

Жидкие лекарственные формы

**Капли для внутреннего и
наружного применения**

Капли (Guttae) –ЛФ для внутреннего и наружного применения, прописываемые в небольших количествах и дозированные каплями.

Требования:

1. Соответствие ЛФ анатомо-физиологическим особенностям пути введения;
2. Соответствие физико-химическим свойствам ЛВ;
3. Отсутствие механических включений;
4. Биологическая безопасность;
5. Химическая, физическая и микробиологическая стабильность.

Нормы микробной контаминации:

Для внутреннего применения –
не более 1000 бактерий и 100 дрожжевых и плесневых грибов в 1 мл ЛП;

Для наружного применения (назальные и ушные капли)
не более 100 микроорганизмов в 1 мл – при
отсутствии патогенных

При изготовлении ЛФ – «Капли» необходимо учитывать:

- ✓ Вероятность взаимодействия ингредиентов в ЛФ (малые объемы при значительных концентрациях ЛВ)
- ✓ Особенности проверки доз веществ списков А и Б в каплях для внутреннего применения
- ✓ Особенности фильтрования и технологии изготовления (метод вытеснения)

Технология изготовления

1. **Растворение.** ЛВ растворяют в $\frac{1}{2}$ объеме растворителя (учитывая растворимость ЛВ).

2. **Фильтрование.** Раствор фильтруют во флакон для отпуска, затем через тот же фильтр фильтруют остальной объем растворителя

При таком способе изготовления не происходит уменьшения объема капель и изменения концентрации ЛВ.

Выбор фильтра:

- ✓ фильтр, предварительно промытый водой очищенной (для водных растворов)
- ✓ сухой фильтр (в случае изготовления капель на этаноле)

Проверка доз ЛВ списка А и Б в каплях для внутреннего применения

Плотность разбавленных (низко концентрированных) водных растворов ЛВ списков А и Б можно принять приблизительно равной 1 г/мл

При проверке доз веществ списка А и Б в водных растворах считают, что в 1мл раствора содержится 20 капель воды очищенной или разбавленного водного раствора.

Rp.: Solutionis Morphini hydrochloridi 2% - 10 ml

Da. Signa. По 15 капель 3 раза в день. «А»

1. Рассчитывают число капель во всем объеме (10 мл)

$$10 \text{ мл} \times 20 \text{ капель/мл} = 200 \text{ капель}$$

2. Рассчитывают число приемов (N)

$$200 \text{ капель} : 15 \text{ капель} = 13 \text{ приемов}$$

3. РД морфина гидрохлорида

$$0,2 : 13 = 0,015 \quad \text{ВРД} = 0,02$$

Вывод - разовая доза не превышена

4. Суточная доза морфина гидрохлорида

$$0,015 \times 3 = 0,046 \quad \text{ВСД} = 0,06$$

Вывод - суточная доза не превышена

Технология изготовления

1. Растворение.

В емкости для растворения приблизительно в 5 мл воды очищенной растворяют 0,2 этилморфина г/х, полученного у специалиста, отвечающего за хранение вещества, подлежащих ПКУ.

2. **Фильтрование.** 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).

Капли ушные

- ✓ Водные
- ✓ Неводные (масленные)
- ✓ Комбинированные растворы: смесь димексида (20%), глицерина (50%), этанола между собой и/или с водой

Например,

Димексид 4,0

Спирт этиловый 96% - 3 мл

Глицерин 8,0

Способствует повышению проницаемости барабанной перепонки для жидкой части экссудата с одной стороны и для ЛВ - с другой

Капли для носа

Дозы ЛВ списка А и Б не проверяют

Не рекомендуется закапывать в нос растворы:

AgNO_3 , борной кислоты выше 1%,

NaHCO_3 , - выше 3%, эфедрин г/х – выше 1%;

Предпочтительны: водные изотонические растворы, с значением рН 6,4-9,0

Приемлемы растворы с осмотической активностью соответствующей растворам NaCl 0,3-4,0%

Масляные растворы – ухудшают функции реснитчатого эпителия

Суспензии – требуют тончайшего диспергирования ЛВ и агрегативной и седиментационной устойчивости

Возможно пролонгирование ЛФ «Капли»

Rp.: Solutionis Furacilini
0,02% - 10 ml
Dimedroli 0,01
Solutionis Adrenalini
hydrochloridi 0,1%—X gtts
Misce. Da.
Signa: По 2 капли в нос 3 раза
в день

ЛФ - представляет собой истинный раствор с водной дисперсионной средой

Проверка совместимости ингредиентов

Несовместимостей не в прописи не выявлено.

ЛФ - капли для носа (Guttae nasales),
В состав входят фурацилин, димедрол и раствор адреналина гидрохлорида – список Б

Проверка доз не проводится, т.к.

наружное применение

Физико-химические свойства ЛВ

Furacilinum – желтый мелкокристаллический порошок б/з, горького вкуса, очень мало растворим в воде, мало растворим в 95 % спирте, растворим в щелочах, разлагается на свету. Список Б.

Dimedrolum – белый м/к порошок, б/з, горького вкуса, вызывает на языке чувство онемения. Гигроскопичен. Очень легко растворим в воде. При хранении впитывает влагу, разлагается под действием света. Список Б.

Adrenalini hydrochloridum – б/ц кристаллы или белый кристаллический порошок б/з, гигроскопичен, очень легко растворим в воде. При хранении теряет кристаллизационную воду, разрушается на свету. Список Б.

Расчеты:

М димедрола = 0,01, КУО 0,86 г/мл

ΔV не учитываем

Раствор фурацилина

0,02 % - 10 мл, используем ВАЗ

Готовится заранее по прописи:

фурацилина 0,2

NaCl 9,0

Горячей воды очищенной до 1л

Раствор адреналина г/х 0,1 %

25 капель - 1 мл (таблица капель)

10 капель – $X \Rightarrow X = 0,4$ мл

V общий = 10 мл + 0,4 мл = 10,4 мл

ППК

Дата ... Рецепт № 2

Solutio Furacilini

0,02 % - 10 ml

Dimedroli 0,01

Solutio Adrenalini

hydrochloridi 0,1% -

X gtts seu 0,4 ml

$V = 10,4$ ml

Подписи:

$10,4 \pm 0,83$ мл (8 %);

9,56 – 11,23 мл

Технология изготовления

1. Растворение

В емкость для растворения отмериваем 10 мл раствора фурацилина 0,02% , отвешиваем 0,01 димедрола и растворяем его в растворе фурацилина.

(Взвешиваем димедрол на весах обеспечивающих точное взятие навески , если таких весов нет, готовим больший объем лекарственной формы)

2. Фильтрация

Фильтруем через ватный тампон в отпускной флакон, затем добавляем 10 капель раствора адреналина г/х

Если раствор готовится из сухих ингредиентов, то растворение проводят в половине рассчитанного растворителя, раствор фильтруют в отпускной флакон, затем через этот же фильтр пропускаем оставшийся растворитель

Оформление к отпуску, условия и сроки хранения

Капли для носа отпускают во флаконе объемом 10 мл, светозащитного стекла, флакон закрывают полиэтиленовой пробкой с капельницей и навинчивающейся крышкой.

Этикетка “Капли. Наружное” с указанием N аптеки, N рецепта, ФИО больного, способа применения, даты изготовления, цены.

Предупредительная надпись “Сохранять в прохладном и защищенном от света месте”

Срок хранения 10 суток.

Жидкие лекарственные формы

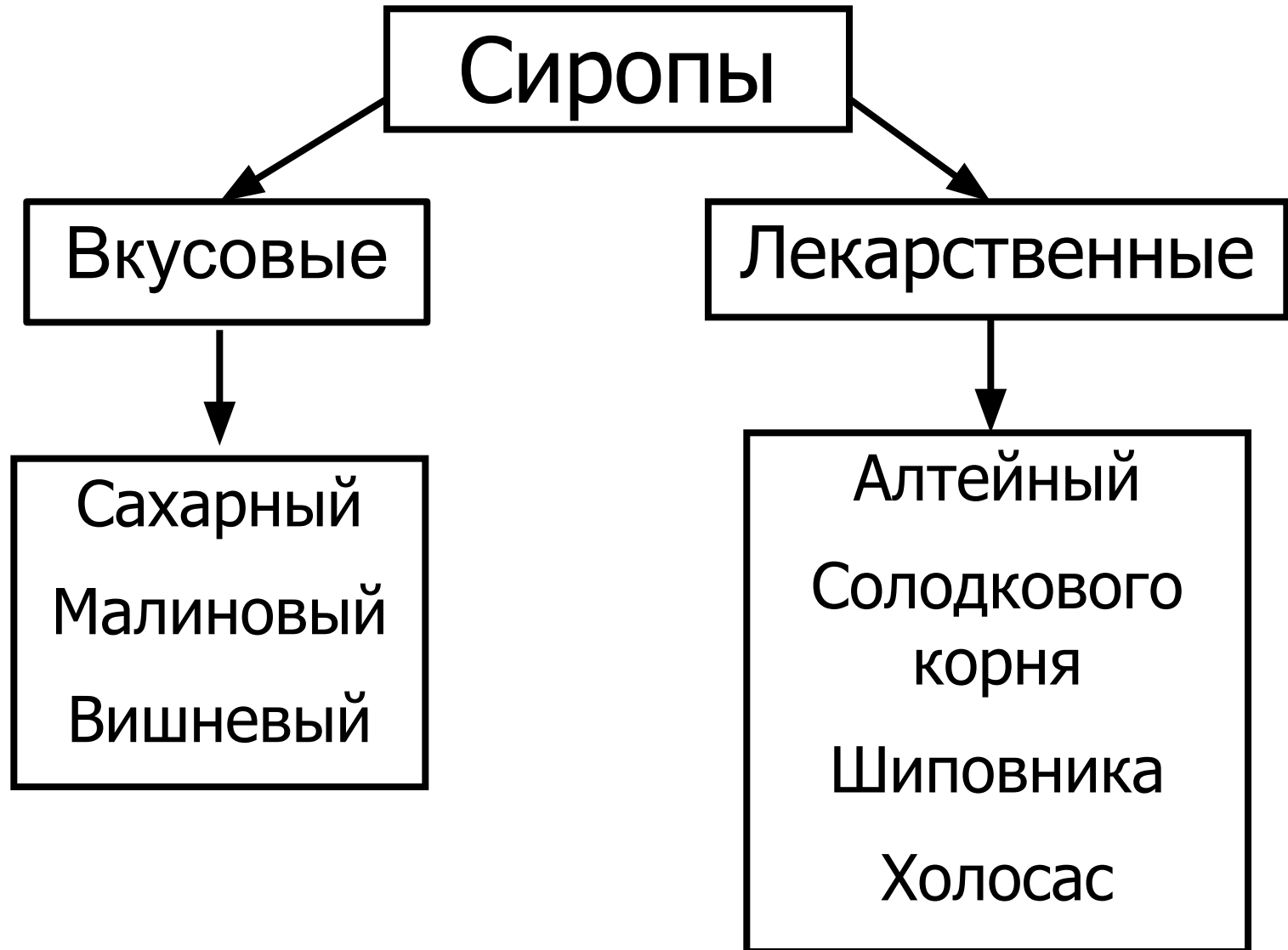
Сиропы и ароматные воды

Сиропы - концентрированные водные растворы сахарозы, которые могут содержать ЛВ, фруктовые пищевые экстракты (ГФ XI издания, вып. 2, с. 150).

Сиропы представляют собой густые, прозрачные жидкости, имеющие в зависимости от состава характерный вкус и запах).

Сиропы - концентрированные густые водные растворы сахара с ЛВ, экстрактами, настояками, плодово-ягодными соками.

Классификация сиропов



Классификация:

1. Вкусовые сиропы - применяются как коррегенты вкуса, запаха и цвета (детские лекарственные препараты).

✓ **Коррегенты** - сиропы фруктово-ягодные

✓ **Сироп сахарный или простой** - основа для приготовления лекарственных сиропов

2. Лекарственные сиропы – содержат ЛВ.
(сироп алтейный, солодковый сироп, пертуссин, сироп ревенный, сироп алоэ с железом и т.д.)

Примеры сиропов

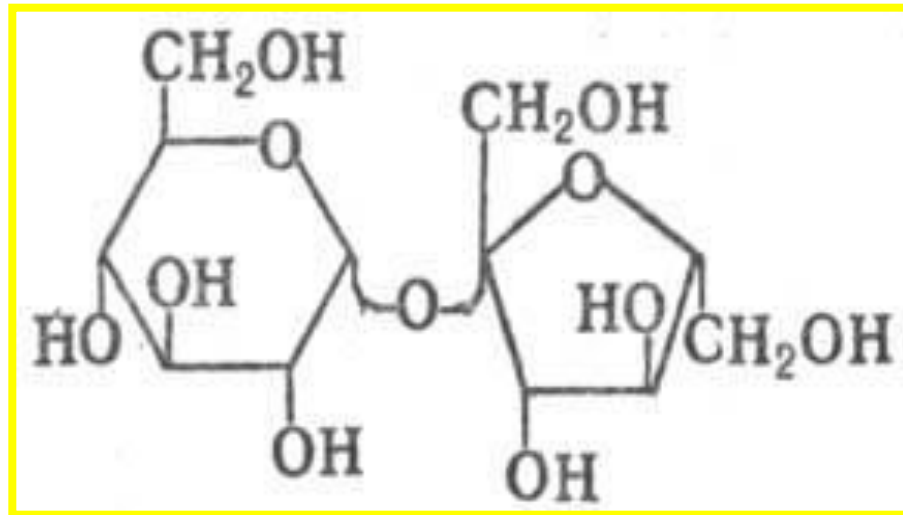
№п/п	Наименование	Состав	Применение
1	Сироп сахарный ГФ X, ст. 615.	Сахара рафинада – 64г Воды – 36г Содержание сахара – 60-65% Плотность – 1,301 – 1,313 Показатель преломления – 1,451 – 1,454	Вкусовой сироп, вспомогательное вещество для производства таблеток, драже и др.
2	Сироп вишневый ГФ1X, ст.454	Экстракта вишневого пищевое высшего качества - 4г Сиропа сахарного - 94-96г Плотность - 1,306-1,330	Вкусовой сироп

№п/п	Наименование	Состав	Применение
3	Малиновый сироп ГФ IX, ст.443	Экстракта малинового - 4г Сиропа сахарного - 94-96г Плотность 1,305 – 1,330	Вкусовой сироп
4	Сироп алтейный ГФ IX, ст.453	Экстракта алтейного корня сухого - 2г Сиропа сахарного - 98г Плотность 1,322 – 1,327	Отхаркивающее и противовоспалительное средство
5	Сироп корня солодкового ГФ IX, ст.456	Сиропа сахарного - 86г Экстракта солодкового корня густого - 4г Спирта этилового 90% -10г	Отхаркивающее и легкое слабительное

Методы приготовления сиропов

- ✓ Путем добавления ЛВ (настоек, экстрактов, антибиотиков, сульфаниламидов) к сахарному сиропу
- ✓ Путем растворения сахара в водном растворе лекарственного вещества, или растительных соках, вытяжках из свежего или высушенного ЛРС

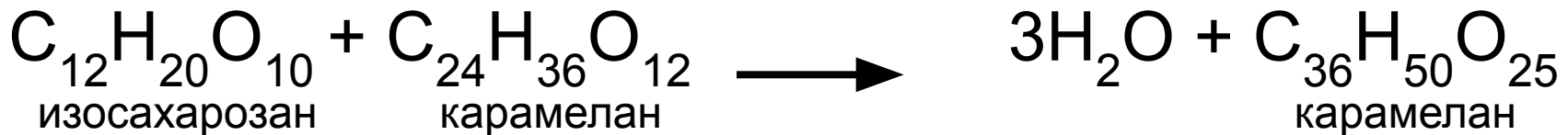
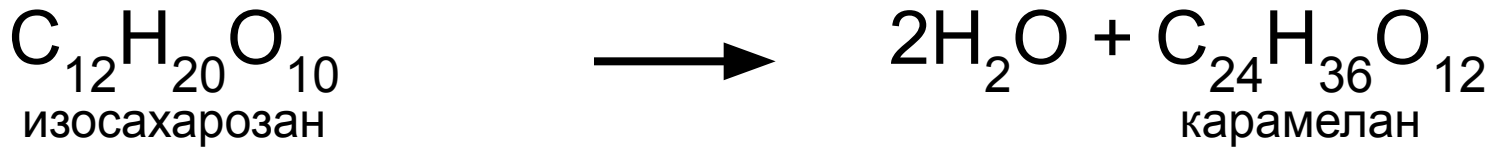
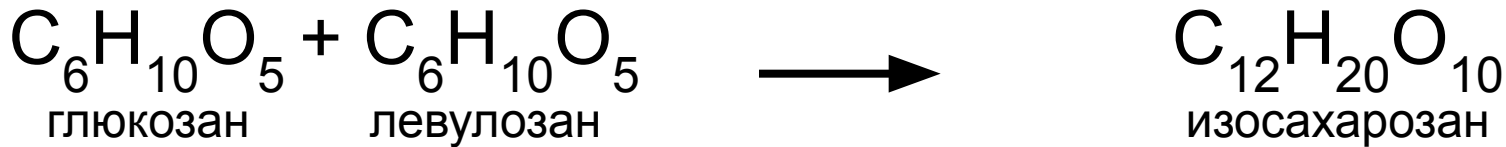
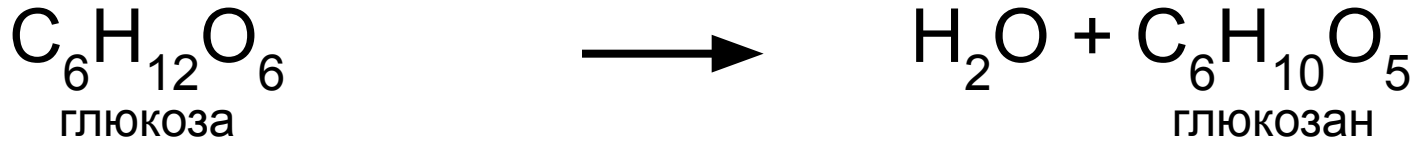
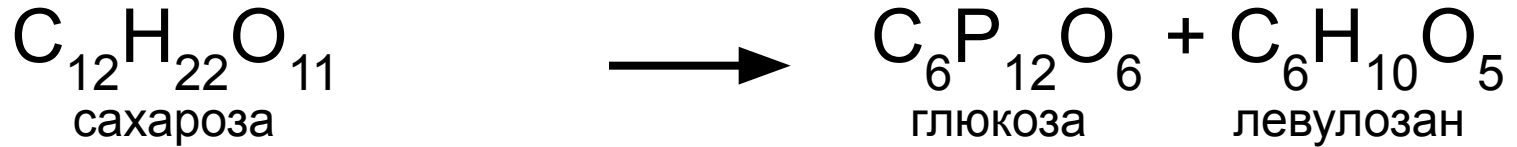
Для приготовления сиропов применяется сахар высшей очистки – рафинад, содержащий не менее 99,9% сахарозы в пересчете на сухое вещество и не более 0,4% воды.



Сахароза – углевод, относящийся к группе дисахаров.

Вязкость растворов сахарозы увеличивается с повышением концентрации и уменьшается с повышением температуры.

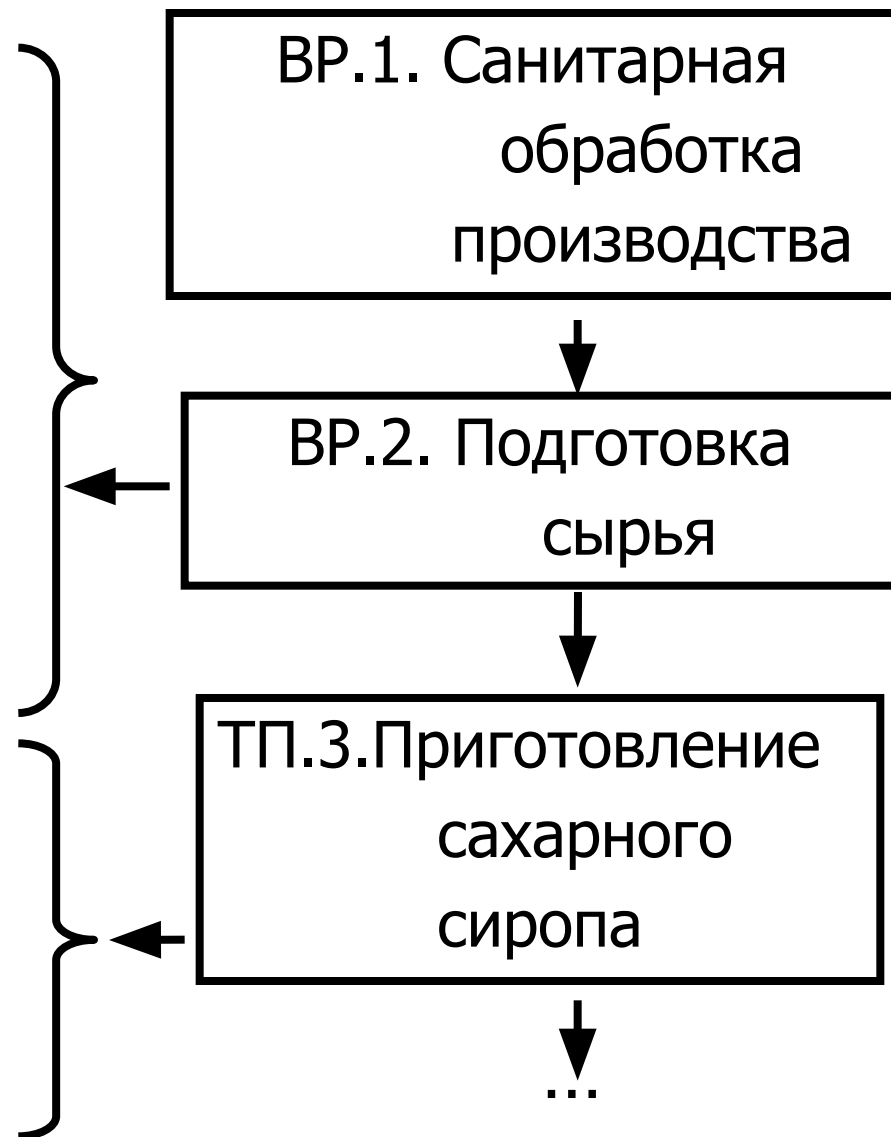
Процессы карамелизации сахаразы



Технологическая схема получения лекарственных сиропов

ВР. 2.1. Отвешивание сахара
ВР. 2.2. Отмеривание воды
ВР. 2.3. Помещение сахара
воды в сироповарочный
котел

ТП. 3.1. Нагревание до
кипения
ТП. 3.2. Фильтрование
ТП. 3.3. Стандартизация



ТП.4.1. Добавление
лекарственных веществ

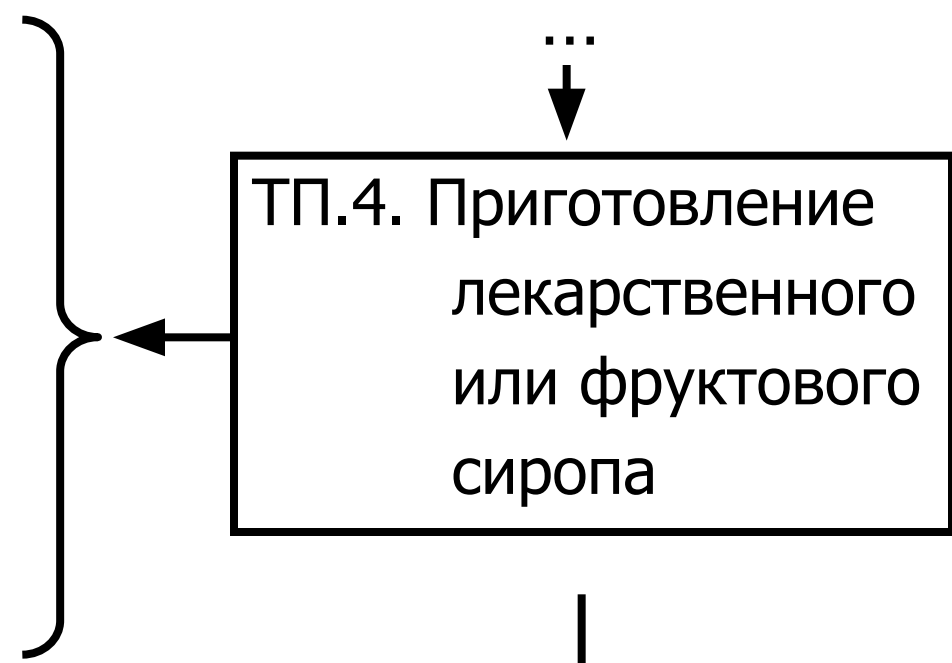
ТП.4.2. Добавление
консервантов при
необходимости

ТП.4.3. Нагревание и
перемешивание

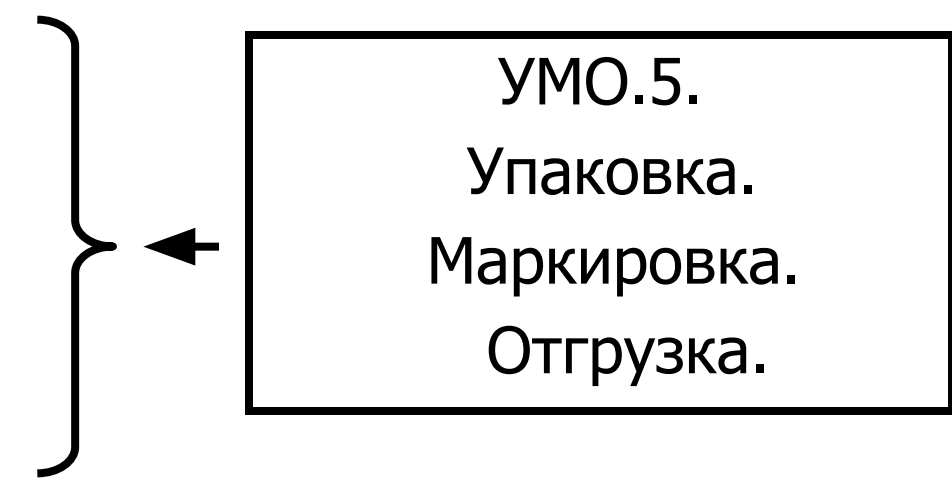
УМО.5.1. Розлив во флаконы

УМО.5.2. Маркировка

УМО.5.3. Упаковка во
вторичную тару



ТП.4. Приготовление
лекарственного
или фруктового
сиропа



УМО.5.
Упаковка.
Маркировка.
Отгрузка.

Сиропы вкусовые

✓ **Сироп сахарный** (*Sirupus sacchari*) прозрачная бесцветная густая жидкость, без запаха, сладкого вкуса, значение рН ≈ 7 , плотность 1,308—1,315. Сироп устойчив к микробной контаминации.

Приготовление сиропа в сироповарочном котле. Перемешивают якорной мешалкой, со скоростью 47 об/мин. В 0,36 л воды очищен. растворяют 0,64 кг сахара-рафинада (t до 60-70°C) непрерывно перемешивая в течение 40 мин, два раза кипятят в течение 20 мин. (Снимают пену – белковые и слизистые вещества), до прекращения образования пены (признак готовности). Фильтруют в горячем виде.

Оптимальная концентрация сахара

в простом сиропе ниже насыщенной и составляет **64% (по массе)**.

Сироп с концентрацией сахара **выше 64%** кристаллизуется при хранении.

Сироп с концентрацией сахара **60%** подвергается брожению и скисанию.

Консерванты: натрия бензоат или бензойная кислота (0,1-0,2%), кислота сорбиновая (0,2%), спирт этиловый, глицерин, реже нипагин, нипазол (0,1%).

✓ **Сироп вишневый** (Sirupus Cerasi).

Сироп малиновый (Sirupus Rubi idaei).

Сиропаы готовят:

✓ **из сока путем растворения** 62 частей сахара в 38 частях перебродившего прозрачного ягодного сока с последующим быстрым кипячением и фильтрованием.

✓ **из экстрактов** высшего качества

4 в.ч. экстракта смешивают с 96 в.ч. сиропа сахарного.

Сиропы лекарственные

✓ Сироп алтейный (Sirupus Althaeae).

Густоватая, прозрачная жидкость со слабым своеобразным запахом, плотность 1,322— 1,327.

2 ч сухого экстракта алтейного корня, 98 ч сиропа сахарного. Отхаркивающее средство

✓ Сироп шиповника (Sirupus fructi Rosae)

При гипо- и авитаминозах в детской практике Сиропообразная жидкость красновато-коричневого цвета, со вкусом и запахом шиповника, плотность 1,37
Готовят из водного концентрата плодов шиповника и сахарного сиропа. Сухих веществ 71-73%, аскорбиновой кислоты не менее 4 мг в 1 мл, сахара не менее 50%.

✓ Сироп ревенный (Sirupus Rhei)

Жидкость буро-красного цвета, со
своеобразным

запахом и вкусом, плотность 1,310—1,344

Готовят путем растворения 1,25 части сухого
экстракта ревеня в смеси из 2 частей 90%
спирта и 3 частей укропной воды. Фильтруют,
смешивают с 95 ч сиропа сахарного и дают
закипеть.

Легкое слабительное средство в детской
практике

✓ **Сироп солодковый** (Sirupus Glycyrrhizae)

Жидкость желтовато-бурого цвета со своеобразным вкусом и запахом, плотность 1,29—1,31 г/мл.

Готовят путем смешивания 4 ч густого экстракта солодкового корня с 86 ч сахарного сиропа, после чего прибавляют 10 ч 90% спирта.

Отхаркивающее и слабительное средство

✓ **Пертуссин** (Pertussinum)

Темно-бурая жидкость с ароматным запахом, плотность 1,22—1,27 г/мл.

12 ч жидкого экстракта тимьяна или чабреца и 1 ч KBr или NaBr растворяют в смеси из 82 ч сиропа сахарного и 5 ч 96% этанола.

Отхаркивающее и смягчающее кашель средство

Стандартизация сиропов

1. Внешний вид
2. Подлинность
3. Плотность
4. Цветность
5. Значение рН
6. Отсутствие примесей (Cl^- , SO_4^{-2} , Ca^{+2} , т.м.)
7. Количественное содержание сахара (рефрактометрия)
8. Отсутствие патоки (при смешивании равных объемов сиропа и спирта не должно наблюдаться помутнение раствора)
9. Инвертный сахар
(добавляем реактив Фелинга - зеленый цвет, в течение 5 мин, отсутствие красного осадка)

Ароматные воды (Aquaе aromaticae)

Ароматные воды представляют собой водные или водно-спиртовые растворы эфирных масел.

Это прозрачные или слегка опалесцирующие жидкости, обладающие запахом входящих в них ингредиентов. Концентрация эфирных масел в ароматных водах **не более 0,1%**

Назначение ароматных вод:

✓ Коррекция вкуса или запаха ЛП,

✓ Терапевтическое действие

Ароматные воды обладают антисептическим, спазмолитическим действием, повышают двигательную и всасывающую способность желудка и кишечника. Укропную воду используют в педиатрии как средство при метеоризме.

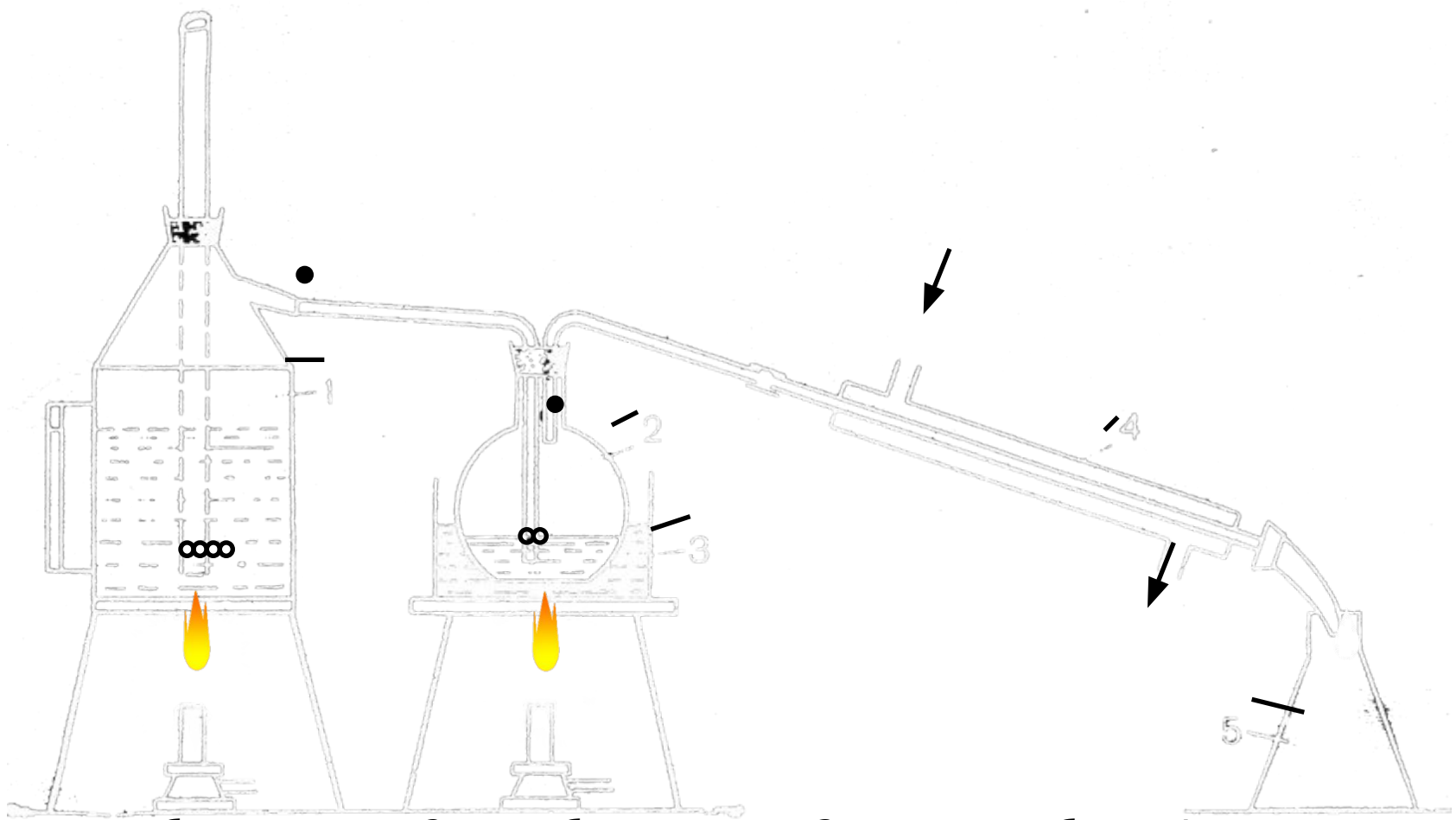
Способы получения ароматных вод:

- перегонкой с водяным паром эфиромасличного ЛРС (укропная вода, мятная вода, спиртовая вода кориандра, горькоминдальная вода)
- растворением в воде эфирных масел в соотношении 1:1000 (мятная вода, укропная вода).

При приготовлении ароматных вод процесс перегонки ведут с таким расчетом, чтобы эфирное масло после конденсации его паров полностью растворилось в определенном количестве водного отгона.

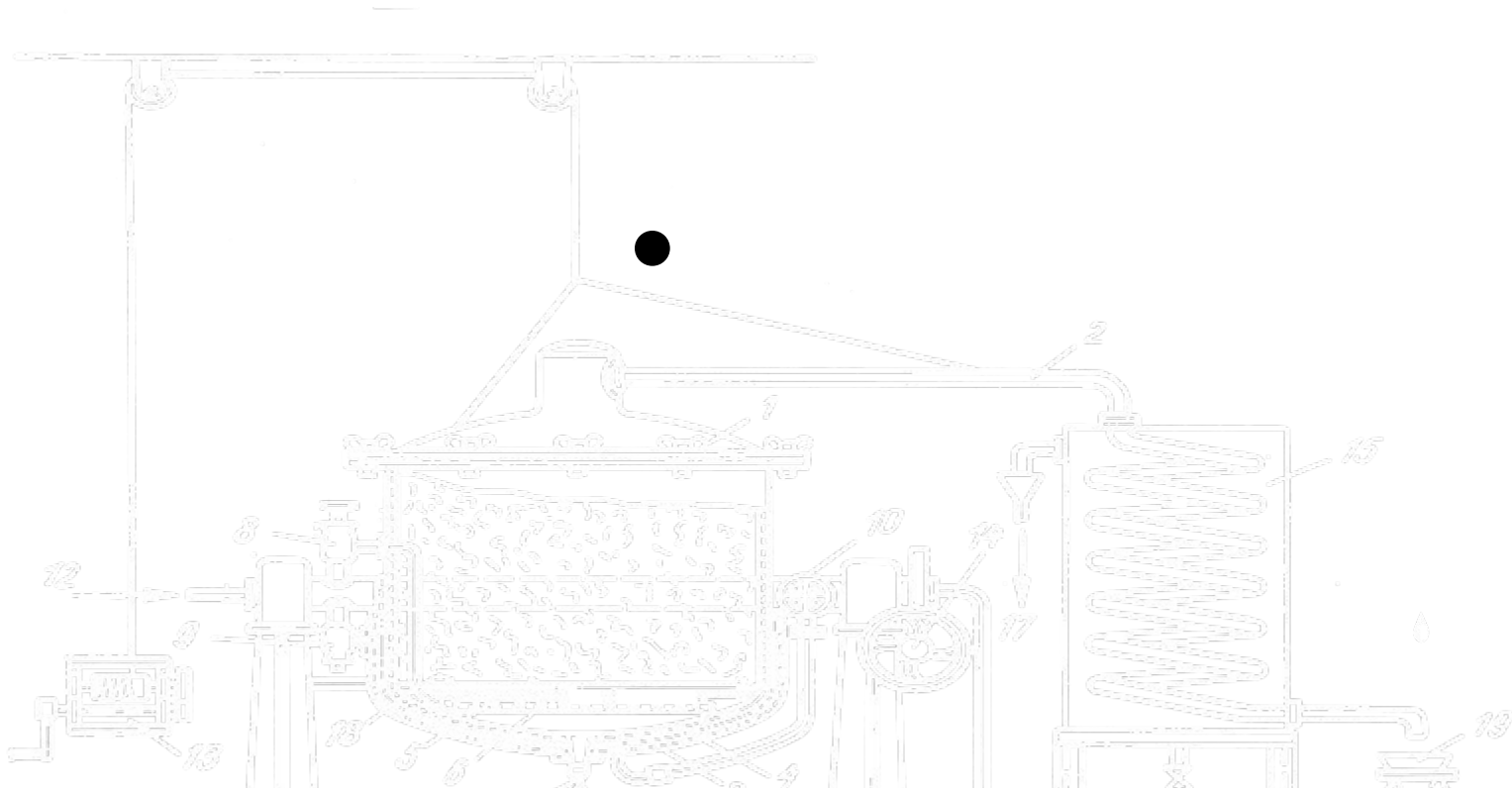
При перегонке в ароматные воды переходит весь комплекс летучих ароматических веществ, содержащихся в ЛРС.

Лабораторная установка для получения перегнанных ароматных вод



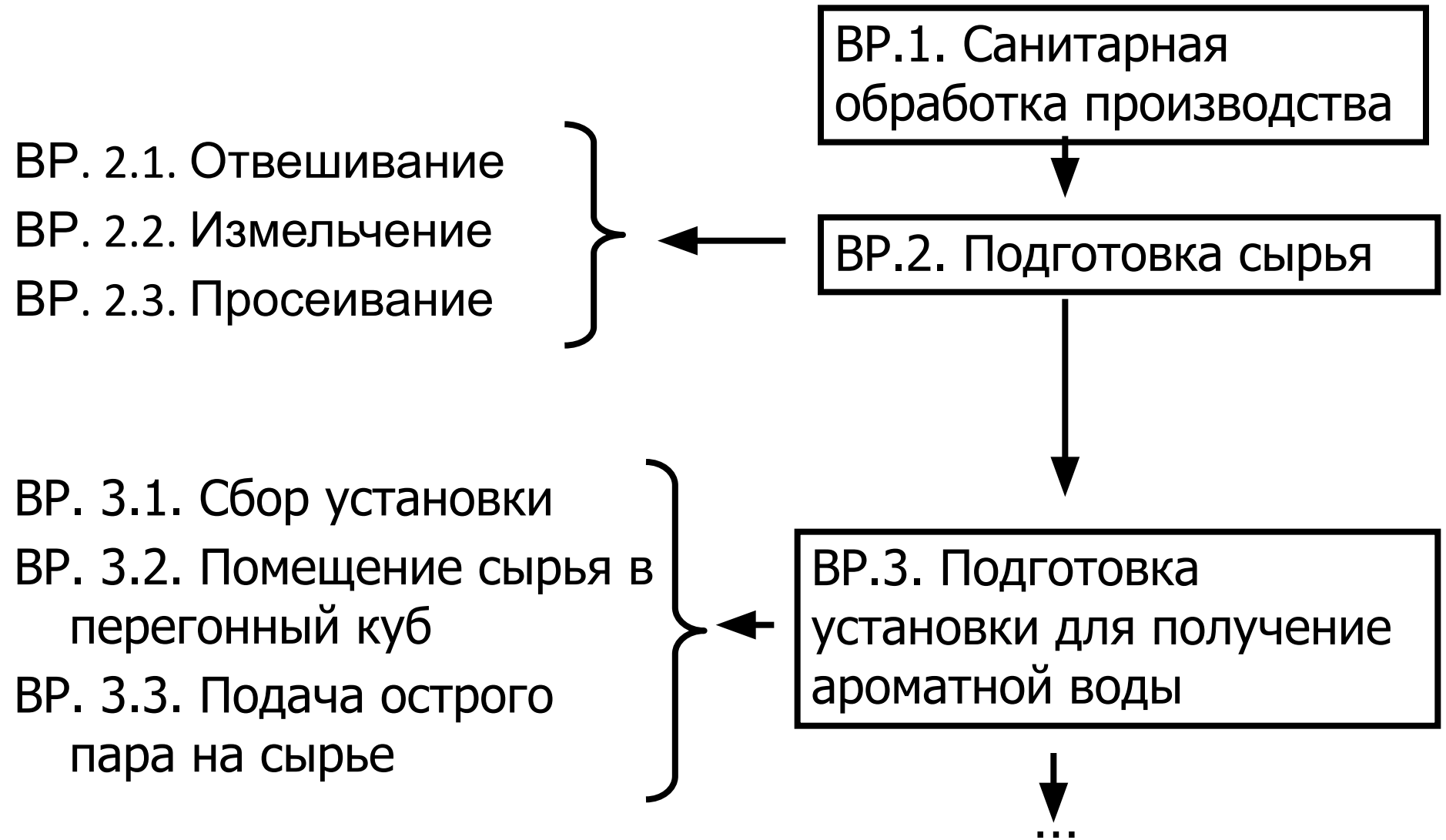
1 – парообразователь, 2 – колба с сырьем, 3 – водяная баня, 4 – конденсатор, 5 - сборник

Установка для получения ароматных вод в промышленных условиях



1 – крышка куба; 2 – паропроводная трубка – хобот; 3- паровая рубашка куба; 4 – перегонный куб; 5- ложное дно куба; 6-перфорированный змеевик-барботер; 7 – спускной кран; 8 – вентиль для пуска пара в куб; 9- вентиль для пуска пара в паровую рубашку; 10 – вентиль для выпуска отработанного пара; 11- конденсационный горшок; 12 – устройство для опрокидывания куба; 13 – лебедка для поднятия крышки; 14 – зубчатый механизм; 15- конденсатор; 16 – труба для подачи охлажденной воды; 17 – вентиль для выпуска воды; 18 – слой полотна; 19 – приемник.

Технологическая схема получения ароматных вод методом перегонки с водяным паром



Ароматные воды готовят в асептических условиях путем энергичного смешивания эфирного масла с водой очищенной в течение 1 мин до растворения эфирного масла.

Ароматные воды дозируют по объему.

- ✓ При растворении твердых ЛВ объем воды ароматной, точно указанный в прописи рецепта, не уменьшают на величину изменения объема, ΔV учитывают при контроле качества изготовленной ЛФ
- ✓ При изготовлении микстур, в которых основной дисперсионной средой является вода ароматная, концентрированные растворы ЛВ не используют.

Вода укропная 0,005 % (Aqua Foeniculi)

Состав:

- ✓ Масла фенхелевого 0,05 г
- ✓ Воды очищенной до 1 л

Вода мятная 0,044 % (Aqua Mentae)

Состав:

- ✓ Масла мяты перечной 0,44 г
- ✓ Воды очищенной до 1 л

Ароматные воды подлежат хранению в аптеках в соответствии с приказом №308:

- *укропная* – 30 суток;
- *мятная* – фасовка по 200 мл – 30 суток;
фасовка по 500 мл – 15 суток.

Последовательность введения ингредиентов при изготовлении микстур

- ✓ При изготовлении ЖЛФ в первую очередь отмеривают воду очищенную или ароматную, в которой последовательно растворяют твердые ЛВ. Первыми растворяют ЛВ списка А, затем список Б, далее общий список с учетом растворимости ЛВ.
- ✓ Твердые ЛВ могут быть введены микстуре в виде концентрированных растворов, которые добавляются после растворения твердых веществ и фильтрования раствора.

Если в состав микстур входят другие жидкие ингредиенты, их добавляют к водному раствору ЛВ в следующей последовательности

(после добавления концентрированных растворов):

✓ водные нелетучие и непахучие жидкости (сахарный сироп)

✓ жидкости, содержащие спирт, в порядке возрастания его концентрации

(грудной эликсир (не менее 14%),

адонизид (20%), экстракты жидкие (20-30%),
настойки (30-90%),

нашатырно-анисовые капли (75%-80%),

раствор цитраля (96%)

Приказ N 308 «Инструкции по изготовлению в аптеках ЖЛФ»

Спасибо за внимание!

