты, кремы. В настоящее время разрабатывают новое поколение лекарственных препаратов на основе множественных эмульсий, в которых капли дисперсной фазы содержат в своем объеме более мелкие капли дисперсионной среды.

*По применению* различают эмульсии: для наружного применения (питательные и лечебные клизмы, очищающие эмульсии, косметическое молочко и др.); для внутреннего применения (микстуры); для инъекционного введения (эмульсии для парентерального питания).

Важная характеристика эмульсий — их дисперсность. В концентрированных эмульсиях средний размер капель обычно составляет от нескольких до десятков микрометров, тогда как разбавленные эмульсии имеют капли размером в доли микрометра и меньше. Размеры капель жидкости в фармацевтических эмульсиях колеблются от 0,1 до 50 мкм.

Лекарственные вещества в лекарственной форме «Эмульсии» назначают в следующих целях:

- замаскировать неприятный вкус или запах (например, масло касторовое, эфирные масла и др.);
- облегчить дозированный прием вязких густых жидкостей (винилин, масло касторовое и др.);
- смягчить раздражающее действие некоторых лекарственных веществ (хлоралгидрата, бромидов, метилурацила и др.);
- обеспечить всасывание масляной фазы в желудке (эмульсии первого рода — «масло в воде»), ускорить гидролиз диспергированных жиров ферментами желудочно-кишечного тракта;

- ускорить всасывание масел в мелкодисперсном состоянии при парентеральном применении.

Эмульсии должны быть однородными, стабильными при хранении; устойчивыми к механическим воздействиям (не расслаиваться при центрифугировании со скоростью 1,5 тыс об/мин); выдерживать воздействие высоких (до 50 °С) и низких температур; обеспечивать оптимальный фармакологический эффект. Эмульсии для парентерального инъекционного применения должны отвечать требованиям соответствующих НД.

Нарушение устойчивости эмульсий при хранении связано с протеканием в системе процессов седиментации, коагуляции капель, коалесценции (их слияние, потеря агрегативной устойчивости) и диффузионного переноса вещества от малых капель к более крупным (переконденсация).

Эффективным способом замедления переконденсации эмульсий является введение в состав дисперсной фазы добавок, практически нерастворимых в дисперсионной среде.

Под агрегативной устойчивостью эмульсий, так же как в случае растворов защищенных коллоидов и суспензий, понимают способность дисперсной фазы (капелек жидкости или пузырьков газа) как можно дольше сохранять равномерное распределение в дисперсионной среде. При слиянии капелек фазы в сплошной слой эмульсия расслаивается, разделяется на два несмешивающихся слоя и при взбалтывании не восстанавливается (потеря агрегативной и кинетической устойчивости).

Эмульсии расслаиваются под влиянием сильных электролитов, дегидратирующих веществ (этанола, глицерина дистиллированного, сиропа сахарного и т.п.); веществ кислого и щелочного характера; факторов внешней среды; механического воздействия, температуры.

Седиментация в эмульсиях может быть, так же как и в случае суспензий, прямой или обратной (образование «сливок») в зависимости от соотношения плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды. Для предотвращения седиментации проводят дополнительное диспергирование (гомогенизацию) эмульсий или вводят добавки, выравнивающие плотности фаз. Устойчивость к коагуляции и отсутствие коалесценции могут быть достигнуты правильным выбором эмульгатора.

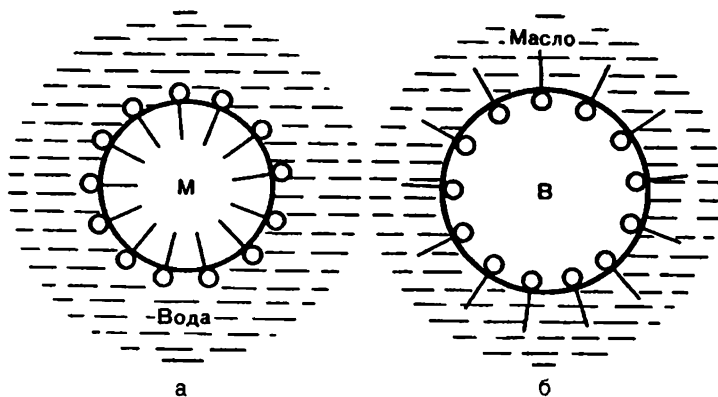
Возможность образования эмульсий, их тип и стабильность определяются поверхностными явлениями в границах раздела фаз и зависят прежде всего от наличия в системе ПАВ-эмульгаторов, их концентрации, молекулярного строения, гидрофильно-липофильного баланса. Учитывая отсутствие сродства дисперсной фазы к дисперсионной

среде, получить устойчивые концентрированные, особенно высококонцентрированные эмульсии только за счет уменьшения размера частиц (как в случае суспензий гидрофильных веществ, имеющих сродство к дисперсионной среде) без добавления стабилизаторов не удается.

По мере уменьшения частиц дисперсной фазы увеличивается свободная межфазная энергия (Гиббса), которая (при отсутствии сродства частиц дисперсной фазы к дисперсионной среде) стремится к уменьшению путем слияния частиц (уменьшения удельной поверхности дисперсной фазы). Стабилизировать систему [уменьшить энергию Гиббса ( $\Delta G \rightarrow \Delta S \times \sigma$ )], сохранив высокую дисперсность частиц дисперсной фазы, удастся снижением величины межфазного натяжения ( $\sigma$ ). Эту роль выполняют ПАВ, молекулы которых адсорбируются на границе раздела фаз: «жидкость–жидкость»; «жидкость–газ», образуя пленку из молекул эмульгатора, прочно обволакивающую частицы дисперсной фазы (капельки жидкости).

Молекулы ПАВ обладают амфифильными свойствами, т.е. имеют в молекуле гидрофильные (обладающие сродством к воде) и гидрофобные (обладающие сродством к маслу) группы, которые определенным образом сбалансированы. Это свойство молекулы эмульгатора характеризуется значением ГЛБ.

Молекулы эмульгатора располагаются строго определенным образом в зависимости от характера групп его молекул. Гидрофильные группы эмульгатора всегда ориентированы к водной фазе и погружены в нее. Неполярные участки молекул, например, углеводородные цепи, всегда ориентированы к масляной фазе (рис. 17.1).



**Рис. 17.1.** Стабилизирующее действие ПАВ в эмульсиях типа «масло в воде» (а) и «вода в масле» (б)

Стабилизаторами прямых эмульсий служат водорастворимые ПАВ с высокими значениями ГЛБ (более 8): анионные мыла (мыла щелочных металлов, натриевые и триэтаноламиновые соли алкилсульфокислот и алкилфосфорных кислот), неионогенные (твины, этоксилаты спиртов и алкилфенолов), катионные (четвертичные аммониевые соли, алкилимидазолины), высокомолекулярные ПАВ как природные (лецитины, полисахариды, липопротеины, белки), так и синтетические (поливиниловый спирт, полиакрилаты и др.). Для стабилизации обратных эмульсий используют мыла переходных металлов, моноалканоламиды, неионогенные ПАВ с низким ГЛБ, например, спан-80, этиленоксилаты высших спиртов и кислот.

При взаимодействии прямых эмульсий, стабилизированных мылами, может происходить обращение фаз — самопроизвольное обращение прямой эмульсии в обратную. При использовании неионогенных эмульгаторов обращение фаз может происходить при изменении температуры.

Ассортимент эмульгаторов в настоящее время очень велик, но в аптечную практику они внедряются медленно. Для стабилизации эмульсий могут быть использованы эмульгаторы: Т-2 (2–6 %), твин-80 (0,5–5,0 %), глицерам (0,1 %), Na-КМЦ (0,5–2 %); 5 % гель МЦ, взятый в количестве 20 % массы эмульсии; гели полисахаридов микробного происхождения (родэксман, аубазидан, ксантан) в концентрациях 0,25–1 % и др.

Желатоза (*Gelatosa*) относится к группе амфотерных эмульгаторов, представляет собой природный продукт неполного гидролиза желатина. Порошок трудно стандартизуется, гигроскопичен и может быть контаминирован микрофлорой. Поэтому эмульсии, стабилизированные желатозой, имеют ограниченный срок хранения. Иногда желатозу заменяют сухим молоком (*Lac vaccinum exiccatum exoleatum*), яичным порошком, которые берут в количестве около 50 % массы масла, яичным желтком (*Vitellum ovi*). Один желток массой приблизительно 18 г способен за счет содержания в нем лецитина обеспечить эмульгирование 10–15 г жирного масла и до 30 г масла кастрового.

В случае отсутствия в аптеке желатозы эмульсии внутреннего применения могут быть стабилизированы 10 % гелем крахмала (*Solutio Amyli, Mucjlago Amyli*), который готовят из крахмала, взятого в количестве 50 % массы масла или масляного раствора. Технология изготовления 10 % раствора крахмала описана ранее (см. гл. 15). Масса раствора может быть увеличена для стабилизации нерезкогидрофобного вещества, выписанного в составе эмульсии, но вводимого в эмульсию по типу суспензии.

В семенных эмульсиях стабилизатором служат природные белки. Задача технолога при изготовлении агрегативно и седиментационно устойчивых эмульсий состоит в подборе эффективного эмульгатора, специфичного для данного типа эмульсии (подробнее о свойствах ПАВ см. гл. 5).

Учитывая неустойчивость эмульсий, в аптеке их изготавливают, как правило, *ex tempore*.

## 17.2. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЭМУЛЬСИЙ

### Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта

Этот этап так же, как и в случае суспензий, имеет большое значение с точки зрения выявления несовместимости. Следует отличать от лекарственной формы «эмульсии» несмешиваемость, взаимную нерастворимость жидкостей в результате несовместимости, когда не могут быть обеспечены однородность и точность дозирования.

При проверке доз в эмульсиях для внутреннего применения учитывают, что их изготавливают в концентрации по массе, рассчитывают общую массу препарата по прописи рецепта и далее поступают так же, как в случае проверки доз в микстурах. При этом возникает некоторая условность при расчете числа приемов препарата, связанная с противоречием между объемными единицами измерения жидкости в ложке и массой изготавливаемой эмульсии.

Для изготовления эмульсий используют: персиковое, оливковое, подсолнечное, касторовое, вазелиновое, облепиховое и эфирные масла, масло шиповника, а также рыбий жир, бальзамы (бальзам Шостаковского), масляные растворы витаминов (А, D, E), гормонов; бензилбензоат, скипидар и другие, не смешивающиеся с водой, жидкости. Если в прописи рецепта нет указания, какое масло следует взять, в соответствии с ГФ используют персиковое, оливковое или подсолнечное масла.

### Расчеты

Если концентрация эмульсии в прописи рецепта не указана, изготавливают 10 % эмульсию (1:10), т.е. из 10 г масла или семян изготавливают 100 г эмульсии. Эмульгатор и его количество выбирают индивидуально с учетом свойств масла или масляного раствора и эмульгатора.

Желатозу применяют в количестве 50 % массы масла или масляного раствора. Воду для образования первичной эмульсии рассчитывают



как полусумму массы масла (или масляного раствора) и массы стабилизатора. Воду для разбавления первичной эмульсии рассчитывают как разность массы выписанной эмульсии и массы масла, эмульгатора и воды, предназначенной для получения первичной эмульсии (корпуса). При использовании 10 % геля крахмала количество воды, используемой для разбавления корпуса эмульсии, рассчитывают как разность массы эмульсии и массы масла (или масляного раствора), а также массы 10 % геля крахмала.

Расчеты, связанные с изготовлением семенных эмульсий, очень просты. Для изготовления 100,0 г эмульсии берут 10,0 г подготовленных соответствующим образом семян. Для предварительного измельчения семян используют небольшое количество воды (1/10 массы семян).

В фармацевтической практике достаточно часто используют низкоконцентрированные эмульсии эфирных масел (ароматные воды).

Вода укропная 0,005 %

Состав:

масло фенхелевое, г            0,05

вода очищенная, л            до 1

Вода мятная 0,044 %

Состав:

масло мяты перечной, г        0,44

вода очищенная, л            до 1

Ароматные воды обладают антисептическим, спазмолитическим, слюногенным действием, повышают двигательную и всасывающую функции желудка и кишечника, обладают корригирующим действием. Укропную воду часто используют в гериатрии и педиатрии как средство при метеоризме. Ароматные воды как низкоконцентрированные эмульсии и микстуры с их содержанием изготавливают в массообъемной концентрации и дозируют по объему.

Учитывая, что ароматные воды — не только дисперсионная среда, но и фармакологически активный компонент препарата, при изготовлении микстур на основе ароматных вод концентрированные растворы других лекарственных веществ не применяют и объем ароматной воды за счет изменения объема при растворении порошкообразных веществ не уменьшают. Поэтому объем изготовленной микстуры будет больше теоретического на величину прироста объема, возникающего при растворении веществ, что учитывают при анализе.

## Технология изготовления

Образование эмульсий (эмульгирование) может происходить как в результате конденсации (выделения новой дисперсной фазы), так

и при диспергировании одной жидкости в другой. Диспергирование может происходить самопроизвольно или в результате механического воздействия. Самопроизвольное эмульгирование возможно при очень низких значениях поверхностного натяжения на границе раздела двух жидкостей (менее сотой доли мН/м) и приводит к образованию термодинамически равновесных микроэмульсий. Самопроизвольное эмульгирование может происходить и в результате диффузионного переноса веществ (обычно ПАВ) из одной фазы в другую.

Для механического эмульгирования применяют различные гомогенизаторы и диспергаторы. В аптеках эмульсии изготавливают в ступках или аппаратах РТ-1, РТ-2, смесителях эмульсий и суспензий (СЭС) [рис. 17.2], с использованием мешалок различной конструкции.

СЭС-1 предназначен для изготовления названных лекарственных форм в объеме до 3 л. Он состоит из корпуса с расположенным в нем высокооборотным двигателем и дезинтегратором, съемного рабочего сосуда с крышкой и рассекателем.

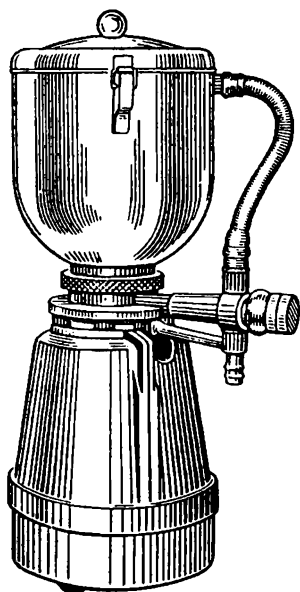


Рис. 17.2. Смеситель для изготовления суспензий и эмульсий (СЭС-1)

В составе эмульсии могут быть выписаны лекарственные и вспомогательные вещества различной растворимости: растворимые в воде, растворимые в масле и вещества, не растворимые ни в дисперсной фазе, ни в дисперсионной среде.

В случае изготовления эмульсий первого рода (масло в воде) гидрофильные растворимые вещества растворяют в воде очищенной, предназначенной для разбавления первичной эмульсии, т.е. в дисперсионной среде; липофильные (жирорастворимые) вещества растворяют в дисперсной фазе. При изготовлении эмульсий второго рода (вода в масле), наоборот, водорастворимые вещества растворяют в дисперсной фазе; жирорастворимые вещества растворяют в дисперсионной среде (масле или липофильной жидкости), предназначенной для разбавления корпуса эмульсии. Из веществ, не растворимых ни в жирах, ни в воде, изготавливают суспензии с готовой эмульсией по общим правилам изготовления суспензий.

При изготовлении эмульсий первого рода для внутреннего применения, содержащих фенолсалицилат, несмотря на растворимость в маслах, его вводят в водную дисперсионную среду эмульсии по типу суспензии, увеличивая концентрацию эмульгатора для его стабилизации (желатоза, гель крахмала и др.). При этом достигается высокий антисептический эффект фенолсалицилата за счет гидролиза в воде с образованием кислоты салициловой и фенола в щелочной среде кишечника.

Жидкости (настойки, сиропы, экстракты жидкие) добавляют непосредственно к готовой эмульсии в центр флакона небольшими порциями, осторожно перемешивая. Часто при добавлении к водным растворам нашатырно-анисовых капель, эликсира грудного, водных извлечений, экстрактов, настоек, содержащих эфирные вещества, бальзамы, смолы, образуется микрогетерогенная система конденсационным методом. При этом чаще образуются комбинированные композиции (коллоидные растворы, суспензии, эмульсии). При изготовлении масляных эмульсий следует помнить, что масла не должны иметь температуру ниже 15 °С.

Семена подразделяют на две группы: имеющие оболочку (миндаль, арахис, тыквенные семена, грецкий орех) и не имеющие оболочку (семена мака). В зависимости от этого проводят их первичную обработку. В семенных эмульсиях стабилизатором служат природные белки, дополнительно эмульгатор при их изготовлении не добавляют. Растительные белки семян могут дополнительно эмульгировать 60–100 % жирного масла по отношению к массе семян. Семенные эмульсии могут назначаться внутрь или применяться в качестве косметического молочка.

Эмульсии изготавливают с соблюдением требований санитарного режима, так как вода, белки, масла являются хорошей средой для развития микроорганизмов. Изготовление включает следующие стадии: получение первичной эмульсии (корпуса эмульсии); разбавление первичной эмульсии; фильтрование; введение лекарственных веществ; упаковка; оформление к отпуску из аптеки (маркировка); контроль на стадиях изготовления, контроль изготовленной эмульсии и при отпуске из аптеки.

*Изготовление масляных эмульсий для внутреннего применения.* Изготовление эмульсии на основе желатозы начинают с получения первичной эмульсии. Эта стадия очень важна, так как от ее качества зависит качество готового препарата.

В сухой гладкой ступке большого размера (№ 6 или 7) растирают желатозу с рассчитанным количеством воды очищенной для получения первичной эмульсии. Затем из фарфоровой выпарительной

чашки каплями добавляют масло или масляный раствор (например, ментола, эфирных масел и др.).

При изготовлении масляных растворов ментола, тимола, камфоры и других веществ их предварительно растворяют в масле при температуре 40–45 °С. Эфирное масло (мяты перечной, эвкалипта, лавандовое и др.) добавляют после охлаждения масляного раствора.

При добавлении масла или масляного раствора к эмульгатору каждую последующую порцию добавляют только тогда, когда предыдущая порция эмульгирована, при этом можно слышать характерное потрескивание — крепитацию. Пестик держат большим, указательным и средним пальцами, вращают быстро спиралеобразными движениями против часовой стрелки, не изменяя направления и скорости вращения. В процессе эмульгирования массу тщательно снимают целлулоидной пластиной несколько раз со стенок ступки и головки пестика, чтобы не оставалось капель неэмульгированного масла.

Корпус эмульсии представляет густую беловатую массу (крем). Готовность первичной эмульсии проверяют каплей воды. Если капля воды, нанесенная на стенку ступки, растекается по поверхности первичной эмульсии, изготовление эмульсии первого рода (масло в воде) можно считать законченным. Готовую первичную эмульсию оставляют в покое на 3–5 мин для завершения стабилизации системы и еще раз перемешивают.

Полученную первичную эмульсию осторожно, небольшими порциями разбавляют водой или раствором лекарственных веществ, осторожно перемешивая содержимое ступки. В воде для разбавления эмульсии предварительно растворяют водорастворимые вещества (например, экстракт красавки и др.). Экстракты лучше растворять, предварительно растирая в выпарительной чашке, затем смывать в подставку, фильтруя через небольшой тампон ваты, промытый водой.

После разбавления при необходимости эмульсию фильтруют через двойной слой марли в предварительно взвешенный флакон для отпуска. Эмульсии нельзя фильтровать через фильтровальную бумагу, так как она задерживает масло.

В освободившейся ступке измельчают нерезкогидрофобные вещества и сдвигают из центра ступки. В ступке измельчают эмульгатор с рассчитанным количеством воды очищенной<sup>1</sup>, постепенно по частям добавляют порошок измельченного вещества, тщательно перемешивают. Смешивают первичную пульпу с эмульсией и вновь переливают во флакон для отпуска.

---

<sup>1</sup> Допускается использование изготовленной эмульсии для предварительного диспергирования.

В освободившейся ступке эмульсии измельчают гидрофильные вещества, вводимые в состав эмульсии, как при изготовлении суспензии с водой очищенной, взятой в количестве  $\frac{1}{2}$  массы вещества (правило оптимального диспергирования). Затем смешивают с эмульсией и переливают содержимое ступки во флакон для отпуска. Правило дробного фракционирования не применяют, учитывая мутность и вязкость среды.

Все тщательно перемешивают. Добавляют небольшими порциями, осторожно перемешивая, сироп сахарный и другие жидкости (в случае их выписывания в прописи рецепта).

Контролируют массу препарата. В случае необходимости доводят до требуемой массы в соответствии с прописью рецепта.

Изготовление эмульсии на основе 10 % геля крахмала начинают с его приготовления (см. гл. 14). К полуостывшему гелю, помещенному в ступку, добавляют по каплям масло или масляный раствор. Образующуюся первичную эмульсию разбавляют рассчитанным объемом воды или предварительно изготовленным раствором водорастворимых лекарственных веществ.

Фильтруют через двойной слой марли во флакон для отпуска. В освободившейся ступке измельчают нерезкогидрофобные вещества и сдвигают порошок из центра ступки, помешают туда рассчитанную часть 10 % раствора крахмала и, постепенно добавляя к нему предварительно измельченное вещество, тщательно перемешивают. Смывают первичную пульпу эмульсией во флакон для отпуска.

Если затем необходимо будет ввести гидрофильные лекарственные вещества, их вводят в состав эмульсии, как описано выше.

*Изготовление эмульсии на основе яичного желтка.* Яйцо тщательно моют, ополаскивают стерильной водой очищенной, протирают стерильной марлевой салфеткой и выдерживают в холодильнике. Ступка и пестик должны быть простерилизованы и хорошо охлаждены перед изготовлением эмульсии. Масло и воду очищенную стерильную также выдерживают в холодильнике.

Скорлупу яйца надкалывают посередине осторожным ударом ножа над фарфоровой выпарительной чашкой, разделяют на две половинки, перемещая желток из одной половины скорлупы в другую, сливают белок, а желток переносят в ступку и растирают с маслом (или масляным раствором лекарственных веществ) до получения вязкой потрескивающей первичной эмульсии.

Первичную эмульсию постепенно разбавляют стерильной охлажденной водой или водным раствором лекарственных веществ. Фильтруют через двойной слой марли в предварительно взвешенный флакон для отпуска. Если эмульсия будет использована для измельчения веществ,

вводимых в состав эмульсии, как при изготовлении суспензии, действуют так, как описано ранее.

*Изготовление масляной эмульсии для наружного применения.* Рассмотрим последовательность операций на примере эмульсии бензилбензоата, широко применяемой для лечения чесотки. Отдельно в подставке с теплой водой растворяют мыло медицинское и при энергичном встряхивании добавляют небольшими порциями бензилбензоат (эмульгируют). В выпарительной чашке на водяной бане расплавляют эмульгатор Т-2, количественно переносят в горячую ступку и растирают с 2 мл горячей воды. Полученную предварительно эмульсию бензилбензоата по частям добавляют в ступку с эмульгатором Т-2, тщательно перемешивая.

*Изготовление семенных эмульсий.* Кроме жирного масла семена содержат значительное количество растительных белков — стабилизаторов семенных эмульсий.

Изготовление эмульсий из семян сводится к извлечению водорастворимых компонентов водой очищенной из мелко измельченных семян, эмульгированию масел и жирорастворимых веществ. Технология состоит из следующих стадий: обработка семян; изготовление первичной эмульсии; разбавление первичной эмульсии водой (растворами или гидрофильными жидкостями); фильтрование; введение других лекарственных веществ; упаковка, оформление к отпуску (маркировка); контроль на стадиях изготовления, изготовленной эмульсии и при отпуске из аптеки.

Семена и ядра орехов предварительно обливают горячей водой очищенной (температурой около 60 °С) и оставляют в ней на 10 мин, затем очищают их от кожицы (плотной бурой оболочки), протирая между слоями марли. В этой оболочке содержатся дубильные вещества, которые снижают эмульгирующую способность белков. Температура воды не должна быть выше 60 °С, так как это может вызвать свертывание различных белков и ферментов, содержащихся в семенах. Тыквенные семена освобождают только от твердой оболочки в сухом виде, срезая ее ножницами, а тонкую буро-зеленую оболочку оставляют, так как в ней содержатся антигельминтные вещества. Семена мака два раза обливают на частом сите водой, очищенной при температуре примерно 60 °С, что в значительной степени облегчает их дальнейшее измельчение.

Подготовленные семена помещают в специальную высокую семенную ступку с длинным пестиком, добавляют воду очищенную (1/10 массы семян) и толкут до получения однородной кашицы. Затем добавляют остальную воду или раствор лекарственных веществ и тщательно перемешивают.

Готовую смесь фильтруют через двойной слой марли во взвешенный флакон для отпуска, промывая остаток частью воды, предназначенной для разбавления эмульсии, ополаскивая ею пестик и ступку. В случае необходимости доводят водой очищенной до требуемой массы. При изготовлении эмульсии семена тыквы их оставляют в составе эмульсии, что обеспечивает продолжение экстракции действующих веществ при хранении.

Семенные эмульсии можно получить методом двойной экстракции. Сначала измельченные семена обрабатывают частью воды очищенной, извлечение фильтруют, как описано выше. Отделенные выжимки семян вновь помещают в семенную ступку и обрабатывают оставшимся количеством воды, фильтруют и оба фильтрата тщательно смешивают.

*Изготовление ароматных вод и микстур на их основе.* Воды ароматные изготавливают в асептических условиях. Рассчитанное количество соответствующего масла эфирного в течение 1 мин энергично смешивают с водой до однородного состояния.

Технология изготовления микстур на основе ароматных вод подчиняется общим правилам. В подставку отмеривают, например, указанный в прописи объем воды мятной. В ней растворяют лекарственные вещества, фильтруют через тампон ваты, промытый водой, во флакон для отпуска, добавляют выписанные в рецепте жидкости (сироп сахарный, адонизид, настойки и др.). Тщательно взбалтывают, укупоривают, оформляют к отпуску.

При добавлении к водному раствору жидкостей, содержащих этанол, образуется микрогетерогенная система конденсационным методом. Для повышения ее дисперсности и стабильности жидкости следует добавлять в порядке увеличения в них концентрации этанола.

## **Упаковка эмульсий, оформление их к отпуску и хранение**

Эмульсии упаковывают во флаконы или банки с широким горлом (для наружного применения). Укупоривают по общим правилам. Оформляют этикетками «Микстура», «Внутреннее» или «Наружное», снабжая предупредительными надписями или дополнительными этикетками: «Сохранять в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать». Срок хранения эмульсий, если нет соответствующих указаний в нормативных документах, не более 3 сут. Ароматные воды подлежат хранению в аптеках: укропная — 30 сут, мятная — в виде фасовки по 200 мл — 30 сут, в виде полуфабrikата по 500 и 1000 мл — 15 сут.

## Контроль качества

Большое значение для получения препарата высокого качества имеет контроль качества на стадии изготовления первичной эмульсии (корпуса). В случае правильного изготовления корпуса эмульсии при ее перемешивании имеет место крепитация; образующаяся эмульсия имеет цвет молока, капля воды (в прямых эмульсиях первого рода) или капля масла (в обратных, инвертных, эмульсиях второго рода) растекается по поверхности эмульсии.

Первичная эмульсия высокого качества разбавляется без последующего расслоения: водой и жидкостями гидрофильного характера (эмульсия первого рода); маслом или жидкостями липофильного характера (эмульсия второго рода).

Изготовленные эмульсии контролируют по массе; проверяют цвет, вязкость (в соответствии с нормативными документами). В зависимости от концентрации дисперсной фазы эмульсии могут быть слегка опалесцирующими (ароматные воды) и мутными, непрозрачными, молочно-белого цвета, различной консистенции.

Эмульсии должны быть однородными при исследовании под микроскопом, не должны расслаиваться при центрифугировании со скоростью 1,5 тыс об/мин, нагревании до 50 °С и при низкой температуре.

Тип эмульсии может быть установлен несколькими способами: эмульсия типа «масло в воде» не расслаивается при добавлении воды и водных растворов; эмульсия типа «вода в масле» с водой не смешивается:

- капля инвертной эмульсии (вода в масле) в отличие от прямой эмульсии (масло в воде) растекается на парафиновой пластинке;
- капля эмульсии, помещенная на предметное стекло, сливается с каплей воды (прямая эмульсия), с каплей масла (инвертная эмульсия);
- при наблюдении окраски дисперсионной среды под микроскопом отмечают, что гидрофильная среда (вода) окрашивается в голубой цвет метиленовым синим (прямая эмульсия), липофильная (масло) — суданом III в оранжевый цвет (цветная эмульсия);
- прямые эмульсии обладают электропроводностью (кондуктометрия).

Тип эмульсии можно определить по методике ОСТ 18-304-76 и ТУ 18-21-81 для косметических кремов. Фильтровальную бумагу смачивают 20 % раствором кобальта хлорида, высушенного при температуре 110 °С и сохраняемого в эксикаторе. На фильтровальную бумагу наносят 2,0 г эмульсии. Оставляют на 10–15 мин. Появление розовой окраски указывает на тип эмульсии «масло в воде»; отсутствие окраски свидетельствует об эмульсии типа «вода в масле».



## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие микрогетерогенные системы используют как лекарственные формы? Приведите общую и сравнительную характеристики.
2. Какими методами могут быть получены микрогетерогенные системы?
3. В каких случаях при изготовлении лекарственного препарата возможно образование эмульсий?
4. Какие виды устойчивости характерны для микрогетерогенных лекарственных форм? Отметьте взаимосвязь между видами устойчивости.
5. В чем заключаются отрицательные стороны микрогетерогенных лекарственных систем? Какие существуют пути повышения стабильности эмульсий?
6. Какие факторы вызывают деструкцию микрогетерогенных систем? Каков механизм их воздействия?
7. Какие ПАВ применяют для стабилизации микрогетерогенных систем? Каков механизм стабилизации эмульсий?
8. Обоснуйте особенности введения лекарственных веществ в суспензии и эмульсии.
9. Что собой представляют ароматные воды? Каким методом в настоящее время получают ароматные воды в аптеках?
10. В чем заключаются особенности изготовления эмульсии бензилбензоата (возможные варианты технологии изготовления)?
11. Каким образом изготовить эмульсии из семян? Объясните механизм стабилизации семенных эмульсий.
12. В каких случаях образуются микрогетерогенные системы конденсационным методом? Как обеспечить их устойчивость?
13. В каких случаях используют суспензии и эмульсии для парентерального инъекционного применения?
14. Каким изменениям подвергаются суспензии и эмульсии при неправильном и длительном хранении?
15. По каким показателям отличают лекарственные формы «Суспензии» и «Эмульсии» от несовместимого сочетания ингредиентов в прописи и связанной с этим невозможности изготовления препарата?
16. Какие показатели качества эмульсий регламентированы нормативными документами? Какие факторы отрицательно влияют на качество суспензий и эмульсий?
17. Охарактеризуйте основные направления совершенствования эмульсий.

# **ВОДНЫЕ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ (НАСТОИ И ОТВАРЫ)**

## **18.1. НАПРАВЛЕНИЯ ПЕРЕРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ**

Растения для лечения различных заболеваний используют во всем мире издавна. Сегодня известно более 20 тыс видов лекарственных растений, из них более 10 % произрастают на территории Российской Федерации. В народной медицине применяются около 3 тыс, официальная медицина использует около 200.

Лекарственные растения — это разнообразные виды растений, которые содержат вещества, способные оказывать воздействие на организм человека или животных (биологически активные вещества). Растительные препараты близки природе человека, обладают более мягким действием, низким уровнем проявления побочного эффекта, лучше переносятся и могут применяться длительное время, что особенно важно в педиатрии и гериатрии. Применяют фитопрепараты в период длительного лечения до исчезновения главных симптомов заболевания, в период поддерживающей или восстанавливающей терапии.

Под препаратами из лекарственного растительного сырья понимают готовые (или изготовленные в аптеке) лекарственные формы, содержащие в качестве активных ингредиентов растительное

сырье и (или) комплекс биологически активных соединений, полученных из лекарственного растительного сырья.

В настоящее время существует пять основных направлений получения лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья: галеновое и новогаленовое производства, фитохимическое и биотехнологическое направления, получение водных извлечений в аптеке или на дому.

## Галеновое производство

Названо по фамилии знаменитого римского врача Клавдия Галена (131–201 гг. н.э.). Термин появился спустя 13 веков после смерти Галена. В процессе изготовления галеновых препаратов извлекается весь комплекс растворимых в экстрагенте веществ. Однако наряду с действующими веществами, в галеновых препаратах извлекаются сопутствующие и балластные вещества, от которых необходимо освободиться.

В качестве экстрагента применяют в основном этанол различной концентрации. К галеновым препаратам относятся настойки, жидкие и густые экстракты, эликсиры и т.п.

*Настойки* — жидкая лекарственная форма, представляющая собой этанольные или водно-этанольные извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.

*Экстракты* — концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья, представляющие собой подвижные вязкие (густые экстракты содержат не более 25 % влаги), жидкие (жидкие экстракты содержат до 75 % влаги) или сухие массы (сухие экстракты — сыпучие массы содержат не более 5 % влаги).

*Эликсиры (бальзамы)* — это жидкая лекарственная форма, представляющая собой прозрачную смесь водно-этанольных извлечений из лекарственного растительного сырья с добавлением лекарственных веществ, сахаров и ароматизаторов. Так, например, грудной эликсир (*Elixir pectoralis*) содержит экстракт солодковый густой, масло эфирное анисовое ректифицированное, аммиак водный концентрированный.

## Новогаленовое производство

Это изготовление фитопрепаратов, содержащих комплекс биологически активных веществ, максимально очищенных путем мягкой, щадящей обработки различными растворителями не только от балластных, но и сопутствующих веществ. Содержат комплекс

алкалоидов, кумаринов, сердечных гликозидов (например, адонизид, получаемый из травы горичвета весеннего) и т.п. Это направление развивается с 60-х гг. XIX в.

## Фитохимическое направление

Представляет собой сложную переработку сырья, полное освобождение от балластных веществ, выделение индивидуальных действующих веществ (например, морфина, рутина и др.). Эти соединения обладают направленным действием. Многие из них используются для изготовления препаратов инъекционного применения. Среди индивидуальных лекарственных веществ, применяемых в настоящее время в медицине, около 40 % были впервые получены или получают в настоящее время из лекарственного растительного сырья (алкалоиды, гликозиды, витамины и др.).

Наряду с индивидуальными веществами изготавливают комплексные препараты, в которых кроме веществ, выделенных из растений, содержатся синтетические, эндокринные и другие вещества, например, валокармид (настойки красавки, валерианы, ландыша с добавлением ментола и натрия бромида) и др.

## Биотехнологическое производство

Основано на получении лекарственных средств методами микробиологического синтеза или в культуре тканей растений (например, женьшеня и др.).

## Настои и отвары

Это жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья, а также водные растворы сухих или жидких экстрактов (концентратов), специально изготовленных для этого в промышленных условиях. Так же как настойки, экстракты, эликсиры, настои и отвары относятся к суммарным неочищенным препаратам. Они применялись в медицине еще задолго до Галена и не потеряли значения в настоящее время. В древности основные приемы изготовления водных извлечений были сходны с приемами изготовления пищи: измельчение, вымачивание, отваривание и др.

В средневековой Руси водные извлечения готовили, отваривая на открытом огне. Некоторые извлечения готовили, настаивая сначала без нагревания или в теплой печи, после чего варили. Сроки изготов-

ления точно не указывали. Отдельные извлечения варили, выпаривая до 1/3 или 1/2 объема. Упаренные водные извлечения смешивали с медом и другими компонентами.

Методом экстракции готовили лекарственные воды. Один из способов изготовления лекарственной воды заключался в следующем: таз повязывали полотенцем, на которое помещали свежее измельченное растительное сырье, сверху сырье покрывали листом бумаги; на бумагу насыпали слой крупного песка и ставили сковороду. В сковороде разжигали огонь. Под действием высокой температуры из сырья вытекал сок — лекарственная вода, которая процеживалась в таз через полотенце.

Водные извлечения и лекарства на их основе отличаются сложностью состава. В изготовлении водных извлечений долгое время преобладал эмпиризм. Научный подход к изготовлению водных извлечений наметился с момента выхода ГФ СССР VIII издания (1946).

В рецептуре аптек водные извлечения составляют 3–5 % и до сих пор не потеряли своего значения благодаря ряду положительных особенностей:

- лекарственное растительное сырье используется в неизменном виде;
- водные извлечения из сырья действуют мягче, чем синтетические вещества или выделенные из сырья вещества в чистом виде, благодаря комплексу действующих и сопутствующих веществ;
- до настоящего времени не все вещества выделены из растений в чистом виде, а изготовленные водные извлечения позволяют их использовать;
- существует возможность изготавливать препараты из тех видов сырья, для которых выделение индивидуальных действующих веществ разработано только на уровне лабораторного регламента, не разработано вовсе, экономически невыгодно или выделенные вещества нестабильны в течение длительного хранения, необходимого для промышленного выпуска;
- возможно изготовление препарата из лекарственного сырья с точно не установленным химическим составом, но обладающего фармакологической активностью;
- сырье доступно, и технология изготовления водных извлечений достаточно проста.

К отрицательным особенностям этой лекарственной формы следует отнести следующие:

- неустойчивость некоторых веществ растений при высокой температуре и разложение их при нагревании;

- большая продолжительность изготовления (от 30 до 60 мин и более);
- нестандартность извлечений при изготовлении непосредственно из лекарственного растительного сырья, так как на их качество влияют многие факторы;
- сложность количественного определения действующих и сопутствующих веществ;
- нестойкость (химическая, физико-химическая, микробиологическая) и ограниченный срок хранения;
- отсутствие в некоторых аптеках современной аппаратуры для изготовления водных извлечений с электронным контролем и регулированием заданного режима экстрагирования;
- невозможность использования большинства водных извлечений в период интенсивной терапии, для купирования приступов. Например, при острой сердечной недостаточности или внезапно возникшей декомпенсации больному вводят индивидуальные сердечные гликозиды (продукт фитохимического производства) инъекционно. При хронической сердечной недостаточности (в качестве поддерживающей терапии) применяют внутрь водные извлечения из листьев наперстянки, травы горицвета, пустырника, корневищ с корнями валерианы.

Водные извлечения — это сложные дисперсные системы. Они могут быть представлены истинными растворами низкомолекулярных и высокомолекулярных веществ (неограниченно и ограниченно набухающими), коллоидным состоянием, суспензиями и эмульсиями, комплексами связанных друг с другом веществ в различных сочетаниях (например, фенологликозиды и дубильные вещества толокнянки, брусники и др.).

В процессе жизнедеятельности в растениях синтезируются различные органические вещества, среди которых много физиологически активных соединений: гликозиды, алкалоиды, дубильные вещества, антрогликозиды, полисахариды, жирные, эфирные масла, витамины, фитонциды и др. Они оказывают на организм специфическое лечебное действие. Кроме них, в растениях вырабатываются сопутствующие вещества: белки, слизи, пектины, ферменты. Сопутствующие вещества водных извлечений могут выполнять как положительную, так и отрицательную роль. Вещества, выполняющие положительную роль, нельзя считать балластными, так как благодаря им весь комплекс извлеченных веществ действует мягче, более длительно, вызывает меньше побочных воздействий. Поэтому водные извлечения могут применяться в течение нескольких месяцев и даже лет для лечения хронических заболеваний. С точки зрения положительного влияния

сопутствующие вещества могут: улучшать растворимость действующих веществ (являясь солюбилизаторами); подготавливать органы и ткани организма к воздействию основного вещества (расширяя сосуды, обеспечивая всасывание и т.п.); усиливать фармакологическое действие (например, антисептическое противовоспалительное действие арбутина (фенологликозида) в виде комплекса с дубильными веществами) и др.

В случае отрицательного влияния сопутствующие вещества следует относить к балластным и учитывать их действие при выборе оптимального варианта изготовления водного извлечения. Можно привести следующие примеры:

- крахмал затрудняет экстракцию и уменьшает выход действующих веществ из корней алтея, снижая фармакологическую активность водного извлечения. Предотвращают эти явления, изготавливая настой без нагревания и последующего отжима сырья;
- органические кислоты способны образовывать комплексы; малодиссоциирующие соли, например, с основаниями алкалоидов. Для повышения выхода фармакологически активных веществ в экстрагент добавляют вещества, изменяющие рН, способствующие образованию растворимых соединений, например, кислоту хлористоводородную, натрия гидрокарбонат;
- смолистые вещества, например, листьев сенны, коры крушины вызывают раздражающее действие на слизистую кишечника. Удаляют их путем длительного настаивания и охлаждения при комнатной температуре. При понижении температуры растворимость смолистых веществ понижается, и их отфильтровывают.

Настои и отвары классифицируют по применению, составу, способу изготовления.

*По способу применения* выделяют водные извлечения для внутреннего применения (микстуры, чай, фитококтейли), наружного (примочки, компрессы, полоскания, для ванн, проведения физиотерапевтических процедур, фитомассажа, фитокриомассажа и др.) и ингаляций.

*По составу настоев и отваров подразделяют:* на собственно водные извлечения (однокомпонентные или многокомпонентные) без лекарственных веществ и сложные лекарственные препараты на основе водных извлечений, содержащие другие лекарственные вещества.

*По режиму изготовления* выделяют настои, изготовленные методом горячего или холодного экстрагирования; отвары.

*По исходным лекарственным средствам* выделяют водные извлечения, полученные настаиванием растительного сырья и растворением экстрактов — концентратов (полуфабрикатов).

## 18.2. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭКСТРАГИРОВАНИЯ

Термин «извлечение» имеет два понятия: процесс экстракции и полученный продукт. Для осуществления процесса экстракции и получения водного извлечения необходимы: лекарственное растительное сырье, экстрагент, соответствующая аппаратура. Метод и режим экстрагирования (температура, время, рН экстрагента и др.) выбирают с учетом вида сырья (свежее или высушенное); анатомо-морфологических (гистологических) особенностей сырья; физико-химических свойств действующих веществ, влияния сопутствующих (в ряде случаев — балластных) веществ.

### Лекарственное растительное сырье

Водные извлечения изготавливают из различных тканей и органов, как правило, высушенного растительного сырья (цветков, листьев, коры, корней), которым присуща определенная клеточная структура. Требования к качеству сырья сформулированы в частных статьях Государственной фармакопеи.

Клеточные оболочки растений прочные и имеют сложный состав: их основу составляет набухающая в воде целлюлоза, растворимые и нерастворимые пектины, увеличивающий прочность стенок лигнин. Клеточная мембрана содержит вкрапления кутина, суберина, которые вообще не смачиваются водой. Клеточная оболочка высушенного сырья отличается от оболочки живой клетки. В живой клетке пристеночный слой протоплазмы делает оболочку полупроницаемой. Оболочка живой клетки не пропускает содержащиеся в клетке вещества, отделяет раствор внутри клеток (клеточный сок) от жидкости вне ее. Например, вода не станет сладкой, если в нее поместить свежие корни солодки. Вода способна проникать внутрь живой клетки в результате осмоса.

В процессе сушки клетки растительного сырья теряют влагу, протоплазма их сморщивается, и содержимое клеток превращается в сухой остаток; внутренняя часть клетки заполняется воздухом, и в целом высушенный растительный материал приобретает губчатую структуру. Клетка высушенного растения теряет свойство полупроницаемости из-за гибели протоплазмы и приобретает свойства пористой перегородки (ультрафильтрация). Через нее становится возможен процесс диализа, т.е. диффузия действующих веществ наружу через пористую перегородку. Кроме того, при измельчении высушенного сырья оболочки клетки разрываются и в процессе экстракции вымываются действующие, сопутствующие и балластные вещества.



Сухой остаток в клетке представляет собой комплекс веществ, имеющих различные физико-химические свойства: нерастворимые, растворимые, гидрофильные набухающие и не набухающие в воде вещества; при этом часто растворимые вещества адсорбционно связаны с нерастворимыми веществами.

## Экстрагент

Экстрагирование веществ из растительной клетки представляет собой сложный процесс. Извлекатель, прежде чем попасть внутрь клеток и растворить в них вещества, сначала должен пройти через клеточную оболочку, а образовавшийся концентрированный раствор из клетки должен выйти обратно. В аптечных условиях для изготовления настоев и отваров применяют воду очищенную.

Вода очищенная, полученная любым из способов, должна полностью отвечать требованиям нормативных документов. В некоторых случаях для извлечения действующих веществ из растений применяют подкисленную воду или к воде добавляют натрия гидрокарбонат. Как экстрагент вода очищенная обладает целым рядом положительных свойств:

- достаточно хорошо извлекает большинство действующих веществ, так как легко проникает через клеточные стенки, имеет большую диффузионную способность, является хорошим десорбентом и растворителем;
- биологически безвредна (фармакологически индифферентна);
- экономически выгодна, удобна с точки зрения техники безопасности.

К отрицательным свойствам воды очищенной следует отнести:

- нерастворимость в ней липофильных лекарственных веществ;
- большое поверхностное натяжение;
- возможность гидролиза солей, сложных эфиров и других веществ, особенно в присутствии ферментов и при нагревании;
- отсутствие антисептических свойств (вода является хорошей средой для развития микроорганизмов);
- высокая температура кипения (100 °С);
- высокая теплота парообразования (2,264–103 кДж/кг);
- не все вещества десорбирует и растворяет достаточно эффективно (основания алкалоидов, агликоны и др.).

Поверхностное натяжение и вязкость экстрагента имеют большое значение в процессе экстрагирования. Пропитывая сырье, экстрагент должен растекаться по поверхности клеток. Увеличение поверхности

контакта фаз ускоряет процесс растворения. Чем больше поверхностное натяжение, тем труднее пропитывается растительный материал.

Диффузионные процессы протекают быстрее в менее вязких средах — коэффициент диффузии обратно пропорционален вязкости экстрагента. Большая вязкость экстрагента и его поверхностное натяжение затрудняют проникновение жидкости в узкие капилляры клеточных оболочек. На вязкость экстрагента большое влияние оказывает температура, поэтому при необходимости использовать вязкий экстрагент его целесообразно нагревать.

Присутствие ПАВ (обычно в концентрациях 0,01–0,1 %) может существенно ускорить процесс экстракции за счет снижения межфазного натяжения, улучшения смачивания клеток, ускорения ряда физико-химических процессов, солюбилизации экстрагируемых веществ (например, эфирных масел). При изготовлении водных извлечений в условиях аптеки ПАВ обычно не добавляют.

## **Механизм извлечения действующих веществ из растительного сырья**

Процесс экстрагирования проходит в три основные стадии: смачивание сырья (капиллярная пропитка), образование первичного сока, массообмен.

*Смачивание сырья.* Благодаря наличию в растительном сырье гидрофильных веществ оно легко смачивается водой, и в первую очередь из разрушенных клеток вымываются растворимые и нерастворимые вещества. По микротрещинам, порам, межклеточным ходам, как по капиллярам, экстрагент пропитывает растительное сырье, вытесняя воздух. Происходит поглощение экстрагента сырьем (водопоглощение), которое характеризуется коэффициентом водопоглощения ( $K_{\text{в}}$ ). Через пористую оболочку высушенного сырья экстрагент проникает внутрь клетки. Смачивание происходит также за счет наличия в сырье гидрофильных веществ, которые набухают в присутствии воды (слизи, пектиновые вещества). Продолжительность набухания сырья зависит как от его анатомо-морфологической структуры (листьев, корней и т.д.), так и измельченности.

*Образование первичного сока.* После проникновения экстрагента внутрь клетки протекает процесс десорбции. Большинство веществ внутри клетки адсорбционно связаны с другими веществами или сорбированы оболочкой клетки. Впервые это явление обнаружил русский физиолог и биохимик М.С. Цвет. В его экспериментах с хлорофиллом бензин не извлекал хлорофилл из растений, хотя после экстракции его из клеток — растворял. Спирт этиловый и извлекал, и

растворял, так как является для хлорофилла не только растворителем, но и десорбентом. После десорбции идет процесс растворения.

Поступая внутрь клетки, экстрагент вытесняет воздух и смачивает сухой остаток, при этом образуются различные дисперсные системы: истинные растворы, растворы ВМВ, разрушаются адсорбционные связи нерастворимых комплексов. Сначала растворяются вещества (низкомолекулярные — кислоты, соли, сахара, гликозиды), обладающие большей способностью к диффузии. Затем начинается растворение ВМВ, коллоидов, неограниченно набухающие вещества при этом быстро набухают и пептизируются, ограниченно набухающие — образуют гели (поэтому, например, пектиновые вещества могут быть извлечены только после гидролиза при нагревании). Внутри клетки образуется концентрированный раствор («первичный сок»). Создается разность концентраций по обе стороны пористой перегородки.

*Массообмен.* Включает в себя массопередачу — перенос вещества из одной фазы в другую через поверхность раздела фаз и массоотдачу — перенос вещества от границы раздела в глубь фазы. На этой стадии идет выравнивание концентрации по обе стороны клеточной оболочки (внутри клетки и вне ее) до достижения состояния подвижного диффузионного равновесия, что означает завершение процесса при данном режиме экстракции. Выравнивание концентрации идет за счет диффузии экстрагента внутрь клетки, диализа веществ из клетки через пористую клеточную оболочку и диффузии от клеточной мембраны в глубь жидкости, содержащейся вне клетки.

В первую очередь диффундируют вещества с небольшой молекулярной массой: минеральные соли, красящие и другие вещества; медленнее — ВМВ, в последнюю очередь — вещества коллоидного характера; внутри клеток в основном остаются нерастворимые вещества. В процессе экстрагирования происходит молекулярная диффузия и диффузия в результате конвекции.

Молекулярная диффузия (лат. *diffusio* — распространение, перенос частиц, рассеивание) происходит за счет хаотического движения молекул в жидкости и зависит от запаса кинетической энергии частиц (молекул, ионов). На скорость молекулярной диффузии оказывают влияние измельченность растительного материала, толщина его слоя и клеточных оболочек, объем экстрагента и продолжительность экстрагирования.

Явление молекулярной диффузии было описано немецким ученым А. Фиком (1855), экспериментально проверено Щукаревым (1896) и в настоящее время носит название «закон Фика–Щукарева». Математическое выражение этого закона имеет вид:

$$dS/dt = -DF \times dC/dx,$$

где  $S$  — масса продиффундировавшего вещества, кг;  $\tau$  — время диффузии, с;  $dS/d\tau$  — скорость диффузионного процесса, кг/с<sup>-1</sup>;  $dC$  — разность концентраций, кг/м<sup>3</sup>;  $dx$  — толщина слоя диффузии, м;  $dC/dx$  — градиент концентрации (изменение концентрации вещества на расстоянии  $dx$ ), кг/м<sup>4</sup>;  $F$  — площадь диффузионного обмена, м<sup>2</sup>;  $D$  — коэффициент молекулярной диффузии, м<sup>2</sup>/с; знак «минус» показывает направление движения потока от больших концентраций к меньшим.

Математическое выражение коэффициента молекулярной диффузии было дано А. Эйнштейном (1905). Коэффициент диффузии показывает количество вещества в 1 кг, продиффундировавшего за 1 с через поверхность в 1 м<sup>2</sup> при разности концентраций 1кг/м<sup>3</sup>.

Конвективная диффузия связана с переносом вещества в результате перемещения жидкости при изменении температуры, перемешивании, обработке ультразвуком и воздействии других факторов, что существенно ускоряет процесс экстракции. При конвективной диффузии размер молекул экстрагируемых веществ, вязкость экстрагента, кинетическая энергия молекул становятся второстепенными. Главными становятся гидродинамические условия (скорость и режим движения жидкости).

*Общая диффузия.* Массообмен (МО) при экстракции из растительного сырья может быть представлен суммой диффузии внутренней ( $D_{\text{вн}}$ ), диффузии молекулярной ( $D_{\text{мол}}$ ) в пределах пограничного слоя и конвективной ( $D_{\text{конв}}$ ):

$$\text{МО} = D_{\text{вн}} + D_{\text{мол}} + D_{\text{конв}}$$

Эти процессы идут самостоятельно и одновременно как единое целое, один общий процесс.

Таким образом, в основе экстракции лежат следующие физико-химические и химические процессы:

- на стадии смачивания сырья — капиллярная пропитка, диффузия экстрагента через пористую мембрану высушенной растительной клетки;
- на стадии образования первичного сока — десорбция и растворение, гидролиз пектиновых веществ, внутриклеточная и внеклеточная диффузия веществ (вымывание);
- на стадии массообмена — молекулярная диффузия, диффузия путем конвекции, мембранная диффузия (диализ веществ через пористую оболочку клетки).

Возможно также простое вымывание экстрактивных веществ из клеток, разрушенных при измельчении. Оно превалирует при получении водных извлечений из грубых частей растений. Например, губильные вещества содержатся между пучками сосудов в длинных

веретенообразных клетках, которые вскрываются при измельчении в поперечном направлении.

При чрезмерном измельчении сырья вымываются не только действующие, но и балластные вещества в значительном количестве. При оптимальном измельчении любое сырье отсеивают от пыли (размер частиц 0,2 мм).

## **Факторы, влияющие на скорость, полноту экстракции и качество водных извлечений**

На динамику экстракции влияет множество факторов: анатомическое (гистологическое) строение растительного материала, измельченность сырья; природа экстрагента и его свойства (рН, вязкость, десорбирующая и растворяющая способность и др.), соотношение массы сырья и объема экстрагента; режим экстрагирования (время, температура, использование таких физических методов воздействия, как ультразвук, токи высокой частоты и др.), используемая аппаратура.

Все перечисленные выше факторы влияют не только на скорость экстракции, но и на качество получаемого водного извлечения. Кроме этого, для обеспечения надлежащего качества водного извлечения значение имеют: стандартность растительного сырья, его микробиологическая чистота, правильный выбор режима экстрагирования с учетом физико-химической природы действующих и сопутствующих веществ и их количественного содержания в сырье; материал и конструктивные особенности аппаратуры.

*Измельченность сырья.* Скорость диффузионного процесса ( $dS/dt$ ) можно повысить, увеличив площадь диффузионного обмена ( $F$ ) и уменьшив толщину слоя диффузии ( $dx$ ), т.е. чем крупнее и толще клеточная оболочка сырья, тем мельче должно быть оно измельчено.

В настоящее время сырье поступает в аптеку в резано-прессованном виде, в виде брикетов (прямоугольных, круглых), гранул, в пакетах (конвертах-фильтрах), что требует индивидуального подхода при расчетах и осуществлении процесса экстракции. Если сырье поступает в аптеку в неизмельченном виде (лист брусники, толокнянки, сены, эвкалипта), его режут ножницами, толкут в ступке или измельчают с помощью приборов (кофемолки, РТ-2 и др.) до размера частиц, указанных в нормативных документах (табл. 18.1). Сырье должно быть измельчено без остатка (во избежание потерь действующих веществ).

**Таблица 18.1.** Размер частиц некоторых видов измельченного сырья в соответствии с ГФ

Наименование сырья	Размер частиц, мм	
	измельченного сырья	порошка
Корни ревеня	—	0,16
Листья толокнянки, брусники	3	—
Слоевище ламинарии	3	0,20–0,4 (шинкованные)
Побеги багульника болотного	5	—
Листья эвкалипта прутовидного	5	—
Кора: крушины	7	0,16
дуба	7	0,5
калины	7	—
Цветки пижмы	7	—
Листья: крапивы, наперстянки, мать-и-мачехи, белены, вахты трехлистной	7	0,16
Листья подорожника большого, почечного чая, сены, дурмана, полыни горькой	7	—
Травы: горичвета весеннего, полыни горькой, череды, пастушьей сумки, чистотела, золототысячника, хвоща, сушеницы топяной, зверобоя, тысячелистника, пустырника, душицы; горца птичьего, перечного и почечуйного; фиалки, термопсиса ланцетного	7	—
Чага	7	0,16
Корни: аралии маньчжурской, стальника, одуванчика, змеевика, аира, алтея	7 7	— 0,31
Корневища и корни: девясила, родиолы розовой, марены, валерианы	7 7	— 0,2
Столбики с рыльцами кукурузы	10	—
Листья мяты перечной (кусочки цельного сырья)	10	—
Соплодия ольхи	10	—
Корень женьшеня	10	—
Шишки ели обыкновенной	10	—
Трава тимьяна (цельное)	1–10	—
Трава чабреца (цельное)	0,5–15,0	—
Цветки липы	0,5–20	—
Корневища с корнями синюхи	7–20	—
Листья шалфея (кусочки цельного сырья)	1–35	—

Не измельчают плоды укропа пахучего, аниса обыкновенного, тмина, фенхеля, можжевельника, черники, жостера слабительного, шиповника, боярышника; почки березовые и сосновые; семена лимонника и льна; цветки василька синего, ромашки аптечной. Следует помнить, что чрезмерное измельчение может привести к отрицательным последствиям: увлажнению и слеживанию сырья, затруднению проникновения экстрагента внутрь растительных клеток; вымыванию из разрушенных клеток всего содержимого, большого количества балластных веществ (ВМВ: белков, пектинов и др.), их набуханию; получению мутных, плохо фильтруемых извлечений.

Из некоторых видов сырья (листьев наперстянки, травы термопсиса, корней алтея, корней солодки и др.) изготавливают растительные порошки. Измельченность сырья в этом случае может быть до 0,16 мм, при изготовлении водных извлечений их не используют, а применяют при изготовлении других лекарственных форм: порошков, мазей, суппозиториев, пилюль.

*Соотношение массы сырья и объема экстрагента.* Оптимальное соотношение сырья и экстрагента обеспечивает разность концентрации ( $dC$ ) при экстракции через толщину слоя сырья ( $dx$ ), т.е. необходимый градиент концентрации ( $dC/dx$ ). Соотношение объема экстрагента и массы сырья зависит от требуемой концентрации извлечения и величины общей потери экстрагента в процессе экстрагирования.

*Концентрация извлечения.* Как правило, массу растительного сырья и объем извлечения указывают в прописи рецепта в виде соотношения, например: «10,0 — 200 ml»; «ex 10,0 — 200 ml»; «10,0/200 ml». При отсутствии указания массы сырья руководствуются требованиями нормативных документов и, учитывая физико-химические и фармакологические свойства действующих веществ, извлечения изготавливают в стандартных концентрациях.

*Стандартные концентрации некоторых водных извлечений*

Листья наперстянки, трава термопсиса, трава чистотела 1:400

Корневища с корнями валерианы, корни истода, рожки спорыньи, трава горичвета, трава (листья, цветки) ландыша, семена льна 1:30

Корни алтея, трава душицы, плоды шиповника 1:20

Сырье общего списка (кора дуба, цветки ромашки, листья брусники и др.) 1:10

Для некоторых видов лекарственного растительного сырья существует ряд инструкций, ФСП, в которых указана другая концентрация для изготовления водных извлечений (например, березового гриба чаги, травы душицы, корней истода, листьев почечного чая и др.).

*Нестандартные концентрации водных извлечений некоторых видов сырья*

Шишки ели обыкновенной	1:5
Корень девясила	1:12,5
Брикет листьев толокнянки, травы багульника болотного	1:20
Листья сенны, брикет цветков календулы	1:25
Цветки липы	1:28,5
Брикет листьев мяты	1:40
Брикет цветков боярышника	1:50

Изготовленные водные извлечения могут быть использованы для пенных или кислородных пенных коктейлей. Водные извлечения для ингаляций и лечебных ванн изготавливают в концентрации 1:10; при этом готовую вытяжку для ванн можно использовать в соотношении с водой как 1:100.

Растворы для примочек, спринцеваний, ванночек для местного применения готовят более высокой концентрации — 1:5 или 1:3. Для примочек используют лекарственное сырье с размером частиц до 2 мм и обработанное водой температурой 90–95 °С.

*Расчет объема экстрагента с использованием коэффициента водопоглощения.* При изготовлении извлечения из сухого растительного сырья его объем получается значительно меньше, чем выписанный в рецепте, так как в процессе экстракции возможны потери объема экстрагента за счет поглощения растительным материалом (абсорбция растительным сырьем); испарения при нагревании; смачивания материала аппаратуры.

Поглощение экстрагента растительным материалом обусловлено капиллярным смачиванием и процессом набухания ВМВ. Оно составляет около 84 % общей потери, и его следует учесть при расчетах объема экстрагента. Для этого используют коэффициент водопоглощения ( $K_v$ ), который является величиной, показывающей объем воды, мл, удерживаемый 1 г измельченного растительного сырья после отжима его в перфорированном стакане инфундирки.

В нормативных документах приведены коэффициенты для каждого вида сырья. Дополнительный объем экстрагента рассчитывают по формуле:

$$V_{\text{доп}} = m_1 K_{v1} + m_2 K_{v2} + \dots + m_n K_{vn}$$

где  $m_1, m_2, m_n$  — масса каждого вида лекарственного растительного сырья, г;  $K_{v1}, K_{v2}, K_{vn}$  — коэффициенты водопоглощения соответствующих видов сырья, мл/г.

Общий объем экстрагента, который следует взять для получения необходимого объема извлечения, включает объем извлечения, ука-



занный в рецепте, и дополнительно рассчитанный объем экстрагента, удерживаемый сырьем. Установлено, что при изготовлении водных извлечений с учетом  $K_v$  количество действующих веществ, переходящих в водную вытяжку, увеличивается на 13–20 %, поэтому если  $K_v$  в таблице отсутствует, то дополнительный объем экстрагента рассчитывают исходя из его средних значений: для корней, корневищ, коры — 1,5 мл/г; для трав, цветков, листьев — 2,0 мл/г; для семян — 3,0 мл/г; для брикетированного сырья — 2,3 мл/г.

Если экстрагированию подвергают сырье массой менее 1 г, поглощение воды сырьем не учитывают и  $K_v$  при расчете объема экстрагента не используют.

Потерю объема экстрагента за счет смачивания стенок аппаратуры и испарения учитывают после изготовления извлечения, доводя полученный объем необходимым количеством воды до указанного в рецепте.

Более правильным было бы использовать не коэффициент водопоглощения  $K_v$ , а коэффициент общей потери  $K_n$ , который следовало бы рассчитать для каждого вида сырья с учетом характера процесса экстрагирования.

*Расчет массы сырья и объема экстрагента с помощью расходного коэффициента.* При изготовлении водного извлечения из корней алтея расчеты имеют некоторые особенности. После завершения процесса экстракции сырье не отжимают, чтобы избежать попадания в водное извлечение зерен крахмала. Но в этом случае количество его получается намного меньше, чем указано в рецепте. Поэтому при расчетах используют не  $K_v$ , а расходный коэффициент  $K_p$  — отношение теоретически выписанного в рецепте объема настоя корней алтея и концентрации действующих веществ к практически полученному объему и концентрации. Он показывает, во сколько раз следует увеличить массу сырья и объем экстрагента, чтобы получить выписанный объем водного извлечения требуемой концентрации.

Так, например, если взять 5 г корней алтея и 100 мл воды очищенной, настой (без отжима сырья) получится всего 77 мл.

Если 5 г сырья удерживают 23 мл извлечения, следовательно, 1 г сырья удерживает 4,6 мл (23:5), т.е. 4,6 мл — постоянная величина, полученная из расчета:  $(100 \text{ мл} - 77 \text{ мл}) \div 5 = 4,6 \text{ мл}$  и показывающая, что 1 г корней алтея удерживает 4,6 мл водного извлечения. Таким образом,  $K_p$  для 5 % концентрации можно рассчитать по формуле:

$$K_p = 100 / 100 - (5,0 \times 4,6) = 100 / 77 = 1,3$$

5,0 — 77 мл

$X_1$  — 100 мл;

$X_2$  = 6,5 г сырья для получения 100 мл 5 % настоя.

100 мл — 77 мл

$X_2$  — 100 мл;

$X_2 = 130$  мл воды для получения 100 мл настоя.

В нормативных документах приведены значения  $K_p$  с учетом концентрации, %, извлечения.

$C, \%1$	2	3	4	5	
$K_p$	1,05	1,10	1,15	1,20	1,30

Для расчета  $K_p$  любой концентрации настоя корней алтея используют формулу:  $K_p = 100 \text{ мл} : 100 \text{ мл} - (M \times 4,6 \text{ мл/г})$ , где  $M$  — навеска сырья, г, для изготовления 100 мл водного извлечения необходимой концентрации, %.

При изготовлении водных извлечений из растительного сырья нельзя использовать концентрированные растворы других лекарственных веществ. Уменьшение объема экстрагента (воды очищенной) при вычитании объемов концентрированных растворов приведет к изменению оптимального соотношения массы сырья и объема экстрагента, а использование концентрированных растворов в составе экстрагента приведет к химической деструкции и экстрагируемых, и содержащихся в концентрированных растворах веществ при нагревании.

*Режим экстрагирования* (время, температура, использование физических методов воздействия: ультразвук, токи высокой частоты и др.).

Нагревание имеет существенное значение для ускорения процесса экстракции и повышения выхода экстрактивных веществ в извлечение. При нагревании повышается растворимость (дубильные вещества, соли алкалоидов, пектиновые вещества и др.), ускоряется диффузия молекул экстрагента и экстрагируемых веществ, диализ веществ, происходит гибель микроорганизмов, инактивируются ферменты. Однако продолжительное действие высокой температуры может привести к негативным последствиям:

- разрушению термолабильных веществ (например, сердечных гликозидов, некоторых витаминов);
- понижению растворимости некоторых веществ при повышении температуры и потере летучих компонентов (например, масел эфирных);
- увеличению выхода сопутствующих и балластных веществ (крахмала, дубильных веществ, пектина, инулина и др.), помутнению, повышению вязкости, снижению качества препарата.

Выбор оптимального режима экстрагирования зависит от анатомо-морфологической (гистологической) структуры растительного сырья и от химического состава действующих и сопутствующих веществ. Водные извлечения могут быть изготовлены на кипящей водяной

бане; открытом огне; путем воздействия токов высокой частоты, сжиженными газами (в промышленных условиях); в термосах, в воде очищенной, нагретой до кипения.

Методом холодного экстрагирования (настаивания при комнатной температуре) изготавливают настои корней алтея, так как в сырье кроме слизи содержится крахмал, который при нагревании набухает, растворяется и превращается в клейстер внутри клеток, в результате экстракция действующих веществ затрудняется и блокируется фармакологическое действие полисахаридов слизистой природы.

Из рыхлого, тонкого, ломкого сырья мягкой анатомо-гистологической структуры: листьев, трав, стеблей, цветков — обычно изготавливают водные извлечения с более мягким режимом экстрагирования (настои). Настои могут быть изготовлены также из сырья с плотной анатомо-морфологической структурой, но содержащего термолабильные или летучие вещества, например, эфирные масла (корневища с корнями валерианы, корневища аира, плоды кориандра, можжевельника, тмина, фенхеля). Изготовление водных извлечений из плотного сырья (коры, корней, корневищ), а также кожистых листьев толокнянки и брусники, листьев ольхи клейкой, содержащих много дубильных веществ; листьев сенны, содержащих антрагликозиды, требует более жестких условий экстракции, из них изготавливают отвары. В ряде случаев целесообразно изготавливать отвар из некоторых трав, цветков, содержащих агликоны флавоноидов (цветков бессмертника песчаного, липы; травы череды, хвоща полевого, сушеницы топяной). Термин «отвар» следует считать неточным, так как процесс отваривания предполагает длительное нагревание при кипении самого водного извлечения. Такого режима изготовления водных извлечений в ГФ нет, есть более жесткие условия настаивания на кипящей водяной бане.

После помещения инфундирного стакана с лекарственным сырьем на водяную баню время настаивания замечают от момента повторного закипания воды в инфундирном аппарате. По истечении времени настаивания инфундирку с содержимым оставляют охлаждаться при комнатной температуре для дальнейшего извлечения действующих веществ (табл. 18.2). Постепенное охлаждение до комнатной температуры способствует обогащению настоев ВМВ, которые медленно диффундируют, некоторыми другими лекарственными веществами, сердечными гликозидами, флавоноидами. Более длительное настаивание при комнатной температуре увеличивает также выход балластных веществ.

**Таблица 18.2.** Режимы экстрагирования в зависимости от вида извлечения и его объема

Вид извлечения	Продолжительность, мин	
	настаивания	охлаждения
Настои: до 1 л 1–3 л «Сито!»	15 25 25	Не менее 45 » Принудительное
Отвары: до 1 л 1–3 л	30 40	10 10

В процессе настаивания и охлаждения извлечения периодически перемешивают.

*Исключения по режимам экстрагирования составляют:*

- отвары из сырья — источника дубильных веществ (коры дуба, корневищ лапчатки, змеевика), а также отвары из листьев брусники, толокнянки, содержащих дубильные вещества в значительном количестве, фильтруют в горячем виде без охлаждения, так как через 5 мин дубильные вещества выделяются в осадок;
- отвары из листьев сенны охлаждают полностью, чтобы произошло освобождение извлечения от смол, вызывающих раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта;
- настои из сырья, содержащего эфирные масла, перемешивают, не открывая крышки, и охлаждают полностью в хорошо закрытом инфундирном стакане;
- настои корней алтея настаивают в течение 30 мин при комнатной температуре, периодически помешивая извлечение.

Для отдельных видов растительного сырья предусмотрены индивидуальные методики изготовления (настои гриба чаги, травы душицы, листьев дягиля и др.).

*Стандартность растительного сырья.* Согласно ГФ при изготовлении водных извлечений требуется использовать стандартное лекарственное растительное сырье с определенным содержанием действующих веществ или установленной биологической активностью (табл. 18.3). Содержание действующих веществ в сырье (в процентах) определяют физическими, физико-химическими или химическими методами, биологическую активность (в ЕД) — биологическим путем на различных биологических объектах, например, животных: кошках, лягушках, голубях и т.п. Например, биологическая активность 1 г сырья, содержащего гликозиды, должна быть не менее: 50–66 ЛЕД (лягушачьих единиц) или 10,3–12,6 КЕД (кошачьих единиц) — листьев и порошка наперстянки; 50–66 ЛЕД

или 6,3–8,0 КЕД — травы горлицы; 120 ЛЕД или 20 КЕД — травы, листьев, цветков ландыша.

**Таблица 18.3.** Стандартное содержание некоторых действующих веществ в лекарственном растительном сырье

Вид сырья	Действующие вещества	Содержание в %
Листья мяты	Эфирные масла	Не менее 1,0
Листья шалфея	»	Не менее 0,8
Цветки ромашки	»	Не менее 0,3
Листья толокнянки	Фенологликозид арбутин Дубильные вещества	Не менее 6,0 30–35
Листья брусники	Арбутин	Не менее 4,5
Кора калины	Дубильные вещества	Не менее 4,0
Кора дуба	»	Не менее 8,0
Корневища лапчатки	»	Не менее 15,0
Корневища змеевика	Дубильные вещества	Не менее 15,0
Плоды черемухи	»	Не менее 1,7
Соплодия ольхи	»	Не менее 10,0
Корневища бадана	»	Не менее 20,0
Корни аралии маньчжурской	Сапонины Сумма аралозидов (А, В, С) в пересчете на аммонийную соль	Не менее 5,0
Цветки бессмертника песчаного	Флавоноиды (в пересчете на изосалипурпозид)	Не менее 6,0
Трава сушеницы топяной	Сумма флавоноидов (в пересчете на гнафалозид А)	Не менее 0,2
Трава зверобоя	Сумма флавоноидов (в пересчете на рутин)	Не менее 1,5
Трава горца птичьего или перечного	Сумма флавоноидов	Не менее 0,5
Цветки пижмы	»	Не менее 2,5
Корни алтея	Слизистые вещества Крахмал	35,0 37,0

Окончание табл. 18.3

Клубни салепа	Слизистые вещества	До 50,0
Семена льна	»	5,0–12,0
Корни ревеня	Производные антрацена (в пересчете на истизин)	Не менее 2,0
	Дубильные вещества	Не менее 12,0
Кора крушины	Производные антрацена	Не менее 4,5
Листья сенны	Агликоны антраценового ряда Смолистые вещества	Не менее 1,35

Содержание алкалоидов в траве термопсиса (в пересчете на термопсин) должно быть не менее 1,5 %; в листьях чистотела (в пересчете на хелидонин) не менее 0,2 %.

Можно использовать сырье с более высокой биологической активностью или с большим содержанием алкалоидов, но уменьшить навеску сырья, рассчитав ее по формуле:  $X=A \times B + V$ , где  $A$  — масса сырья по рецепту, г;  $B$  — стандартное содержание действующих веществ (биологическая активность сырья, ЕД или содержание вещества, %);  $V$  — фактическое содержание действующих веществ в сырье.

Целесообразно для удобства расчетов на этикетке штангласа с сырьем указывать соотношение между стандартным и нестандартным сырьем. Например: для имеющейся в аптеке травы горичвета весеннего с биологической активностью 80 ЛЕД: «1,0 г стандартного сырья соответствует 0,82 г нестандартного ( $66 \text{ ЛЕД} \times 1,0 \text{ г} + 80 \text{ ЛЕД} = 0,82 \text{ г}$ )».

Сырье с меньшим содержанием действующих веществ, чем стандартное, не применяют, так как при этом увеличивается количество балластных веществ в водном извлечении.

*Микробиологическая чистота лекарственного растительного сырья.* В настоящее время остро стоит проблема микробиологической чистоты изготовленных лекарственных препаратов. Особенно она актуальна при изготовлении водных извлечений из отдельных видов лекарственного растительного сырья и сборов.

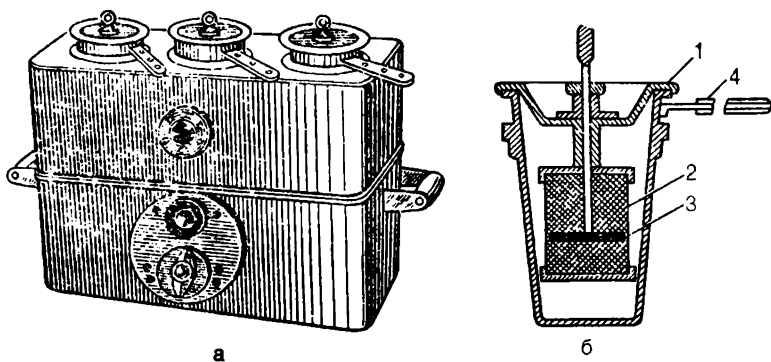
Лекарственное растительное сырье, поступающее в аптеку, содержит большое число жизнеспособных микробных клеток, попадание которых в организм может вызвать аллергию, токсикоинфекцию. Особенно обсеменены микрофлорой листья мать-и-мачехи, трава череды и т.д. Поэтому установлены нормы микробиологической чистоты для лекарственного сырья и жидких препаратов из него.

*Аппаратура, используемая при изготовлении водных извлечений в аптеке.* Для изготовления водных извлечений используют инфун-

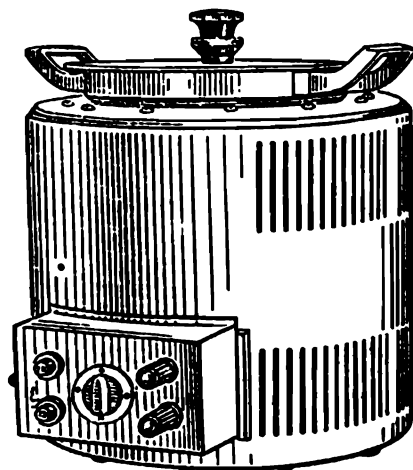
дирные аппараты различной конструкции АИ-3 (рис 18.1), АИ-3000 (рис. 18.2), АИ-8000 и др. Наружная камера инфундирного аппарата представляет собой водяную баню с водомерным стеклом, в которой до кипения нагревают очищенную воду. В гнезда инфундирного аппарата вставляют инфундирные сосуды (1–3 и более) — инфундирки — стальные, эмалированные, фарфоровые или алюминиевые стаканы, заполненные рассчитанным объемом воды для изготовления извлечения. Внутри инфундирного сосуда находится перфорированный стакан с отжимным устройством, в который помещают лекарственное растительное сырье. Инфундирные аппараты имеют панель управления с переключателем мощности и сигнальными лампами. Материал инфундирных сосудов не должен взаимодействовать с растительным сырьем; должен обладать достаточной теплопроводностью; быть механически прочным.

Для изготовления водных извлечений из сырья, содержащего алкалоиды, гликозиды, дубильные вещества, непригодны алюминиевые инфундирки, так как этот металл реагирует с действующими веществами. Малопригодны для изготовления водных извлечений инфундирные сосуды из нержавеющей стали — в них быстро проходит процесс охлаждения и действующие вещества извлекаются не полностью.

Наиболее пригодны фарфоровые инфундирные сосуды. Однако они обладают незначительной теплопроводностью, и извлечения в них медленно нагреваются и медленно охлаждаются (табл. 18.4).



**Рис. 18.1.** Инфундирный аппарат с электроподогревом АИ-3: а — инфундирный аппарат; б — инфундирка с магнитными мешалками: 1 — крышка; 2 — сетчатая корзинка; 3 — диск для отжатия; 4 — ручка



**Рис. 18.2.** Инфундирный аппарат с электроподогревом АИ-3000

Температура жидкости внутри фарфорового инфундирного сосуда достигает максимума (97 °С) только через 30 мин, а в эмалированном — через 15 мин. Поэтому фарфоровые инфундирки согласно указанию нормативных документов предварительно прогревают на кипящей водяной бане пустыми в течение 15 мин.

**Таблица 18.4.** Скорость нагревания инфундирного сосуда в зависимости от материала

Продолжительность нагревания, мин	Температура жидкости, °С	
	Фарфор	Нержавеющая сталь или с эмалированным покрытием
5	70–75	90
10	85	95
15	90	97
30	97	97

Инфундирный аппарат заполняют водой очищенной (до метки на водомерном стекле), помещают в его гнезда пустые фарфоровые инфундирные сосуды. Аппарат включают в сеть и после начала кипения воды прогревают сосуды в течение 15 мин. В перфорированный стакан инфундирного сосуда с отжимным устройством в виде диска загружают навеску сырья, заливают рассчитанным объемом воды очи-



щенной и после повторного закипания воды в бане отмечают время начала экстракции и переключают мощность на режим поддержания кипения. Инфундирный сосуд должен находиться в парах воды на 5–8 см выше ее поверхности. Образующийся пар при кипении воды окутывает инфундирный сосуд снаружи, нагревает его содержимое и ускоряет процесс экстрагирования. Для ускорения процесса используют отжимное устройство или магнитные остеклованные мешалки и другие современные приспособления. По истечении времени аппарат выключают, инфундирный сосуд вынимают из водяной бани, и процесс экстрагирования продолжается за счет постепенного остывания при комнатной температуре.

### **18.3. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ**

Первым этапом профессиональной деятельности фармацевта при изготовлении водных извлечений, так же как и при изготовлении других лекарственных форм, является проверка совместимости ингредиентов; сравнение выписанной в рецепте массы вещества, находящегося на предметно-количественном учете, с предельно допустимым количеством для отпуска по одному рецепту; проверка доз веществ списка А и Б.

#### **Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта**

Несовместимые сочетания в прописи рецептов, содержащих водные извлечения, как и в других препаратах с водной дисперсионной средой, встречаются часто, и, что наиболее опасно, процессы взаимодействия в таких сочетаниях (с потерей активности действующих веществ) могут протекать без видимых внешних проявлений (сердечные гликозиды, витамины). Например, при взаимодействии водных сердечных гликозидов извлечений с веществами кислого характера уже через сутки наблюдается снижение активности гликозидов на 80 %, с веществами щелочного характера — на 60 %. Активность продолжает снижаться в процессе хранения. В водных извлечениях возможны явления сорбции действующих веществ экстрактивными веществами, осаждаемыми электролитами и др. (см. гл. 22).

Проверку соответствия выписанной в рецепте массы вещества, находящегося на предметно-количественном учете, предельно допустимому для отпуска количеству, проводят, как было описано ранее. Для изготовления препарата их получают по предварительно оформленному рецепту и растворяют в изготовленном водном извлечении в первую очередь.

Примеры видов сильнодействующего сырья (список Б), требующего проверки доз, представлены в табл. 18.5.

Таблица 18.5. Сильнодействующее сырье

Название сырья	Срок хранения, лет	Основные биологически активные вещества	Основное фармакологическое действие
Побеги багульника	3	Эфирное масло, ледол	Отхаркивающее
Листья красавки	2	Сумма алкалоидов	Холинолитическое (спазмолитическое)
Листья наперстянки	Ежегодный контроль	Сердечные гликозиды (биологическая стандартизация)	Кардиотоническое
Листья белены	3	Сумма алкалоидов	Холинолитическое (спазмолитическое)
Листья дурмана	2	Сумма алкалоидов	Холинолитическое (спазмолитическое)
Трава горицвета весеннего	Ежегодный контроль	Сердечные гликозиды (биологическая стандартизация)	Кардиотоническое
Трава чистотела	3	Сумма алкалоидов	Наружное противовоспалительное
Трава, листья, цветки ландыша	Ежегодный контроль	Сердечные гликозиды (биологическая стандартизация)	Кардиотоническое
Трава термопсиса	То же	Сумма алкалоидов	Отхаркивающее, муколитическое

Дозы других лекарственных веществ списков А и Б проверяют, как было описано ранее.

## Выбор оптимального режима экстрагирования

Индивидуальный подход при выборе режима экстрагирования обусловлен физико-химическими свойствами действующих и сопутствующих веществ.

*Эфирные и другие летучие и термолабильные вещества.* Эфирные масла — летучие жидкие смеси органических веществ с характерным запахом, содержащие до 300 и более компонентов. Они оказывают разнообразное действие: седативное, противовоспалительное, антибактериальное, спазмолитическое, ветрогонное, желчегонное и др.

Эфирные масла содержатся в цветках ромашки аптечной; листьях мяты перечной, шалфея лекарственного, эвкалипта прутовидного; плодах укропа пахучего, аниса обыкновенного, тмина, фенхеля, можжевельника; березовых и сосновых почках; траве тысячелистника, душицы, тимьяна обыкновенного: побегах багульника; шишках ели обыкновенной; корневищах аира болотного, корневищах с корнями валерианы.

Водные извлечения из сырья, содержащего эфирные масла, в связи с термолабильностью (валопатриаты корневищ с корнями валерианы) и летучестью веществ изготавливают в инфундирках, плотно закрытых крышками, по правилам изготовления настоев, независимо от анатомо-морфологической структуры сырья, перемешивают, осторожно покачивая и не открывая инфундирку.

Выдерживают водное извлечение в закрытом виде до полного охлаждения для максимального насыщения воды эфирным маслом. Конденсат на крышке инфундирки, содержащий большое количество масла, следует обязательно стряхнуть в извлечение.

*Сердечные гликозиды.* Это кристаллические вещества горького вкуса, растворимы в воде, этаноле, очень нестойкие соединения и легко разрушаются под действием кислот, щелочей, при длительном воздействии высокой температуры. Пока не найдены равноценные синтетические кардиотонические заменители этих уникальных лекарственных веществ, поэтому растения — единственный источник их получения. Сердечные гликозиды содержатся в траве горицвета весеннего, листьях наперстянки, траве, цветках, листьях ландыша.

Учитывая термолабильность этой группы веществ, из сырья изготавливают настои. Ежегодно контролируют биологическую активность сырья. Оно хранится по списку Б.

В организме сердечные гликозиды могут накапливаться (кумуляировать). Так, настой из листьев наперстянки без указания врача повторно не готовят, так как сердечные гликозиды из этого сырья обладают выраженными кумулятивными свойствами.

Перед началом изготовления водных извлечений из сырья, содержащего сердечные гликозиды, контролируют соотношение сырья и экстрагента во избежание передозировки гликозидов.

*Флавоноиды.* В сырье могут находиться в виде гликозидов и агликонов. Гликозиды легко переходят в водное извлечение. Агликоны нерастворимы в воде. Флавоноиды содержатся в цветках пижмы, бессмертника песчаного, липы, листьях вахты трехлистной, плодах боярышника, траве сушеницы топяной, зверобоя, пустырника, спорыша, горца перечного и почечуйного, хвоща полевого, корнях стальника и других.

Изготавливают, как правило, настои, но в случае значительного содержания флавоноидов в сырье в виде агликонов или в случае плотной анатомо-морфологической структуры (корни стальника) извлечение водного извлечения в виде отвара повышает выход действующих веществ. Так, при изготовлении отвара травы череды извлекаются агликоны флавоноидов, при изготовлении настоя экстрагируются в основном полисахариды.

*Алкалоиды.* Большинство алкалоидов — твердые кристаллические вещества (иногда жидкие: никотин, анабазин), без запаха, без цвета (иногда окрашенные), горького вкуса. В растениях алкалоиды находятся в связанном состоянии, в основном в виде солей органических кислот: лимонной, щавелевой, янтарной, малоновой, уксусной, в виде таннатив, малорастворимых в воде, реже — в виде оснований. Некоторые соли алкалоидов легко растворяются в воде, а основания алкалоидов — трудно. За исключением оснований эфедрина (1:150), пилокарпина, кофеина (1:80).

Алкалоиды оказывают различное лечебное действие: желчегонное, противомикробное, седативное, стимулирующее, тонизирующее. Они содержатся в траве чистотела, термопсиса, листьях красавки, белены, дурмана, чая и др. Процентное содержание их в сырье обязательно регламентируется нормативными документами. Водные извлечения из сырья, содержащего алкалоиды, изготавливают по общим правилам изготовления настоев, используя воду очищенную, подкисленную хлористоводородной кислотой, которую добавляют (в пересчете на водорода хлорид) в количестве, необходимом для перевода их в соли, легко растворимые в воде.

При поступлении в аптеку сырья с большим содержанием алкалоидов делают перерасчет навески сырья. Если концентрация сырья не указана, настой травы термопсиса и чистотела готовят в соотношении 1:400.

*Дубильные вещества.* Это высокомолекулярные фенольные соединения — аморфные вещества желтого или бурого цвета, растворимы в воде и других полярных растворителях. Их применяют как вяжущие, противовоспалительные, антисептические, антибактериальные, гемостатические средства, как противоядия при отравлении алкалоидами, солями тяжелых металлов. Дубильные вещества проникают в межклеточные пространства и связывают белки микроорганизмов и ферментов, вызывающих местные воспалительные реакции. Образуется плотная пленка альбуминатов, уменьшаются воспалительный процесс и боль.

В результате многих исследований установлено противоопухолевое, противолучевое действие дубильных веществ. Они содержатся в

плодах черники, черемухи, соплодиях ольхи. Из сырья, которое служит источником дубильных веществ (кора дуба, калины; корневища змеевика, лапчатки, бадана; корни кровохлебки; и др.), всегда изготавливают отвары, используя фарфоровые, предварительно прогретые инфундирки.

Отвары изготавливают также из плотных кожистых листьев, например толокнянки и брусники, покрытых с обеих сторон толстой кутикулой, в которых дубильные вещества образуют комплексы с фенологликозидами, обладающие антисептическим и диуретическим действием. Такое действие обусловлено гидрохиноном, образующимся при гидролизе гликозида арбутина, которому сопутствуют 30–35 % дубильных веществ, адсорбирующих гликозид.

При изготовлении отваров следует помнить о том, что растворимость дубильных веществ, особенно гидролизующихся (галлотанинов), с понижением температуры уменьшается, поэтому их отжимают и фильтруют в мерный цилиндр (заранее осторожно прогретый), не дожидаясь полного охлаждения, чтобы не отфильтровать осадок выделяющихся при охлаждении дубильных веществ. Объем проверяют при остывании водного извлечения до комнатной температуры.

Выход дубильных веществ значительно повышается, если сырье предварительно обработать ультразвуком. В целях предотвращения быстрого окисления к водным извлечениям, содержащим дубильные вещества, рекомендуют добавлять кислоту аскорбиновую, натрия сульфит или натрия метабисульфит.

*Производные антрацена.* Антрагликозиды или антраценовые гликозиды усиливают перистальтику толстого кишечника, поэтому водные извлечения из лекарственного растительного сырья, содержащего биологически активные вещества этой группы, применяют как слабительные средства, но могут использоваться и как противоопухолевые средства, стимулирующие иммунитет. Так, марена красильная обладает спазмолитическим и мочегонным действием.

К лекарственному растительному сырью, содержащему антрагликозиды, относят: кору крушины, листья сенны (содержит сопутствующие смолистые вещества), плоды жостера слабительного, крушины (сопутствующие вещества — флавоноиды), корни ревеня (сопутствующие — дубильные вещества), корневища и корни марены.

Способ изготовления водных извлечений из сырья, содержащего производные антрацена, зависит от наличия и природы сопутствующих им веществ. Например, в отваре корней ревеня тангутского дубильные вещества, оказывающие действие, прямо противоположное действию антраценпроизводных, удаляют путем полного охлаждения и последующего фильтрования. Таким же образом удаляют и

смолистые вещества листьев сенны, которые обладают сильным раздражающим действием на слизистую кишечника.

Из сырья, содержащего производные антрацена, изготавливают отвары, но строго выдерживают время нагревания (не более 30 мин) во избежание расщепления производных антрацена. Кипячение извлечения недопустимо, так как антрагликозиды при этом разрушаются с образованием токсичных продуктов, вызывающих сильное раздражение слизистой оболочки кишечника.

Отвар из листьев сенны необходимо охлаждать полностью (в течение 2 ч), так как смолистые вещества, легко растворимые в теплом отваре, вызывают сильные боли вследствие раздражения нижних отделов кишечника. Настаивание отваров корней ревеня и коры крушины при охлаждении должно быть не более 10 мин, так как более длительное охлаждение при комнатной температуре приведет к уменьшению содержания оксиметилантрахинонов. Производные антрацена способны подвергаться кислотному гидролизу. Кору крушины следует применять только выдержанную не менее года в сухом месте или подвергнутую нагреванию при температуре 100 °С в течение 1 ч.

*Сапонины.* Это гликозиды, содержащие в составе азот, представляют собой бесцветные или желтоватые вещества, хорошо растворимые в гидрофильных растворителях: воде, этаноле и нерастворимы в гидрофобных растворителях. При растворении в воде сапонины образуют коллоидные растворы, образующие при взбалтывании обильную пену.

Наиболее богаты сапонинами корни солодки, истода, корневища с корнями синюхи, корни аралии, элеутерококка, женьшеня, корневища левзеи, трава хвоща.

Сапонины обладают антикоагулянтной, муколитической, психотропной активностью, но при передозировке они токсичны: большие дозы их могут вызвать гемолиз эритроцитов, паралич нервной системы. Сапонины аралии, женьшеня, элеутерококка — иммуностимуляторы, сапонины солодки обладают гормоноподобным эстрогенным действием. Из сырья, содержащего сапонины (корни сенегги, истода, солодки, корневища с корнями синюхи и др.) изготавливают отвары. Наиболее полное извлечение сапонинов происходит при слегка щелочной реакции экстрагента, поэтому рекомендуется добавлять перед настаиванием натрия гидрокарбонат в соотношении 1 г на 10 г сырья.

Присутствуя в сырье в качестве сопутствующих веществ, сапонины способны повышать растворимость многих веществ, т.е. являться солюбилизаторами и усиливать всасывание веществ в организме.

*Полисахариды слизистой природы.* Слизки — безазотистые вещества различного химического состава, относятся к полисахаридам.

В холодной воде они набухают и частично растворяются. Легче растворяются в горячей воде, образуя вязкие растворы. Применяют слизи внутрь и наружно как смягчительные, отхаркивающие, обволакивающие средства. Наиболее часто применяют слизь корней алтея, семян льна и подорожника большого. В паренхиме корней алтея имеются многочисленные крупные клетки со слизью. В воде слизь растворяется, клетки становятся бесцветными, кажутся пустыми. Клетки паренхимы заполнены крахмальными зёрнами. При изготовлении настоя корней алтея учитывают значительное содержание крахмала (до 37 %), который является в данном случае балластным веществом, ухудшающим качество водного извлечения.

Технология изготовления настоя из корней алтея имеет много особенностей, так как они содержат и крахмал, и слизь. Настой изготавливают при комнатной температуре, настаивают 30 мин, не отжимают, но изначально увеличивают массу сырья и объем воды очищенной, используя при расчетах расходный коэффициент: на величину  $K_p$  умножают и массу корней, и объем экстрагента. Выбор  $K_p$  зависит от процентной концентрации настоя. Настои из корней алтея готовят в концентрации не выше 7 % из-за высокой вязкости.

Слизь в семенах льна содержится в крупных четырехугольных клетках эпидермиса, покрытых толстым слоем кутикулы. Для изготовления водных извлечений из этого сырья применяют индивидуальный режим: семена льна не измельчают, их ополаскивают, чтобы смыть пыль, холодной водой, заливают водой температурой 90–95 °С в соотношении 1:30 (если концентрация настоя не указана) и в плотно закрытом сосуде взбалтывают в течение 15 мин, настоем процеживают, отжимая сырье. Настой из семян подорожника большого, содержащего слизь, готовится аналогично в соотношении 1:10.

Из порошка клубней салепа получают 1 % водное извлечение (1:100). Для этого 1 г порошка клубней салепа смачивают 1 мл этанола, добавляют 10 мл холодной воды очищенной и 88 мл — кипящей. Взбалтывают до охлаждения.

*Полисахариды* содержатся в слоевищах ламинарии, траве череды, листьях подорожника. Водные извлечения из этого сырья изготавливают по общим правилам.

*Жидкие экстракты-концентраты стандартизованные.* Под экстрактами-концентратами понимается особая группа экстрактов, которые используют для изготовления настоев и отваров в аптеке. При изготовлении экстрактов-концентратов в промышленных условиях в качестве экстрагента применяют водные растворы этанола низких концентраций (20–40 %), что объясняется необходимостью приблизить эти извлечения по составу экстрагируемых веществ к водным

извлечениям, получаемым в условиях аптеки. В промышленных условиях получают жидкие экстракты — концентраты пустырника, травы горицвета весеннего (25 % этанол) и корневищ с корнями валерианы (40 % этанол) в соотношении 1:2. Это означает, что 2 частям извлечения по содержанию действующих веществ соответствует 1 часть исходного сырья.

*Сухие экстракты-концентраты стандартизованные.* Предназначены для изготовления настоев и отваров в условиях аптек. Экстракты-концентраты очищены, стандартизованы, полностью растворяются в воде с образованием прозрачных растворов. Одна часть сухого экстракта может соответствовать 1 части лекарственного растительного сырья (1:1) или 1/2 массы лекарственного растительного сырья (1:2).

Наиболее часто в аптеке используют сухие экстракты-концентраты (1:1) алтея (содержание слизистых веществ 24–28 %) и термопсиса (содержание алкалоидов 1,5 %).

Для экстракции корней алтея и травы термопсиса применяют этанол 25 % концентрации.

Использование экстрактов-концентратов ускоряет процесс изготовления водных извлечений; упрощает технологический процесс; обеспечивает постоянный состав, так как экстракты-концентраты стандартизованы; способствует повышению устойчивости водных извлечений при хранении; позволяет использовать сухие экстракты для получения сухих микстур, например, от кашля.

Экстракты-концентраты более компактны, чем лекарственное растительное сырье, и более удобны в хранении.

## Расчеты

*Водное извлечение из лекарственного растительного сырья.* Расчеты общего объема препарата и проверка дозировки сырья и лекарственных веществ списков А и Б проводят, как описано ранее для микстур.

Расчет массы стандартного сырья (в случае отсутствия указания в прописи рецепта массы сырья или концентрации водного извлечения) проводят в соответствии с указанием ГФ.

Расчет массы нестандартного сырья (с более высоким содержанием действующих веществ), содержащего сердечные гликозиды и алкалоиды, должны изготавливаться из сырья, по биологической активности или концентрации действующих веществ отвечающего требованиям ГФ. В случае более высокого содержания веществ (валора) необходимо провести пересчет и взять сырья соответственно меньше (расчеты были описаны ранее).



При расчете объема воды очищенной следует учитывать, что лекарственное растительное сырье поглощает некоторый объем экстрагента, который удерживает и после отжима. Этот объем характеризуется величиной коэффициента водопоглощения сырья ( $K_B$ ), который показывает объем воды (мл), удерживаемый 1 г сырья после отжима в стандартных условиях в перфорированном стакане инфундирки.

Значения коэффициентов водопоглощения ( $K_B$ ) представлены в таблицах ГФ и в приложении к «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».

Объем экстрагента  $V$ , мл, рассчитывают по формуле:

$$V_3 = V + M_c K_B,$$

где  $V$  — объем водного извлечения, мл;  $M_c$  — масса сырья, г;  $K_B$  — коэффициент водопоглощения, мл/г.

В тех случаях, когда в изготовленном водном извлечении растворяют вещества, общее содержание которых в препарате составляет 3 % и более, формула приобретает вид:

$$V_3 = V + M_c K_B - \Sigma m \text{ КУО},$$

где  $m$  — масса одного или нескольких растворяемых лекарственных веществ, г; КУО — коэффициент увеличения объема, мл/г.

Если в прописи рецепта имеется сырье, содержащее алкалоиды, добавляют хлористоводородную кислоту в количестве, равном содержанию алкалоидов во взятой массе лекарственного растительного сырья, в пересчете на водорода хлорид. Исключение составляет спорынья, так как в этом случае хлористоводородной кислоты берут в 4 раза больше.

Предположим, что в аптеку поступила трава термопсиса с содержанием алкалоидов 1,7 %. В соответствии с указаниями ГФ настой должен быть изготовлен в концентрации 1:400. В 1,0 г стандартного сырья должно содержаться не менее 1,5 % алкалоидов. Если необходимо изготовить 200 мл настоя, навеску нестандартного сырья рассчитывают по формуле  $M_{nc} = (0,5 \times 1,5) / 1,7 = 0,44$  г. Содержание алкалоидов в рассчитанной навеске нестандартного сырья (0,44 г) будет соответствовать содержанию алкалоидов в 0,5 г стандартного сырья:

$$1,5 - 100,0$$

$$X_1 - 0,5$$

$$X_1 = 1,5 \times 0,5 / 100 = 0,0075 \text{ г};$$

или

$$1,7 - 100,0$$

$$X_2 - 0,44$$

$$X_1 = X_2$$

$$X_2 = 1,7 \times 0,44 / 100 = 0,0075 \text{ г}.$$

Учитывая, что в аптеках используют раствор хлористоводородной кислоты 1:10 (0,83 % водорода хлорида), ее необходимо взять:

0,83 — 100 мл

0,0075 — X

X = 0,9 мл (18 капель, отмеренных стандартным каплемером).

*Расчет массы сырья и объема воды очищенной при изготовлении настоя корней алтея.* Как отмечалось ранее, если концентрация настоя не указана, изготавливают 5 % настой (1:20). Кр для 5 % настоя — 1,3. Для изготовления 200 мл настоя корней алтея следует взять 13,0 г (10,0×1,3); воды очищенной — 260 мл (200×1,3).

*Водные извлечения из лекарственного растительного сырья, требующего одинакового режима экстракции,* обусловленного физико-химическими свойствами действующих и сопутствующих веществ растений, изготавливают в одном инфундирном стакане без учета анатомо-морфологической структуры сырья. Объем воды очищенной рассчитывают, как описано выше, с использованием соответствующих коэффициентов водопоглощения.

*Многокомпонентные водные извлечения из лекарственного растительного сырья, требующего различных режимов экстракции,* изготавливают отдельно, используя для экстракции максимально возможный объем воды очищенной, но не менее чем десятикратный по отношению к массе сырья.

#### Пример 18.1

Rp.: Radicum Althaeae 10,0

Rhizomatum cum radicibus Valerianae 8,0

Herbae Leonuri

Foliorum Farfarae ana 20,0

Corticis Viburni 25,0

Aquae purificatae ad 1000 ml

Extrahe. M.D.S.: по 1 столовой ложке 3 раза в день

В состав прописи входит лекарственное растительное сырье, требующее различных режимов экстракции:

- настой корней алтея готовят при комнатной температуре;
- настои корневищ с корнями валерианы, травы пустырника и листьев мать-и-мачехи изготавливают по общим правилам в соответствии с ГФ;
- отвар коры калины, учитывая ее химический состав и анатомо-морфологическую структуру, изготавливают по общим правилам в соответствии с ГФ.

Из 10 г корней алтея можно приготовить 200 мл 5 % настоя (см. ГФ IX).

Из 25 г коры калины — 250 мл отвара (в концентрации 1:10).

Объем настоя из корневищ с корнями валерианы, травы пустырника, листьев мать-и-мачехи составит в этом случае 550 мл (1000–200–250);  $550 > 480$ , т.е. соотношение сырья (48,0 г) и экстрагента (550 мл) будет не менее чем 1:10, настоей изготовить можно.

Объем воды очищенной и массу корней алтея рассчитывают с использованием расходного коэффициента  $K_p$ . Для 5 % настоя  $K_p$  будет равен 1,3, следовательно, масса корней алтея составит 13,0 г ( $10,0 \times 1,3$ ); объем воды очищенной: 260 мл ( $200 \text{ мл} \times 1,3$ ). Коэффициент водопоглощения  $K_v$  коры калины — 2 мл/г. Объем воды очищенной для изготовления отвара составит 300 мл ( $250 + 25 \times 2$ ).

Объем воды очищенной для получения настоя из трех видов сырья составит 673 мл ( $550 + 8,0 \times 2,9 + 20,0 \times 2,0 + 20 \times 3$ ), где  $K_v$  корневищ с корнями валерианы — 2,9 мл/г;  $K_v$  травы пустырника — 2 мл/г;  $K_v$  листьев мать-и-мачехи — 3 мл/г.

После изготовления водного извлечения выписывают ППК:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 18.1 (1)

Radicum Althaeae 13,0

Aquae purificatae 260 ml

$V = 200 \text{ ml}$  ( $K_p = 1,3$ )

Corticis Viburni 25,0

Aquae purificatae 300 ml

$V = 250 \text{ ml}$  ( $K_v = 2 \text{ мл/г}$ )

Rhizomatium cum radicibus Valerianae 8,0

Foliorum Farfarae 20,0

Herbae Leonuri 20,0

Aquae purificatae 673 ml

$V = 550 \text{ ml}$  ( $K_v = 2,9 \text{ мл/г}$ ;  $K_v = 3,0 \text{ мл/г}$ ;  $K_v = 2 \text{ мл/г}$ )

$V = 1000 \text{ ml}$

Подписи:

*Водное извлечение с использованием экстрактов-концентратов.* При изготовлении водных извлечений из жидких экстрактов-концентратов вместо выписанной по рецепту массы лекарственного растительного сырья берут двойное (по объему) количество экстракта-концентрата (если концентрат 1:2). При использовании экстрактов-концентратов можно брать концентрированные растворы других лекарственных веществ. Объем воды очищенной, который следует отмерить предварительно в подставку или во флакон для отпуска, рассчитывают как разность между общим водным объемом микстуры, объемом жидкого экстракта и объемами всех концентрированных растворов, которые используют при изготовлении препарата.

В случае применения сухих экстрактов-концентратов (которые, как правило, выпускаются промышленностью в соотношении 1:1)

вместо массы лекарственного растительного сырья, выписанной в прописи рецепта, берут равную по массе навеску сухого экстракта-концентрата. При этом также могут быть использованы концентрированные растворы других лекарственных веществ.

Объем воды очищенной, который отмеривают в подставку для растворения твердых веществ (в том числе сухих экстрактов-концентратов), рассчитывают, вычитая из водного объема препарата величину изменения объема при растворении всех твердых веществ (значение КУО экстракта алтея — 0,61 мл /г) и объемы концентрированных растворов лекарственных веществ.

## Технология изготовления

Учитывая специфику водных извлечений (водная дисперсионная среда, содержание значительного количества питательных веществ: сахаров, крахмала, слизи, протеинов и т.д.), их изготовление должно проводиться в условиях, сводящих к минимуму микробную контаминацию. Водные извлечения также могут входить в группу стерильных лекарственных препаратов (для новорожденных, на ожоговые поверхности, раны и др.).

Водные извлечения изготавливают в массообъемной концентрации, часто с добавлением других лекарственных веществ, руководствуясь положениями «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».

Измельченное сырье просеивают через сито с диаметром отверстий 0,2 мм, подбирают вспомогательный материал, инфундирный аппарат с инфундирными сосудами соответствующего материала и вместимости, прогревают их, выполняют соответствующие расчеты.

*Водное извлечение из лекарственного растительного сырья.* Настаивание. Измельченное сырье помещают в перфорированный стакан инфундирного сосуда, который опускают в инфундирный аппарат, заливают рассчитанным объемом воды очищенной. В случае изготовления настоя из сырья, содержащего алкалоиды, добавляют рассчитанное количество раствора кислоты хлористоводородной в разведении 1:10. При изготовлении водного извлечения, содержащего сапонины, в соответствии с нормативными документами может быть добавлен натрия гидрокарбонат из расчета 1 г на 10 г лекарственного растительного сырья.

Настаивание на кипящей водяной бане применяют при изготовлении большинства водных извлечений. При кипении воды в водяной бане содержимое инфундирного сосуда нагревается до 92–95 °С, наибольший выход действующих веществ наблюдается при температуре

вытяжки 97 °С. Далее происходит настаивание при охлаждении в условиях комнатной температуры. Перемешивание в процессе изготовления может быть выполнено с помощью специальных магнитных лопастей или отжимного диска со штоком и рукояткой, подвижно смонтированных в крышке инфундирного сосуда.

Настой корней алтея можно изготовить в подставке, так как весь процесс экстракции идет при комнатной температуре в течение 30 мин при периодическом взбалтывании, и сырье после изготовления настоя не отжимают.

Фильтрование и отжим. Выполняют через двойной слой марли с подложенным тампоном ваты, промытым водой очищенной, или отжимают с помощью отжимного диска в инфундирном стакане, фильтруя затем через промытый ватный тампон.

Доведение до объема выписанного в прописи рецепта. Доведение до заданного объема проводят с учетом предстоящего растворения других веществ, входящих в состав прописи, и возможного увеличения объема при их растворении.

При необходимости доведения до определенного объема остаток сырья промывают водой очищенной, вновь отжимают и через тот же фильтр добавляют к водному извлечению, доводя до требуемого объема.

Запрещается изготовление в аптеках концентрированных водных извлечений в целях их последующего разбавления, так как при этом должны использоваться большие массы сырья и малые объемы экстрагента. Нарушение соотношения массы сырья и объема экстрагента приводит к снижению выхода действующих веществ.

Введение лекарственных веществ в водные извлечения. В состав водных извлечений вводят различные лекарственные вещества, поэтому предварительно необходимо проверить совместимость их с действующими веществами вытяжки. При изготовлении водных извлечений из сырья растворимые вещества применяют в виде порошков (магния сульфат, глюкоза\*, натрия бромид и др.) и растворяют в готовом извлечении, затем раствор снова фильтруют через тот же ватный тампон.

Возможны варианты в зависимости от количества растворимых веществ и способа их введения:

- если масса растворимых веществ незначительна и прирост объема после растворения веществ укладывается в нормы отклонения, объем экстрагента не уменьшают; полученное извлечение фильтруют в цилиндр, доводят объем водой очищенной до требуемого объема, переливают в подставку и в готовом извлечении растворяют порошкообразные лекарственные вещества (с уче-

том принадлежности к списку и физико-химических свойств) и еще раз фильтруют через тот же тампон ваты во флакон для отпуска;

- если масса растворяемых веществ значительная и прирост объема после растворения порошка (порошков) превышает норму допустимого отклонения, объем экстрагента уменьшают на величину прироста объема. Полученное извлечение процеживают через ватный тампон в подставку, растворяют порошкообразные лекарственные вещества; затем через тот же ватный тампон жидкость фильтруют в мерный цилиндр и проверяют объем; при необходимости восполняют недостающее количество воды через тот же тампон ваты; переливают жидкость из мерного цилиндра во флакон для отпуска;
- с меньшим объемом воды изготавливают извлечение, если необходимо лекарственные вещества предварительно растворить в воде очищенной, а не в изготовленном водном извлечении, например, ввести гексаметилентетрамин в отвары толокнянки или брусники, квасцы — в отвар коры дуба и др. (замедление нежелательного взаимодействия).

Для изготовления отваров берут меньше экстрагента, оставив некоторый объем воды для растворения лекарственных веществ. Соответственно, в меньшем объеме получают готовое извлечение, в которое затем добавляют предварительно изготовленный раствор вещества.

Нерастворимые лекарственные вещества (фенилсалицилат, висмута нитрат основной, метилурацил, салазопиридозин, левомицетин и др.) вводят в водные извлечения по правилам приготовления суспензий, т.е. сначала готовят пульпу, которую разбавляют остальным извлечением. При введении гидрофобных и резкогидрофобных веществ используют стабилизаторы. Эфирные масла вводят в водные извлечения, как при изготовлении эмульсий низкой концентрации.

По правилам изготовления микстур (в соответствии с Инструкцией по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм) добавляют сиропы (после водных растворов); настойки, экстракты (после водных растворов и в порядке увеличения концентрации этанола); грудной эликсир, нашатырно-анисовые капли (в последнюю очередь).

*Водные извлечения из экстрактов-концентратов.* Использование экстрактов-концентратов ускоряет изготовление водных извлечений, позволяет применять концентрированные растворы лекарственных веществ (т.е. использовать бюреточную систему). В этом случае изготовление препаратов не отличается от изготовления других лекар-

ственных форм с жидкой дисперсионной средой и осуществляется в соответствии с «Инструкцией по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».

Не следует непосредственно смешивать сухие и жидкие экстракты-концентраты с концентратами солей, так как при этом ускоряются процессы высаливания, выпадения осадков. При введении других лекарственных веществ руководствуются общими правилами «Инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм». Нерастворимые вещества, гидрофобные жидкости вводят в готовое извлечение по правилам приготовления суспензий и эмульсий.

Изготовление водных извлечений из жидких экстрактов-концентратов сводится к отмериванию во флакон рассчитанного объема воды, добавлению к ней определенного объема жидкого экстракта-концентрата. Учитывая некоторое содержание в экстрактах-концентратах этанола, их добавляют к водному раствору, в суспензии или эмульсии раньше других жидкостей, содержащих этанол в более высокой концентрации. Исключение составляет адонизид (список Б), его добавляют перед введением экстрактов-концентратов.

При изготовлении водных извлечений из сухих экстрактов-концентратов их растворяют в подставке в отмеренном объеме воды очищенной (или растирают в ступке с небольшим количеством воды очищенной, смывая остальным объемом в подставку). Затем фильтруют через тампон ваты, промытый водой очищенной. При расчете воды обязательно учитывают возможные изменения объема. Далее процесс изготовления выполняют в соответствии с «Инструкцией по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».

*Многокомпонентные водные извлечения.* В последнее время в связи с ростом интереса к фототерапии врачи часто выписывают больному многокомпонентные сборы, из которых готовят водные извлечения и на их основе различные лекарственные формы.

В том случае, если все компоненты сырья с одинаковым режимом экстракции, водное извлечение готовят в одном инфундирном сосуде (например, микстуры, в состав которых входят настой из корневищ с корнями валерианы и листьев мяты или отвар из листьев сенны и коры крушины).

### **Пример 18.2**

Rp.: Radicum Calami  
Florum Chamomillae ana 5,0  
Aquaе purificatae 100 ml  
Extahе. M.D.S.: для ингаляций

Объем извлечения составляет 100 мл. Корни айра и цветки ромашки содержат эфирные масла, поэтому из обоих видов сырья, несмо-

тря на различие гистологической структуры, готовят настой. Общий объем воды очищенной равен:  $100 \text{ мл} + (5,0 \times 2,4 + 5,0 \times 3,4) = 129 \text{ мл}$ .

Настаивают на кипящей водяной бане в течение 15 мин. Извлечение охлаждают полностью при комнатной температуре. Сырье отжимают, извлечение фильтруют в мерный цилиндр, проверяют объем (он должен составлять  $100 \pm 3 \text{ мл}$ ), переливают во флакон и оформляют к отпуску, наклеивают этикетку «Наружное», предупредительные этикетки «Сохранять в прохладном и защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать», заполняют лицевую сторону ППК:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 18.2

Radicum Calami 5,0

Florem Chamomillae 5,0

Aquae purificatae 129 ml

$V = 100 \text{ ml}$  ( $K_v$  корней айра — 2,4 мл/г;  $K_v$  цветков ромашки — 3,4 мл/г)

Подписи:

Если растительное сырье с различными режимами экстракции, все компоненты изготавливают по отдельности и затем объединяют. Так, в соответствии с прописью примера 18.1 готовят отдельно 200 мл настоя корней алтея — настаивают 30 мин при комнатной температуре; 250 мл отвара коры калины — по общим правилам изготовления отвара из сырья, содержащего дубильные вещества, и 550 мл настоя из трех видов сырья — по общим правилам изготовления настоев.

*Совместное использование растительного сырья и экстрактов-концентратов* рассмотрим на примере 18.1. Микстуру изготавливают, используя экстракты-концентраты: корней алтея сухой 1:1 — 10,0 г; валерианы жидкий 1:2 — 16 мл; пустырника жидкий 1:2 — 40 мл.

Процентное содержание сухого экстракта (1:1) составляет 1 %,  $C\%_{\text{max}} = 1/0,61 = 1,6 \%$ , поэтому прирост объема после растворения сухого экстракта алтея не учитывают, или  $\Delta V$  составляет  $10,0 \text{ г} \times 0,61 \text{ мл/г} = 6,1 \text{ мл}$ , что меньше допустимой нормы отклонения для 1000 мл +1 % ( $\pm 10 \text{ мл}$ ). Объем водного извлечения из растительного сырья (45,0 г) составляет:  $1000 \text{ мл} - 16 \text{ мл} - 40 \text{ мл} = 944 \text{ мл}$ .

Для лучшего извлечения действующих веществ объем воды можно разделить пропорционально массе сырья, т.е. на 1,0 г сырья приходится:  $944 \text{ мл}/45,0 = 21 \text{ мл}$  воды очищенной, т.е. готового настоя из листьев мать-и-мачехи должно получиться  $20,0 \text{ г} \times 21 \text{ мл/г} = 420 \text{ мл}$ ; готового отвара из коры калины:  $25,0 \text{ г} \times 21 \text{ мл/г} = 525 \text{ мл}$ . Общее количество воды для изготовления настоя составляет:  $420 \text{ мл} + (20,0 \text{ г} \times 3 \text{ мл/г}) = 480 \text{ мл}$ . Общее количество воды для изготовления отвара составляет:  $525 \text{ мл} + (25 \text{ г} \times 2 \text{ мл/г}) = 575 \text{ мл}$ .



Отдельно в соответствии с нормативными документами готовят настой листьев мать-и-мачехи 420 мл и отвар коры калины 525 мл. В настою растворяют 10,0 г сухого экстракта-концентрата алтея 1:1, фильтруют. Оба извлечения объединяют и отмеривают во флакон 40 мл экстракта-концентрата пустырника жидкого (1:2) и экстракта-концентрата валерианы (1:2) в объеме 16 мл (более пахучая жидкость). Объем микстуры составляет 1000 мл. Флакон укупоривают, оформляют этикетками и заполняют лицевую сторону ППК.

Дата \_\_\_\_\_ ППК 18.1 (2)

Foliorum Farfarae 20,0

Aquae purificatae 480 ml

V = 420 ml; K<sub>в</sub> — 3,0 мл/г

Corticis Viburni 25,0

Aquae purificatae 575 ml

V = 525 ml; K<sub>в</sub> — 2,0 мл/г

Extracti Althaeae sicci 1:1 10,0 (КУО — 0,61 мл/г)

Extracti Leonuri 1:2 40 ml

Exiracti Valerianae 1:2 16 ml

V = 1000 ml

Подписи:

Водные извлечения одного и того же состава, но изготовленные из лекарственного растительного сырья или экстрактов-концентратов, отличаются по цвету, интенсивности опалесценции, поэтому способ изготовления должен быть отмечен на рецепте и сигнатуре (в случае необходимости ее оформления), а пациенту должны быть даны соответствующие разъяснения.

*Особенности изготовления водных извлечений из некоторых видов сырья.* Водное извлечение из брикетов цветков липы. Одну дольку брикета (≈7,0 г) заливают одним стаканом кипящей воды, кипятят на открытом огне 10 мин, фильтруют и пьют в горячем виде на ночь.

Настой из брикетов цветков боярышника. Половину дольки брикета массой 80,0 г, разделенного на 10 частей (долек), заливают двумя стаканами кипящей воды (4:400). Настаивают 10 мин, фильтруют.

Настой чаги. Вымытый гриб заливают на 4 ч небольшим объемом кипяченой воды. Измельчают (на мясорубке или на терке). На каждую часть измельченного гриба прибавляют 5 частей (по объему) воды очищенной (≈50 °С).

Настаивают 48 ч в условиях комнатной температуры. Затем настой сливают, остаток отжимают и добавляют воду, в которой замачивался гриб. Срок хранения 4 сут.

Отвар баранца. 10,0 г измельченной травы баранца помещают в колбу, заливают 220 мл воды очищенной, кипятят 15 мин на слабом огне, дают остыть, отжимают, фильтруют, доводят до объема 200 мл.

## Упаковка и маркировка

Проводится аналогично другим лекарственным формам с жидкой дисперсионной средой. Флаконы, содержащие водные извлечения, оформляют в соответствии с нормативными документами. Кроме основной этикетки обязательно наклеивают предупредительные этикетки «Сохранять в прохладном месте», так как водные извлечения быстро обсеменяются микрофлорой; «Перед употреблением взбалтывать» (так как водные извлечения представляют собой микрогетерогенные системы).

## Контроль качества

Качество изготовленных настоев и отваров оценивают так же, как и других жидких лекарственных форм. Проверяют цвет, запах, однородность, отсутствие механических включений, правильность выписывания ППК. В ППК указывают вспомогательные вещества, коэффициенты (водопоглощения, расходный, увеличения объема и др.), формулы, по которым ведут расчеты. Проверяют соответствие упаковки объему водного извлечения и свойствам действующих веществ; правильность оформления (соответствие основной этикетки способу применения; ее содержание); наличие на основной этикетке надписей или соответствующих дополнительных этикеток; соответствие объема готового препарата выписанному в прописи рецепта.

Согласно нормативным документам хранение в аптеках настоев и отваров разрешено в течение 2 сут. Водные извлечения должны отпускаться из аптеки свежизготовленными. К внутриаптечной заготовке разрешены водные извлечения следующих составов:

### 1. Микстура Кватера

Настоя корневищ с корнями валерианы (10,0 г)	
и листьев мяты (4,0 г), мл	200
Натрия бромид, г	3,0
Амидопирин, г	0,6
Кофеина-натрия бензоата, г	0,4
Магния сульфата, г	0,8

2. Настой травы термопсиса (0,6 г), мл	200
Натрия гидрокарбоната, г	4,0
Натрия бензоата, г	4,0

Срок годности при температуре 3–5 °С в защищенном от света месте 10 сут.

#### *Направления совершенствования водных извлечений*

Водные извлечения, изготовленные из лекарственного растительного сырья, как отмечалось выше, имеют ряд недостатков (длительность изготовления, непостоянство состава, химическая неустойчивость, склонность к микробной контаминации при хранении). Поэтому проблема совершенствования водных извлечений актуальна. Ее решают в разных направлениях:

- повышают антимикробную стабильность путем изготовления в асептических условиях по возможности с последующей стерилизацией; использования в качестве экстрагента серебряной воды; добавления к извлечениям консервирующих веществ (10 % этанола, 0,1 % натрия бензоата, 0,05–0,1 % кислоты сорбиновой, 0,1 % нипагина и нипазола, эфирных масел и др.);
- разрабатывают индивидуальные режимы экстракции для различных видов сырья и особенно многокомпонентных сборов;
- расширяют номенклатуру сырья для изготовления водных извлечений, учитывая опыт народной медицины;
- создают и используют новые аппараты (с электронным управлением, переключателем мощности нагрева в соответствии с получаемым объемом жидкости 1–10 л, обеспечивающими в процессе экстракции постоянную температуру в инфундирных сосудах и др.);
- расширяют ассортимент экстрактов-концентратов, используемых вместо растительного сырья, со снижением гигроскопичности сухих концентратов. В последнее время получены жидкие экстракты толокнянки, брусники 1:2, сухой экстракт пустырника;
- заменяют водные извлечения из сырья суммарными, легкорасстворимыми чаями, содержащими полную сумму биологически активных веществ. Используют методы микрокапсулирования сухих и жидких экстрактов-концентратов;
- совершенствуют методы анализа сырья и водных извлечений.

## **18.4. ВОДНЫЕ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ. НАСТОЙКИ ФЕРМЕНТИРОВАННЫЕ**

Настои и отвары гомеопатические (*infusa et decocta homoeopathicae*) представляют собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья. Их применяют для изготовления гомеопатических лекарственных препаратов в различных лекарственных формах. Так,

настои и отвары из высушенного сырья и их разведения (потенции) используют для изготовления гомеопатических растворов для инъекций, капель глазных, гранул, суппозиториев и др. Настои из свежего лекарственного растительного сырья и их разведения используют только для изготовления гомеопатических растворов для инъекций, а отвары и их разведения — для изготовления инъекционных растворов и глазных капель.

В общих и частных фармакопейных статьях на лекарственные формы, в которые входят настои или отвары, должно быть указано наименование лекарственного растительного сырья, режим экстракции и степень его разведения (потенция). Для изготовления настоев и отваров применяют свежее или высушенное лекарственное растительное сырье, разрешенное в гомеопатии и отвечающее требованиям нормативных документов.

Перед настаиванием сырье измельчают. В случае отсутствия указания о размере частиц в соответствующем нормативном документе сырье измельчают следующим образом: листья, цветки, травы — до размера не более 4 мм; побеги, кору, корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы — не более 3 мм; плоды и семена — не более 2 мм.

Для настаивания используют инфундирные аппараты, инфундирные стаканы (инфундирки) фарфоровые, стеклянные, эмалированные или из нержавеющей стали. Фарфоровые инфундирные стаканы перед помещением сырья прогревают при температуре выше 90 °С в течение 15 мин. В процессе экстракции водные извлечения часто помешивают.

В гомеопатические водные извлечения и их разведения консерванты, как правило, не добавляют. Краткая технологическая схема получения водных извлечений представлена в табл. 18.6.

Особые случаи изготовления водных извлечений из различных видов лекарственного растительного сырья указывают в ФС.

Качество настоев и отваров определяют по внешнему виду, цвету, запаху, подлинности. Другие показатели качества определяют в соответствии с нормативными документами.

Таблица 18.6. Изготовление гомеопатических извлечений из лекарственного растительного сырья

Стадии изготовления и технологические параметры	Вид сырья (метод изготовления)			
	Высушенное сырье (метод 1.1–1.2)*		Свежее сырье (метод 2.1–2.2)**	
	Настои (1.1)	Отвары (1.2)	Настои (2.1)	Отвары (2.2)
Добавление воды очищенной (объем):  температура воды 18–20 °С температура воды 37 °С вода кипящая	1:10  Сначала 3–5-кратное количество — Затем остальной объем (через 15 мин)	1:10  — — Весь объем	$X = M(400-A)/100$ где $X$ — количество воды, кг; $M$ — масса сырья, кг; $A$ — потеря массы при сушке, % — Весь объем —	$X = M(300-A)/100$ где $X$ — количество воды, кг; $M$ — масса сырья, кг; $A$ — потеря массы при сушке, % — Весь объем — Весь объем
Настаивание, мин температура 18–20 °С температура 37 °С кипящая водяная баня	15 — 5	— — 30	— 60 —	120 — 30 (в емкости, снабженной обратным холодильником)
Охлаждение	Полное, при комнатной температуре	—	—	—
Фильтрация (мягко отжимая сырье)	Через стерильную ткань (марля, бязь и др.)	В горячем виде через стерильную ткань (марля, бязь и др.)	По истечении настаивания через стерильную ткань (марля, бязь и др.)	После завершения настаивания, через стерильную ткань (марля, бязь и др.)
Взвешивание (доведение до массы)***	После охлаждения			

\* Настои и отвары из высушенного растительного сырья изготавливают по массе в соотношении: 1 часть растительного сырья и 10 частей воды очищенной (0 или D1); разведение D2 получают, потенцируя 1 часть водного извлечения и 9 частей воды очищенной и т.д.

\*\* Разведение D1 настоев изготавливают из 4 частей настоя и 6 частей воды очищенной; разведение D1 отваров изготавливают из 3 частей отвара и 7 частей воды очищенной.

\*\*\* Если масса полученного настоя или отвара меньше предписанной, к остатку растительного сырья приливают необходимое количество воды комнатной температуры (для настоев) и кипящей (для отваров), перемешивают и вновь мягко отжимают. Фильтруют через тот же фильтр.

Таблица 18.6. Изготовление гомеопатических извлечений из лекарственного растительного сырья

Стадии изготовления и технологические параметры	Вид сырья (метод изготовления)			
	Высушенное сырье (метод 1.1–1.2)*		Свежее сырье (метод 2.1–2.2)**	
	Настои (1.1)	Отвары (1.2)	Настои (2.1)	Отвары (2.2)
Добавление воды очищенной (объем):  температура воды 18–20 °С температура воды 37 °С вода кипящая	1:10  Сначала 3–5-кратное количество — Затем остальной объем (через 15 мин)	1:10  — — Весь объем	$X = M(400-A)/100$ где $X$ — количество воды, кг; $M$ — масса сырья, кг; $A$ — потеря массы при сушке, % — Весь объем —	$X = M(300-A)/100$ где $X$ — количество воды, кг; $M$ — масса сырья, кг; $A$ — потеря массы при сушке, % — Весь объем — Весь объем
Настаивание, мин температура 18–20 °С температура 37 °С кипящая водяная баня	15 — 5	— — 30	— 60 —	120 — 30 (в емкости, снабженной обратным холодильником)
Охлаждение	Полное, при комнатной температуре	—	—	—
Фильтрация (мягко отжимая сырье)	Через стерильную ткань (марля, бязь и др.)	В горячем виде через стерильную ткань (марля, бязь и др.)	По истечении настаивания через стерильную ткань (марля, бязь и др.)	После завершения настаивания, через стерильную ткань (марля, бязь и др.)
Взвешивание (доведение до массы)***	После охлаждения			

\* Настои и отвары из высушенного растительного сырья изготавливают по массе в соотношении: 1 часть растительного сырья и 10 частей воды очищенной (0 или D1); разведение D2 получают, потенцируя 1 часть водного извлечения и 9 частей воды очищенной и т.д.

\*\* Разведение D1 настоев изготавливают из 4 частей настоя и 6 частей воды очищенной; разведение D1 отваров изготавливают из 3 частей отвара и 7 частей воды очищенной.

\*\*\* Если масса полученного настоя или отвара меньше предписанной, к остатку растительного сырья приливают необходимое количество воды комнатной температуры (для настоев) и кипящей (для отваров), перемешивают и вновь мягко отжимают. Фильтруют через тот же фильтр.

## Настойки гомеопатические матричные ферментированные

Представляют собой водные извлечения из свежего или высушенного лекарственного растительного сырья. Их получают ферментацией при заданных параметрах (температуре, рН, продолжительности настаивания, режиме перемешивания и др.). Используют для изготовления других гомеопатических лекарственных форм.

Настойки изготавливают способом мацерации в присутствии меда или смеси меда и лактозы или свежизготовленной молочной сыворотки в плотно закрывающихся грубокерамических или стеклянных сосудах. Молочную сыворотку получают из свежего натурального коровьего молока высшего сорта, заквашивая молоко после кипячения и охлаждения микроорганизмом *Lactobacillus plantarum* в течение 3 сут при температуре около 25 °С. Закваску добавляют к свежему коровьему молоку из расчета 10 мл на 1 л молока.

Размер частиц измельченного лекарственного растительного сырья должен быть указан в соответствующем нормативном документе. При отсутствии указания о размере частиц свежее сырье измельчают до образования кашицы; высушенное — до частиц, проходящих через сито с диаметром отверстий не более 0,5 мм. Температурный режим мацерации поддерживают с помощью термостатов. Перемешивают мацераты дважды в день. Соотношения компонентов на 100 г сырья при различных методах мацерации представлены в табл. 18.7.

**Таблица 18.7.** Соотношение компонентов на 100 г сырья при различных методах мацерации

Компонент	Масса, г												
	Номер метода в соответствии с фармакопейной статьей												
	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	4.0
Мед	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	—	—	—	—	—	—
Лактоза	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	—	—	—	—	—	—	—	—
Вода очищенная	50	75	125	200	275	500	500	—	25	75	110	225	300
Молочная сыворотка	—	—	—	—	—	—	—	50	50	50	15	50	200

Изготавливают, как правило, от 1 до 3 кг ферментированной настойки одной серии. Настойки из свежего растительного сырья изготавливают, используя методы 1.1–1.5; 2.1; 3.1–3.5, описанные в ФС. Для изготовления настоек из высушенного растительного сырья применяют методы 2.2 и 4.0.

Изготовление настоек гомеопатических матричных ферментированных представлено в табл. 18.8.

**Таблица 18.8.** Основные стадии изготовления ферментированных настоек различными методами

Стадия изготовления и технологические параметры	Методы изготовления в соответствии с фармакопейной статьей			
	1.1–1.5	2.1–2.2	3.1–3.5	4.0
Мацерация: температура, °C продолжительность, сут кратность (раз) масса сырья используемый объем экстрагента	37± 0,5 3,5 1 Вся масса сразу Сразу весь объем	37 ±0,5 7 7 Сырье делят на 7 частей Сразу весь объем	37 ±0,5 3,5 1 Вся масса сразу Сразу весь объем	37 + 0,5 7 7 Сырье делят на 7 частей Сразу весь объем
Контроль pH*	Ежедневно (утром и вечером)	Ежедневно (утром и вечером) в течение 7 сут при мацерации очередной части сырья	Сразу после смешивания с молочной сывороткой и далее, как в методах 1.1–1.5	Ежедневно (утром и вечером) в течение 7 сут при мацерации очередной части сырья
Охлаждение: температура, °C	Не более 4 °C	Не более 4 °C	Не более 4 °C	Не более 4 °C
продолжительность, ч кратность	2 Утром и вечером	2 Вечером в течение 7 сут при добавлении и мацерации очередной части сырья	2 Утром и вечером	2 Вечером в течение 7 сут при добавлении и мацерации очередной части сырья



ние )	До и после охлаждения	До и после охлаждения при мацерации очередной части сырья	До и после охлаждения	До и после охлажд при мацерации очередной части сы
к,	3,5  Стерильная ткань	Утром через каждые 24 ч после добавления и мацерации очередной части сырья  Стерильная ткань	3,5  Стерильная ткань	Утром через кажды 24 ч после добавле и мацерации очере части сырья Стерильная ткань
того	На воздухе	На воздухе	На воздухе	На воздухе
олы рья: °С	700	700	700	700
:  °С	После мацерации в течение 3,5 сут 18–20	После обработки 7-й части сырья  18–20	После мацерации в течение 3,5 сут  18–20	После обработки 7- части сырья  18–20

Разведения (потенции) из ферментированных матричных настоек изготавливают по массе. Для получения разведений D1 или C1 1 часть настойки смешивают и потенцируют с 9 или 99 частями воды очищенной. Последующие потенции изготавливают, добавляя к одной части десятичного или сотенного разведения соответственно 9 или 99 частей воды очищенной.

Все матричные настойки, полученные любым из перечисленных выше методов, хранят в защищенном от света, прохладном месте. Особые условия хранения изложены в соответствующих частных фармакопейных статьях. Настойки ферментированные хранят, не отделяя от осадка, образовавшегося при их настаивании, в течение 6 мес, осадок не используют.

Качество настоек матричных ферментированных определяют по следующим показателям: внешний вид, цвет, запах; подлинность, количественное содержание извлеченных веществ (в соответствии с нормативными документами), относительная плотность, сухой остаток (в 5,0 г препарата), показатель pH; содержание тяжелых металлов; окраска и степень мутности молочной сыворотки для изготовления настоек матричных ферментированных (эталон сравнения в соответствии с ГФ).

## КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие нормативные документы регламентируют изготовление и контроль качества настоев и отваров в аптеке?
2. Какие физико-химические процессы лежат в основе экстракции?
3. Какие факторы влияют на полноту и скорость извлечения действующих веществ из лекарственного растительного сырья?
4. Как учитывают свойства действующих, сопутствующих и балластных веществ при изготовлении водных извлечений?
5. Как учитывают морфологию и гистологию растительного сырья при выборе режима экстракции?
6. Как учитываются свойства эфирных масел и других летучих и термолабильных действующих веществ лекарственного сырья при изготовлении водных извлечений? Приведите примеры.
7. Обоснуйте особенности водных извлечений из сырья, содержащего алкалоиды.
8. Какова специфика изготовления водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего дубильные вещества? Какие физико-химические свойства дубильных веществ учитывают?
9. Как учитывают свойства антраценпроизводных при изготовлении водных извлечений?

10. Каковы особенности изготовления водного извлечения из корней алтея?
11. Каковы особенности изготовления водных извлечений из сырья, содержащего сапонины? Приведите примеры.
12. Почему при изготовлении настоев и отваров из лекарственного растительного сырья не применяют концентрированные растворы? Ответ обоснуйте.
13. Какие экстракты-концентраты используют при изготовлении настоев? Каковы особенности изготовления водных извлечений с использованием экстрактов-концентратов?
14. Каким образом учитывают КУО при расчете объема воды очищенной в случае изготовления водного извлечения из сырья и экстрактов-концентратов?
15. Каковы особенности изготовления многокомпонентных водных извлечений из видов сырья, требующих одинакового режима экстракции?
16. Каковы особенности изготовления многокомпонентных водных извлечений из сырья, требующего различных режимов экстракции?
17. Каковы особенности изготовления водных извлечений гомеопатических?
18. В чем состоят особенности изготовления настоек матричных ферментированных?
19. Как осуществляют контроль качества аллопатических и гомеопатических водных извлечений?

## **Раздел III**

# **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С УПРУГОВЯЗКО- ПЛАСТИЧНОЙ СРЕДОЙ**

### **19.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ**

Мази — мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки. В настоящее время их широко применяют в дерматологии, офтальмологии, стоматологии, хирургии, проктологии, урологии, гомеопатии; начали использоваться в кардиологии и других областях медицины.

Существуют различные способы применения мазей:

- нанесение непосредственно на кожу или слизистые оболочки с образованием на поверхности ровной, сплошной пленки;
- в виде повязок или тампонов из ткани, нетканых, в том числе полимерных, материалов с предварительно нанесенной мазью;
- в составе современных ТТС на полимерных и других носителях;
- в виде аэрозолей.

Мази лучше (по сравнению с растворами, примочками и др.) обеспечивают контакт с поверхностью кожи и тем самым способствуют всасыванию веществ (особенно под повязкой). Проницаемость кожи для различных лекарственных веществ резко повышается при мацерации (гидратации) кожи согревающими компрессами, теплыми ваннами, при смазывании раздражающими веществами, так как при этом усиливается кровоток в коже.

По составу различают мази *простые* (состоят из одного компонента: растительные или минеральные масла, вазелин, ланолин и др.) и *сложные* (многокомпонентные). В большинстве случаев мази — системы многокомпонентные, в их состав входят лекарственные и вспомогательные вещества (носители лекарственных веществ — основы, консерванты, антиоксиданты, ПАВ различной природы и др.).

Сложные мази в рецептах могут быть выписаны: отдельным перечислением лекарственных веществ и основы (с указанием их количеств), с указанием массы мази и концентрации лекарственных веществ (в процентах или граммах); в свернутом виде (с указанием названия стандартной мази и ее общей массы).

По назначению мази подразделяют на *медицинские* (лечебные, лечебно-профилактические, в том числе защитные) и *косметические* (лечебные, профилактические, гигиенические, защитные, декоративные).

В зависимости от области применения различают следующие группы мазей:

- для *накожного применения и чрескожного введения* лекарственных средств: дерматологические мази местного (локального) действия; общего действия; мази в составе ТТС; для дерматологического электро- или ионофореза;
- для *нанесения на слизистую оболочку*, глазные мази; на слизистые оболочки естественных или патологических полостей тела (ректальные, вагинальные, уретральные, для носа, для стоматологии, для введения в свищевые ходы и другие полости);
- на *раны и ожоговые поверхности*.

По характеру и скорости воздействия на организм мази могут быть *местного* (локального) действия на кожу или слизистую оболочку; *общего резорбтивного* (за счет активного всасывания лекарственных веществ в кровь) и *рефлекторного действия* (через нервные окончания и центральную нервную систему).

В зависимости от консистенции (состава, вязкости и характера внутренней структуры) выделяют: *собственно мази* (гомогенные и гетерогенные системы на различных основах), *пасты* (суспензионные или комбинированные мази с содержанием твердой фазы более 25 %), *кремы* (мази на эмульсионных основах), *гели* (мази преимущественно на гидрофильных основах), *лишменты* (жидкие мази). К лекарственной форме «Мази» относят и *мазевые карандаши*.

По типу дисперсной системы (размеру частиц лекарственных веществ и характеру распределения их в мази) различают мази гомогенные (мази-сплавы, мази-растворы, экстракционные мази) и гетерогенные (суспензионные, эмульсионные и комбинированные).

В современных условиях к лекарственной форме «Мази» предъявляются следующие требования:

- обеспечение необходимого фармакологического эффекта;
- оптимальная дисперсность лекарственных веществ, равномерное распределение лекарственных веществ во всей массе мази, однородность;
- отсутствие нежелательного взаимодействия ингредиентов мази;
- мягкая консистенция;
- стабильность при хранении;
- отсутствие микробной контаминации;
- отсутствие токсических и аллергических реакций при длительном применении;
- хороший товарный вид.

В соответствии с биофармацевтической концепцией фармакологический эффект мазей в значительной степени зависит от большого количества факторов: физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ; концентрации лекарственных и вспомогательных веществ; агрегатного состояния лекарственных веществ и их дисперсности; как и в случае других лекарственных форм, профессионального мастерства и уровня духовности изготовителя; технологии изготовления; структурно-механических (реологических) свойств мази (вязкости, пластичности, упругости и др.); способа нанесения и области применения; факторов внешней и внутренней среды организма (влажности, температуры); состояния кожи и слизистой оболочки, нарушения их целостности.

При создании и применении мазей необходимо учитывать физиологические особенности кожи и слизистых оболочек пациентов различных возрастных групп (особенно детей и лиц пожилого возраста). Кожа детей легкопроницаема для микроорганизмов, особенно гноеродных, и многих лекарственных веществ. Все функции старческой кожи с годами снижаются. В коже и слизистых оболочках людей пожилого возраста создаются условия для развития патологических процессов, язвенных поражений вследствие ослабления защитной функции, процессов регенерации и др.

В мазях применяют лекарственные вещества практически всех фармакологических групп (антисептики, противогрибковые, местные анестетики, противовоспалительные, раздражающие вещества, гормоны, витамины и др.). Широко применяют вещества как неорганические (сера, висмута нитрат основной, цинка оксид, тальк и др.), так и органические. Применяют не только твердые, но и жидкие вещества (бензилбензоат, метилсалицилат, ихтиол, нефть нафталанская, масла: облепиховое, беленное, касторовое; настойки валерианы,

пустырника, жидкие и густые экстракты и др.). Известно применение газообразных веществ путем предварительного включения их в микрокапсулы.

## **19.2. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЖИ И ОСОБЕННОСТИ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

Кожа — сложный по морфологическому строению орган, который выполняет очень важные функции: *осязательную* и *барьерно-защитную* (связь с окружающей средой, защита от механических, физических, химических повреждений и факторов, защита от внедрения микроорганизмов); *обменную* (выделительная, дыхательная, терморегуляция).

Различают три основных слоя кожи: эпидермис, собственно дерму (кожу) и гиподерму (подкожно-жировая клетчатка). Поверхность кожи покрыта тонкой эмульсионной пленкой (7–10 мкм), образованной продуктами выделения кожи. В состав пленки входят вещества, выделяемые потовыми железами (молочная кислота, аминокислоты, мочевины, мочевая кислота и ее соли), сальными железами (триглицериды, свободные жирные кислоты, предельные высшие жирные спирты), а также продукты ороговения (кислоты высшие жирные и аминокислоты, фосфолипиды, полипептиды и другие вещества). Изменения в составе эмульсионной пленки сказываются на всасывании веществ.

Значения pH поверхности кожи взрослого человека находятся в пределах 5,0–5,5. Температура поверхности кожи 30,5–33,3 °C.

Кожа обильно снабжена нервами и представляет собой большое рецепторное поле. На 1 см<sup>2</sup> приходится 200 болевых рецепторов (всего 3–4 млн), 20 — тактильных, 12 — холодовых и 2 — тепловых. Отсюда большие возможности рефлекторного воздействия веществ, применяемых в виде мазей.

Вещества через кожу могут поступать различными путями в зависимости от их физико-химических свойств: через эпидермис, волосные фолликулы, сальные и потовые железы, межклеточным путем.

Вода и водорастворимые вещества (особенно в ионизированной форме) преодолевают кожный барьер с трудом. Главным препятствием для их всасывания (кроме эмульсионной пленки и кожных липидов) является поляризованный (электрофизиологический) слой, обусловленный различными значениями pH рогового слоя (кислое значение) и дермы (сдвиг в сторону щелочной реакции). Водорастворимые вещества способны всасываться через выводные протоки потовых желез в период торможения потоотделения путем втягивания.



Жирорастворимые и липофильные вещества благодаря значительному содержанию липидов в роговом слое эпидермиса (до 3 %) проходят через кожный барьер значительно легче (сера, кислота салициловая, фенол и др.).

Растительные и эфирные масла по способности всасываться можно расположить в такой последовательности: касторовое, подсолнечное, скипидар, эвкалиптовое, лавандовое, масло мяты перечной.

Всасывание веществ в значительной степени зависит от размера молекулы, пространственной конфигурации, размера частиц. Для всасывания веществ через кожу большее значение имеет не величина жирорастворимости, а коэффициент распределения в системе «масло—вода», т.е. значение ГЛБ, поэтому наибольшей проницаемостью обладают вещества, растворимые и в воде, и в липидах в определенных соотношениях. Например, фенол всасывается настолько быстро, что отмечены случаи смерти в результате наложения повязок с ним.

Хорошо всасываются естественные и синтезированные гормоны, жирорастворимые витамины, вещества, растворяющие жиры (эфир, хлороформ, спирты). Кожа является слабым барьером для всасывания этанольных растворов йода. Сильной проникающей способностью обладают соли меди, ртути и других тяжелых металлов за счет образования солей с жирными кислотами кожного сала (выделение его составляет около 20–30 г в течение суток). Легко диффундируют через кожу естественные газы: кислород, углерода диоксид, сероводород.

При создании, назначении и применении мазей необходимо помнить об опасности нарушения бактерицидной активности кожи. Бактерицидные свойства кожи могут уменьшиться под влиянием мыла и веществ, изменяющих значение рН кожного покрова. Например, цинка оксид способен повышать значение рН до 7,4, что значительно снижает бактерицидную функцию кожи.

Обработка кожи эфиром и другими жидкостями, растворяющими липиды и нарушающими эмульсионную пленку эпидермиса, также приводит к снижению бактерицидной активности кожи. Под влиянием ионизирующего излучения диметилсульфоксида и других активаторов всасывания микроорганизмы или выделяемые ими токсины могут преодолеть эпидермис, дерму и гиподерму.

Витамины А и группы В повышают устойчивость кожи к гноеродным микробам. Недостаток витамина С приводит к повышению микробной проницаемости.

В целом бактерицидная активность кожи обусловлена непроницаемостью рогового слоя эпидермиса для микроорганизмов; значением рН эпидермиса (5,0–5,5); наличием электрофизиологического слоя; бактерицидным, вируцидным, фунгицидным действием клеток эпи-

дермиса, макрофагов дермы (лимфоцитов, гистиоцитов); антагонизмом естественной микрофлоры кожи и патогенных микроорганизмов окружающей среды; состоянием иммунной системы организма в целом.

Быстрый терапевтический эффект обеспечивают мази, наносимые на слизистые оболочки, богатые кровеносными и лимфатическими сосудами (например, прямой кишки, влагалища). Мази, наносимые на слизистую оболочку глаза, обеспечивают пролонгированное действие лекарственных веществ.

### 19.3. ОСНОВЫ ДЛЯ МАЗЕЙ

Основы для мазей (носители лекарственных веществ) придают мази определенный объем, консистенцию, обеспечивают необходимую концентрацию лекарственных веществ. От удачного сочетания лекарственных веществ и компонентов основы зависит скорость высвобождения лекарственных веществ и, следовательно, фармакологический эффект мази.

В настоящее время в мировой медицинской практике применяют значительное количество различных основ для мазей. Для применения в медицине могут быть разрешены основы, которые отвечают определенным требованиям, современная основа должна:

- обеспечивать проявление специфической активности мази;
- не нарушать физиологических функций кожи, не вызывать аллергических реакций, не оказывать токсического, раздражающего, сенсибилизирующего действия на организм;
- быть химически индифферентной, не взаимодействовать с лекарственными веществами, не изменяться под действием факторов внешней среды (свет, кислород, влага);
- обеспечивать необходимую консистенцию, оптимальные реологические свойства (способность легко намазываться на кожу или слизистые оболочки, не подвергаться расслоению, легко выдавливаться из туб);
- легко смешиваться с лекарственными веществами и высвобождать их при контакте с кожей и слизистыми оболочками;
- не подвергаться микробной контаминации;
- легко удаляться с кожи, волос, белья;
- быть доступной и экономически целесообразной, иметь хороший товарный вид.

Идеальной основы до настоящего времени не существует. Многообразие основ, применяемых в мировой фармацевтической практике, требует их классификации. В ГФ в основу классификации

положен наиболее характерный признак — сродство основы к воде, полярным или неполярным веществам. Знание физико-химических свойств веществ позволяет выбрать оптимальный способ введения их в состав мази.

Основы классифицируют, выделяя *липофильные, гидрофильные и дифильные (липофильно-гидрофильные и гидрофильно-липофильные)* основы. Дифильные основы, в свою очередь, подразделяют на абсорбционные и эмульсионные (типов «масло в воде» или «вода в масле»).

## Липофильные основы

К ним относятся жировые, углеводородные, силиконовые, полиэтиленовые основы.

*Жировые основы* применяли еще в глубокой древности. Животные жиры считались эталоном мазевой основы. По химическому составу они близки к кожному жиру, легко всасываются и высвобождают лекарственные вещества.

Однако основы легко окисляются (прогоркают) и оказывают в этом случае раздражающее действие на кожу.

Для получения стабильных композиций при введении воды и гидрофильных жидкостей требуется добавление эмульгатора. Срок годности мазей, изготовленных на жировых основах, 1–2 нед, поэтому в настоящее время в фармацевтической практике они применяются редко.

Животные жиры еще можно встретить в составе прописей отечественных мазей, например, свиной жир в мазях от обморожений, скипидарной и др. Некоторые жиры применяют в косметике (свиной, гусиный, куриный жиры, масло какао и другие растительные масла).

Жир гусиный — белая масса мягкой консистенции, его используют в основном в мазях от обморожения. Жир куриный — мягкая масса белого или слегка желтоватого цвета, не раздражает кожу, легко наносится на нее, делая кожу мягкой, гладкой, не оставляет жирного следа. Получают из внутреннего куриного жира в виде двух фракций: твердой и легкоплавкой.

Для получения необходимой консистенции легкоплавкую фракцию (куриное масло) уплотняют 10 % церезина или загущают 5 % аэросила (оксила). Куриное масло легко эмульгируется и находит широкое применение при изготовлении детских косметических средств и питательных кремов, в которые его вводят в концентрации до 10 %.

Кроме жира куриного в последние годы в качестве заменителей пищевых жиров предложены отечественные жировые основы, содер-

жащие жир сурка, дезодорированный норковый жир. К сожалению, эти основы не нашли еще должного применения в фармацевтической практике.

Масло какао — плотная однородная масса, хрупкая при комнатной температуре, плавящаяся при температуре тела. Используется как составная часть мазей, ценный компонент косметических кремов (до 5 %). Ограничивает широкое применение масла какао то, что это импортный и дорогостоящий продукт.

Масла растительные (подсолнечное, оливковое, персиковое, льняное, арахисовое, кукурузное, касторовое и др.) — прозрачные маслянистые жидкости. В качестве основы их используют в жидких мазях (линиментах), как вспомогательные жидкости применяют для измельчения лекарственных веществ. Растительные масла добавляют к основам для повышения резорбции (например, в сплавах с углеводородами, восками) или для изменения консистенции. В косметических препаратах для ухода за нормальной и сухой кожей растительные масла применяют обычно в концентрации 5–10 %, в зимнее время их добавляют в большем количестве. Масла могут применяться не только как компоненты основ, но и как лекарственные вещества (после загущения их оксидом 8–2 %) для лечения язв, ран, ожогов. В таком виде масла могут применяться в качестве основ линиментов: с ксероформом, цинка оксидом, стрептоцидом, дерматолом, кортикостероидами, антибиотиками и др. Фармакопеи многих стран ограничивают применение жиров в составе основ. В фармакопеях США и Англии природные жиры из списка основ исключены. Фармакопеи Японии, Скандинавских стран предлагают использовать жиры гидрогенизированные.

В настоящее время природные жиры заменяют на жиры, получаемые из растительных масел или жидких животных жиров путем их модификации: гидрогенизации (насыщения водородом непредельных связей жирных кислот глицеридов); фракционирования (извлечения фракций, имеющих вязкопластичную консистенцию); переэтерификации (получения новых по составу сложных эфиров).

Жиры гидрогенизированные используют наиболее часто, они более устойчивы при хранении. Для обеспечения мягкой консистенции их часто применяют в виде сплавов с растительными маслами. Так, например, применяют растительное сало (сплав гидрожира с растительным маслом в соотношении 9:1) и комбижир (сплав гидрожира с растительным маслом, говяжьим или свиным жиром в соотношении 55:30:15).

*Углеводородные основы.* Компоненты углеводородных основ получают путем перегонки нефти. Они устойчивы при хранении, химически индифферентны.

Вазелин — смесь жидких, полужидких и твердых углеводородов предельного ряда (алканов), которая представляет собой однородную массу без запаха. Структуру вазелина составляет трехмерная сетка, образованная твердой фракцией вазелина, которая удерживает вязкие и жидкие углеводороды. Температура плавления вазелина колеблется в пределах 37–50 °С.

Иногда для уплотнения вазелина добавляют до 5 % церезина, до 10 % парафина, используют для загущения аэросил (оксил) в концентрации 6–15 %. За счет наличия внутренней структуры и вязкости вазелин способен удерживать до 5 % воды очищенной и водных растворов, до 2,5 % этанола (90 %), до 40 % глицерина.

Вазелин легко смешивается с жирами, растительными маслами. Исключение составляет масло касторовое, которое смешивается с вазелином при условии содержания масла не более 25 %, так как касторовое масло содержит триглицерид рициноловой оксикислоты, сообщающий маслу некоторую гидрофильность. Наличие полярной оксигруппы является причиной нерастворимости касторового масла в эфире, масле вазелиновом и других неполярных растворителях. В вазелине при нагревании растворяются некоторые лекарственные вещества: ментол — до 20 %; камфора — до 15 %; тимол — до 6 %; эфедрин, йод — 1 %; сера осажденная — 0,5 % и др.

В качестве основы вазелин применяется уже более ста лет (с 1876 г.) и в основном для изготовления мазей поверхностного (местного) действия. Используется как основа многих стандартных мазей (цинковой, ихтиоловой, оксолиновой, бороментола и др.). В косметических мази вазелин добавляют в концентрациях 1–5 %.

Парафин — смесь предельных высокомолекулярных углеводородов. Белая, жирная на ощупь кристаллическая масса, плавится при температуре 50–57 °С.

Озокерит — воскоподобный природный минерал, темно-коричневого или черного цвета с запахом нефти. Представляет собой смесь высокомолекулярных парафиновых углеводородов, содержит также смолы, серу, плавится при температуре 50–65 °С.

Церезин — рафинированный озокерит. Аморфная, бесцветная, твердая ломкая масса с температурой плавления 68–72 °С. Парафин, озокерит, церезин применяют для уплотнения мягких основ, получения вазелина искусственного, предохранения мази от расплавления в условиях жаркого климата.

Вазелиновое масло — жидкий парафин, бесцветная маслянистая жидкость без вкуса и запаха; плохо впитывается кожей, оставляет на ней тонкую пленку. Вазелиновое масло применяют как основу линиментов; вспомогательное вещество для предварительного измельчения твердых веществ в мазах суспензионного типа; для разжижения

плотных основ, получения сплава «вазелин искусственный», который представляет собой сплав парафина или церезина с вазелиновым маслом в соотношении 1:4. В случае использования парафина вазелин искусственный более склонен к синерезису (отделению жидкой фазы).

Углеводородные основы наряду с положительными свойствами обладают рядом отрицательных свойств: нарушают физиологические свойства кожи, вызывают сенсibilизацию кожи и перерождение эпидермиса, трудно распределяются по поверхности слизистых оболочек; плохо смываются с поверхности кожи и волосистых частей тела.

Добавляя к углеводородам ПАВ и гидрофильные жидкости, добиваются снижения неблагоприятного воздействия на кожу и слизистые оболочки и повышения резорбции (всасывания) лекарственных веществ.

*Силиконовые основы.* Из группы липофильных основ предложены также силиконовые (наиболее часто применяют эсилон-аэросильную основу «вазелин КВ-Э/16») и полиэтиленовые основы, которые представляют интерес для промышленного производства. Силиконовые основы получают путем загущения силиконовых жидкостей оксидом; сплавления силиконовых жидкостей с другими липофильными компонентами; сплавления с ПАВ (получение абсорбционных основ) с последующим получением эмульсионных композиций, которые будут охарактеризованы ниже.

Эсилон-аэросильная основа (вазелин КВ-Э/16) включает в себя следующие компоненты, г:

жидкость «эсилон-5»	84,0
оксид (аэросил)	16,0

Основа представляет собой бесцветную или слегка желтоватую вязкую массу со своеобразным запахом, рН 5–7. Она химически устойчива, не подвергается микробной контаминации, предложена для изготовления мазей веществ, разлагающихся в присутствии воды (антибиотиков, кортикостероидов), и для изготовления мазей местного действия.

Вазелин КВ-Э/16 не рекомендуют применять для изготовления мазей, предназначенных для нанесения на слизистую оболочку (глазные мази и т.п.), так как она оказывает дегидратирующее, раздражающее действие. При введении в силиконовую основу ПАВ и воды раздражающее действие не проявляется.

При использовании силиконовых жидкостей следует помнить, что они ограниченно смешиваются с воском, парафином, глицерином, полиэтиленгликолями, несовместимы с растительными маслами и маслом вазелиновым.

В связи с внедрением в фармацевтическую практику силиконовых жидкостей появилась возможность заменить ими масла в масляных линиментах. Так, замена подсолнечного масла (74,0 г) в аммиачном линименте на жидкость «эсилон-4» позволила увеличить срок его годности с 7 сут до 1 года. В процессе хранения линимент не густеет. В этот линимент без нарушения стабильности можно вводить до 10 % камфоры, 2 % ментола, 5 % ихтиола с образованием комбинированных линиментов. К силиконовым линиментам относятся: 10 % камфорно-силиконовый (основа — «эсилон-4») и 30 % цинковый, цинка оксида в основе «эсилон-4» и «эсилон-5» поровну.

*Полиэтиленовые основы.* Химически нейтральны, но несовместимы с веществами гидрофильного характера, плохо смываются водой. Входят в состав мазей защитного характера, например, для защиты кожи рук от растворов кислот и щелочей. Для получения полиэтиленовых основ применяют полиэтилен низкого и высокого давления. За рубежом известно применение сплава полиэтилена низкого и высокого давления под названием «*Plastibase*». В состав полиэтиленовых основ могут входить минеральные масла в концентрациях от 5 до 50 %. В нашей стране возможность применения полиэтилена низкого давления как продукта отходов при промышленном производстве полиэтилена изучается учеными Башкирского государственного медицинского университета. Такие основы предложены для изготовления ветеринарных мазей.

## Гидрофильные основы

*Гели белков.* Представлены желатинно-глицериновыми гелями, коллагеновыми основами.

Желатинно-глицериновые гели содержат от 1 до 3 % желатина, до 30 % глицерина; 70–80 % воды очищенной. В косметических мазях содержание желатина не должно превышать 3 %. Гели при этом получают нежные, легко размягчаются на коже. В зависимости от содержания желатина могут быть мягкой консистенции или образовывать упругие гели. Используются в защитных мазях (пастах): «Унна», ХИОТ-6, клее «Унна» (желатина — 3,0 г; цинка оксида — 1,0 г; глицерина и воды очищенной поровну по 3,0 г), мази Селисского и др. Мази данного состава защищают кожу от отрицательного воздействия органических жидкостей.

Так как желатинно-глицериновые основы не стойкие, в их состав добавляют консерванты. В косметической практике для этого используют кислоты борную, салициловую, натрия бензоат в концентрациях 0,1–0,2 %.

Перед применением плотные защитные мази разогревают, наносят на кожу тонким слоем с помощью кисточки.

**Гели коллагена.** В последние годы в России и других странах проводятся исследования в целях получения основ для мазей, содержащих коллаген — биополимер, набухающий в воде.

Коллагеновые основы в виде 3–5 % гелей рекомендованы для мазей с веществами, обладающими ранозаживляющим действием, с анестетиками, антисептиками: 3 % гели имеют оптимальные реологические свойства, легко наносятся на кожу; 5 % гели — более плотные массы. В коллагеновые основы можно вводить до 3 % стрептоцида, 3–5 % борной кислоты и другие лекарственные вещества.

В качестве примеров мазей на коллагеновой основе можно привести мази следующих составов, г:

1) пиромекаин	3,0
метилурацил	5,0
коллаген	3,0
цетилпиридиния хлорид (ЦПХ, консервант)	0,01
вода очищенная	до 100,0
2) коллаген	3,0
глицерин	6,0
цетилпиридиния хлорид (ЦПХ)	0,1
бализ	до 100,0

*Гели полисахаридов.* Для изготовления основ этой группы наиболее широко применяяют производные целлюлозы: метилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

Гели эфиров целлюлозы представляют собой порошки или волокнистые массы без вкуса и запаха. В фармацевтической практике применяют 3–8 % гели МЦ (3 % гель для изготовления мазей глазных) и 4–6 % гели Na-КМЦ. Гели эфиров целлюлозы — вязкие, структурированные, прозрачные, без запаха, хорошо высвобождают лекарственные вещества, обеспечивают резорбцию, биологически безвредны.

Наиболее часто в аптечной практике применяют медленно высыхающие (благодаря наличию в них глицерина) основы следующего состава, г:

1) МЦ	6,0
глицерин	20,0
вода очищенная	74,0
2) Na-КМЦ	6,0
глицерин	10,0
вода очищенная	84,0

Гель МЦ входит в состав мазей «Ундецин», «Цинкундан», мазей с цинка оксидом, ихтиолом, кислотой салициловой. В концентрации 2 % Na-КМЦ входит, например, в состав фурацилиновой пасты,



мазей с пиромекаином и метилурацилом. Гели МЦ и Na-КМЦ 5 % предложены в качестве основы для вагинальных мазей (например, 10 % метронидазоловой), 5 % гели МЦ и 7 % гель Na-КМЦ — для изготовления ректальных мазей.

Гели производных целлюлозы могут быть несовместимы с резорцином, танином, растворами йода, аммиака, водой известковой, серебра нитратом, натрия тиосульфатом и другими веществами.

*Гели аквасорба (регенкура).* Аквасорб — гранулированный порошок кремового цвета, аморфный, без запаха. Набухает в воде и водных растворах лекарственных веществ с образованием полупрозрачного геля; нерастворим в спирте, эфире, хлороформе. Абсорбционная способность регенкура 14–24 г на 1 г воды очищенной и изотонического раствора натрия хлорида. Разрешен к медицинскому применению и промышленному выпуску в 1989 г. В состав геля входят следующие вещества, г:

аквасорб	10,0
глицерин	10,0
нипагин	0,1
вода очищенная	до 100,0

Гель предложен для мазей с антисептиками (диоксидином, хлоргексидином и др.) для лечения ран и ожогов. Он обеспечивает длительное и равномерное высвобождение лекарственных веществ, что позволяет сменять повязку не чаще 1 раза в сутки.

Крахмало-глицериновый гель представляет собой 7 % раствор крахмала в глицерине и носит название глицериновой мази, пропись которой (в г) содержится в ГФ IX:

глицерин	93,0
крахмал	7,0
вода очищенная	7,0
$M = 100,0$	

Глицериновая мазь — прозрачная бесцветная масса. Мази на этой основе хорошо распределяются на слизистой оболочке. Глицериновую мазь применяли для изготовления глазных мазей, мазей с дикаином для анестезиологии, мазей для лечения ожогов I, II и даже III степени. Ее используют также как вспомогательную композицию для изготовления пилюль.

В 1988 г. глицериновая мазь исключена из Государственного реестра, поэтому мази на ее основе могут быть изготовлены только в условиях аптеки по индивидуальному рецепту.

Гели полисахаридов микробного происхождения также используют как компоненты основ для мазей.

Ученые Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии предложили 0,3–2,0 % гели аубазидана, родэксмана, лаурана.

Примером геля полисахарида микробного происхождения может быть основа следующего состава, г:

аубазидан	1,0–1,7
глицерин	10,0
вода очищенная	до 100,0

Для получения гидрофильной основы может быть использован полисахарид ксантан и др. Учитывая значительные успехи в области биотехнологии, следует ожидать быстрого внедрения полисахаридов микробного происхождения в широкую фармацевтическую практику.

*Гели агара.* Включены в ГФ в качестве основ для мазей. Агароид получают из водорослей, это достаточно дорогой продукт. Он представляет собой тонкие прозрачные пластинки. В качестве основы применяют 1,5 % водно-глицериновые гели, которые изготавливают так же, как желатиново-глицериновые. Применяют в основном при изготовлении косметических кремов.

*Гели фитостерина.* Фитостерин получают при щелочном гидролизе сосновой древесины. Основной компонент фитостерина —  $\beta$ -ситостерин (по строению близок к холестерину). С 1970 г. фитостерин рекомендован для медицинского применения. Способен удерживать двенадцатикратный объем воды по отношению к собственному весу. В качестве основ предложены основы составов:

1) фитостерин, %	12–15
вода очищенная, %	88–85
2) фитостерин, г	8,0
масло растительное, г	8,0
вода очищенная, г	84,0

Гели фитостерина применяют в основном при изготовлении косметических мазей. Они имеют хорошую консистенцию и приятный белый цвет, легко смываются, не пачкают белье.

*Гели глинистых минералов (бентонитовых глин).* Бентонитовые глины имеют сложный состав. Это алюмогидросиликаты, полимеры неорганической природы. Содержат примеси оксидов кальция, натрия, калия, магния, титана, воду; алюминий может быть частично замещен железом и магнием.

Бентонитовые глины хорошо поглощают воду, набухают, образуя мягкие индифферентные гели, которые легко наносятся на кожу, легко высвобождают лекарственные вещества, сами способны поглощать кожные выделения и очищать раны от гнояного содержимого.

Перед использованием бентониты следует стерилизовать. В состав гелей входят 13–20 % бентонитов, 10 % глицерина (для уменьшения высыхания), 70–77 % воды очищенной.

Бентонитовые гели применяют в дерматологии для изготовления мазей: цинка оксида (5 %), стрептоцида (5 %), прополиса, серной,

ксероформной, дерматоловой, ихтиоловой (10 %), кислоты борной, анестезиновой (1 %), с калия йодидом (10 %) и др. В них рекомендовано добавлять в качестве консерванта до 0,5 % фенола. Эти основы применяют и для изготовления косметических мазей и масок. Натриевые формы бентонитовых глин применяют в лекарственных формах для внутреннего применения (таблетках, адсорбентах при отравлении и др.).

*Гели синтетических высокомолекулярных веществ.* Гели ПЭО. Полиэтиленоксиды применяют в фармации с 1939 г. В зависимости от степени полимеризации ПЭО могут быть жидкими (ПЭО-200; 300; 400; 600), мягкой консистенции (ПЭО-1000; 1500), твердыми (ПЭО-2000; 4000; 6000). С увеличением молекулярной массы ПЭО увеличивается вязкость, уменьшается гигроскопичность, снижается растворимость в воде.

В качестве основ применяют следующие комбинации ПЭО, г:

ПЭО-400	60,0	ПЭО-400	50,0
ПЭО-4000	40,0	ПЭО-4000	50,0

Для изготовления ректальных мазей рекомендована основа состава, г:

ПЭО-400	70,0
ПЭО-1500	30,0

Для изготовления мазей вагинальных используют смесь следующего состава, г:

ПЭО-1500	20,0
ПЭО-400	80,0

В качестве основы можно использовать ПЭО-400, загущенный оксидом.

В состав мазей на основе гелей полиэтиленоксидов можно вводить различные вещества (антибиотики, витамины, сульфаниламиды, ферменты, гормоны). Предложены мази с цинка оксидом, димедролом\*, бутадиионом, ибупрофеном, келлином, кислотой ундециленовой, левомецетином, синтомицином и др. Однако следует помнить, что основы несовместимы с солями тяжелых металлов (серебра, висмута), йодом, фенолами.

Если в состав основы входит ПЭО-400, он может быть использован для растворения сульфаниламидов, анестезина, фурацилина, кислоты салициловой, антибиотиков. Мази на основе гелей ПЭО обладают высокой фармакологической активностью. Они не токсичны, не вызывают набухания кожи, легко высвобождают лекарственные вещества. Благодаря осмотическим свойствам, которые превышают осмотические свойства гелей МЦ и Na-КМЦ, очищают раны от гнойного экссудата, поглощают различные выделения, растворяют корочки.

Основы устойчивы при хранении, применение их целесообразно в условиях жаркого климата, они могут быть использованы для изготовления дифильных (абсорбционных и эмульсионных) основ.

Гели поливинилового спирта. Поливиниловый спирт — порошок или крупинки белого или слегка желтоватого цвета, нерастворимые в этаноле. В воде и глицерине ПВС растворим при нагревании. Водные растворы ПВС обладают высокой вязкостью. Применяют гели 10–15 % концентрации, они предложены для изготовления ксероформной, левомицетиновой, камфорной, анестезиновой и других мазей.

Гели поливинилпирролидона. Поливинилпирролидон — бесцветный, прозрачный, аморфный, гигроскопичный порошок, растворимый в воде, глицерине, ПЭО, хлороформе. Водные растворы при длительном хранении изменяют цвет, подвергаются микробной контаминации, поэтому в их состав вводят консерванты.

ПВП смешивается с ланолином, маслом касторовым, производными целлюлозы, силиконами. Образует растворимые комплексы с витаминами, антибиотиками, дубильными веществами, красителями.

В качестве основ для мазей используют гели в концентрации от 3 до 20 %. На основе гелей ПВП изготавливают мазь для лечения ран, содержащую водный раствор этанола, танин, спирт коричный. Для улучшения кровообращения и уменьшения болевых ощущений предложены охлаждающие составы, предназначенные для нанесения на ткань и содержащие в составе гелей ПВП скипидар, камфору, ментол, масло эвкалиптовое, растительные экстракты. Для изготовления мазей, образующих на коже смываемую пленку, используют основу состава, г:

ПВС	9,0
ПВП	11,0
глицерин	9,0
этанол	10,0
спирт бензиловый	2,0
пропиленгликоль	3,0
динатриевая соль ЭДТА	0,02
вода очищенная	до 100,0

Гели ПВП находят широкое применение в косметике при изготовлении кремов, туши для ресниц.

Гели сополимеров акриловой кислоты. В современной медицине и косметике все более широкое применение получают линейные и сшитые сополимеры акриловой кислоты. За рубежом применяют эудисперт (ФРГ) — сополимер метилакрилата и метакриловой кислоты, карбопол (США), карбомер (Франция) и др. Карбопол марок 934, 940, 941 — мелкодисперсный порошок, хорошо диспергирующийся в воде с образованием вязких дисперсий. Низкое значение рН дисперсий нейтрализуют добавлением триэтаноламина, натрия тетрабората, щелочи.

Предложен гель следующего состава, г:

карбопол 940	1,6
триэтаноламин	2,0
глицерин	5,0
нипагин	0,02
вода очищенная	до 100,0

Основу можно использовать для изготовления мазей с антибиотиками (неомицином, полимексином В), гормонами (преднизолоном, дексаметазоном, гидрокортизоном), противогрибковыми средствами (гризеофульвином), витаминами (А, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, Е, D и др.). Предложены охлаждающие гели состава, г:

карбопол	0,2–2,0
триэтаноламин	0,2–2,0
этанол 96 %	45,0
глицерин	0,2–5,0

Гели карбопола не оказывают раздражающего и сенсibiliзирующего действия.

В нашей стране в 1984 г. предложен в качестве компонента основ гормональных мазей редкосшитый сополимер производного акриловой кислоты с аллиловым эфиром пентаэритрита NH<sub>4</sub>САКАП, который по своим свойствам практически не отличается от карбапола 934, обладает высокой набухающей и загущающей способностью в концентрации 1–2 %.

В качестве основы мазей, предназначенных для лечения гнойных ран, применяют гели САКАП с ПЭО-400. Основы обладают большой осмотической активностью, хорошо очищают раны и высвобождают лекарственные вещества (например, фурацилин из 0,2 % мази). В качестве основы мазей и для стабилизации микрогетерогенных систем в настоящее время применяют производное акриловой кислоты под названием «Ареспол», набухающее в щелочной среде.

Гели производных акриловой кислоты широко применяют при изготовлении лечебно-косметических мазей, масок, так как они способны хорошо удерживать воду в коже и тем самым повышать ее тургор. В гели полиакриламида обычно вводят гормоны, жирорастворимые витамины. Карбополы применяют как загустители при изготовлении кремов, эмульсий (в сочетании с эмульгаторами).

*Гели олигоэфиров.* Впервые олигоэфиры были синтезированы и использованы для фармацевтических целей в 1972 г. Они представляют собой эфиры многоатомных спиртов (глицерина, сорбита, диэтиленгликоля и др.) с многоосновными кислотами (винной, лимонной, янтарной и др.). В зависимости от соотношения исходных компонентов и степени их конденсации получают продукты разной вязкости. Основы с олигоэфирами могут быть получены смешивани-

ем олигоэфиров разной вязкости; загущением олигоэфиров (например, винилином); разбавлением другими компонентами (например, этанолом); смешиванием с ПАВ; путем эмульгирования. Основы с олигоэфирами были предложены для гормональных мазей и мазей, содержащих вещества растительного происхождения.

## Липофильно-гидрофильные и гидрофильно-липофильные основы

Представляют собой искусственно подобранные составы, обладающие одновременно липофильными и гидрофильными свойствами. Они способны воспринимать как жиро-, так и водорастворимые вещества. Обязательный компонент этих основ — эмульгатор (ПАВ), благодаря чему основы легче высвобождают лекарственные вещества, которые быстрее всасываются через кожу. Имея хорошую консистенцию, мази на этих основах легко распределяются по поверхности кожи и слизистой. Данные основы подразделяют на две группы.

*Абсорбционные основы*, в состав которых входят следующие вещества:

- безводные сплавы гидрофильных основ с эмульгаторами (липофильно-гидрофильные основы, в которых роль дисперсионной среды или основного компонента выполняют композиции гидрофильного характера);
- безводные сплавы липофильных основ с эмульгаторами (гидрофильно-липофильные основы), в которых роль дисперсионной среды или основного компонента выполняют композиции липофильного характера — сплавы вазелина с ланолином безводным и др.

*Эмульсионные основы* в зависимости от происхождения, физико-химических характеристик ПАВ, значения ГЛБ могут быть двух типов:

- «масло в воде» (в качестве эмульгаторов используют натриевые, калиевые, триэтаноламиновые соли жирных кислот, твин-80 и др.) — липофильно-гидрофильные основы;
- «вода в масле» (смесь вазелина с ланолином водным, консистентная эмульсия «вода/вазелин» и др.) — гидрофильно-липофильные основы.

Абсорбционные основы (табл. 19.1, 19.2) применяют в тех случаях, когда лекарственные вещества разрушаются в присутствии воды (антибиотики) или когда необходимо снизить опасность микробной контаминации (мази глазные и др.), а присутствие ПАВ необходимо для обеспечения однородности мази, улучшения высвобождения лекарственного вещества и усиления резорбции.

Таблица 19.1. Примеры абсорбционных основ гидрофильно-липофильного характера (состав, %)

Наименование системы, применение	Вазелин	Масло вазелиновое	Масло подсолнечное	Масло касторовое	Парафин	Воск	Ланолин безводный	Эмульгатор Т-2	Спирты шерстного воска
Для мазей с антибиотиками	60	—	—	—	—	—	40	—	—
Для глазных мазей и мазей для носа	90	—	—	—	—	—	10	—	—
Для фотозащитных мазей	50	—	—	—	—	—	50	—	—
Мазь мягкая	60	10	—	—	—	—	30	—	—
Основы, заменяющие вазелин	—	—	—	50	—	—	50	—	—
	—	—	70	—	—	—	30	—	—
	—	—	70	—	—	—	—	30	—
Для мазей с анестезином	—	—	70	—	—	30	—	—	—
Для мази с цитралем	50	—	—	—	40	—	10	—	—
Концентраты для изготовления основ	—	—	—	—	—	—	5	5	—
	—	16	—	—	—	—	5	5	—
Основа для мазей с антибиотиками (ХНИХ-ФИ)	10	60	—	—	24	—	—	—	6

**Таблица 19.2.** Примеры абсорбционных основ липофильно-гидрофильного характера

Назначение основы	Состав, г						
	ПЭО-300	ПЭО-400	ПЭО-1500	ПЭО-4000	Спирт цетиловый	Церезин	Масло касторовое
Для ранозаживляющих мазей с антибиотиками	–	47,5	–	47,5	5,0	–	–
Для мазей с витаминами, ферментами	35,0	–	55,0	–	–	–	10,0
Для мазей с сульфаниламидами, анестетиками	–	22,5	–	22,5	–	50,0	–

Если к абсорбционным основам гидрофильно-липофильного характера добавить воду очищенную, водные растворы или гидрофильные жидкости, а к абсорбционным основам липофильно-гидрофильного характера добавить те же компоненты и липофильную жидкость, образуются эмульсионные основы (табл. 19.3, 19.4).

**Таблица 19.3.** Примеры эмульсионных основ типа «вода в масле»

Основа, вещество	Состав, г							
	Вазелин	Масло подсолнечное	Полиэтилен низкомолеку- лярный	Ланолин безводный	Эмульгатор Т-2	Пентол	Сорбитанолеат	Вода очищенная
Ланолин водный	–	–	–	70,0	–	–	–	30,0
Эмульсионная основа	50,0	–	–	35,0	–	–	–	15,0
Эмульсионная основа (крем «Унна»)	–	33,3	–	33,3				33,3
Эмульсия консистентная «вода/вазелин»*	60,0				10,0			30,0
Полиэтиленовая основа	5–10**		24–27		4–8			до 100,0

\* Основа входит в состав мазей: серной, с калия йодидом, скипидаром, «Сунорф».

\*\*Масло вазелиновое.



Таблица 19.4. Примеры эмульсионных основ типа «масло в воде»

Назначение основы	Состав, г							
	МЦ	Эмульсионные воски	Глицерин	Вазелин	Масло вазелиновое	Эсилон-5	Натрия бензоат	Вода очищенная
Для мазей с анестетиками	–	7,0	12,5	–	7,5	10,0	0,2	62,8
Для мазей с гидрофобными веществами (ментол, камфора и др.)	9,0	–	–	10,0	–	–	–	81,0

Эмульсионные основы типа «вода в масле» состоят из липофильных веществ, ПАВ со значениями ГЛБ 3–6, воды или гидрофильных жидкостей.

Эмульсионные основы типа «масло в воде» могут состоять из компонентов липофильных или гидрофильных основ, ПАВ со значением ГЛБ 13–15, воды или гидрофильных жидкостей, а также жидкостей липофильного характера. Эти основы используют реже, так как из них легко испаряется вода, что приводит к нарушению концентрации лекарственных веществ.

## Характеристика эмульгаторов

*Эмульгаторы липофильного характера.* Способны образовывать эмульсионные основы типа «вода в масле», т.е. эмульсии второго рода. Наиболее часто применяют ланолин.

Ланолин безводный — вязкая густая масса буро-желтого цвета со своеобразным запахом, его получают из промывных вод овечьей шерсти. Состав ланолина очень сложен и до настоящего времени изучен недостаточно. Содержит более 70 веществ различной химической природы. Применяется издавна: мази, содержащие ланолин, были описаны еще в «Папирусе Эберса».

Ланолин безводный обладает высокой эмульгирующей способностью, удерживает значительные количества воды (180–220 %); 70 % этанола (30–40 %), 90 % этанола (16–17 %); глицерина (120–140 %) и других жидкостей по отношению к собственной массе.

Если предварительно смешать ланолин безводный с вазелином, жирными или минеральными маслами, его водопоглощающая способность возрастает благодаря снижению вязкости и обеспечению

большей подвижности компонентов, обладающих поверхностной активностью.

Как самостоятельную основу ланолин безводный применяют крайне редко, обычно его вводят в липофильные основы для их лиофилизации и повышения способности смешиваться с гидрофильными жидкостями с образованием эмульсий второго рода («вода в масле»). Однако при наличии в эмульсионных композициях (например, в питательных лосьонах, жидких кремах, ланолиновом молочке и др.) сильных эмульгаторов гидрофильного характера (например, мыла одновалентных катионов) ланолин принимает участие в стабилизации эмульсий типа «масло в воде». Можно получить солюбилизированный раствор ланолина в воде очищенной, используя в качестве солюбилизатора твин-60, например следующего состава, г:

ланолин безводный	10,0
твин-60	70,0
вода очищенная	20,0

В горячий сплав ланолина безводного и твина-60 (93 °С) добавляют воду и нагревают до кипения. После охлаждения получают бесцветный раствор.

В косметических препаратах ланолин применяют как смягчающий компонент, часто в сочетании с растительными и минеральными маслами. Смеси ланолина (1–3 %) с растительными и минеральными маслами изготавливаются легко и длительное время не расслаиваются.

Для улучшения свойств ланолина безводного получают его производные, которые особенно широко применяют в косметике [гидролин — гидрогенизированный (гидрированный) ланолин; жидкий ланолин; спирты шерстного воска (СШВ)]. В аптеках чаще применяют ланолин водный (70 % ланолина безводного и 30 % воды очищенной). Если в прописи рецепта указано «ланолин», применяют ланолин водный.

Ланолин (водный) — мягкая, беловато-желтая масса, менее вязкая и липкая, чем ланолин безводный, он обладает лучшей консистенцией, усиливает резорбцию, в меньшей степени подавляет физиологические функции кожи.

Спирты шерстного воска — твердая масса светлого цвета, не имеет запаха; обладает более высокой эмульгирующей способностью, чем ланолин безводный, это продукт омыления ланолина безводного.

Основы, содержащие СШВ, легко всасываются кожей и высвобождают лекарственные вещества, способствуя резорбции; не обладают раздражающим действием, не вызывают аллергических реакций. СШВ широко применяют в абсорбционных основах для изготовления мазей с антибиотиками. Основы могут быть использованы для изготовления мазей с серой, цинка оксидом, кислотами салициловой,

борной, гидрокортизоном, дегтем, стрептоцидом, калия йодидом, ихтиолом, они способны удерживать до 180 % воды с образованием эмульсионной основы типа «вода в масле» без нарушения стабильности и разжижения. Более широко спирты шерстного воска применяются в косметике. Для получения эмульсионных кремов типа «вода в масле» их вводят в концентрации 6–8 %.

Эмульгатор Т-2 — сложный эфир триглицерола и стеариновой кислоты — твердая воскообразная масса от светлого до темно-коричневого цвета с температурой плавления 46–50 °С. Его широко используют в пищевой промышленности, в аптечной практике — как загуститель для предотвращения расслоения мази; входит в состав консистентной эмульсионной основы «вода/вазелин» (см. табл. 19.3).

Основу получают путем добавления подогретой воды очищенной (70–80 °С) к расплаву эмульгатора Т-2 и вазелина, эмульгируют в течение 10–15 мин до получения сметанообразной массы. При использовании установки УПМ-1 получение консистентной основы значительно ускоряется.

Пентол — вязкая масса светло-желтого цвета, входит в состав пентоловой основы для 1 % гидрокортизоновой глазной мази. Основы, содержащие 1–2 % пентола, способны включать 40–45 % воды очищенной; основы, содержащие до 5 % пентола, — 50–60 % воды очищенной.

Сорбитанолеат — вязкая масса от желтого до коричневого цвета. Основы, содержащие до 3 % сорбитанолеата, удерживают 40–45 % воды очищенной. Их широко используют в косметической практике.

Воски (воск пчелиный) — жироподобная твердая, ломкая, бурожелтая масса с характерным запахом, нерастворимая в воде, легко сплавляется с жирами, углеводородами, устойчивы при хранении. При сплавлении с другими основами воск значительно повышает их вязкость и пластичность.

Воск не впитывается кожей, но создает тонкую защитную пленку, которая предохраняет ее от потери влаги, поэтому косметологи вводят воск в состав косметических кремов.

Воск обладает слабой эмульгирующей способностью благодаря содержанию некоторого количества свободных высших жирных спиртов и может эмульгировать небольшое количество воды и гидрофильных жидкостей. Для регулирования консистенции кремов типа «вода в масле» его добавляют в концентрации 5–6 %; воск может входить в состав кремов типа «масло в воде» в концентрации 2–3 %.

При введении в основу значительных количеств воска образуются плотные при комнатной температуре массы — цераты (мазевые карандаши), в состав которых можно вводить прижигающие, дезинфицирующие, кровоостанавливающие лекарственные средства.

Спермацет получают из содержимого головной полости кашалота. Это твердая, жирная на ощупь кристаллическая масса с перламутровым блеском. Сплавы спермацета с другими основами характеризуются скользкостью, на коже спермацет образует тонкую пленку, не оставляя жирного блеска. Он относительно неустойчив при хранении (быстро окисляется и желтеет). В состав косметических кремов вводят в концентрации до 8 %.

Цетиловый спирт — продукт омыления спермацета. Плотная, жирная на ощупь масса. В состав основ входит в концентрации 5–10 %. Удерживает до 50 % водных растворов. Натуральные гидрированные спирты кашалотового жира заменяют в настоящее время синтетическими: дистиллированными насыщенными и ненасыщенными спиртами фракции  $C_{16}$ – $C_{18}$ , получаемыми из soapстоков хлопкового масла; синтетическими спиртами фракции  $C_{17}$ – $C_{18}$ , используемыми в производстве эмульгатора Т-2 и эмульсионных восков.

Мыла двухвалентных металлов (кальциевые, магниевые, цинковые соли стеариновой и олеиновой кислот). Образуют эмульсии второго рода. Мыла, как правило, вводят в состав основы, но в некоторых случаях эмульгатор образуется в процессе изготовления препарата, например, в линименте для лечения ожога, содержащем масла (подсолнечное, хлопковое, касторовое) и раствор кальция гидроксида. Кальция гидроксид образует кальциевое мыло со свободными жирными кислотами растительных масел.

*Эмульгаторы гидрофильного характера.* Используют для стабилизации эмульсий первого рода. В мазях их применяют реже, чем в эмульсиях. Для получения абсорбционных и эмульсионных основ первого рода согласно ГФ разрешено применять твин-80.

Твин-80 — маслянистая жидкость от лимонного до янтарного цвета, слабого характерного запаха и горького вкуса. Она легко растворяется в воде с образованием раствора желтого цвета, растворима в этаноле, жирных маслах (персиковом, кукурузном и др.), нерастворима в вазелиновом масле. Твин-80 обладает хорошими эмульгирующими свойствами, входит в состав ряда мазей, например, декаминовой, линимента стрептоцида и некоторых других.

Мыла одновалентных катионов (натриевые, калиевые, аммонийные, триэтаноламиновые соли стеариновой, олеиновой и других жирных кислот). Эта группа эмульгаторов обладает щелочными свойствами, поэтому неиндифферентна по отношению к коже. Их используют для получения мазей и линиментов различного назначения, косметических мыл, моющих пенек, линиментов для лечения ожогов, мазей лечебно-косметических.

Эмульгаторы данной группы могут образовываться в процессе изготовления (например, аммонийная соль олеиновой кислоты в процессе

изготовления аммиачного, летучего, линимента). Соль образуется при взаимодействии раствора аммиака и олеиновой кислоты.

Калийные мыла жирных кислот имеют мягкую консистенцию, натриевые мыла — более плотные. Натрия лаурилсульфат представляет собой порошок светло-кремового цвета. Триэтаноламиновые мыла не обладают раздражающим действием на кожу. Эмульсионные композиции, изготовленные с добавлением этого эмульгатора, обладают хорошей консистенцией, более мягким действием, чем стеараты калия и натрия, устойчивы к введению веществ кислого характера (например, растительных экстрактов).

Процесс изготовления триэтаноламинового мыла состоит в следующем: триэтаноламин (маслянистая жидкость щелочной реакции, которая легко реагирует с жирными кислотами) вводят в воду очищенную, подогретую до 70–80 °С, добавляют предварительно расплавленную стеариновую кислоту и другие жировые добавки и тщательно эмульгируют.

Триэтаноламиновые формы бентонитовых глин способны сильно набухать в воде, увеличиваясь в 20–22 раза по сравнению с собственной массой, образуют эмульсионные основы типа «масло в воде».

Наиболее часто в качестве солей применяют стеараты. В присутствии гидроксидов калия, натрия, карбонатов калия и триэтаноламина образуются мыла, обладающие сильными эмульгирующими свойствами. Глицериновые гели калия стеарата используют как основы в кремах для бритья, стеараты триэтаноламина — в эмульсионных кремах.

Эмульсионные воски — сплав или масса в виде чешуек. По составу эмульсионные воски близки лецитину. Они оказывают смягчающее действие на кожу; предотвращают потерю влаги; не дают ощущения жирности. Широко применяют их в концентрации 2–7 % для получения эмульсионных кремов густой консистенции типа «масло в воде». Отмечено легкое высвобождение местных анестетиков (анестезина, новокаина\*, дикаина) из основы, содержащей эмульсионные воски, и значительное пролонгирование анестезирующего действия.

Эмульгатор № 1 — твердая масса буровато-желтого цвета с температурой плавления 50–58 °С представляет смесь: 70–73 % высокомолекулярных спиртов и 27–30 % натриевых солей сульфозэфиров тех же спиртов. Входит в состав ряда мазей промышленного производства: нефти нафталанской, цинкундана, ундецина, пасты грамицидиновой, мази «Апилак», которую можно изготовить в аптеке по прописи следующего состава, г:

апилак	3,0
или апилак лиофилизированный	1,0
вазелин	7,0

глицерин	2,0
спирт коричный	0,5
нипагин	0,15
эмульгатор № 1	8,0
вода очищенная	до 100,0
Эмульгатор № 1 входит в состав линимента «Алором», г:	
сок алоэ	47,8
экстракт ромашки	20,0
экстракт календулы	10,0
масло камфорное	11,0
ментол	0,1
масло эвкалиптовое	0,1

Эмульгатор № 1 может сочетаться в прописях мазей с другими ПАВ (Na-КМЦ, эмульгатором Т-2 и др.). Для усиления стабилизирующего действия и повышения стабильности часто применяют смеси эмульгаторов, например: ланолин безводный, эмульгатор Т-2 и твин-80 (декаминовая мазь), ланолин безводный с пентолом (мазь гидрокортизона), Na-КМЦ в смеси с эмульгатором № 1 (линименты алоэ, синтомицина) легко эмульгирует жирные и минеральные масла, вазелин, масляные экстракты.

## 19.4. ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ МАЗЕЙ

### Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта

Проверяют стандартность состава мази; совместимость ингредиентов в нестандартной прописи мази. Сравнивают выписанную в прописи массу наркотического вещества с количеством, предельно допустимым для отпуска по одному рецепту.

Если в рецепте указана пропись стандартной мази, ее изготавливают в соответствии с нормативными документами. Если в рецепте не указана основа, используют ту, которая приведена в нормативных документах. Для нестандартных мазей в соответствии с указанием ГФ основу подбирают с учетом совместимости компонентов. Наиболее совместим с большинством лекарственных веществ вазелин.

Для глазных мазей ГФ рекомендует использовать дифильную абсорбционную основу, представляющую собой смесь вазелина и ланолина безводного в соотношении 9:1. Эта же основа может быть использована в мазях для носа. Для мазей с антибиотиками применяют абсорбционную основу в виде смеси вазелина и ланолина безводного в соотношении 6:4.

Если мазь не является официальной (стандартной) и в рецепте не указана ее концентрация, то в случае применения лекарственных

веществ общего списка (несильнодействующих) мазь изготавливают в 10 % концентрации. Концентрация веществ списков А и Б должна быть обязательно указана в прописи рецепта.

Несовместимость в мазях может проявляться двояко: между основной и лекарственными веществами; между лекарственными веществами. Мазевые основы, содержащие МЦ, Na-КМЦ, натрия альгинат, несовместимы с дегидратирующими компонентами (растворы солей высокой концентрации, этанольные растворы, настойки), поскольку дегидратация немедленно сказывается на вязкости системы. Кроме того, эти основы несовместимы с цинка оксидом, резорцином, этанольными растворами йода. Альгинатовые основы несовместимы с солями кальция и тяжелых металлов, МЦ — с танином, бентонит — с солями двух- и трехвалентных металлов.

На вязкость основ из ВМВ большое влияние оказывает также рН среды. Оптимальная вязкость сохраняется лишь в определенном интервале рН: например, 1 % раствор Na-КМЦ имеет максимальную вязкость в пределах рН от 6,0 до 9,0, при рН < 6,0 или рН > 9,0 она быстро уменьшается.

О протекающих в мазях химических реакциях между лекарственными веществами можно судить только по изменению важных, визуально фиксируемых признаков мазей (изменение цвета мази, появление несвойственного лекарственной форме запаха, выделение газов из мази и т.п.). Однако изменения в химическом составе мазей могут протекать и без видимых проявлений.

Наиболее часто в нестандартных (неофициальных) мазях встречаются несовместимые сочетания следующих видов:

- превышение предела растворимости лекарственных веществ в основе;
- несмешиваемость компонентов мази (например, димексид не смешивается с бальзамом Шостаковского, ограниченно смешивается с дегтем, ихтиолом; силиконовые жидкости не смешиваются с минеральными и растительными маслами и др.);
- взаимодействие веществ друг с другом, особенно в присутствии воды. При этом могут протекать процессы окисления—восстановления, гидролиза; реакции нейтрализации; комплексообразования, коагуляция, сорбция и другие процессы (например, молочная кислота способна вызвать коагуляцию коллодия; вещества-сорбенты (крахмал, тальк, цинка оксид, висмута нитрат основной) способны сорбировать до 30 % алкалоидов и их солей в водной среде, затрудняя их высвобождение из мази).

Твердофазовые взаимодействия лекарственных веществ при совместном диспергировании представлены в табл. 19.5.

**Таблица 19.5.** Твердофазовые взаимодействия веществ при совместном диспергировании

Лекарственное вещество	Порядковый номер лекарственного вещества							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Висмута нитрат основной	–	–	+	+	–	–	–	+
2. Кислота бензойная	–	–	–	+	–	–	–	–
3. Кислота борная	+	–	–	+	–	+	+	+
4. Кислота салициловая	+	+	+	–	+	+	+	+
5. Натрия тетраборат	–	–	–	+	–	–	+	+
6. Резорцин	–	+	+	+	–	–	+	–
7. Тальк	–	–	+	+	+	–	–	+
8. Цинка оксид	+	–	+	+	+	–	+	–

*Примечание.* Знак «–» — взаимодействие не установлено.

В ряде случаев затруднения при изготовлении могут быть устранены:

- посредством особых технологических приемов, например, изготовлением отдельно двух масс с последующим их объединением;
- введением в состав мази вспомогательных веществ (эмульгаторов, структурообразователей, загустителей, заменой части вазелина ланолином безводным и др.);
- исключением из состава мази компонентов, затрудняющих ее изготовление;
- заменой вещества на фармакологический аналог.

Все изменения в составе прописи должны быть согласованы с врачом.

В недозированных лекарственных формах для наружного применения дозы веществ списков А и Б не проверяют, но в перспективе в мазях резорбтивного типа действия и в ректальных мазях аптченного изготовления возможна проверка доз при дозированном применении (использование различных дозирующих устройств или однодозовой упаковки). При содержании в мази веществ, находящихся на предметно-количественном учете, их получают по оформленному рецепту (как было описано ранее).

## Подготовительные мероприятия

Мази изготавливают с соблюдением санитарного режима в соответствии с действующей «Инструкцией по санитарному режиму аптек», при необходимости обеспечивают асептические условия изготовления (мази глазные, с антибиотиками, для новорожденных, на раны и ожоговые поверхности и т.д.).



Перед началом изготовления мази оформляют этикетки (основную и подбирают предупредительные); подготавливают банки или широкогорлые флаконы с навинчивающимися крышками (с учетом физико-химических свойств компонентов мази и ее массы), пробки. Рационален отпуск мазей в тубах, полимерных банках или флаконах. С учетом массы мази подбирают ступку и пестик соответствующих размеров. В ступке № 7 качественно можно изготовить не более 0,5 кг.

Если предварительно необходимо расплавить основу, ее плавят в фарфоровой чашке на водяной бане. Можно расплавить основу в горячей ступке, нагретой в шкафу для термической стерилизации, или путем 2–3-кратной обработки горячей водой с последующим удалением воды стерильной салфеткой.

Жидкие ингредиенты (масла, масляные растворы витаминов, гормонов; глицерин, соки растений, димексид и др.) взвешивают в предварительно тарируемой фарфоровую чашку или сразу во флакон для отпуска (в случае изготовления линиментов).

Сильно пахнущие ингредиенты (деготь, нафталанская нефть) или очень густые жидкости (винилин, ихтиол, густые экстракты) можно взвесить в углублении, сделанном в основе.

Основу в зависимости от физико-химических свойств и массы взвешивают на соответствующих весах, на листе вошеной или пергаментной бумаги (для каждой основы — отдельный лист). Если взвешиваемая масса меньше минимально допустимой нагрузки весов, то ее взвешивают в предварительно тарируемую фарфоровую чашку или предварительно уравнивают весы гирями массой не менее минимальной нагрузки. Оптимально использование весов электронных.

Для дозирования основ, перенесения их в ступку, фарфоровую чашку применяют двусторонние лопаточки, шпатели (металлические, фарфоровые, пластмассовые). Металлические шпатели нельзя использовать для изготовления мазей, содержащих йод, другие окислители, дубильные вещества и др. Для очищения ступки, пестика, помещения мази в банку, тубы используют целлулоидную пластину.

В случае изготовления больших количеств сплавов, эмульсионных основ, мазей (внутриаптечная заготовка, малосерийное производство) можно использовать средства механизации технологического процесса: нагреватели для плавления основ, ступкодержатели, установку УПМ-1 для изготовления мазей, тестомесильную машину А-2-ХТМ, взбивальную машину МВ-35М, универсальный привод ПП с механизмом МВП-П-1 для взбивания и перемешивания, бытовые электромиксеры, смеситель эмульсий и суспензий СЭС-1, роторно-пульсационные аппараты (РПА), универсальную фасовочную машину для объемного дозирования мазей, тубонаполнительные машины и

**Таблица 19.5.** Твердофазовые взаимодействия веществ при совместном диспергировании

Лекарственное вещество	Порядковый номер лекарственного вещества							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Висмута нитрат основной	–	–	+	+	–	–	–	+
2. Кислота бензойная	–	–	–	+	–	–	–	–
3. Кислота борная	+	–	–	+	–	+	+	+
4. Кислота салициловая	+	+	+	–	+	+	+	+
5. Натрия тетраборат	–	–	–	+	–	–	+	+
6. Резорцин	–	+	+	+	–	–	+	–
7. Тальк	–	–	+	+	+	–	–	+
8. Цинка оксид	+	–	+	+	+	–	+	–

*Примечание.* Знак «–» — взаимодействие не установлено.

В ряде случаев затруднения при изготовлении могут быть устранены:

- посредством особых технологических приемов, например, изготовлением отдельно двух масс с последующим их объединением;
- введением в состав мази вспомогательных веществ (эмульгаторов, структурообразователей, загустителей, заменой части вазелина ланолином безводным и др.);
- исключением из состава мази компонентов, затрудняющих ее изготовление;
- заменой вещества на фармакологический аналог.

Все изменения в составе прописи должны быть согласованы с врачом.

В недозированных лекарственных формах для наружного применения дозы веществ списков А и Б не проверяют, но в перспективе в мазях резорбтивного типа действия и в ректальных мазях аптечного изготовления возможна проверка доз при дозированном применении (использование различных дозирующих устройств или однодозовой упаковки). При содержании в мази веществ, находящихся на предметно-количественном учете, их получают по оформленному рецепту (как было описано ранее).

## Подготовительные мероприятия

Мази изготавливают с соблюдением санитарного режима в соответствии с действующей «Инструкцией по санитарному режиму аптек», при необходимости обеспечивают асептические условия изготовления (мази глазные, с антибиотиками, для новорожденных, на раны и ожоговые поверхности и т.д.).

Перед началом изготовления мази оформляют этикетки (основную и подбирают предупредительные); подготавливают банки или широкогорлые флаконы с навинчивающимися крышками (с учетом физико-химических свойств компонентов мази и ее массы), пробки. Рационален отпуск мазей в тубах, полимерных банках или флаконах. С учетом массы мази подбирают ступку и пестик соответствующих размеров. В ступке № 7 качественно можно изготовить не более 0,5 кг.

Если предварительно необходимо расплавить основу, ее плавят в фарфоровой чашке на водяной бане. Можно расплавить основу в горячей ступке, нагретой в шкафу для термической стерилизации, или путем 2–3-кратной обработки горячей водой с последующим удалением воды стерильной салфеткой.

Жидкие ингредиенты (масла, масляные растворы витаминов, гормонов; глицерин, соки растений, димексид и др.) взвешивают в предварительно тарируемую фарфоровую чашку или сразу во флакон для отпуска (в случае изготовления линиментов).

Сильно пахнущие ингредиенты (деготь, нафталанская нефть) или очень густые жидкости (винилин, ихтиол, густые экстракты) можно взвесить в углублении, сделанном в основе.

Основу в зависимости от физико-химических свойств и массы взвешивают на соответствующих весах, на листе вошеной или пергаментной бумаги (для каждой основы — отдельный лист). Если взвешиваемая масса меньше минимально допустимой нагрузки весов, то ее взвешивают в предварительно тарируемую фарфоровую чашку или предварительно уравнивают весы гирями массой не менее минимальной нагрузки. Оптимально использование весов электронных.

Для дозирования основ, перенесения их в ступку, фарфоровую чашку применяют двусторонние лопаточки, шпатели (металлические, фарфоровые, пластмассовые). Металлические шпатели нельзя использовать для изготовления мазей, содержащих йод, другие окислители, дубильные вещества и др. Для очищения ступки, пестика, помещения мази в банку, тубы используют целлулоидную пластину.

В случае изготовления больших количеств сплавов, эмульсионных основ, мазей (внутриаптечная заготовка, малосерийное производство) можно использовать средства механизации технологического процесса: нагреватели для плавления основ, ступкодержатели, установку УПМ-1 для изготовления мазей, тестомесильную машину А-2-ХТМ, взбивальную машину МВ-35М, универсальный привод ПП с механизмом МВП-П-1 для взбивания и перемешивания, бытовые электромиксеры, смеситель эмульсий и суспензий СЭС-1, роторно-пульсационные аппараты (РПА), универсальную фасовочную машину для объемного дозирования мазей, тубонаполнительные машины и

другие, разрешенные к применению в фармацевтических целях приборы и аппараты.

## Выбор варианта технологии

При выборе оптимального варианта учитывают физико-химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ (компонентов основ):

- характер кристаллов лекарственных веществ;
- способность лекарственных веществ растворяться в различных средах (воде, глицерине, димексиде, растительных и минеральных маслах, полиэтиленоксидах, силиконовых жидкостях, этаноле, диэтиловом эфире, хлороформе, расплавленном вазелине, ланолине безводном и других средах);
- способность ингредиентов мази смешиваться между собой, обладать свойствами межфазного распределения;
- возможность физико-химического или химического взаимодействия между ингредиентами прописи;
- свойства вспомогательных веществ (растворяющую, диспергирующую, эмульгирующую способность, антимикробные свойства и др.);
- состав основы и ее происхождение, основные свойства (температуры плавления, затвердевания; вязкость; способность смешиваться с водой и другими средами).

Фармакологический эффект мази в значительной степени зависит от дисперсности лекарственных веществ в мази. Наиболее активны мази, содержащие вещества в растворенном или тонко измельченном состоянии. В связи с этим очень важно знать способность лекарственных веществ растворяться в различных средах. Выбирая растворитель для лекарственных веществ, руководствуются правилом: «Подобное растворяется в подобном».

Учитывая родство лекарственных веществ к основе, условно можно разделить их на следующие группы: растворимые в липофильных жидкостях: ментол, тимол, камфора, фенол, тимол, кислота бензойная, анестезин (в концентрации не более 2 %) и др. Жидкостями липофильного характера служат жиры, масла, углеводороды, винилин, масляные растворы гормонов и витаминов, скипидар, метилсалицилат, эфирные масла и др.:

- растворимые в гидрофильных и дифильных жидкостях (воде, этаноле, глицерине, димексиде и др.) — анальгин, гексаметилентетрамин, калия йодид, тиамин бромид, соли алкалоидов и азотистых оснований и др.;

- практически нерастворимые в липофильных, гидрофильных и дифильных жидкостях (висмута нитрат основной, дерматол, ксероформ, кислота салициловая, оксиды цинка, магнезия, тальк, сера, метилурацил, преднизолон и др.).

В зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ и характера (типа) основы предварительную подготовку лекарственных веществ осуществляют следующим образом: растворяют в основе или жидкостях, родственной основе, для получения гомогенных мазей; растворяют в жидкостях, не смешивающихся с основой, для получения эмульсионных мазей; предварительно диспергируют с учетом правил измельчения и смешивания порошков, а затем — в присутствии вспомогательной жидкости, родственной основе, для получения суспензионных мазей.

Наибольший расклинивающий и диспергирующий эффект обеспечивается при добавлении вспомогательной жидкости в количестве 50 % массы диспергируемого вещества (правило оптимального измельчения — правило Дерягина).

В некоторых случаях стадии подготовки основы, лекарственных веществ и введения их в основу протекают одновременно.

## Расчеты

Мази изготавливают в концентрации по массе. На оборотной стороне ППК рассчитывают массу каждого из лекарственных веществ; массу основы или ее компонентов; общую массу мази и процентное содержание лекарственных веществ, вводимых по типу образования суспензии (нерастворимых в воде и основе любого типа), и в ряде случаев количество вспомогательной жидкости: для веществ, вводимых по типу образования эмульсии; для измельчения нерастворимых веществ по правилу оптимального измельчения или для растворения (с учетом растворимости).

Оптимальное количество всех дополнительно вводимых жидкостей не должно превышать норму допустимого отклонения в массе мази, а также значение водопоглощающей способности основы или смешиваемости с ней.

## Изготовление мазей

Мази изготавливают в условиях, сводящих к минимуму их микробную контаминацию. Стерильными должны быть: мази глазные; мази, вводимые в полости, не содержащие микроорганизмов (среднее ухо, матка, мочевого пузыря), на поврежденную слизистую (раны, ожоги);

мази, назначаемые новорожденным, содержащие антибиотики и другие антимикробные вещества.

В препаратах для применения на слизистую носа, горла жизнеспособных микроорганизмов может быть не более 100 в 1 г при отсутствии бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Ps. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Во всех других нестерильных мазях допускается не более 1000 жизнеспособных бактерий и 100 грибов (дрожжевых и плесневых) в 1 г при отсутствии тех же микроорганизмов. Нормы микробной контаминации включены в ГФ.

Технология мазей включает несколько стадий: плавление, растворение, эмульгирование, измельчение, смешивание, упаковку, маркировку (оформление к отпуску).

*Подготовка основы.* На этой стадии измельчают основу или ее компоненты (например, парафин, воск, масло какао и др.): плавят основу или ее компоненты (вазелин, ланолин безводный, воск, парафин и др.); изготавливают гидрофильный гель (набухание с последующим растворением желатина, производных целлюлозы и др.).

Перед измельчением компоненты основы выдерживают в холодильнике, при этом повышается их хрупкость и облегчается измельчение.

Твердые основы и ПАВ сплавляют в фарфоровых чашках на водяной бане с учетом температуры плавления, начиная с более тугоплавких компонентов. Для измельчения твердого вещества расплавляют либо всю основу, либо часть ее в необходимом количестве, которое зависит от концентрации измельчаемого вещества. Плавлению не подлежат эмульсионные основы (ланолин водный, эмульсия консистентная «вода/вазелин» и др.), так как при нагревании происходит расслоение эмульсии и испарение воды.

Технология изготовления гидрофильных гелей: крахмало-глицеринового, желатинно-глицеринового, гелей МЦ, Na-КМЦ и других приведена в гл. 14.

Поскольку, как уже отмечалось ранее, мази как физико-химические дисперсные системы могут быть гомогенными и гетерогенными, технология их изготовления включает все перечисленные стадии (в случае сложных комбинированных мазей) или некоторые из этих стадий.

*Введение лекарственных веществ в основу.* В соответствии с указанием ГФ вещества, растворимые в основе, растворяют в ней. Лекарственные вещества, легко растворимые в воде, растворяют в минимальном количестве воды и смешивают с основой; вещества, не растворимые ни в основе, ни в воде, а также водорастворимые, но выписанные в больших количествах, растирают, используя правило оптимального диспергирования, и в виде мельчайших порошков тщательно смешивают с основой.

Летучие жидкости по возможности добавляют в последнюю очередь.

Таким образом, если основа липофильного характера, то жирорастворимые (липофильные) вещества образуют мазь-раствор (гомогенную мазь), твердые вещества, нерастворимые в основе, — мазь-суспензию, гидрофильные вещества — мазь-эмульсию.

Для эмульгирования водных, спиртовых, глицериновых жидкостей чаще всего используют ланолин безводный, однако более целесообразно для этого использовать сплав ланолина безводного и вазелина в соотношении 1:9, который благодаря меньшей вязкости обладает лучшей эмульгирующей способностью.

Если основа гидрофильного характера, то гидрофильные вещества будут образовывать мазь-раствор (гомогенную мазь), липофильные жидкости — мазь-эмульсию, твердые вещества, нерастворимые в основе, — мазь-суспензию. Последние образуются в тех случаях, когда в составе мази на любой из основ присутствуют вещества, не растворимые ни в липофильных, ни в гидрофильных жидкостях или компонентах основы.

Суспензионная мазь может образоваться также в случае превышения предела растворимости вещества в основе, а также в тех случаях, когда количество дополнительной жидкости, необходимой для растворения лекарственных веществ, либо превысит эмульгирующую способность основы, либо приведет к значительному снижению вязкости, либо даст отклонение в массе мази выше нормы допустимого отклонения. В порядке исключения при введении резорцина, цинка сульфата, несмотря на их растворимость в воде, получают мази-суспензии (кроме глазных) для замедления резорбции, пролонгирования действия и снижения токсического, раздражающего действия на ткани. Мази-суспензии изготавливают также с антибиотиками во избежание их деструкции в водной среде.

Протаргол, колларгол и танин в целях обеспечения терапевтического действия всегда вводят в состав мази, растворив их в минимальном количестве воды, независимо от концентрации. Если воды очищенной недостаточно для получения коллоидного состояния веществ, допускается введение глицерина в количестве 1/3 массы вещества с последующим его растворением в воде очищенной в соотношении 1:2. Танин растворяют (1:1) в горячей воде (или в горячей ступке, в зависимости от выписанной массы).

Экстракты сухие и густые растворяют в равном количестве смеси этанола, глицерина и воды, взятых в соотношении 1:3:6, и смешивают с основой.

Некоторые лекарственные вещества способны растворяться в вазелине при нагревании: ментол — до 20 %; камфора — до 15 %;

тимол — до 6 %; эфедрин, йод — 1 %, сера осажденная — 0,5 % и др. Ментол, тимол, камфору, учитывая их летучесть, растворяют в липофильных основах при нагревании не выше 40 °С. Йод кристаллический предварительно растворяют в насыщенном растворе калия йодида с образованием растворимого комплекса.

Растворенные и измельченные лекарственные вещества смешивают с основой, снимая массу 3–4 раза целлулоидной пластиной со стенок ступки и головки пестика в центр ступки. При изготовлении паст (суспензионных мазей с содержанием твердой фазы более 25 % общей массы мази) лекарственные вещества смешивают с расплавленной основой, сначала с количеством основы в соответствии с правилом оптимального диспергирования (50 %), затем добавляют остальное количество расплава и перемешивают до полного охлаждения мази.

## Упаковка и оформление

Изготовленные мази переносят в широкогорлые банки для отпуска с помощью целлулоидного скребка. Для удаления из банки пустот ее периодически постукивают о смягченную поверхность. Закрывают навинчивающейся пластмассовой крышкой с полимерной или пергаментной прокладкой, наклеивают этикетку «Мазь» или «Наружное» с предупредительными надписями или дополнительными этикетками «Хранить в прохладном и защищенном от света месте» во избежание микробной контаминации, снижения химической и физико-химической стабильности.

На банку наклеивают рецептурный номер. Если в составе мази присутствуют вещества списка А, мазь снабжают дополнительной этикеткой «Обращаться осторожно», при наличии наркотических веществ банку опечатывают, вместо рецепта выдают сигнатуру, а рецепт остается в аптеке.

## Контроль качества

*Органолептический контроль.* Правильно изготовленные мази, пасты, кремы, гели, линименты должны быть внешне однородными, не расслаиваться, иметь соответствующую консистенцию. Цвет и запах должны соответствовать введенным в состав мази веществам. Суспензионные линименты должны легко ресуспендироваться.

Для проверки однородности используют методику, описанную в ГФ. Берут четыре пробы мази по 0,02–0,03 г, помещают на два предметных стекла по две пробы, покрывают вторым предметным стеклом, плотно прижимают до образования пятен диаметром около 2 см. При



рассмотрении пятен невооруженным глазом на расстоянии 25–30 см в трех из четырех исследуемых пробах не должно обнаруживаться видимых частиц. В случае обнаружения повторное исследование проводят в восьми пробах. При этом допускается наличие видимой неоднородности не более чем в двух пятнах. Размер частиц определяют с помощью микробиологического микроскопа. После окрашивания расплавленной пробы мази 0,1 % раствором судана (для липофильных или гидрофильно-липофильных основ) или 0,15 % раствором метиленового синего (для гидрофильных или липофильно-гидрофильных основ) определяют размер частиц. Он не должен превышать норм, указанных в соответствующих нормативных документах.

*Письменный контроль.* После изготовления мази заполняют лицевую сторону ППК. Последовательность записи ингредиентов должна отражать порядок их добавления в состав мази. В паспорте указывают количества взятых лекарственных и вспомогательных веществ (основы и веществ, введенных дополнительно), общую массу препарата и тары (без крышки).

Если в процессе изготовления какое-либо лекарственное вещество было взято в составе другой лекарственной формы (таблеток, ампульных растворов, мазей промышленного изготовления), об этом делается пометка на ППК, рецепте, сигнатуре и этикетке. Введение в состав мазей веществ в виде другой лекарственной формы запрещено для мазей, предназначенных новорожденным детям.

*Физический контроль.* Проверяют общую массу, и отклонение в массе не должно превышать норм, указанных в нормативных документах.

## Хранение

Мази хранят в прохладном, защищенном от света месте. Срок хранения мазей не должен превышать 10 сут, за исключением составов, рекомендованных нормативными документами в качестве внутриаптечной заготовки (табл. 19.6).

В условиях малосерийного производства, внутриаптечной заготовки возможно изготовление мазей, рассчитанных на более длительный срок хранения. Для этого вводят консерванты, антиоксиданты и другие стабилизаторы, разрешенные к медицинскому применению. В качестве антиоксидантов (антиокислителей) могут быть использованы бутилокситолуол (0,02 %), бутилоксианизол (0,02 %), токоферол (0,1 %), натрия метабисульфит (0,1 %), пропилгаллат, аскорбилпальмитат и их композиции с синергистами (веществами, усиливающими действие, например, кислотой лимонной) в концентрациях 0,01–0,3 %.

**Таблица 19.6.** Сроки годности, условия хранения мазей и основ внутриаптечной заготовки

Состав, г	Срок хранения, сут	Примечание
<p>Мазь танина 1 %:  танин 1,0  вода очищенная 1,0  вазелин 98,0</p>	20*	<p>Эмульсионная мазь на липофильной основе. Готовят в асептических условиях. Основу (вазелин) предварительно стерилизуют горячим воздухом (180 °С — 30 мин). Танин предварительно растворяют в стерильной воде. Применяют для новорожденных детей</p>
<p>Мазь танина 5 %:  танин 5,0  вода очищенная 5,0  ланолин безводный 5,0  вазелин 85,0</p>	20*	<p>Эмульсионная мазь на абсорбционной гидрофильно-липофильной основе. Готовят в асептических условиях. Основу (сплав ланолина безводного и вазелина) предварительно стерилизуют горячим воздухом (180 °С — 30 мин). Танин предварительно растворяют в стерильной воде. Применяют для новорожденных детей</p>
<p>Мазь анальгиновая 5 %:  анальгин 5,0  натрия цитрат 10,0  эмульгатор Т-2 14,0  масло вазелиновое 12,0  вазелин 20,0  глицерин 3,0  вода очищенная 36,0</p>	90**	<p>Эмульсионная мазь на эмульсионной гидрофильно-липофильной основе. Обладает обезболивающим действием</p>
<p>Мазь димедроловая* 5 %</p>		<p>Мазь эмульсионно-суспензионного типа на абсорбционной гидрофильно-липофильной основе</p>
<p>Состав 1:  димедрол* 5,0  вазелин 85,5  ланолин безводный 9,5</p>	30**	<p>Состав 1 изготавливают, если врач не указал в рецепте основу. Мазь обладает поверхностным действием, эмульсионного типа на эмульсионной гидрофильно-липофильной основе</p>
<p>Состав 2:  димедрол* 5,0  масло подсолнечное 31,7  вода очищенная 31,6  ланолин безводный 31,7</p>	30**	<p>Мазь состава 2 обладает проникающим, резорбтивным действием</p>

Окончание табл. 19.6

Состав, г	Срок хранения, сут	Примечание
Мазь теофиллиновая 10 %: теофиллин 10,0 эмульгатор Т-2 9,0 димексид 10,0 вода очищенная 27,0 вазелин 54,0	1 год**	Мазь эмульсионного типа на гидрофильно-липофильной основе. Обладает противовоспалительным действием
Мазь фурацилиновая 0,2 %: фурацилин 0,2 масло вазелиновое 0,6 вазелин 99,2	30**	Мазь суспензионного типа на липофильной основе. Обладает антисептическим действием
Ланолин безводный 10,0 Вазелин (сорта для глазных мазей) 90,0	30**	Абсорбционная гидрофильно-липофильная основа для глазных мазей***
Мазь пилокарпиновая 1 или 2 %: пилокарпина гидрохлорид 0,1 или 0,2 основа для глазных мазей до 10,0***	30**	Эмульсионная мазь на абсорбционной гидрофильно-липофильной основе. Применяют при глаукоме для снижения внутриглазного давления
Мазь тиаминовая 0,5 или 1 %: тиамина бромид 0,05 или 0,1 основа для глазных мазей до 10,0	30**	Витаминная мазь эмульсионная на абсорбционной гидрофильно-липофильной основе
Вазелин 240,0 Ланолин безводный 168,0 Вода очищенная 72,0	15**	Эмульсионная гидрофильно-липофильная основа
Ланолин безводный 70,0 Вода очищенная 30,0	15	Эмульсионная гидрофильно-липофильная основа**
Ланолин безводный Масло подсолнечное Вода очищенная поровну	5	Эмульсионная гидрофильно-липофильная основа

\* Хранят в прохладном, защищенном от света месте.

\*\* Хранят в защищенном от света месте.

\*\*\* Основу для глазных мазей получают сплавлением в фарфоровой чашке на водяной бане ланолина безводного и вазелина сорта «для глазных мазей». Расплавленную основу процеживают через несколько слоев марли, фасуют в сухие стерильные стеклянные банки, обвязывают пергаментной бумагой, стерилизуют в воздушном стерилизаторе (при 180 °С 30–40 мин или при 200 °С 15–20 мин в зависимости от массы мази).

В качестве консервантов могут применяться: нипагин (0,15–0,2 %), нипазол (0,05–0,15 %) или их смеси в соотношении 3:1 (0,2 %). В соотношении 4:1 нипагин и нипазол входят в состав таких мазей, как преднизолоновая, гидрокортизоновая, сульфодекортен и др. Консервирующими свойствами обладают также: пропиленгликоль (6–7 %), кислота бензойная (0,1 %), натрия бензоат, кислота борная (0,1–0,2 %), кислота салициловая (0,2 %), спирт бензиловый (0,9 %). В составе мазей разрешено использовать сорбиновую кислоту (входит в состав линиментов: синтомицина, госсипола, алоэ и др.). Консервирующим действием обладают также тимол, фенол, гексаметилентетрамин, скипидар, эфирные масла, этанол, глицерин, димексид и др. Использование консервантов недопустимо при изготовлении мазей для новорожденных и детей в возрасте до 1 года.

Если в состав мази входят вещества списка А, наркотические, мазь до отпуска пациенту хранят отдельно от других препаратов в специальном сейфе.

## 19.5. ГОМОГЕННЫЕ МАЗИ

### Мази экстракционные

Получают экстрагированием измельченного растительного сырья расплавленной основой или одним из ее компонентов, чаще всего — жидким, как правило, на кипящей водяной бане при периодическом помешивании. Продолжительность экстракции — 30 мин, иногда она увеличивается до 2–3 ч. В некоторых случаях экстракцию выполняют при комнатной температуре, но более продолжительное время, чем при нагревании. Для изготовления экстракционной мази лекарственное растительное сырье или сырье животного происхождения (иногда минерального) измельчают в кофемолке или другом аппарате для измельчения.

В состав экстракционных мазей часто входят медицинские масла: беленное (болеутоляющее), зверобойное (для лечения ожогов, ран, язв, отрубевидного лишая), репейное (из корней лопуха) — для лечения угрей, фурункулов, экземы, для укрепления волос).

Из почек тополя черного получают масло, которое оказывает смягчающее, охлаждающее, болеутоляющее действие. Его применяют при ожогах, ранах, язвах, заболеваниях суставов, при подагре, дерматите, геморрое.

Перечисленные масла можно рассматривать как жидкие экстракционные мази (линименты). Для экстракции чаще всего применяют подсолнечное или оливковое масла в соотношении 1:3, но могут быть и другие соотношения. Например, извлечение из цветков календулы

в оливковом масле для лечения простого герпеса получают в соотношении 1:10. Для снятия ревматических болей, лечения подагры применяют масло ромашки аптечной, изготовленное в соотношении 1:5.

#### Пример 19.1

Rp.: *Florum Chamomillae* 20,0

*Olei Olivarum* 100,0

*Camphorae* 10,0

Extrahe et misce, ut fiat linimentum

D.S.: для втираний в коленный сустав

Мелко измельченные цветки ромашки настаивают на водяной бане при периодическом помешивании в течение 2 ч. Масляное извлечение фильтруют через тонкое полотно во флакон для отпуска, сырье отжимают. Доводят массу линимента до 100,0 г маслом оливковым. В теплом извлечении растворяют 10,0 г камфоры, в случае необходимости вновь фильтруют.

Масляный экстракт сушеницы топяной изготавливают в соотношении 1:2 (ранозаживляющее, антиаллергическое и противомикробное средство).

Оформление ППК не вызывает затруднений.

## Мази-сплавы на липофильных основах

Их получают плавлением твердых, вязких, полужидких и жидких компонентов. Некоторые твердые при обычных условиях компоненты (масло какао, воск, парафин и др.) предварительно превращают в стружку. Сплавляют компоненты в фарфоровых чашках на водяной бане. Затем сплав переливают в теплую ступку (во избежание быстрой кристаллизации тугоплавкого вещества). При небольших количествах мазей (до 30,0 г) плавление веществ (кроме тугоплавких) можно проводить в ступке, предварительно нагретой до 50–60 °С в сушильно-стерилизационном шкафу. Во избежание перегрева компонентов основы плавление начинают с веществ, имеющих более высокую температуру плавления. Мазь перемешивают в ступке до полного охлаждения и получения мягкой, пластичной, однородной массы и далее поступают, как было описано выше. Для расплавления основ могут быть использованы специальные нагреватели (рис. 19.1).

Наиболее часто в аптеках изготавливают нафталанную, парафиновую, реже — восковую, спермацетовую, диахильную мази.

## Мази-сплавы на гидрофильных основах

Их готовят в основном промышленным способом.

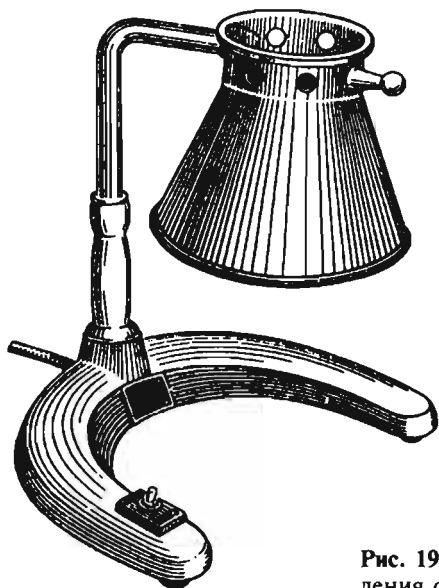


Рис. 19.1. Нагреватель для разогрева и плавления основ и жиров

## Мази-растворы на липофильных основах

Получают при растворении лекарственных веществ в расплавленной основе (всей или ее части в зависимости от растворимости веществ). Температуру расплавленной основы регулируют с учетом свойств лекарственных веществ (летучести, способности к разложению при нагревании и др.).

Летучие вещества (тимол, ментол, камфору, метилсалицилат, скипидар, масла эфирные и др.) растворяют в основе при температуре не выше 40 °С. При массе мази (до 30,0 г) вещества могут быть растворены в части основы, расплавленной в предварительно нагретой ступке. При наличии в прописи липофильных жидкостей (растительные масла, масло вазелиновое, масляные растворы витаминов, гормонов) можно использовать эти жидкости для растворения жирорастворимых веществ.

При изготовлении мазей-растворов не следует изготавливать пересыщенные растворы, так как при охлаждении мази вещества, растворившиеся при нагревании, могут выпасть в осадок (например, анестезин (> 2 %), кислота бензойная (> 3 %) и некоторые другие).

Некоторые лекарственные вещества (ментол, камфора, эфирные масла, скипидар, хлоралгидрат и др.), введенные в основы в значи-

тельных количествах, способны образовывать с ними эвтектические смеси, понижать температуру плавления мази. Для уплотнения таких мазей в состав основ вводят тугоплавкие вещества (воск, парафин), например, в камфорную, цитралевую мази.

### Пример 19.2

Rp.: Mentholi 0,3  
 Anaesthesini 0,2  
 Vaselini 30,0  
 Misce, fiat unguentum.

D.S.: смазывать голень ноги при зуде

Компоненты прописи совместимы. Лекарственных веществ списка А и наркотических нет. Анестезин относится к списку Б. Дозы не проверяют. Выписана мазь-раствор.

Тарируют фарфоровую чашку, отвешивают 30,0 г вазелина на тарирных весах и 0,2 г анестезина на весах ВР-1. Нагревают на водяной бане при перемешивании до плавления основы и растворения анестезина. Снимают чашку с водяной бани и при температуре около 40 °С растворяют в теплом растворе анестезина 0,3 г ментола (летуч!), взвешенного на специально выделенных для него ручных весах (пахуч!). Мазь переносят в ступку, перемешивают до охлаждения, помещают в банку для отпуска, укупоривают, оформляют к отпуска, заполняют лицевую сторону ППК:

Дата \_\_\_\_\_ ППК 19.2

Vaselini 30,0 (t °С)

Anaesthesini 0,2

Mentholi 0,3

$M_{\text{мази}} = 30,5; M_{\text{тары без крышки}} =$

Подписи:

## Мази-растворы на гидрофильных основах

Получают при растворении водорастворимых веществ в воде или других гидрофильных жидкостях с учетом растворимости. Для введения анестезирующих веществ гидрофильные основы являются лучшими, они легко растворяют лекарственные вещества и обеспечивают их всасывание. В анестезиологии применяют дикаиновую мазь на 7 % крахмало-глицериновом геле. Мазь применяют свежеприготовленной.

### Пример 19.3

Rp.: Dicaini 0,05  
 Unguenti Glycerini 10,0  
 Misce, fiat unguentum  
 D.S.: мазь для носа

Ингредиенты прописи совместимы. В прописи имеется вещество списка А. Растворимость дикаина в воде 1:10.

На оборотной стороне ППК выполняют необходимые расчеты.

Объем воды для растворения дикаина — 0,5 мл (не превышает норму допустимого отклонения для данной массы мази ( $\pm 8\%$ ), т.е. можно добавить дополнительно).

Рассчитывают массу ингредиентов для изготовления 10,0 г мази глицериновой.

Изготавливают крахмало-глицериновый гель (см. гл. 15). Проверяют массу геля, которая должна быть равна 10,0 г. Недостаток восполняют водой очищенной при перемешивании. Дикаин, полученный у провизора, растворяют в ступке в 0,5 мл воды очищенной и небольшими порциями добавляют глицериновую мазь из фарфоровой чашки, постоянно перемешивая. После упаковки, закупорки и оформления заполняют лицевую сторону ППК.

Дата \_\_\_\_\_ ППК «А»19.3

Amyli 0,7

Aquae purificatae 0,7 ml

Glycerini 9,3 (t °C)

$m = 10,0$

Dicaini 0,05

Aquae purificatae 0,5 ml (gtts X)

$M = 10,05 (10,10); M_{\text{тары без крышки}} =$

Подписи:

## 19.5. ЭМУЛЬСИОННЫЕ МАЗИ

Эмульсионные мази содержат жидкую фазу, нерастворимую в основе и распределенную в ней по типу образования эмульсии («вода в масле», «масло в воде» или смешанного типа). В рецептуре аптек в виде эмульсионных мазей чаще всего изготавливают мази, содержащие растворы водорода пероксида, жидкость Бурова, глицерин, водные растворы легкорастворимых веществ, спирто-глицерино-водные растворы экстрактов на липофильных или дифильных основах.

При наличии в прописи мази гидрофильных жидкостей (вода очищенная, глицерин, димексид, 0,1 % раствор адреналина\* и др.) лекарственные вещества можно растворить в этих жидкостях только с учетом их совместимости и растворимости. При отсутствии в прописи рецепта жидкостей для растворения лекарственных веществ добавляют воду очищенную, но с учетом растворимости, предела водопоглощающей способности основы, нормы допустимого отклонения в массе мази.



Высокая вязкость многих основ позволяет получить мази эмульсионного типа («вода в масле») путем непосредственного смешивания их с гидрофильными жидкостями, при этом не должен быть превышен предел смешиваемости. Так, вазелин способен инкорпорировать не более 5 % воды или водных растворов, не более 40 % глицерина и т.п.

В последние годы для лечения кожных заболеваний стали широко применять мази, в состав которых входят соки и различного вида извлечения из лекарственного растительного сырья. Так, например, фармацевтическая промышленность выпускает 10 % мазь с настойкой календулы. При наличии эмульгатора Т-2 мазь может быть изготовлена в аптеке.

#### Пример 19.4

Rp.: Unguenti Calendulae 100,0

D.S.: для смазывания трещин на коже рук

В рецепте выписана официальная мазь, которая может быть изготовлена на основе консистентной эмульсии «вода/вазелин».

На оборотной стороне ППК выполняют расчеты.

Настойки календулы берут 10,0 г (в промышленном регламенте указана масса настойки). Для того чтобы иметь возможность дозировать настойку по объему, его рассчитывают с использованием значения плотности настойки — 0,8864 г/мл. Он будет равен 11,3 мл (10,0/0,8864 г/мл).

- Масса консистентной эмульсии «вода/вазелин» 90,0 г

В том числе:

вазелин (60 частей)	54,0
эмульгатор Т-2 (10 частей)	9,0
вода очищенная (30 частей)	27,0

В фарфоровой чашке при температуре 55–60 °С расплавляют 9,0 г эмульгатора Т-2, добавляют 54,0 г вазелина. Сплав переносят в нагретую фарфоровую ступку, небольшими порциями при постоянном перемешивании добавляют 27 мл воды очищенной, нагретой до 60 °С. Эмульгируют в течение 10–15 мин до получения однородной массы белого или слегка желтоватого цвета. Охлаждают до комнатной температуры и небольшими порциями добавляют 11,3 мл настойки календулы, тщательно эмульгируя. Проверяют однородность мази. Заполняют лицевую сторону ППК.

Дата \_\_\_\_\_ ППК 19.4

Emulgentis Т-2 9,0

Vasellini 54,0

Aquae purificatae 27 ml

Tincturae Calendulae 10,0 (11,3 ml)

M = 100,0; M<sub>тары без крышки</sub> =

Подписи:

При отсутствии в аптеке эмульгатора Т-2 мазь может быть изготовлена по прописи:

Tinctura Calendulae 20,0

Lanolinum 100,0

Кроме настойки календулы, в состав мазей могут входить настойки валерианы, ландыша, адонизид и др. Очень часто для лечения псориаза используют мази на основе ланолина и подсолнечного масла в равных соотношениях с добавлением настоек эвкалипта, календулы, левзеи; хлорофиллипта; ромазулана, экстрактов элеутерококка, родиолы и других фитосредств в концентрации 10–20 %. Их изготавливают в теплой ступке, добавляя постепенно, небольшими порциями в смесь ланолина водного и подсолнечного масла, тщательно эмульгируя.

Аналогично на основе масла оливкового и ланолина в соотношении 1:50 изготавливают мази, содержащие водные извлечения, например, мазь, содержащую около 20 % настоя череды, которую используют для лечения аллергических дерматитов; 15 % лечебно-косметическую мазь настоя цветков ромашки для кожи лица, которая оказывает успокаивающее, дезинфицирующее, смягчающее действие.

Настои изготавливают по общим правилам, обычно в соотношении 1:10. В некоторых случаях для изготовления мазей используют более концентрированные водные извлечения — 1:3 или 1:5.

Мази, содержащие соки растений, получили достаточно широкое распространение в последние годы. В аптеках изготавливают мазь, содержащую 10 % сока календулы и ланолин водный; 10 % мазь сока чистотела на свежем свином сале для лечения туберкулеза кожи, экзем. Фармацевтическая промышленность выпускает линимент алоэ, мазь коланхоэ. Линимент «Алором» содержит сок алоэ. В аптеке мазь сока каланхоэ может быть изготовлена по прописи (состав, г):

Succus Kalanchoës 20,0

Lanolinum anhydricum 15,0

Vaselineum 38,0

Oxylyum 2,0

Мазь оказывает противовоспалительное, дезинфицирующее, ранозаживляющее действие. При изготовлении этой мази следует учитывать, что сок каланхоэ быстрее и эффективнее эмульгируется расплавленным ланолином безводным в теплой ступке.

Вторая пропись мази с соком каланхоэ включает новокаин\* и фуразолидон (или фурацилин), при этом образуется комбинированная мазь, так как новокаин\*, растворяясь в соке каланхоэ, образует мазь-эмульсию, а фуразолидон (фурацилин) вводят по типу суспензии.

## 19.6. СУСПЕНЗИОННЫЕ МАЗИ

Наиболее ответственной стадией при изготовлении мазей, так же как и при изготовлении лекарственной формы «Суспензии», является стадия измельчения лекарственных веществ. Сначала твердые лекарственные вещества, вводимые по типу суспензии, измельчают и смешивают по правилам измельчения и смешивания порошков, затем к измельченным веществам (или индивидуальному веществу), так же как и в случае суспензий, добавляют жидкость, обеспечивающую расклинивающее действие, в количестве около 50 % массы измельчаемых веществ (правило оптимального диспергирования).

Роль расклинивающей жидкости может выполнять дополнительно вводимая вспомогательная жидкость, родственная основе (во избежание расслаивания), или часть расплавленной основы, или жидкий компонент мази.

Вспомогательную жидкость добавляют обычно при концентрации твердой фазы менее 5 % общей массы мази. Часть расплавленной основы используют при содержании твердой фазы 5 % и более общей массы мази, так как введение вспомогательной жидкости в этом случае так или иначе отрицательно отразится на качестве мази (разжижение, снижение концентрации или превышение нормы допустимого отклонения в массе мази). Жидкий компонент мази выбирают с учетом родства с основой (табл. 19.7).

**Таблица 19.7.** Выбор жидкого компонента мази в зависимости от основы

Основы	Вспомогательная жидкость
Углеводородные	Масло вазелиновое
Жировые	Масло жирное
Эсилон-аэросильные	Силиконовые жидкости
Полиэтиленоксидные	ПЭО-400, глицерин, вода
Желатинно-глицериновые и другие основы гидрофильного характера	Глицерин, вода

При наличии в прописи жидкостей (масел, масляных растворов, глицерина и других жидкостей) их можно использовать для предварительного измельчения твердых веществ.

Некоторые вещества перед введением в основу требуют предварительной подготовки (кислота салициловая, анестезин, стрептоцид, фурацилин, бутадион и др.).

Кислота салициловая при измельчении в сухом виде вызывает сильное раздражение слизистых оболочек, поэтому ее сразу растирают либо с жидким компонентом основы, либо с дополнительно вводимой вспомогательной жидкостью (маслом вазелиновым), либо

с частью расплавленной основы (в зависимости от состава мази и концентрации кислоты в прописи).

Бутадион в концентрации 10 % и более образует затвердевающую массу. Поэтому его целесообразно в течение 3–5 мин растереть с равным количеством масла вазелинового или глицерина (в зависимости от основы). Массу основы при этом уменьшают на массу взятой для измельчения жидкости. При наличии в прописи активаторов всасывания (например, димексида, этанола, настоек, жидких экстрактов и др.) бутадион измельчают с ними. С активаторами всасывания целесообразно измельчать также анестезин, стрептоцид. Экспериментально установлено, что анестезин, кислоту салициловую, стрептоцид целесообразно измельчать с 90 % этанолом или смесью спирта и эфира (1:1), взятыми в количестве 50 % массы измельчаемого вещества, затем уже вводить по соответствующим правилам с учетом процентного содержания вещества.

Фурацилин и фуразолидон недостаточно измельчить с несколькими каплями масла вазелинового. Применяют способ набухания этих веществ с маслом вазелиновым в течение 24 ч. Более целесообразно измельчать эти вещества в хорошо нагретой ступке с кипящей водой из расчета 20 капель кипящей воды на 1,0 г порошка. Операцию микронизирования порошка по мере испарения воды проводят 5 раз, каждый раз тщательно собирая порошок с помощью целлулоидной пластины в центр ступки. Затем уже наимельчайший порошок растирают с вазелиновым маслом по правилу оптимального диспергирования.

Если масса твердой фазы 25 % и более, образуются плотные мази-пасты. В этом случае всю основу плавят в фарфоровой чашке, 50 % расплавленной основы используют для диспергирования порошка, затем добавляют остальную массу и перемешивают до полного охлаждения.

Крахмал, часто выписываемый в мазях на гидрофильной основе, вводят в состав мази, как правило, по типу суспензии (кроме глицериновой мази).

При изготовлении суспензионной мази из нескольких лекарственных веществ следует учитывать возможность взаимодействия между веществами при совместном диспергировании с образованием комплексов (ассоциатов), что может привести к снижению фармакологического эффекта мази. При наличии эффекта твердофазового взаимодействия веществ (см. табл. 19.5) их диспергируют отдельно с подходящей жидкостью и полученные концентраты мазей объединяют.

К суспензионным мазям относят мази с измельченным растительным сырьем. Изготовление этих мазей, например, с травой чистотела,

полыни, донника, зверобоя, из шишек хмеля имеет некоторые особенности: сырье измельчают до мельчайшего порошка в кофемолках или используют другие аппараты; по возможности не используют основы, содержащие воду, учитывая контаминированность лекарственного растительного сырья микроорганизмами, так как в водной среде создаются благоприятные условия для развития микроорганизмов; в случае присутствия в составе мази воды, водных растворов, водного ланолина в соответствии с нормативными документами или по согласованию с врачом применяют консерванты (например, фенол и др.).

Антибиотики, учитывая их физико-химические свойства, также вводят в состав мазей по типу образования суспензионной мази.

При контроле качества суспензионных мазей следует учитывать, что в мазях эффект седиментации выражен менее, чем в лекарственной форме «Суспензии», учитывая более высокую вязкость дисперсионной среды (см. закон Стокса и др.).

## 19.7. КОМБИНИРОВАННЫЕ МАЗИ

Комбинированные мази — это многофазные мази, представляющие собой сочетание различных типов дисперсных систем (сплавов, растворов, экстракционных мазей, суспензий, эмульсий). В мазях подобного типа выписывают лекарственные вещества с различными физико-химическими свойствами.

При изготовлении комбинированных мазей руководствуются теми же принципами, что и при изготовлении более простых дисперсных систем. Процесс изготовления комбинированных мазей не должен быть длительным и трудоемким, используемые технологические приемы должны быть рациональными, предупреждать нежелательные взаимодействия веществ между собой, расслоение мази в процессе изготовления и хранения, обеспечивать однородность.

Изготовление комбинированных мазей целесообразнее начинать с суспензионного концентрата мази, так как в сухой ступке легче измельчаются вещества. Исключение составляют мази, содержащие вещества, вводимые по типу эмульсии и находящиеся на предметно-количественном учете. В этом случае изготовление начинают с эмульсионного концентрата мази или с изготовления раствора (в случае гидрофильных основ). Однако вещества, вводимые по типу суспензии, должны быть предварительно измельчены и отсыпаны на капсулу либо их измельчают в отдельной ступке. Летучие вещества по возможности следует добавлять в последнюю очередь (или при завершении определенной технологической операции).

Всегда следует помнить о возможных процессах взаимодействия. Так, нельзя одновременно растворять соли алкалоидов и азотистых оснований с протарголом, колларголом, ихтиолом — возможна коагуляция.

Нельзя допускать совместного измельчения солей алкалоидов и веществ, обладающих высокой сорбционной активностью (глина белая, тальк, крахмал, висмута нитрат основной, цинка оксид и др.). Сорбция составляет примерно 30–50 % с последующей незначительной десорбцией и снижением высвобождения лекарственных веществ из мазей.

## 19.8. ЛИНИМЕНТЫ

Линименты, или жидкие мази, представляют собой жидкости или студнеобразные массы. Технология изготовления линиментов аналогична технологии изготовления гомогенных и гетерогенных мазей, а также имеет много общего с технологией изготовления растворов, суспензий и эмульсий в вязких и летучих средах.

Некоторые особенности имеют технологии изготовления гомогенного линимента Розенталя, эмульсионного (аммиачного) линимента и суспензионного линимента Вишневого.

*Изготовление гомогенного линимента (линимент Розенталя).* В соответствии с НД 42-8118-97 от 02.02.1998 г. разрешен выпуск линимента состава:

Iodum	0,25
Paraffinum	15,0
Spiritus aethylicus 96 %	5,0
Chloroformium	80,0

В линимент нельзя вводить новокаин\*, дикаин, соли алкалоидов из-за их несовместимости с йодом кристаллическим.

При изготовлении линимента тарируют флакон для отпуска (известной массы), взвешивают в него хлороформ. Флакон плотно закрывают пробкой и слегка нагревают на водяной бане. На кружке пергаментной бумаги или на специальных весах взвешивают йод кристаллический и при взбалтывании растворяют в хлороформе. Добавляют стружку парафина. Флакон укупоривают и взбалтывают до получения однородной массы. Добавляют этанол. Укупоривают и взбалтывают.

Кроме этикеток, обязательных для мазей, в данном случае препарат снабжают дополнительной этикеткой «Перед употреблением подогреть» и вместо рецепта выдают сигнатуру (этанол — наркотическое вещество).

*Изготовление эмульсионного (аммиачного) линимента.* Эмульгатор эмульсионных линиментов может быть указан в прописи (например, эмульсия бензилбензоата), или он образуется в процессе взаимодействия компонентов, входящих в состав линимента, как это имеет место при изготовлении аммиачного линимента следующего состава:

раствор аммиака, мл	25
кислота олеиновая, г	1,0
масло подсолнечное, г	74,0

Во флакон оранжевого стекла известной массы взвешивают 74,0 г масла подсолнечного и 1,0 г кислоты олеиновой. Встряхивают до полного растворения. Добавляют 25 мл 10 % раствора аммиака, плотно укупоривают и сильно взбалтывают до получения однородной эмульсии белого цвета.

Роль эмульгатора в полученном линименте выполняет олеат аммония, который образуется при взаимодействии кислоты олеиновой и раствора аммиака. Поскольку эмульгатор — соль одновалентного катиона, то образуется эмульсия первого рода («масло в воде»). Однако при неправильном хранении возможно обращение фаз за счет образования амида олеиновой кислоты. Линимент густеет.

#### **Пример 19.5**

Rp.: Camphorae 1,0  
 Olei Hyoscyami 20,0  
 Solutionis Ammonii caustici 5 ml  
 Chloroformii 5,0  
 Misce, fiat linimentum  
 D.S.: растирание для голени

Линимент должен быть изготовлен в сухом стерилизованном флаконе, так как масло не смешивается с водой и растворимость камфоры при этом снижается. Камфора и масло беленное взвешивают во флакон, флакон укупоривают, слегка нагревают (не более 40 °С) и взбалтывают до растворения камфоры. После охлаждения к полученному раствору добавляют 5 мл раствора аммиака, взбалтывают до образования эмульсии светло-желтого цвета. Тарируя флакон с эмульсией на весах, отвешивают 5,0 г хлороформа и все перемешивают до образования однородной жидкости.

Флакон с линиментом плотно укупоривают, наклеивают этикетки «Наружное», «Сохранять в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте» и, учитывая меньшую вязкость линиментов по сравнению с мазями, флакон снабжают дополнительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать».

*Изготовление суспензионного линимента (линимент Вишневецкого).* В его состав входят следующие вещества.

**Пример 19.6**

Rp.: Xeroformii

Picis liquidae ana 3,0

Olei Ricini 94,0

Misce, fiat linimentum

D.S.: для повязок (линимент по Вишневскому)

В настоящее время в соответствии с ФС 42-1093-77 в состав линимента вводят 5 % оксида для повышения седиментационной (кинетической) устойчивости. В целом линимент имеет состав, г:

Xeroformium

Pix liquida ana 3,0

Oxylum 5,0

Oleum Ricini 89,0

В специальной ступке ксероформ растирают с дегтем, сдвигают из центра ступки. Учитывая распыляемость оксида, его предварительно смешивают с частью масла касторового и затем с растертым ксероформом. Остальное количество масла касторового добавляют в 2–3 приема при перемешивании до получения однородного линимента. В аптеке можно изготовить линимент по Вишневскому как с оксидом, так и без стабилизатора.

**19.9. ГЛАЗНЫЕ МАЗИ**

В отличие от дерматологических мазей офтальмологические мази наносят на слизистую оболочку с повышенной влажностью (роговица, внутренняя структура конъюнктивального мешка). В противоположность водным растворам мази рассматриваются как депо лекарственной формы, высвобождение лекарственных веществ из которого происходит замедленно.

К глазным мазям предъявляют требование стерильности. Совершенно очевидно, что если основа или мазь будут контаминированы микрофлорой, то она может стать причиной инфицирования конъюнктивы и слезных протоков.

Основа для глазных мазей наряду с отсутствием раздражающего действия должна обладать хорошей распределяющей способностью и определенной дифильностью, обеспечивающей совместимость со слезной жидкостью. Температура плавления основы должна быть 32–33 °С. Чаще в качестве основы для глазных мазей применяют сплав вазелина, сорта «для глазных мазей» с ланолином безводным в соотношении 9:1.

Вазелин и сплавы вазелина с ланолином безводным перед употреблением фильтруют через фильтровальную бумагу в расплавленном



состоянии через воронку горячего фильтрования и стерилизуют. Вазелин сорта «для глазных мазей» получают в результате дополнительной очистки обычного вазелина. Для этого вазелин расплавляют, добавляют 1 % активированного угля. Нагревают при помешивании, пока температура не достигнет 150 °С. Нагревание при этой температуре продолжают при постоянном помешивании в течение часа, после чего вазелин фильтруют через складчатый бумажный фильтр в предварительно стерилизованные банки вместимостью 10–20 мл (с расчетом на одноразовое использование) и тщательно укупоривают их. Очищенный таким образом вазелин абсолютно не имеет запаха, он слегка желтоватого цвета (*Vaselineum optimum pro oculis*). В настоящее время выпускается вазелин сорта «Экстра» — специально для изготовления глазных мазей.

В качестве основ в глазных мазях в ряде случаев находят применение и гидрофильные основы. Физиологически индифферентными проявили себя гели МЦ (наряду с хорошим высвобождением лекарственных веществ). Применять гели ПЭО не рекомендовано из-за резкого перепада осмотического давления. Эмульсионные основы типа «масло в воде» сильно затуманивают зрение, поэтому их применяют редко.

Технология изготовления глазных мазей практически не отличается от технологии дерматологических мазей. Изготавливать их лучше в небольших стеклянных ступках или на матовых стеклянных пластинках с помощью плоских стеклянных пестиков, но аптеки, к сожалению, не имеют их в оснащении. Однородность на пластине легко проверить при рассматривании тонкого слоя мази в проходящем свете.

Ступки, пестики и прочий инвентарь должны быть стерильными. Отпускаются глазные мази в стерилизованных баночках.

## **19.10. ОСОБЕННОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ МАЗЕЙ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ И С АНТИБИОТИКАМИ**

### **Мази для новорожденных детей**

Защитная функция кожи новорожденных детей несовершенна. Через тонкий роговой слой, сочный и рыхлый эпидермис при широко развитой сети кровеносных сосудов легко всасываются токсические вещества, микроорганизмы, в том числе и гноеродные бактерии. В липидный слой клеточных мембран по типу пассивного транспорта (без затраты энергии, в сторону меньшей концентрации) активно всасываются жирорастворимые вещества. Всасывание через кожу может

вызвать токсический эффект. Известны данные о том, что всасывание глюкокортикоидов через кожу может вызвать угнетение функции коры надпочечников.

Всасывание салицилатов, фенола и многих других лекарственных веществ может привести к тяжелым, нередко смертельным отравлениям. Опасно нанесение на кожу грудных детей присыпок и мазей, содержащих борную кислоту. Поэтому следует соблюдать осторожность и не вводить при разработке лекарственных препаратов в виде мази больших количеств раздражающих веществ, предупреждать родителей в случае выписывания их в составе прописи рецепта. Нельзя применять мази, контаминированные микроорганизмами. Изготовление мазей следует проводить строго в асептических условиях.

Приказом Минздрава России «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» утверждены две прописи мазей для новорожденных: мази танина 1 и 5 % (см. табл. 19.6).

Обе мази эмульсионные, так как предполагается растворение танина в минимальном объеме воды очищенной, но мазь 1 % — на липофильной основе (вазелине), мазь 5 % — на дифильной основе (эмульсионной).

Так же как в жидких лекарственных формах и порошках, не допускается изготовление суппозиторий и мазей с применением лекарственных веществ в виде таблеток.

## Мази с антибиотиками

Медицинское применение антибиотиков может быть рассчитано как на местное, так и на резорбтивное действие.

Для изготовления мазей с антибиотиками резорбтивного действия применяют безводную абсорбционную основу — сплав вазелина с ланолином безводным в соотношении 6:4 на срок хранения до 10 сут. Мази на этой основе легко всасываются кожей. Основу предварительно подвергают термической стерилизации горячим воздухом.

Для усиления резорбтивного действия в состав мазей можно вводить ПАВ. Так, в состав мази амфотерицина В, предназначенной для лечения глубоких системных микозов, введен твин-80 (компоненты, г):

амфотерицин В	4,3 (30 тыс ЕД на 1 г мази)
масло вазелиновое	20,0
твин-80	1,0
вазелин	до 100,0

В 1 мг амфотерицина В содержится 750 ЕД действующего вещества. Амфотерицин выпускают во флаконах, содержащих 50 тыс ЕД.

При изготовлении мази амфотерицин В растирают с вазелиновым маслом по правилу оптимального диспергирования, затем частями добавляют сплав вазелина, твина-80 и оставшееся количество масла вазелинового. Перемешивают до получения однородной массы.

Для изготовления мазей с антибиотиками поверхностного действия предложена основа КВ-Э/16 следующего состава, г:

эзилон-5	84,0
оксил	16,0

Для дитетрациклиновой и биомициновой мазей предложена также основа следующего состава, г:

СШВ	6,0
вазелин	10,0
церезин (парафин)	24,0
масло вазелиновое	60,0

В условиях жаркого климата могут быть использованы основы составов, г:

*Гидрофильная*

ПЭО-400	60,0
ПЭО-4000	40,0

*Абсорбционная липофильно-гидрофильная*

ПЭО-400	47,5
ПЭО-4000	47,5
спирт цетиловый	5,0

Для мазей резорбтивного действия (неомициновой, полимиксина В) предложена основа состава, г:

карбопол 940	1,6
триэтаноламин	2,0
глицерин	5,0
нипагин	0,02
вода очищенная	до 100,0

**Пример 19.7**

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 100 000 ЕД

Lanolini anhydrici 2,0

Vaselini pro oculis 8,0

Misce, fiat unguentum

D.S.: закладывать за веки 3–4 раза в день

Основу — сплав вазелина и безводного ланолина — стерилизуют горячим воздухом. Одновременно стерилизуют ступку, пестик и банку для готовой мази. В стерильной ступке 0,06 г бензилпенициллина натрия тщательно смешивают с небольшим количеством стерильного масла вазелинового, после чего частями примешивают основу.

В состав глазных пенициллиновых мазей можно вводить сульфаниламиды, атропин, пилокарпина гидрохлорид, скополамина гидро-

бромид. Однако нерационально применение мазей, содержащих соли бензилпенициллина с солями алкалоидов и азотистых оснований, особенно в присутствии воды вследствие инактивации антибиотика на 30–40 % уже в первые 4–6 ч хранения.

В случае отсутствия указания о концентрации мази пенициллина изготавливают мазь, содержащую 10 тыс ЕД в 1,0 г мази (ФС 42-84-72), на основе ланолина безводного и вазелина медицинского в соотношении 1:4.

Мази с антибиотиками, учитывая их быстрое разрушение в воде, изготавливают, вводя по типу суспензии, измельчая со стерильной вспомогательной жидкостью, родственной основе.

Для изготовления линиментов и мази грамицидина ампульный спиртовой раствор 2 % разводят в 25–30 раз касторовым маслом, рыбьим жиром или безводным ланолином. Мазь и линименты устойчивы и могут храниться долгое время без потери активности.

Для повышения стабильности мази эритромицина (1 млн ЕД) применяют антиоксидант — натрия метабисульфит (0,01 %).

Эритромицин суспендируют с небольшим количеством расплавленной основы, натрия метабисульфит растворяют в 1 мл воды очищенной стерильной, эмульгируют сплавом и смешивают с суспензией эритромицина. С эритромицином (основанием) в аптечных условиях изготавливают мази, применяемые для лечения гнойничковых поражений кожи, инфицированных ран и трахомы. По спектру antimicrobial действия эритромицин близок к пенициллину и может применяться вместо него в случае аллергии.

В аптечной практике *ex tempore* изготавливают мази с тетрациклином (основание) глазные 1 % и с тетрациклина гидрохлоридом — для лечения кожных заболеваний.

Эмульсионные мази неомицина сульфата (1 млн ЕД = 1,56 г) применяют для лечения гнойных заболеваний кожи (инфицированные экземы, пиодермия и др.). Общее количество мази 0,5 %, применяемое однократно, не должно превышать 25,0–50,0 г, 2 % — 5,0–10,0 г, а в течение суток 50,0–100,0 г и 10,0–20,0 г соответственно. Ограничение дозирования неомицина вызвано ототоксическим и нефротоксическим действием. По этой причине его нельзя сочетать с другими антибиотиками, проявляющими подобное побочное действие (стрептомицин).

Мази изготавливают, так же как и мази других антибиотиков, на сплыве ланолина безводного и вазелина (4:6). Антибиотик вводят в основу после растворения в нескольких миллилитрах стерильной воды очищенной или для инъекций.

Синтомицин — рацемат левомицетина. Применяют его только наружно. В аптечных условиях с ним изготавливают мази в сочетании с другими лекарственными веществами.

**Пример 19.8**

Rp.: Synthomycini  
 Norsulfazoli ana 1,0  
 Camphorae 0,3  
 Olei Eucalypti gtts V  
 Vaselini 15,0  
 Misce, fiat unguentum  
 D.S.: мазь для носа

Мазь готовят в асептических условиях по правилам изготовления комбинированной мази: измельчают норсульфазол и синтомицин с несколькими каплями расплавленного вазелина, затем в остальном количестве расплавленного вазелина растворяют камфору и частями добавляют в ступку, перемешивают до полного охлаждения. В последнюю очередь дозируют 5 капель эвкалиптового масла и окончательно гомогенизируют.

Мази с антибиотиками лучше упаковывать в тубы или банки темного стекла, лучше — фарфоровые. Мази, содержащие воду, хранят не более 7 сут. Мази на силиконовых основах могут быть изготовлены на срок до 3 мес.

В условиях аптеки может быть изготовлена суспензия синтомицина на эмульсионной основе (линимент), состав, г, ее следующий:

синтомицин	5,0
масло касторовое	20,0
ланолин безводный	40,0
вода очищенная	25,0

Синтомицин растирают со слегка подогретым (для уменьшения вязкости) касторовым маслом, по частям добавляют ланолин безводный, эмульгируя, добавляют воду очищенную.

**Пример 19.9**

Rp.: Streptomycini sulfatis 75 000 ЕД  
 Olei Jecoris Aselli 15,0  
 Misce, fiat linimentum  
 D.S.: для смазывания ран

Отвешивают 0,09 г стрептомицина (1 млн ЕД — 1,25 г антибиотика), в асептических условиях растирают в стерильной ступке с небольшим количеством стерильного рыбьего жира, после чего к взвеси частями при перемешивании добавляют рыбий жир.

**19.11. НАПРАВЛЕНИЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МАЗЕЙ****Разработка новых основ**

Как отмечалось ранее, фармакологический эффект мази в значительной степени зависит от правильного выбора основы. Для

современного этапа развития технологии мазей характерно преимущественное использование гидрогелей высокомолекулярных веществ, которые обладают хорошей, мягкой консистенцией, обеспечивают биологическую доступность лекарственных веществ из мазей. Мази, содержащие антибиотики, фурацилин и некоторые другие нерастворимые вещества, более эффективны на основах, содержащих ПЭО.

## Расширение ассортимента вспомогательных веществ

Большое внимание в настоящее время уделяют стабилизации мазей, увеличению сроков их годности. Введение различных вспомогательных веществ (структурообразователей, веществ, обеспечивающих физическую, химическую, антимикробную устойчивость мазей) позволяет значительно увеличить сроки хранения экстенпальных мазей. Так, введение оксида (аэросила) позволяет повысить агрегативную и седиментационную устойчивость мазей, облегчить ресуспендирование осадка в суспензионных линиментах. Оксид в концентрации 4 % общей массы используют для стабилизации борно-цинкового линимента; 5 % — для стабилизации линимента Вишневого; в количестве 3–5 % применяют для стабилизации распадающихся композиций.

Использование эмульгаторов, загустителей (твинов, спенов, эмульгатора Т-2, производных целлюлозы) позволяет устранить расслоение эмульсионных, суспензионных мазей, особенно линиментов. Повысить устойчивость эмульсионного линимента бензилбензоата удалось путем замены 50 % мыла медицинского эмульгатором Т-2 или использования твина-80. Эмульгатор Т-2 входит в состав линимента «Нафтальгин» и др. В состав линимента «Алором», мази «Пропоцеум» входит эмульгатор № 1. Мази «Пропоцеум», «Декаминовая мазь», «Амфотерицин В» содержат твин-80; мази гидрокортизоновая и «Сульфодекортем» — пентол.

Введение антиоксидантов предохраняет основы (особенно жировые) и лекарственные вещества от окисления, способствуя повышению стабильности мазей. Так, для ланолино-вазелиновой основы в качестве антиоксидантов эффективны: бутилксианизол (0,02 %), бутилкси-толуол (0,01 %). Бутилкситолуол применяют для стабилизации ланолина, эмульсионных композиций. Для стабилизации ланолина может быть использован также токоферол. Иногда для стабилизации мазей применяют натрия метабисульфит (0,1 %) и другие антиоксиданты.

Применение консервантов обеспечивает микробиологическую устойчивость мазей, позволяет значительно увеличить срок их годности. ГФ разрешает применение консервантов в составе мазей.

Консервирующими свойствами обладают: тимол, фенол, кислота салициловая, натрия бензоат, гексаметилентетрамин, скипидар, которые часто входят в состав мазей как лекарственные вещества. Разрешено применение кислоты сорбиновой (0,2 %); нипагина и нипазола в соотношении 1:3; спирта бензилового (0,9 %); солей четвертичных аммониевых оснований (ЦПХ, ДМДБАХ — 0,01 %) и др.

При экстемпоральном изготовлении консервант может быть добавлен только в том случае, если он входит в состав прописи, регламентированной соответствующим нормативным документом, или выписан врачом в прописи рецепта. В целях соответствия современным нормам микробиологической чистоты мази, особенно глазные, для носа, лечения ран, ожоговых поверхностей, в полости, не содержащие микроорганизмов, для новорожденных и детей раннего возраста (когда категорически запрещено использовать консерванты), должны изготавливаться в асептических условиях, что также является одним из направлений совершенствования мазей.

В качестве активаторов всасывания в настоящее время применяют ДМСО. Он увеличивает проницаемость клеточных мембран для многих лекарственных веществ: стрептоцида, кислоты салициловой, бутадиона, геларина, антибиотиков, нитроглицерина, тио-ТЭФ и др. Например, пенитрация преднизолона из мазей, содержащих ДМСО, настолько велика, что позволяет в 10 раз снизить терапевтическую дозу. ДМСО — прекрасный растворитель сульфаниламидов, анестезина, гормонов, витаминов, кислоты салициловой, фенобарбитала, антибиотиков, входит в состав линимента «Фогем» и других, кроме того, это прекрасный диспергатор. Целесообразно применять его при изготовлении 10 % суспензионных мазей: ксероформной, стрептоцидовой, цинка оксида, серной простой. Вазелин способен включать до 4 % ДМСО, ланолин безводный — 45 %, водный — 30 %, консистентная эмульсия «вода/вазелин» — 35 %.

## **Введение в состав мазей новых биологически активных веществ**

В настоящее время наметилась тенденция включения в состав мазей экстемпорального изготовления импортных препаратов, например «Gold-Star», и других веществ природного происхождения, например, дерматопротектор линимент «Фогем» содержит гем. Это составная часть гемоглобина, получают из крови крупного рогатого скота. Обладает фотозащитной активностью, блокирует развитие фотодинамического воспаления кожи.

Наметилась тенденция расширения номенклатуры биологически активных веществ природного, в основном растительного происхо-

ждения. Примером может служить противовоспалительный линимент «Алором», который содержит несколько компонентов растительного происхождения (сок алоэ, экстракт ромашки жидкий, экстракт календулы, масло касторовое, масло эвкалиптовое, ментол).

Учитывая, что с помощью мазей можно обеспечить как местное, так и общее действие на организм (рефлекторное или резорбтивное), в состав мазей могут быть включены биологически активные вещества практически любой фармакологической группы.

## Совершенствование технологии изготовления мазей

В последнее время наметился новый подход в изготовлении суспензионных и комбинированных мазей.

Как известно, между твердыми веществами и жидкостями различного происхождения может наблюдаться твердофазовое (межфазовое) физико-химическое взаимодействие, которое приводит к изменению биодоступности, поэтому в технологию мазей вносят соответствующие изменения, разрабатывают новые подходы при решении этой проблемы. Например, мази с анестезином, стрептоцидом, ксероформом на ланолино-вазелиновой основе в концентрации более 5 % эффективны, если их диспергировать с 95 % этанолом или со смесью эфира и этанола 1:1.

В экстенпоральной рецептуре аптек часто встречается мазь состава, г:

фурацилин	0,1
ланолин	20,0
вазелин	30,0

З.Н. Назаров, К.А. Ходжаева и З.А. Назарова предложили растирать фурацилин с небольшим количеством кипящей воды (учитывая ее 30 % содержание в ланолине водном) до образования мелкодисперсной суспензии, а затем добавить теплый сплав вазелина и ланолина безводного и перемешать до охлаждения. По мнению авторов, методика позволяет получить суспензионную мазь фурацилина (растворимость в воде 1:4200) с размером частиц в пределах 50 мкм, в то время как традиционная технология дает суспензионную мазь с размером частиц 100–120 мкм.

Изготовление некоторых мазей в аптеке имеет свои специфические особенности. Так, например, 5 % мазь с йодом изготавливают, получая сначала насыщенный раствор калия йодида, растворив 15,0 г вещества в 10 мл воды очищенной, в нем растворяют 5,0 г йода. Полученный раствор добавляют небольшими порциями в ступку к расплавленному эмульгатору № 1, эмульгируют, добавляют 50,0 г сплава вазелина с ланолином безводным в соотношении 9:1.



Мазь пергидроля (5 %) изготавливают на основе вазелина и ланолина безводного в соотношении 9:1. Для изготовления мази хлоралгидрата (10 %) его растворяют в 15 мл воды очищенной, затем раствор эмульгируют в сплаве вазелина с ланолином безводным в соотношении 9:1.

Мази метилурациловые 5–10 % и мазь с инталом 20 % следует готовить на вазелино-ланолиновой основе (1:1).

Для изготовления эффективной мази с интерфероном содержимое 1 ампулы интерферона растворяют в 2 мл воды очищенной и раствор вводят в сплав, состоящий из 22,0 г эмульгатора Т-2 и 18,0 г сплава вазелина с ланолином безводным (1:2).

В некоторых случаях при изготовлении мазей целесообразно пользоваться готовыми мазями промышленного изготовления или составами, находящимися во внутриаптечной заготовке. В эти составы вводят недостающие ингредиенты или разбавляют их основой до выписанной в рецепте концентрации лекарственного вещества.

### Пример 19.10

Rp.: Streptocidi 3,0

Ichthyoli 5,0

Unguenti Zinci 5 % 50,0

Misce, fiat unguentum

D.S.: для компрессов на кисть руки

В аптеке имеется 10 % мазь цинка оксида (1:10), 20 % мазь ихтиола (1:5). Обе мази на вазелиновой основе. Используя мази промышленного производства, следует взять 25,0 г мази ихтиоловой (5,0 г×5) и 25,0 г мази цинковой (2,5×10). Вазелина согласно прописи следовало бы взять 47,5 г. В состав 10 % цинковой мази ввели 22,5 г (25,0–2,5), в составе 20 % ихтиоловой мази — 20,0 г (25,0–5,0). Всего — 42,5. Следовательно, осталось добавить 47,5–42,5 = 5,0 г. Из них 1,5 г вазелина следует расплавить для измельчения стрептоцида, вводимого по типу суспензии при его концентрации 5,2 % (больше 5 %).

Дата \_\_\_\_\_ ППК 19.10

Streptocidi 3,0

Vaselini 1,5 (t °C)

Vaselini 3,5

Unguenti Zinci 10 % 25,0

Unguenti Ichthyoli 20 % 25,0

$M = 58,0$ ;  $M_{\text{тары без крышки}} =$

Подписи:

Если в рецепте выписана официальная мазь, но иной концентрации, чем это предусмотрено нормативным документом, мазь тем не менее изготавливают в соответствии с НД, сделав соответствующий пересчет.

Исключение составляет мазь нефти нафталанской. Мягкая консистенция мази обеспечивается за счет 70 % нефти, поэтому, если разбавлять мазь официальной основой состава: парафина 18 частей, петролатума 12 частей, мазь мягкой консистенции не получится. Мазь нафталанской нефти разбавляют вазелином, родственным мази.

#### **Пример 19.11**

Rp.: Unguenti Naphthalani 10 % — 100,0

D.S.: смазывать голень

При расчетах официальную мазь принимают за 1 (100 %).

Для изготовления мази по приведенной выше прописи необходимо взять 10,0 г мази нефти нафталанской 70 % и 90,0 г вазелина.

Некоторые вещества гидрофильного характера при добавлении к ним гидрофильных жидкостей (воды, водных растворов, глицерина, этанола разных концентраций) способны образовывать с ними гели различной консистенции. Гели образуют порошки растительного (фитостерин, порошки корней алтея, солодки) и минерального происхождения (высодисперсные глины, бентонит, каолин); вещества синтетические и полусинтетические (МЦ, аквасорб, ПВП).

Гидрофильные вещества с высокой сорбционной способностью используют для изготовления сухих концентратов и паст в виде порошков или таблеток. Они удобны при хранении, транспортировке. Являясь полуфабрикатами, позволяют быстро изготовить мазь или пасту в любой обстановке. Для уменьшения высыхаемости при изготовлении мазей из сухих концентратов добавляют до 10 % глицерина. Часто в сухие концентраты добавляют консерванты: кислоту борную, нипагин, нипазол и др. Интерес представляет применение сухих полуфабрикатов адсорбентов (глина белая, каолин и др.) с ланолином безводным в соотношении 10:1. Интерес представляет использование сухих концентратов для косметических целей — изготовления мазей, масок, зубных паст и т.п.

## **Внедрение средств механизации технологического процесса**

Это важнейшее направление совершенствования технологии и повышения качества мазей. В аптеки внедряют, например, установки для плавления основ, установки УПМ-1, ступкодержатели, смесители суспензий и эмульсий СЭС-1, размельчители тканей и другую аппаратуру. С помощью ультразвука можно интенсифицировать отдельные стадии технологического процесса, значительно уменьшить размер частиц. При изготовлении мазей может быть использован малогабаритный универсальный аппарат, разработанный на основе ультразвукового генератора УСГ-3-04 со сменными волноводами. Вазелин медицинский после ультразвуковой

обработки (при добавлении небольшого количества ПВС) становится способен инкорпорировать 60–120 % воды вместо 5 %. Этим методом можно получать эмульсионные мази, проводить гомогенизацию паст. В условиях аптеки может быть использован ультразвуковой генератор УЗДН-1. Сложность состоит в том, что некоторые вещества изменяют свои свойства под действием ультразвука, поэтому в данной области требуются тщательные научные исследования.

В условиях малосерийного производства возможно использование роторно-пульсационных аппаратов. Типовой технологический регламент (133-11 от 15.07.1988) с применением таких аппаратов разработан НИИФ на базе Московской фармацевтической фабрики. Их используют при изготовлении ихтиоловой, скипидарной, цинковой, борной, стрептоцидовой, фурацилиновой мазей, линимента бальзамического по Вишневскому.

Мази относят к недозированным лекарственным формам наружного применения. Однако, учитывая возможность получения и применения мазей резорбтивного типа действия, необходимо разрабатывать дозированные мази с применением соответствующих дозирующих устройств или выпускать мази в однократных упаковках.

## Совершенствование упаковки

Высокие требования к уровню микробиологической чистоты нестерильных лекарственных форм вызывают необходимость создания соответствующих видов упаковок. Для дозированных мазей предложены однократные упаковки из полимерных (полиэтиленовых, полистироловых, полиамидных) пленок, содержащих около 1,0 г мази. Особенно перспективен такой вид упаковки для глазных мазей, препаратов для детей, в косметике, для мазей с антибиотиками, легко окисляющимися, ядовитыми и летучими веществами.

За рубежом используют однократные упаковки, изготовленные термосваркой двух полимерных пленок, ампулы из полиэтилена (0,3–0,5 г мази в упаковке). В Германии запатентованы тубы для одновременного заполнения несколькими кремами, пастами, мазями. Во Франции запатентован способ упаковки эмульсионных мазей в специальные двухкамерные контейнеры: в одной камере находится носитель — эмульсия; в другой — высушенный сублимацией активный компонент. Мази широко применяют в виде аэрозолей.

Отечественные и зарубежные ученые в настоящее время проводят исследования по созданию комбинированных (ламинированных) материалов, сочетающих лучшие свойства фольги, полиэтиленовой пленки, бумаги.

## Разработка новых модификаций мазей

В некоторых случаях вместо мазей целесообразно использовать такую лекарственную форму, как, например, *медицинские карандаши*. Особенно они удобны в ветеринарной практике, когда необходимо обработать небольшой участок кожи. Антимикробная активность карандашей с натрия сульфацилом, полученных на основе низкомолекулярного полиэтилена с различными добавками, в 2 раза выше, чем мазей на ланолино-вазелиновой основе.

Разработаны новые дерматологические лекарственные формы, заменяющие мази, — *полимерные пленки* с различными лекарственными веществами и выраженным пролонгированным действием. Использование интерполимерных комплексов позволяет создать новую перспективную лекарственную форму — *накожные терапевтические системы*, обеспечивающие длительную, непрерывную, строго дозированную подачу лекарственных веществ в общий кровоток. Такие накожные ТТС разработаны за рубежом и в нашей стране, например «Нитродерм — ТТС», «Экстродерм — ТТС» и др. Действие ТТС по силе и скорости наступления фармакологического эффекта часто не уступает инъекционному пути введения.

В целях усовершенствования традиционной лекарственной формы «Мази» отечественные и зарубежные ученые разрабатывают новые носители лекарственных веществ: микрокапсулы, липосомы, которые при введении в основу позволяют ускорить высвобождение лекарственных веществ или, наоборот, пролонгировать их действие.

Например, 1 % мазь триамцинолона с липосомами из лецитина и холестерина в 3 раза быстрее высвобождает его, чем мазь на вазелино-ланолиновой основе.

Вместо магнитных жидкостей, магнитореологических суспензий, изготовленных на масле вазелиновом, быстро расслаивающихся, для лечения свищей предлагают использовать магнитные мази на ланолино-вазелиновой основе, которые вводят в устье свища. Мазь при этом выполняет роль своеобразной «мягкой пробки».

Возможно применение полимерных капсул, содержащих мазь. При фиксации капсулы на коже она размягчается и обеспечивает длительное и постоянное поступление лекарственных веществ в кожу, например, при гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваниях, мигрени.

## Совершенствование оценки качества мазей

Повышение качества мазей невозможно без разработки объективных методов анализа, включающих проверку однородности, опреде-

ление размера частиц, физико-химических показателей (вязкости, температуры плавления, температуры каплепадения, коллоидной стабильности), рН и др.

В некоторых фармакопеех зарубежных стран введены нормы дисперсности, которые имеют некоторые отличия. Так, фармакопея Германии регламентирует размер частиц не более 60 мкм для дерматологических мазей и не более 50 мкм — для глазных, США — не более 50, Венгрии — не более 20 мкм при условии исследования не менее 100 частиц.

В нашей стране также регламентируется определение размера частиц, которое проводят сейчас с помощью биомикроскопа с окулярным микрометром МОВ-1 или микроскопа МБИ-15У и других моделей по методике ГФ.

В настоящее время значительно увеличился ассортимент эмульсионных основ и мазей. Для этих систем рекомендуется определять стабильность при разработке новых композиций и изучении характера поведения их при длительном хранении. Контролируют: постоянство вязкости, отсутствие коагуляции, коалесценции системы; коллоидную стабильность (способность удерживать в своей структуре неустойчиво связанную жидкую фазу) и другие показатели. Для этого применяют различные методы исследования основ и мазей (определение вязкости, центрифугирование или прессование, термическую обработку — хранение при повышенной (45 °С) или пониженной (–10 °С) температуре в течение 5–14 сут с последующим центрифугированием и др.).

Консистенцию (от лат. *consistere* — состоять) в настоящее время определяют как комплекс структурно-механических (реологических) свойств (вязкость, пластичность, упругость, прочность), связанных с внутренней структурой дисперсной системы (П.А. Ребиндер). Структурно-механические свойства оказывают влияние на кинетику и степень высвобождения лекарственных веществ из мазей, а следовательно, и на фармакологическую активность; определяют поведение мази при хранении; характеризуют способность мази выдавливаться из тубы, распределяться на поверхности кожи и слизистых оболочек.

При оценке консистентных свойств чаще определяют следующие показатели: предельное напряжение сдвига, пластическую или эффективную вязкость и др. Эти показатели определяют с помощью приборов: конического пластометра Ребиндера, ротационных вискозиметров Волоровича типа РВ-4, РВ-8, вискозиметра «Реотест-2» и др.

Методики определения температуры плавления и каплепадения изложены в ГФ. Под температурой плавления подразумевают интервал температуры между началом плавления (появлением первых капель жидкости в стеклянной капиллярной трубке) и концом плавления (полным переходом в жидкое состояние). Для мягких веществ

(основ и компонентов основ мазей, суппозиториев) применяют метод 2 ГФ. Температуру каплепадения определяют с помощью термометра Убеллоде (метод 3 ГФ).

Для контроля стабильности мазей в процессе хранения определяют рН мазей. Значение рН мазей должно находиться в пределах: дерматологических 4–8; глазных — 6–8. Повышение кислотности мази (понижение рН) может свидетельствовать об изменении физико-химических свойств мази (гидролизе сложноэфирных связей с высвобождением свободных кислот). Определение значения рН необходимо и для контроля возможности нанесения мази на кожу или слизистые оболочки. Методика определения рН состоит в следующем. Навеску мази (около 5,0 г) обрабатывают 50 мл воды очищенной с известным значением рН, равномерно взбалтывая в течение 15 мин при температуре 50–60 °С. Полученное водное извлечение из мази фильтруют через ватный тампон, промытый той же водой, и в фильтрате определяют значение рН (потенциометрическим или калориметрическим методами в соответствии с ГФ).

Исследования проводят также в области совершенствования методов биофармацевтических исследований. Биофармацевтическую оценку мазей осуществляют в опытах «*in vitro*», применяя следующие методы: бактериологический (определение задержки роста микроорганизмов); диффузии лекарственных веществ в агаровый или иной гель, содержащий тест-микробы или химические реактивы; диализа лекарственных веществ через синтетическую, полусинтетическую или природную полупроницаемую мембрану с последующим количественным определением вещества в диализате. В опытах «*in vivo*» биофармацевтические исследования проводят, применяя методы: определения содержания лекарственных веществ в биологических жидкостях (крови, моче, слюне, слезной жидкости, лимфе или органах); регистрации фармакологического действия (угасание глазного эффекта, учащение дыхания, гиперемия и др.); определения убывания концентрации лекарственного вещества в навеске мази, нанесенной на кожу или слизистые оболочки.

Эти методы исследования применяют в основном при подборе вспомогательных веществ, разработке новых составов мазей, при выборе оптимальной концентрации лекарственного вещества.

## 19.12. МАЗИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ

### Общая характеристика

Мази гомеопатические (*Unguenta homoeopathica*) — мягкая лекарственная форма для наружного применения. Они состоят из основы

и равномерно в ней распределенных гомеопатических лекарственных средств.

Классификация мазей гомеопатических по типу дисперсных систем, консистенции, а также классификация основ соответствуют классификациям, принятым ГФ. В качестве основ для мазей используют в основном вазелин и ланолин. Для изготовления мазей, содержащих 10 % настоек, применяют основу: вазелина — 85 %, ланолина — 5 %, при изготовлении глазных мазей — абсорбционную основу — сплав вазелина с ланолином безводным в соотношении 9:1. На мазь определенного состава основа должна быть указана в частной ФС.

Из сильнодействующих веществ изготавливают мази 5 % концентрации. Например, мазь аконита (борец ядовитый), мазь спонгии (губка туалетная); суша ядовитого (на вазелиновой основе). Из несильнодействующих субстанций и тинктур изготавливают 10 % мази. Так, изготавливают 10 % мази: кислоты азотной из разведения D1, кислоты аскорбиновой из D3, цимицифуги, серу сублиматум, брионии (переступень белый), фитолакка (лаконос американский), меркуриус карозивус [ртуть двухлористая (сулема)] из D3, ацидум арсеникозум из D3.

Исключения составляют: 0,5 % мазь хлорэтон 1 % мази: из цинабарис (сульфид ртути красный), графит, гепар сульфур (известковая серная печень по Ганеману), меркуриус биодатус (дийодид ртути); 2 % мази: кислот бензойной, карболовой; 3 % мази: апис (пчела медоносная), кислоты салициловой, кантарис (шпанская муха), кротон (кротон тиглиум).

Концентрация ядовитых и сильнодействующих веществ в составах гомеопатических мазей должна быть указана обязательно.

Изготавливают мази гомеопатические по общим правилам, изложенным в общей статье ГФ «Мази».

При изготовлении мазей, содержащих настойки на вазелиновой основе в концентрации более 5 % массы мази, их предварительно концентрируют, выпаривая до половины взятой массы, или добавляют 5—10 % безводного ланолина. Некоторые прописи наиболее часто встречающихся простых и сложных мазей представлены в табл. 19.8.

В гомеопатические мази обычно не вводят стабилизаторы, антиоксиданты и консерванты. Последние добавляют только тогда, когда в качестве основы используют гели, содержащие воду или эмульсионные основы типа «масло в воде», в соответствии с нормативными документами, например, гидрофильные мази фирмы «Хеель» (Германия) стабилизированы 12,5 % по объему этанола.

Таблица. 19.8. Примеры наиболее часто применяемых простых и сложных мазей

Название	Состав, г	Показания к применению	Способ применения
Арника 10 %	Arnica D1 10,0 Vaselinum ad 100,0	При ушибах, для ускорения рассасывания гематом	Наносятся тонким слоем 1–2 раза в сутки. Курс лечения 1–2 нед
Белладонна 5 %	Beladonna D1 5,0 Vaselinum ad 100,0	При воспалительных процессах	Наносятся тонким слоем 1–2 раза в сутки. Курс лечения 1–2 нед
Бриония 5 и 10 %	Bryonia D1 5,0 seu 10,0 Vaselinum ad 100,0	При ревматизме, артритах, артрозах	Наносят на пораженные участки и втирают легким движением снизу вверх 2 раза в день
Гамamelис 10 %	Hamamelis D1 10,0 Vaselinum ad 100,0	При флебитах, варикозном расширении вен, геморрое	Наносят на пораженные участки и втирают легким движением снизу вверх 2 раза в день
Гиперикум 10 %	Hypericum D1 10,0 Vaselinum ad 100,0	При травмах с поражением нервной ткани, стреляющие и колющие боли при невритах, усиливающиеся от холода и влаги	Наносят на пораженные участки и втирают легким движением снизу вверх 2 раза в день
Календула 10 %	Calendula D1 10,0 Vaselinum ad 100,0	Для лечения опрелостей и трещин	Наносятся тонким слоем 1–2 раза в сутки. Курс лечения 1–2 нед
Ледум 10 %	Ledum D1 10,0 Vaselinum ad 100,0	При суставных болях, усиливающихся под действием сухого тепла; при последствиях укусов насекомых, сопровождающихся отеком и зудом	Наносят на пораженные участки и втирают легким движением снизу вверх 2 раза в день
Прополис 5 %	Propolis D1 5,0 Vaselinum ad 100,0	Для комплексного лечения хронической экземы и нейродермитов	Наносятся тонким слоем 1–2 раза в сутки. Курс лечения 1–2 нед
Рус 5 %	Rhus D1 5,0 Vaselinum ad 100,0	При ревматизме, подагре, артрите, растяжении сухожилий	Наносят на пораженные участки и втирают легким движением снизу вверх 2 раза в день