

- Учебник
- для медицинских училищ и колледжей

В.А. Гроссман

ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

2-е издание, переработанное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования» в качестве учебника для использования в образовательном процессе образовательных организаций, реализующих программы среднего профессионального образования по специальности 33.02.01 «Фармация» по ПМ.02 «Изготовление лекарственных форм и проведение обязательных видов внутриаптечного контроля», МДК.02.01 «Технология изготовления лекарственных форм», МДК.02.02 «Контроль качества лекарственных средств»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	9
Список сокращений и условных обозначений	10
Глава 1. Общие вопросы фармацевтической технологии	11
1.1. Откуда берутся лекарства	11
1.2. Кто изготавливает лекарства и что изучает фармацевтическая технология	13
1.3. Основные термины и определения	15
1.4. Классификация лекарственных форм	16
1.5. Биофармация	19
1.6. Государственное нормирование производства и изготовления лекарств	20
1.6.1. Государственная фармакопея	20
1.6.2. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61 «Об обращении лекарственных средств»	21
1.6.3. Приказы Министерства здравоохранения Российской Федерации	22
1.6.4. Производственный технологический регламент	22
1.6.5. Рецепт	22
Контрольные вопросы	24
Глава 2. Вес и мера в аптечной практике. Оформление к отпуску изготовленных лекарственных препаратов	26
2.1. Дозирование по массе	26
2.1.1. Типы весов	26
2.1.2. Метрологические свойства весов	27
2.1.3. Разновес	28
2.1.4. Правила взвешивания на ручных весах	30
2.2. Дозирование по объему	31
2.2.1. Мерные приборы	31
2.2.2. Дозирование каплями	33
2.3. Требования к маркировке и оформлению к отпуску готовых лекарственных препаратов	36
Контрольные вопросы	41
Задания для самоподготовки	41

Глава 3. Порошки	43
3.1. Классификация порошков	43
3.2. Характеристика порошков как лекарственной формы	45
3.3. Технология изготовления порошков.	47
3.3.1. Измельчение порошков (<i>Pulveratio</i>)	48
3.3.2. Просеивание порошков (<i>Cribratio</i>)	53
3.3.3. Смешивание порошков (<i>Mixtio</i>)	53
3.3.4. Дозирование порошков (<i>Divisio</i>)	54
3.3.5. Упаковка порошков (<i>Capsulatio</i>)	56
3.3.6. Оформление порошков к отпуску	57
3.3.7. Хранение порошков.	58
3.4. Проверка лечебных доз ядовитых и сильнодействующих веществ в порошках	58
3.4.1. Примеры проверки лечебных доз в порошках	61
3.4.2. Пример разбора рецепта на порошки.	61
3.5. Простые порошки	63
3.6. Сложные порошки	64
3.6.1. Недозированные порошки	64
3.6.2. Порошки с трудноизмельчаемыми веществами	65
3.6.3. Порошки с двумя и более ингредиентами, прописанными в различающихся количествах	66
3.6.4. Порошки с наркотическими, ядовитыми и сильнодействующими веществами.	67
3.6.5. Порошки с пылящими веществами	70
3.6.6. Порошки с красящими веществами	71
3.6.7. Порошки с жидкостями	71
3.6.8. Порошки с экстрактами	72
Контрольные вопросы	74
Задания для самоподготовки	75
Глава 4. Жидкие лекарственные формы	77
4.1. Общие сведения и классификация	77
4.2. Способы выражения концентрации лекарственных веществ в жидких лекарственных формах	79
4.3. Растворы.	82
4.3.1. Особенности технологии приготовления растворов	84
4.3.2. Особые случаи растворения веществ	99
4.3.3. Концентрированные растворы	103
4.3.4. Ароматные воды	118
Контрольные вопросы.	118
Задания для самоподготовки	120
4.3.5. Неводные растворы	122

4.3.6. Капли	137
Контрольные вопросы	141
Задания для самоподготовки	142
4.3.7. Растворы высокомолекулярных соединений	143
Контрольные вопросы	148
Задания для самоподготовки	148
4.4. Коллоидные растворы	149
4.4.1. Общие сведения	149
4.4.2. Растворы защищенных коллоидов	150
Контрольные вопросы	152
Задания для самоподготовки	152
Глава 5. Водные извлечения (настои, отвары, слизи)	153
5.1. Факторы, влияющие на качество водных извлечений	153
5.1.1. Стандартность сырья	153
5.1.2. Степень измельчения лекарственного сырья	154
5.1.3. Соотношение сырья и экстрагента	154
5.1.4. Влияние температуры	157
5.1.5. Влияние времени	157
5.2. Технология изготовления водных извлечений	158
5.2.1. Особенности технологии в зависимости от химической природы действующих веществ	159
5.2.2. Технология изготовления водных извлечений с использованием экстрактов-концентратов	160
5.2.3. Многокомпонентные водные извлечения	165
Контрольные вопросы	169
Задания для самоподготовки	169
Глава 6. Суспензии	171
6.1. Случаи образования суспензий	171
6.2. Преимущества и недостатки суспензий	172
6.3. Классификация суспензий	173
6.4. Краевой угол смачивания	173
6.5. Факторы, влияющие на устойчивость суспензий	175
6.6. Особенности технологии изготовления суспензий	176
6.6.1. Методы изготовления суспензий	176
6.6.2. Изготовление суспензий из гидрофильных веществ	179
6.6.3. Изготовление суспензий из гидрофобных веществ	180
6.6.4. Суспензии серы	182
6.7. Контроль качества суспензий	183
Контрольные вопросы	183
Задания для самоподготовки	184

Глава 7. Эмульсии	186
7.1. Общая характеристика и классификация эмульсий	186
7.2. Эмульгаторы	188
7.3. Особенности технологии изготовления масляных эмульсий	189
Контрольные вопросы	191
Задания для самоподготовки	192
Глава 8. Мази, пасты, линименты	193
8.1. Общие сведения и классификация мазей	193
8.2. Мазевые основы	195
8.3. Технология изготовления мазей	198
8.4. Алгоритмы изготовления разных типов мазей	200
8.4.1. Мази-сплавы	200
8.4.2. Мази-растворы	203
8.4.3. Мази-суспензии	206
8.4.4. Мази-эмульсии	211
8.4.5. Комбинированные мази	214
8.4.6. Фармакопейные (стандартные) прописи мазей	215
8.4.7. Пасты	216
8.4.8. Линименты	218
Контрольные вопросы	222
Задания для самоподготовки	223
Глава 9. Суппозитории	225
9.1. Общие сведения и классификация	225
9.1.1. Классификация суппозиториев	225
9.1.2. Преимущества и недостатки суппозиториев	227
9.1.3. Требования, предъявляемые к суппозиториям	228
9.1.4. Хранение суппозиториев	229
9.2. Основы для суппозиториев	229
9.2.1. Липофильные основы	230
9.2.2. Гидрофильные основы	232
9.2.3. Дифильные основы	233
9.3. Технология изготовления суппозиториев	233
9.3.1. Введение лекарственных веществ в суппозиторные основы	235
9.3.2. Методы изготовления суппозиториев	236
9.3.3. Оформление паспорта письменного контроля	244
9.3.4. Упаковка суппозиториев	245
9.3.5. Контроль качества суппозиториев	245
9.4. Особые виды суппозиториев	246
9.4.1. Ректальные капсулы	246

9.4.2. Ректиоли	247
Контрольные вопросы	247
Задания для самоподготовки	248
Глава 10. Стерильные и асептические лекарственные формы	249
10.1. Общие понятия. Требования к соблюдению условий асептики	249
10.2. Лекарственные формы для парентерального применения	252
10.3. Особенности технологии изготовления лекарственных форм для инъекций	255
10.3.1. Требования к растворам для инъекций	255
10.3.2. Типовая схема изготовления	256
10.3.3. Стерилизация	256
10.3.4. Требования к субстанциям для изготовления инъекционных растворов	260
10.3.5. Растворители, используемые для приготовления растворов для инъекций	261
10.3.6. Стабилизация растворов для инъекций	261
10.3.7. Маркировка лекарственных форм для парентерального применения	263
10.4. Частная технология изготовления инъекционных растворов	264
10.5. Изотонические растворы	266
10.5.1. Осмолярность и осмоляльность	266
10.5.2. Тоничность	266
10.5.3. Расчет изотонических концентраций растворов	267
10.5.4. Доведение растворов до изотоничности	272
Контрольные вопросы	273
Задания для самоподготовки	273
Глава 11. Глазные лекарственные формы	275
11.1. Глазные капли	276
11.2. Глазные мази	283
11.3. Глазные пленки	286
Контрольные вопросы	287
Задания для самоподготовки	288
Глава 12. Лекарственные формы для новорожденных	289
12.1. Общие сведения	289
12.2. Правила изготовления лекарственных форм для новорожденных и детей первого года жизни	290

Глава 13. Лекарственные формы с антибиотиками.	293
Контрольные вопросы	297
Задания для самоподготовки	297
Глава 14. Фармацевтические несовместимости	298
14.1. Физическая и физико-химическая несовместимость.	298
14.2. Химическая несовместимость.	300
Контрольные вопросы	301
Глава 15. Лекарственные формы заводского производства	302
15.1. Таблетки	302
15.2. Драже.	308
15.3. Гранулы.	309
15.4. Пластыри	309
15.4.1. Смоляно-восковые пластыри.	311
15.4.2. Свинцовые пластыри.	312
15.4.3. Пластыри каучуковые	313
15.4.4. Пластыри жидкие.	315
15.5. Спиртовые настойки	317
15.6. Микрокапсулы.	318
15.7. Суммарные очищенные препараты	320
15.7.1. Основные стадии производства.	320
15.7.2. Сырье для производства препаратов.	321
15.8. Сборы	322
15.8.1. Технология приготовления сборов	322
15.8.2. Хранение и отпуск сборов.	325
Список нормативных документов и литературы	326
Предметный указатель	327

ГЛАВА 6

СУСПЕНЗИИ

Изготовление суспензий регламентирует фармакопейная статья ОФС.1.4.1.0014.15 «Суспензии».

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

Дисперсионной средой могут быть вода, этанол, глицерин, жирные масла, синтетические органические растворители (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль) и др.

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

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

В суспензиях для внутреннего применения в осадке не должны содержаться вещества ядовитые или сильнодействующие.

Суспензии — микрогетерогенные непрозрачные системы, мутные в проходящем и отраженном свете, не устойчивы. При хранении наблюдают седиментацию частиц — выделение осадка или появление хлопьев на поверхности. Размер частиц в суспензиях — 0,1–100 мкм. Частицы дисперсной фазы находятся во взвешенном состоянии, поэтому суспензии еще называют взвесями. Частицы видны в микроскоп и даже невооруженным глазом.

Суспензии не имеют осмотического давления, диффузионные процессы в них отсутствуют.

6.1. СЛУЧАИ ОБРАЗОВАНИЯ СУСПЕНЗИЙ

При изготовлении ЖЛФ в аптечной практике суспензии образуются в нескольких случаях.

- Если в рецепте прописаны лекарственные вещества, нерастворимые в прописанной дисперсионной среде (растворителе). Например, в воде нерастворимы висмута нитрат основной, тальк, цинка оксид, камфора, ментол, белая глина, крахмал.
- Если превышен предел растворимости вещества. Часто это бывает у малорастворимых в воде веществ: борной кислоты, риванола, рибофлавина, фурацилина и др.
- При смене растворителя. Например, при добавлении настоек, экстрактов, спиртовых растворов эфирных масел к водным микстурам в осадок выпадают вещества, растворимые в спирте и нерастворимые в воде.
- Когда в результате химического взаимодействия между прописанными в рецепте веществами образуется новое вещество, нерастворимое в данном растворителе (дисперсионной среде).

В некоторых случаях получить устойчивую суспензию без применения вспомогательных веществ невозможно. В качестве вспомогательных веществ в суспензиях используют буферные растворы, стабилизаторы (вещества, повышающие вязкость дисперсионной среды, ПАВ и др.), корригенты, консерванты, антиоксиданты, красители и другие, разрешенные к медицинскому применению вещества.

6.2. ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ СУСПЕНЗИЙ

Как и другие лекарственные формы, суспензии имеют свои преимущества и недостатки.

Широкое распространение суспензий можно объяснить главным образом их преимуществом перед таблетками: они не только более удобны, но и более эффективны, особенно для маленьких детей, которые еще не способны принимать таблетки. Отпуск лекарственных веществ в виде суспензии дает возможность получить пролонгированное действие, особенно при парентеральном применении. Это очень важно, например, для такого препарата, как суспензия цинк-инсулина, которая оказывает свое действие в течение 24–36 ч в отличие от растворов инсулина, действие которых проявляется только в течение приблизительно 6 ч. В некоторых случаях при назначении суспензий снижается отрицательное воздействие желудочного сока на лекарственные вещества.

Существенными недостатками суспензий считают седиментационную и микробиологическую нестабильность. Именно поэтому в совре-

менной медицине большое значение придают устойчивости суспензии как фактору более точного дозирования лекарственных веществ, равномерного распределения по слизистым оболочкам и поверхностям тела как при приеме внутрь, так и при нанесении на кожу.

По эффективности терапевтического действия и скорости наступления эффекта суспензии занимают промежуточное положение между порошками и растворами.

Перед употреблением суспензии взбалтывают в течение 1–2 мин, при этом должно быть заметно равномерное распределение частиц твердой фазы в жидкой дисперсионной среде. Время седиментационной устойчивости суспензии или размер частиц твердой фазы должны быть указаны в частных статьях ГФ.

6.3. КЛАССИФИКАЦИЯ СУСПЕНЗИЙ

Суспензии классифицируют по следующим признакам.

- По **применению** различают суспензии для:
 - внутреннего применения;
 - наружного применения (в том числе глазные капли);
 - парентерального введения (только внутримышечно).
- По **типу дисперсионной среды** различают суспензии:
 - водные;
 - неводные (глицериновые, масляные и др.).
- По **типу дисперсной фазы** различают суспензии:
 - приготовленные из гидрофильных (лиофильных) веществ;
 - приготовленные из гидрофобных (лиофобных) веществ.
- По **способу получения** различают суспензии:
 - полученные методом диспергирования;
 - полученные методом конденсации.

6.4. КРАЕВОЙ УГОЛ СМАЧИВАНИЯ

С технологической точки зрения лекарственные вещества, образующие суспензии, делятся на две группы — гидрофильные и гидрофобные. Поверхность гидрофильных веществ смачивается водой, поверхность гидрофобных веществ водой не смачивается.

В свою очередь, гидрофобные препараты, в зависимости от своей способности отталкивать воду, делятся на вещества с резко и нерезко выраженными гидрофобными свойствами.

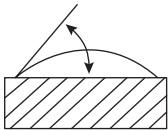
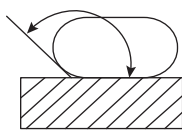
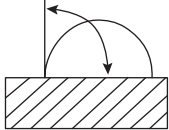
Интенсивность смачивания характеризуется величиной **краевого угла смачивания** (Θ), образованного поверхностью твердого тела с касательной, проведенной к поверхности жидкости из точки ее соприкосновения с поверхностью. Краевой угол измеряют в сторону более полярной фазы — в сторону воды.

Смачиванием называют совокупность явлений на границе соприкосновения трех фаз, одна из которых обычно является твердым телом, а две другие — несмешиваемые жидкости или жидкость и газ.

Капля жидкости может растекаться по поверхности, если поверхность хорошо смачивается, а если поверхность плохо смачивается, капля растекаться не будет (табл. 6.1).

Поверхность гидрофобных веществ водой смачивается плохо или не смачивается совсем. Поверхность гидрофильных веществ легко смачивается водой.

Таблица 6.1. Краевой угол смачивания лекарственных препаратов

Гидрофильные	Гидрофобные резко выраженные свойства	Гидрофобные не резко выраженные свойства
$\Theta < 90^\circ$  Гидрофильная поверхность	$\Theta > 90^\circ$  Резко гидрофобная поверхность	$\Theta = 90^\circ$  Гидрофобная поверхность
<i>Краевой угол смачивания</i>		
Алюминия гидроксид	Камфора	Фенилсалицилат
Магния оксид	Ментол	Терпингидрат
Цинка оксид	Тимол	Стрептоцид белый
Висмута субнитрат		Норсульфазол
Кальция карбонат		Сульфадимезин
Магния карбонат основной		Сульфадиметоксин
Крахмал		Сульфамометоксин
Тальк		Сера
Глина белая		

6.5. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УСТОЙЧИВОСТЬ СУСПЕНЗИЙ

Для обеспечения высокой эффективности суспензии должны обладать:

- высокой агрегативной и кинетической устойчивостью;
- низкой скоростью седиментации;
- ресуспендируемостью.

Агрегативная устойчивость — способность противостоять укрупнению частиц и образованию агрегатов.

Кинетическая (седиментационная) устойчивость — способность системы противостоять оседанию частиц (седиментации) или их всплытию в виде хлопьев (флотации), сохранять равномерное распределение частиц по всему объему или массе суспензии.

Ресуспендируемость характеризует способность суспензии восстанавливать свои свойства как гетерогенной системы при взбалтывании.

Суспензии — кинетически неустойчивые системы. Частицы суспензий, по сравнению с истинными и коллоидными растворами, имеют довольно крупные размеры, которые под воздействием силы тяжести обладают способностью к седиментации, т.е. опускаются на дно или всплывают, в зависимости от относительной плотности дисперсной фазы и дисперсионной среды. Именно поэтому седиментационная устойчивость — основной параметр оценки качества суспензий. Другими словами, чем медленнее оседают взвешенные частицы дисперсной фазы, тем выше качество суспензии, тем точнее дозирование содержащихся в ней лекарственных веществ.

При нарушении агрегативной устойчивости суспензий, т.е. при взбалтывании, они должны восстанавливать равномерное распределение частиц по всему объему после 24 ч хранения при взбалтывании в течение 15–20 с, а после 3 сут хранения — в течение 40–60 с.

На седиментационную устойчивость суспензий влияют следующие факторы.

- **Свойства твердых нерастворимых веществ.** Суспензии из гидрофильных веществ более стойкие, так как частицы дисперсной фазы покрыты водной оболочкой, препятствующей слипанию частиц. Частицы лиофобных веществ такой оболочки не имеют, они не способны адсорбировать на себе частицы дисперсионной среды, поэтому быстро слипаются и оседают. Таким образом, устойчивые суспензии веществ, обладающих относительной смачиваемостью водой, в водной среде получить невозможно.

Для их приготовления необходимо вводить вспомогательные вещества (стабилизаторы), которые обеспечивают им свойства смачиваемости.

- **Размер частиц дисперсной фазы.** Главная задача при изготовлении суспензий — получение тонкоизмельченной дисперсной фазы. Чем меньше размер частиц, тем устойчивее суспензия.
- **Величина статического электрического заряда частиц дисперсной фазы.** Заряд частицы получают в результате трения во время измельчения в сухом виде. Так как все частицы получают одноименный заряд, они отталкиваются друг от друга и не слипаются, в результате чего не образуются крупные тяжелые агрегаты и скорость оседания частиц замедляется. Чем больше заряд частиц, тем устойчивее суспензия.
- **Вязкость дисперсионной среды.** Чем больше вязкость растворителя, тем устойчивее суспензия, так как в вязких средах скорости оседания или всплывания частиц сильно замедлены. Поэтому масляные суспензии более устойчивы, чем водные. Еще большей стабильностью обладают глицериновые суспензии вследствие высокой вязкости глицерина. Увеличить степень вязкости дисперсионной среды можно введением сиропов, глицерина, камедей, слизей, производных целлюлозы, желатозы и др.
- **Соотношения плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды.** Чем ближе значения плотности, тем устойчивее суспензия, так как частицы в этом случае не оседают и не всплывают.

6.6. ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ

6.6.1. МЕТОДЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ

В условиях аптеки суспензии могут быть изготовлены методом диспергирования и методом конденсации.

6.6.1.1. МЕТОД ДИСПЕРГИРОВАНИЯ

Метод диспергирования (дисперсионный метод) заключается в измельчении грубодисперсных частиц твердой фазы до нужных размеров, т.е. получении мелких частиц из крупных. Метод используют в тех случаях, когда в рецепте выписаны вещества, нерастворимые в данной дисперсионной среде, или превышен предел растворимости вещества.

При применении этого метода вещество тщательно измельчают в ступке сначала сухим, а затем с частью растворителя (примерно 1/2 от массы сухих веществ) до получения тончайшей кашицы (пульпы) — правило Дерягина. Растворитель выполняет расклинивающую роль. Он проникает в поры сухого вещества, раздвигает их, помогает распаду субстанции до более мелких частиц. Если в рецепте выписана не одна жидкость, для растирания лучше использовать более густую, вязкую жидкость, так как она обладает более сильным расклинивающим действием.

6.6.1.2. МЕТОД КОНДЕНСАЦИИ

Метод конденсации основан на укрупнении исходных частиц, находящихся ранее в состоянии раствора, т.е. получении крупных частиц из мелких (ионы и молекулы). Методом конденсации суспензии получают в результате химического взаимодействия между ингредиентами прописи или в результате смены растворителя.

Осадки нерастворимых веществ, образующихся в результате химического взаимодействия прописанных ингредиентов, обычно бывают крупные, грубодисперсные. Для получения тонких суспензий используют один из двух способов.

- Взаимодействующие вещества помещают в ступку и при растирании к ним понемногу добавляют воду. Выделяющийся осадок тоже будет растираться, превращаясь в тонкодисперсную взвесь. Взвесь затем сливают во флакон для отпуска.
- Воду делят на две части. В 1-й части растворяют одно вещество, во 2-й — другое вещество; через разные тампоны растворы процеживают во флакон для отпуска, где и образуется мелкодисперсный осадок.

Все суспензии оформляют дополнительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». Срок годности суспензий, приготовленных в аптеке, составляет 3 сут.

Пример

Rp.: Zinci sulfatis

Plumbi acetatis aa 0,25

Aquae purificatae 150,0

M.D.S.: Для спринцевания уретры.

В результате обменной реакции происходит образование сульфата свинца, нерастворимого в воде, и цинка ацетата, в воде также нерастворимого. Получить тонкую взвесь можно, используя один из вышеуказанных приемов.

При смене растворителя, например, при добавлении настоек, экстрактов, новогаленовых препаратов или спиртовых растворов эфирных масел к микстурам, можно получить **тонкие суспензии (мутные микстуры)**. Для этого настойки и экстракты добавляют к готовой микстуре в последнюю очередь тонкой струйкой при взбалтывании. В этом случае образуется большое количество центров кристаллизации, и суспензия получается тонкой.

Микстуры после добавления настоек, экстрактов нельзя процеживать.

В состав нашатырно-анисовых капель и грудного эликсира входит **эфирное масло аниса**. При добавлении этих спиртовых растворов к водным микстурам из эфирного масла выпадают пластинчатые кристаллы анетола. Осадок прилипает к стенкам флакона и не смывается с них. Те же явления наблюдают при добавлении к микстурам **настойки мяты**. В ее состав входит эфирное масло мяты, и из него в осадок выпадает ментол.

Чтобы получить тонкие суспензии таких веществ, используют следующий прием: в маленькой подставке смешивают нашатырно-анисовые капли, грудной эликсир, настойку мяты, настойку лимонника, спиртовой раствор цитраля с равным им количеством готовой микстуры и полученную взвесь добавляют тонкой струйкой при взбалтывании во флакон для отпуска к остальной микстуре. Если в состав микстуры входят вязкие жидкости: сахарный или алтейный сироп, спиртовые растворы эфирных масел смешивают сначала с сиропом, а затем добавляют смесь при взбалтывании к готовой микстуре (**метод двойного взбалтывания**).

Пример

Rp.: Solutionis Natrii benzoatis 2% — 180 ml

Liquoris Ammonii anisati 5 ml

Sirupi Althaeae 10 ml

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

В рецепте выписана сложная ЖЛФ для внутреннего применения. Растворитель не указан, следует использовать воду очищенную. Согласно ГФ микстуру следует готовить массообъемным способом. Микстура может быть изготовлена из концентрированного раствора натрия бензоата. В состав нашатырно-анисовых капель входит эфирное масло, в результате смены растворителя при добавлении к водному раствору образуется суспензия. Для получения тонкой взвеси нашатырно-анисовые капли следует смешивать с алтейным сиропом, а затем добавлять эту смесь при взбалтывании во флакон для отпуска к водному раствору. Микстуру оформить этикетками «Внутреннее», «Хранить

в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать».

Рабочая пропись

1. Воды очищенной: $180 \text{ мл} - 36 \text{ мл} = 144 \text{ мл}$
2. 10% раствора натрия бензоата (1:10) $3,6 \times 10 = 36 \text{ мл}$
3. Алтейного сиропа 10 мл
4. Нашатырно-анисовых капель 5 мл

$$V_{\text{общ}} = 144 \text{ мл} + 36 \text{ мл} + 10 \text{ мл} + 5 \text{ мл} = 195 \text{ мл}$$

Приготовление. Во флакон для отпуска отмерить 144 мл воды очищенной, затем бюреточной установкой отмерить 36 мл 10% раствора натрия бензоата и перелить во флакон для отпуска. В небольшую подставку отмерить сначала 10 мл сахарного сиропа, затем добавить к нему при взбалтывании 5 мл нашатырно-анисовых капель. Полученную взвесь тонкой струйкой при взбалтывании добавить во флакон для отпуска. Укупорить. Оформить к отпуску. Заполнить ППК.

6.6.2. ИЗГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ ИЗ ГИДРОФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Согласно приказу МЗ РФ № 751н от 26.10.2015, все суспензии, независимо от концентрации нерастворимых веществ, изготавливают по массе.

Суспензии из гидрофильных веществ готовят без добавления стабилизаторов, так как на поверхности частиц образуется гидратный слой, препятствующий слипанию частиц.

Пример

Rp.: Zinci oxydi

Talci

Amyli aa 5,0

Glycerini 10,0

Aquae purificatae 100 ml

M.D.S.: Смазывать больное место.

В рецепте выписана сложная ЖЛФ для наружного применения. Крахмал, тальк и цинка оксид нерастворимы в воде и глицерине, образуют суспензию.

Суспензию следует готовить по массе.

В ступке следует растереть лекарственные вещества в сухом виде, а затем с частью глицерина по правилу Дерягина. В первую очередь следует измельчать цинка оксид — вещество, требующее предварительного измельчения.

Суспензию необходимо отпускать во флаконе из прозрачного стекла, оформить этикетками «Наружное» и «Перед употреблением взбалтывать», указать срок годности — 3 сут.

Рабочая пропись

1. Цинка оксида 5,0
2. Талька 5,0
3. Крахмала 5,0
4. Глицерина 10,0
5. Воды очищенной 100 мл

$$M_{\text{общ}} = 5,0 + 5,0 + 5,0 + 10,0 + 100,0 = 125,0$$

Приготовление. В тарированный флакон для отпуска отвесить 10,0 глицерина. В ступке осторожно растереть 5,0 цинка оксида, добавить 5,0 талька, 5,0 крахмала растереть в сухом виде и добавить $(5,0 + 5,0 + 5,0) / 2 = 7,5$ глицерина. Растереть смесь до получения пульпы, добавить оставшийся глицерин, смешать. Мерным цилиндром отмерить 100 мл воды очищенной и при перемешивании добавлять в ступку (часть воды оставить для ополаскивания ступки). Взвесить перелить во флакон для отпуска. Оставшейся водой ополоснуть ступку и пестик и перелить все во флакон для отпуска. Укупорить. Оформить к отпуску. Заполнить ППК.

В тех случаях, когда количество дисперсионной среды значительно превышает количество дисперсной фазы, можно использовать для гидрофильных веществ разновидность метода диспергирования — **метод взмучивания**. Он заключается в следующем: тончайшую пульпу разбавляют 5–10-кратным количеством дисперсионной среды и оставляют на 2–3 мин. При этом крупные частицы оседают в осадок, мелкие — остаются во взвешенном состоянии. Тонкую суспензию сливают с осадка, осадок вновь растирают, разбавляют жидкостью и сливают с осадка. Эту операцию повторяют до полного перевода осадка в суспензию.

6.6.3. ИЗГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ ИЗ ГИДРОФОБНЫХ ВЕЩЕСТВ

Устойчивые суспензии из гидрофобных веществ можно получить только при добавлении защитных веществ — **стабилизаторов**.

Количество стабилизатора зависит от степени гидрофобности веществ.

В качестве защитного вещества чаще всего используют желатозу из расчета 1,0 желатозы на 1,0 камфоры, ментола, тимола и 0,5 на 1,0

веществ с нерезко выраженными гидрофобными свойствами, такими как терпингидрат, сульфаниламидные препараты.

Гидрофилизирующие свойства стабилизаторов проявляются только в присутствии воды. Для получения первичной пульпы воды берут 1/2 часть от массы лекарственного и защитного вещества и растирают тщательно, чтобы защитное вещество набухло и притянуло к себе достаточное количество воды для образования защитной оболочки.

Пример

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 1% — 200 ml

Mentholi 0,2

M.D.S.: Полоскание.

В рецепте выписана сложная ЖЛФ для наружного применения. Растворитель не указан, следует использовать воду очищенную. Натрия хлорид растворим в воде, образует истинный раствор, $C_{\max} = 2\%/0,33 = 6\%$, $C_{\text{факт}} = 1\%$. Воды взять столько, сколько в рецепте выписано раствора.

Ментол в воде нерастворим: даст суспензию. Ментол — трудноизмельчаемое пахучее летучее вещество с резко выраженными гидрофобными свойствами, его следует отвешивать на специальных весах для пахучих веществ, измельчать в присутствии спирта. Суспензию следует готовить по массе. В качестве стабилизатора можно использовать желатозу из расчета 1,0 желатозы на 1,0 ментола. Сначала следует приготовить раствор натрия хлорида, а затем вводить ментол. Лекарственную форму оформить этикетками «Наружное», «Хранить в прохладном месте», «Перед употреблением взбалтывать».

Рабочая пропись

1. Воды очищенной 200 мл
2. Натрия хлорида 2,0
3. Ментола 0,2
4. Этанол 96% 2 кап.
5. Желатозы 0,2

$$M_{\text{общ}} = 202,4$$

Приготовление. В подставке приготовить раствор из 2,0 натрия хлорида в 200 мл воды, процедить во флакон для отпуска. На весах взвесить 0,2 ментола, поместить в ступку, растереть с 2 кап. этанола, добавить 0,2 желатозы, тщательно измельчить в сухом виде, а затем добавить в ступку $(0,2+0,2)/2=0,2$ мл (4 кап.). Раствора натрия хлорида растереть до получения пульпы. Затем при перемешивании по частям добавить оставшийся раствор и слить взвесь во флакон для отпуска. Укупорить. Оформить к отпуску.

Суспензии не фильтруют и не процеживают.

6.6.4. СУСПЕНЗИИ СЕРЫ

Особого подхода требует изготовление суспензий серы. **Сера** — вещество с нерезко выраженными гидрофобными свойствами. Но для защиты серы нельзя использовать желатозу, так как она снижает фармакологическую активность серы. Для стабилизации суспензий серы используют **калийное мыло** из расчета 0,2 на 1,0 серы. Мыло добавляют во флакон для отпуска, укупоривают и сильно взбалтывают.

Нельзя добавлять мыло, если вместе с серой выписаны кислоты, соли тяжелых металлов.

Если в составе суспензий с серой прописаны спирт и глицерин, суспензия получается устойчивой без добавления стабилизаторов, так как спирт и глицерин гидрофилизуют поверхность частиц серы. Глицерин, кроме этого, повышает вязкость дисперсионной среды. Серу растирают с глицерином. Нельзя высыпать серу сразу во флакон для отпуска к готовому лекарственному препарату и взбалтывать, так как при этом сера адсорбируется пузырьками воздуха и всплывает на поверхности в виде пенного слоя; это явление называют **флокуляцией**.

Для измельчения лекарственных веществ можно использовать измельчители типа кофемолок. Небольшие объемы (количества) суспензий готовят в ступках и гомогенизаторах типа МР-302 (рис. 6.1).

При изготовлении суспензий объемом 1–3 л рекомендуют использовать суспензионно-эмульсионный смеситель, который обеспечивает частичное измельчение твердых лекарственных веществ и равномерное смешивание всех компонентов суспензии.



Рис. 6.1. Гомогенизаторы различной конструкции

6.7. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА СУСПЕНЗИЙ

Контроль качества суспензий проводят так же, как и контроль других ЖЛФ. Кроме того, оценивают специфические свойства суспензий — однородность и ресуспендируемость.

Однородность оценивают визуально. При рассмотрении суспензии невооруженным глазом частицы дисперсной фазы не должны быть неоднородными.

Ресуспендируемость определяют путем взбалтывания суспензии. При взбалтывании суспензии в течение 15–20 с. После 24 ч хранения и за 40–60 с. После 3 сут твердые частицы должны распределяться по всему объему суспензии.

Суспензии отпускают во флаконах соответствующего объема. Оформляют этикетками «Наружное» или «Микстура. Внутреннее», обязательно дополнительной этикеткой «Перед употреблением взбалтывать» и другими этикетками в зависимости от свойств лекарственных веществ. Срок хранения водных суспензий, изготовленных в аптеке, не более 3 сут, если нет других указаний в нормативной документации.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Что представляет собой суспензия как лекарственная форма по дисперсологической классификации?
2. В каких случаях образуется суспензия?
3. Какие факторы влияют на устойчивость суспензий?
4. Каковы особенности изготовления суспензий из гидрофобных веществ?
5. Что показывает краевой угол смачивания?
6. В чем особенность изготовления суспензий серы?
7. Почему в виде суспензий нельзя назначать вещества ядовитые и сильнодействующие?
8. Как оценивают качество изготовленных суспензий?
9. Какие вспомогательные вещества можно использовать для изготовления суспензий из гидрофобных веществ?
10. Что такое ресуспендируемость?
11. Каков срок хранения изготовленных суспензий?
12. В чем принципиальное отличие методов диспергирования и конденсации?
13. Какие примеры образования суспензий в результате смены растворителя вам известны?

14. Какие примеры образования суспензий в результате химических реакций вам известны?

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

Составьте рабочую пропись к предлагаемым ниже рецептам.

Rp.: Zinci oxydi
Talci aa 5,0
Aquae destillatae 100 ml
M.D.S.: Протираание.

#

Rp.: Solutionis Natrii hydrocarbonatis 1% — 150 ml
Magnesii oxydi 3,0
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

#

Rp.: Bismuthi subnitratis 2,0
Natrii hydrocarbonatis 1,0
Aquae destillatae 120 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

#

Rp.: Camphorae 2,0
Natrii bromidi 2,0
Adonisiidi 15 ml
Aquae destillatae 150 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

#

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5% — 200 ml
Natrii hydrocarbonatis 4,0
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

При изготовлении микстуры-суспензии по данной прописи в результате взаимодействия кальция хлорида с натрия гидрокарбонатом выделяется нерастворимый в воде осадок кальция карбоната.

#

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 4% — 100 ml
Natrii benzoatis 4,0
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В данном примере в результате взаимодействия между кальция хлоридом и натрия бензоатом выделяется в осадок кальция бензоат, растворимость которого равна 1:40.

Rp.: Natrii benzoatis 2,0
Liqoris Ammonii anisati 5 ml
Aquae destillatae 180 ml
M.D.S.: По 1 столовой ложке 3 раза в день.

#

Rp.: Sulfuris praecipitati 6,0
Glycerini 15,0
Aquae destillatae 200 ml
M.D.S.: Втирать в кожу головы.