



Технология жидких лекарственных форм

Лекция для студентов V курса

Института Фармации



План

1. Общая технологическая схема изготовления жидких лекарственных форм в условиях аптек
2. Изготовление в аптеках концентрированных растворов
3. Правила упаковки и маркировки жидких лекарственных форм. Сроки годности
4. Авторские прописи жидких лекарственных форм

Общая технологическая схема

Общая технологическая схема получения нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде растворов предусматривает выполнение ряда технологических операций, включающих

- отмеривание или взвешивание растворителя,
- взвешивание твёрдого или отмеривание жидкого вещества (веществ),
- последовательное растворение твёрдых веществ в растворителе или последовательное смешивание жидких веществ с растворителем.
- процеживание или фильтрация.

Алгоритм изготовления ЛФ

Фармацевтическая экспертиза рецепта

1. Проверка правильности выбора формы рецептурного бланка
 2. Проверка совместимости ингредиентов
 3. Проверка доз ЛВ списка А и Б и НЕО
 4. Расчет количества ингредиентов и оформление оборотной стороны ППК
 5. Выбор оптимального варианта технологии
- ✓ Растворение
 - ✓ Фильтрование
 - ✓ Смешивание
 - ✓ Упаковка и укупорка
 - ✓ Оформление к отпуску
 - ✓ Оформление лицевой стороны ППК

Факторы, влияющие на образование раствора

1. Добавление ВВ для образования легко растворимых комплексных соединений

2. Перемешивание способствует переносу молекул твердого вещества из близлежащих в более отдаленные слои до выравнивания концентрации раствора

3. Нагревание раствора или растворителя усиливает колебательные движения самих молекул вещества, обеспечивая разрушение кристаллизационной решетки; уменьшает вязкость растворителя; растворимость и скорость растворения веществ возрастает

4. Измельчение твердого вещества увеличивает суммарную его поверхность; при этом больше контакт с растворителем, скорость растворения растет

Особые приемы изготовления водных растворов

| ЛВ | Примеры ЛВ | Технологический прием |
|--|---|--|
| Медленно растворимые в воде | Magnesii sulfas Cupri sulfas Aluminis Kalii permanganas (> 1%) | Предварительное измельчение |
| | Acidum boricum Natrii tetraboras Coffeinum Calcii gluconas Furacilini Riboflavini Aethacridinum lactis Acidum nicotinicum Glucosum(20% и >) | Нагревание |
| Очень мало растворимые в воде вещества | Phenobarbitalum Osarsolum | + NaHCO ₃ (насыщ. р-р) ⇒ растворимая натриевая соль |
| | Jodum | + KI (насыщенный раствор) ⇒ KI ₃ (комплекс) |

Проверка доз

Расчеты:

$V_{\text{общ}}$ (общий объем микстуры) =
сумме объемов всех жидких
компонентов по рецепту

N (общее число приемов) =

$\frac{V_{\text{микстуры}}}{V_{\text{объем разовой дозы}}}$

V объем разовой дозы

$RД = \frac{M_{\text{вещества по рецепту}}}{N}$

$СД = RД \times \text{число приемов в сутки}$

Сравнение $RД$ с $ВРД$ и $СД$ с $ВСД$

Изготавливать можно :

1. $RД$ и $СД$ веществ списка А и Б не превышают $ВРД$ и $ВСД$;
2. Доза завышена, но имеются специальные пометки врача (доза прописью и «!»);
3. Доза завышена и нет специальных пометок, то готовят из расчета $\frac{1}{2} ВРД$ на 1 прием

Фильтрация – процесс освобождения раствора от взвешенных частиц

Недостатки фильтровальных материалов:

1. набухаемость,
2. недостаточная прочность,
3. сорбция веществ и ионов за счет диссоциации в воде с приобретением «-» заряда

Вата

длинноволокнистая

Марля

хлопчатобумажная

Бумага

фильтровальная

Фильтры стеклянные

Фильтры мембранные

Требования, предъявляемые к фильтровальным материалам:

✓ прочность

✓ наличие структуры

задерживающей частицы при высокой проницаемости

✓ не должны выделять в раствор волокна или частицы

✓ химическая индифферентность

✓ биологическая индифферентность

- В первую очередь при изготовлении растворов массо-объёмным методом с водной дисперсионной средой отмеривают рассчитанный объём воды (воды очищенной или воды ароматной), в котором последовательно растворяют твёрдые вещества с учётом растворимости и возможного их взаимодействия.
- Первыми в отмеренном объёме водной дисперсионной среды растворяют наркотические, психотропные, сильнодействующие лекарственные средства; далее – остальные лекарственные средства с учётом их растворимости.

- Твёрдые фармацевтические субстанции могут быть введены в состав раствора в виде заранее изготовленных концентрированных растворов, прибавляемых после растворения твёрдых веществ и фильтрования раствора. Если дисперсионной средой раствора является вода ароматная, то концентрированные растворы при изготовлении растворов и других жидких лекарственных форм не применяют.
- Если в состав растворов входят другие жидкие вещества, то их прибавляют к полученному водному раствору в последнюю очередь в следующей последовательности:
 - водные нелетучие и непахучие жидкости;
 - иные нелетучие жидкости, смешивающиеся с водой;
 - водные летучие жидкости;
 - жидкости, содержащие спирт этиловый, в порядке возрастания его концентрации;
 - другие неводные летучие и пахучие жидкости.

- **Концентрированные растворы** рекомендуется изготавливать из гигроскопичных веществ, способных к выветриванию на воздухе, содержащих значительное количество кристаллизационной воды. При изготовлении концентрированных растворов декстрозы моногидрата, необходимо проводить перерасчёт её количества с учётом содержания кристаллизационной воды. При изготовлении концентрированных растворов следует избегать концентраций, близких к насыщенным, так как при понижении температуры возможна кристаллизация растворённого вещества.
- Номенклатура концентрированных растворов определяется спецификой рецептуры и объёмом работы аптеки. В ГФ XV приведены наименования концентрированных растворов с указанием концентраций и сроков годности в условиях указанной температуры хранения.

- Концентрированные растворы изготавливают массо-объемным способом в мерной посуде в асептических условиях с использованием свежеприготовленной воды очищенной. Если изготовление проводят не в мерной посуде, то объем воды очищенной рассчитывают с использованием значения плотности концентрированного раствора или коэффициента увеличения объема веществ. В ГФ XV в таблице указаны масса фармацевтической субстанции и объем воды, необходимые для изготовления 1 л концентрированного раствора массо-объемным методом.

- Изготовленные концентрированные растворы фильтруют, подвергают полному химическому контролю и проверяют на отсутствие механических включений. Допустимые отклонения (в процентах) в концентрированных растворах, изготовленных массо-объёмным методом, приведены в ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления».
- В случае превышения нормы допустимого отклонения производят исправление концентрации раствора. Концентрированные растворы после их разведения или укрепления подвергают полному химическому контролю повторно.
- Емкости с концентрированными растворами оформляют этикетками с указанием наименования и концентрации раствора, даты изготовления, срока годности и анализа и подписи лица, проверившего раствор.
- Изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, налётов ранее установленного срока годности являются признаками непригодности растворов.

Последовательность добавления ингредиентов

ППК №1

Вода очищенная

Кодеина фосфат (список Б)

Кислота аскорбиновая
Натрия бромид
Глюкоза

Настойка ландыша

Настойка валерианы

ППК №2

Вода очищенная

Кодеина фосфат (список Б)

Концентрированный р-р
к-ты аскорбиновой 5%

Концентрированный р-р
натрия бромида 20%

Концентрированный р-р
глюкозы 50%

Настойка ландыша

Настойка валерианы

Упаковка и укупорка растворов

Флаконы стеклянные 25, 30, 50, 100, 150, 200 мл, прозрачные и светозащитные (оранжевого стекла) с навинчивающимися крышками и уплотнительными элементами из полиэтилена или картона

Пробки корковые с бумажным уплотнением, резиновые, полиэтиленовые по размеру горлышка флакона

Упаковка

Выбор системы упаковки/укупорки для нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм осуществляют на основании общих требований к упаковке и критериев выбора упаковки для лекарственных препаратов в конкретной лекарственной форме в соответствии с ОФС «Упаковка лекарственных средств», а также следующих специфических требований, касающихся лекарственных препаратов аптечного изготовления.

- Первичная упаковка нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм, как правило, является многодозовой, представляющей собой флаконы из бесцветного или светозащитного стекла (если в составе лекарственного препарата присутствуют светочувствительные вещества), закупоренные закупорочными средствами (крышками, пробками и др.). Используются флаконы различного объёма в зависимости от выписанного объёма (массы) лекарственного препарата в жидкой лекарственной форме.
- Для аптечных лекарственных препаратов в виде капель предпочтительна упаковка во флаконы-капельницы, в виде суспензий – предпочтительно упаковывать во флаконы из бесцветного стекла, при отсутствии в составе светочувствительных веществ. Лекарственные препараты в виде эмульсий для наружного применения желательно упаковывать во флаконы или банки с широким горлом.

Оформление к отпуску

Оформление к отпуску:

Этикетка «МИКСТУРА» с указанием № аптеки, № рецепта, ФИО больного, способа применения, даты изготовления, срока годности и цены.

Дополнительно:

этикетка «Беречь от детей» и «Сохранять в защищенном от света месте», отдельный рецептурный номер

Сигнатура, т.к. кодеина фосфат приравнен к наркотическим и находится в аптеке на ПКУ

Контроль при отпуске:

- 1. Анализ документации:** № препарата, рецепта и ППК соответствуют; дозы вещества списка Б не завышены; расчеты сделаны верно, ППК и сигнатура выписаны верно;
- 2. Оформление:** наклеена соответствующая этикетка, и предупредительные надписи, препарат имеет красивый товарный вид;
- 3. Упаковка:** V флакона соответствует объему ЛФ, цвет стекла соответствует физико-химическим свойствам входящих состав микстуры ингредиентов, при переворачивании флакона жидкость не подтекает под пробку;
- 4. Органолептический контроль:** микстура для внутреннего применения прозрачна с легкой опалесценцией, желтоватого цвета, видимые механические включения отсутствуют, со специфическим запахом, сладкого вкуса, объем 200 мл в соответствии с рецептом;
- 5. Отклонения в объеме** соответствуют нормам допустимых отклонений для жидких лекарственных форм:
200 мл \pm 2 %; 196 – 204 мл

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

Концентраты предназначены для быстрого и качественного изготовления жидких лекарственных форм.

Концентрированные р-ры изготавливают:

- В массо-объемной концентрации
- В асептических условиях
- Концентрированные растворы ЛВ наркотических, психотропных, снотворных и списка А не изготавливают.
- При изготовлении концентрированных растворов предъявляются особые требования к воде очищенной.

В.О. - свежеполученная, стерильная, проверенная на отсутствие ионов хлора, кальция, сульфат ионов, восстанавливающих веществ, солей аммония, углерода диоксида, рН 5,0-7,0.

Вода очищенная стерилизуется термическим методом (насыщенным паром) при $(120 + 2) \text{ }^{\circ}\text{C}$. Время стерилизации зависит от объема раствора:

| | |
|------------------------|-----------|
| V до 100 мл | - 8 мин |
| V > 100 ml < = 500 ml | - 12 мин |
| V > 500 ml < = 1000 ml | - 15 мин. |

Стерилизация объемов более 1000 мл запрещена.

Технология изготовления

- 1. Растворение.** В подставку отмеривают рассчитанный объем воды, растворяют ЛВ.
- 2. Проводят полный химический анализ.**

Отклонение в концентрации растворов допускается в пределах:

- до 20% концентрации раствора (включительно) - не более; $\pm 2 \%$
- более 20% концентрации раствора - не более $\pm 1 \%$

С помощью “Рефрактометрической таблице” находят соответствие между полученной концентрацией раствора и показателем преломления (n).

3. Фильтрование

Фильтруют через промытый комбинированный фильтр (складчатый бумажный фильтр с подложенным тампоном длиноволокнистой ваты), стеклянные или полимерные мембранные фильтры

4. Упаковка с укупоркой

Используют флаконы из нейтрального стекла с притертой пробкой.

4. Оформление (маркировка)

Этикетка с указанием наименования раствора, его концентрации, № серии, датой изготовления, № анализа.

Solutio Glucosi 50% - 500 ml

Дата изготовления...

Серия N анализа ...

Приготовил..

Маркировка

- Маркировка лекарственных препаратов аптечного изготовления, включая нестерильные лекарственные препараты в виде жидких лекарственных форм, осуществляется в соответствии с правилами изготовления и отпуска и ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления».
- Кроме обязательных предупредительных надписей маркировка лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм должна содержать дополнительные предупредительные надписи:
 - «Хранить в прохладном и защищённом от света месте» – микстуры и другие жидкие лекарственные формы, содержащие термолабильные и светочувствительные вещества;
 - «Перед употреблением взбалтывать» – микстуры, суспензии, эмульсии, капли гетерогенные.

Срок годности

- Срок годности отдельных наименований нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм должен соответствовать установленному сроку годности, указанному в правилах изготовления и отпуска. Если для указанных лекарственных препаратов аптечного изготовления срок годности не установлен, то руководствуются следующими данными:
- Срок годности нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления составляет:
 - для жидких лекарственных форм, за исключением капель, эмульсий и суспензий – не более 14 суток
 - для настоев, отваров, слизей – не более 2 суток;
 - для эмульсий, суспензий, изготовленных с использованием стабилизаторов, – не более 7 суток;
 - для эмульсий, суспензий, изготовленных без стабилизаторов, – не более 2 суток;
 - для остальных лекарственных форм – не более 10 суток.

Хранение

- В соответствии с требованиями ОФС «Хранение лекарственных средств», в упаковке, обеспечивающей стабильность в течение установленного срока годности нестерильного лекарственного препарата аптечного изготовления в виде жидкой лекарственной формы, с соблюдением условий, указанных в маркировке лекарственного препарата.

Испытания (контроль качества)

- Испытания нестерильных лекарственных препаратов аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм проводят на основании требований действующих нормативных документов, утверждённых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, в соответствии с требованиями и положениями по внутриаптечному контролю лекарственных препаратов аптечного изготовления, указанными в ОФС «Лекарственные препараты аптечного изготовления».

АВТОРСКИЕ ПРОПИСИ

1. Микстура Абашева:

| | |
|--|------------|
| Возьми: Раствора натрия бромида | 2% - 200,0 |
| Кодеина фосфата | 0,12 |
| Амидопирина | |
| Анальгина | по 1,0 |
| Настойки валерианы | |
| Настойки ландыша | по 1,5 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

2. Микстура Бехтерева:

| | |
|--|--------------|
| Возьми: Настоя травы горичвета | из 6,0-180,0 |
| Натрия бромида | 6,0 |
| Кодеина | 0,12 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

Микстура Биетта:

| | |
|--|-------|
| 3. Возьми: Ртути дийодида | 0,06 |
| Калия иодида | 3,75 |
| Воды мятной | 60,0 |
| Воды очищенной | 120,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

4. Микстура Бинге:

| | |
|--|---------|
| Возьми: Натрия бромида | |
| Калия бромида | по 2,0 |
| Аммония бромида | |
| Хлоралгидрата | 1,5 |
| Кодеина фосфата | |
| Этилморфина гидрохлорида | по 0,05 |
| Воды очищенной | 300,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

5. Капли Бахона:

| | |
|---|--------|
| Возьми: Натрия хлорида | 0,1 |
| Натрия гидрокарбоната | |
| Натрия тетрабората | по 0,5 |
| Антипирин | |
| Натрия бромида | по 0,2 |
| Глицерина | 5,0 |
| Воды очищенной | 30,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 2 капли 3 раза в день в ухо | |

6. Жидкость Бойко:

| | |
|---|------|
| Возьми: Атропина сульфата | 0,02 |
| Натрия йодида | 0,5 |
| Новокаина | 0,3 |
| Воды очищенной | 30,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 10 капель 3 раза в день при болях | |

7. "Молоко" Видаля:

Возьми: Серы очищенной

Спирта камфорного по 6,0

Раствора кислоты борной 2%

Спирта этилового по 50,0

Смешай. Дай. Обозначь. Для протирания лица

8. Микстура Войцеховского:

Возьми: Настоя корневищ с корнями валерианы из 12,0 - 200,0

Натрия бромида 6,0

Амидопирина 3,0

Кодеина 0,12

Фенобарбитала 0,3

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

9. Капли Вотчала:

Возьми: Настойки валерианы

Настойки ландыша по 10,0

Валидола 2,0

Раствора нитроглицерина спиртового 1% - 10,0

Смешай. Дай. Обозначь. По 10 капель 2 раза в день

Микстура Гращенко:

| | |
|--|----------|
| 10.Возьми: Натрия бромида | 8,0 |
| Хлоралгидрата | 10,0 |
| Настойки валерианы | 5,0 |
| Фенобарбитала | 0,2 |
| Воды очищенной | до 200,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

Капли Добронравова:

| | |
|--|-----|
| 11.Возьми: Настойки валерианы | 6,0 |
| Настойки мяты перечной | 1,0 |
| Эфира медицинского | 3,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 15 капель 3 раза в день внутрь | |

12. Микстура Дрягина:

| | |
|--|-------------|
| Возьми: Настоя корневищ с корнями валерианы из | 6,0 - 200,0 |
| Натрия бромида | |
| Хлоралгидрата | по 4,0 |
| Кодеина | 0,12 |
| Настойки валерианы | 4,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

13. Микстура Иванова-Смоленского:

| | |
|--|-------------|
| Возьми: Настоя корневищ с корнями валерианы из | 8,0 - 200,0 |
| Натрия бромида | |
| Амидопирина | |
| Барбитала-натрия | по 3,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

14. Микстура Карташова:

| | |
|--|----------|
| Возьми: Натрия салицилата | 1,0 |
| Калия иодида | 0,1 |
| Раствора йода спиртового 5% (10%) | 6 капель |
| Воды очищенной | 200,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

15. Микстура Кватера:

| | |
|--|----------------|
| Возьми: Настоя корневищ с корнями валерианы из | 10,0 |
| Настоя листьев мяты | из 4,0 - 200,0 |
| Натрия бромида | 3,0 |
| Магния сульфата | 0,8 |
| Амидопирина | 0,6 |
| Кофеин натрия бензоата | 0,4 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

16. Микстура Красногорского:

| | |
|--|--------|
| Возьми: Фенобарбитала | 0,5 |
| Спирта этилового | 3,0 |
| Кодеина | 0,02 |
| Настойки красавки | |
| Натрия гидрокарбоната | |
| Антипирина | по 1,0 |
| Сиропа простого | 30,0 |
| Воды очищенной | 150,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

21. Микстура Павлова:

| | |
|--|-------|
| Возьми: Натрия бромида | 1,0 |
| Кофеина натрия бензоата | 0,5 |
| Воды очищенной | 200,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

22. Микстура Сольвенти:

| | |
|--|--------|
| Возьми: Аммония хлорида | |
| Экстракта корня солодки | по 5,0 |
| Воды очищенной | 200,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

23. Микстура Шарко:

| | |
|--|----------------|
| Возьми: Настоя корневищ с корнями валерианы | из 6,0 - 200,0 |
| Натрия бромида | 6,0 |
| Кодеина фосфата | 0,2 |
| Настойки валерианы | |
| Настойки ландыша | по 10,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

24. Микстура Шмидта:

| | |
|--|----------------|
| Возьми: Настоя корневищ с корнями валерианы | из 4,0 - 200,0 |
| Натрия бромида | 2,0 |
| Кофеина натрия бензоата | 0,2 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

Микстура Павлова:

| | |
|---|-------|
| Возьми: Натрия бромида | 1,0 |
| Кофеина натрия бензоата | 0,5 |
| Воды очищенной | 200,0 |
| Смешай. Дай. Обозначь. По 1 столовой ложке 3 раза в день | |

Выписана жидкая лекарственная форма – микстура для внутреннего применения. В состав входит сильнодействующее вещество кофеин натрия бензоат – проверяем дозы.

Проверка доз

Объём общий – 200,0

Число приёмов= $200/15 \approx 13$

Кофеин натрия бензоат

$RД=0,5/13=0,038$

$СД=0,114,$

$ВРД=0,5$

$ВСД=1,5$, дозы не превышены

СВОЙСТВА ВЕЩЕСТВ

Кофеин натрия бензоат – белый порошок без запаха, слабо горького вкуса. Легко растворим в воде, трудно растворим в спирте.

Натрия бромид – белый кристаллический порошок без запаха, солёного вкуса. Гигроскопичен. Растворим в 1,5 частях воды, 10 частях спирта.

Допустимые нормы отклонений в объеме жидких лекарственных форм

| Прописанный объем, мл | Отклонения (N), % |
|----------------------------------|--------------------------|
| До 10 | ± 10 |
| Свыше 10 до 20 | ± 8 |
| Свыше 20 до 50 | ± 4 |
| Свыше 50 до 150 | ± 3 |
| Свыше 150 до 200 | ± 2 |
| Свыше 200 | ± 1 |

Нормы допустимых отклонений $\pm 2\%$. Тогда для объёма 200 мл это будет

200 мл – 100%

X ----- 2%. X = 4 мл

[196,0 мл до 204,0 мл].

Узнаем, на сколько увеличивается объём лекарственной формы при растворении натрия бромида и кофеина натрия бензоата.

$1,0 \times 0,26 + 0,5 \times 0,65 = 0,585$ мл

Это укладывается в нормы допустимых отклонений, следовательно, объём растворителя не уменьшаем.

Технология

В подставку отмериваем
200,0 мл воды
очищенной,
отвешиваем 0,5 г
кофеина натрия
бензоата, растворяем,
потом отвешиваем 1,0
натрия бромида,
растворяем,
фильтруем через
ватно-марлевый
тампон в отпускной.
Встряхиваем и
оформляем к отпуску.

ППК

Дата

№ 1

Aqua purificata 200,0

Coffeini natrii bensoatis 0,5

Natrii bromidi 1,0

V общий = 200,0

Приготовил

Проверил

Вопросы для самоподготовки

- Технологическая последовательность изготовления ЖЛФ с использованием сухих лекарственных веществ
- Технологическая последовательность изготовления ЖЛФ с использованием концентрированных растворов лекарственных веществ
- Оформление к отпуску изготовленных в аптеке жидких лекарственных форм
- Сроки годности изготовленных в аптеке жидких лекарственных форм

Благодарю за внимание!



Успехов в учебе!