



Неводные растворы

Неводные растворители

Летучие:

- Спирт этиловый
- Эфир медицинский
- Хлороформ

Нелетучие:

Димексид

Вязкие:

Глицерин

Масла жирные:

Миндальное масло

Персиковое масло

Абрикосовое масло

Оливковое масло

Подсолнечное масло

Касторовое масло

Вазелиновое масло

Полиэтиленоксид-400

Эсилон

Причины применения неводных растворителей:

- 1. Необходимость получения растворов из трудно растворимых в воде лекарственных веществ;
- 2. Для устранения гидролиза лекарственных веществ;
- 3. Возможность пролонгирования действия;
- 4. Для увеличения стабильности лекарственных веществ в растворе.

Требования к неводным растворам:

- - соответствие медицинскому назначению для достижения необходимого лечебного эффекта;
 - - полнота растворения лекарственных веществ;
 - - отсутствие механических включений;
 - - соответствие концентраций лекарственных веществ, объема или массы растворов прописанному;
 - - стабильность при хранении.
-

Достоинствами неводных

растворов являются:

- простота изготовления;
 - разнообразие способов назначения;
 - стабильность неводных растворов (они более стабильны, чем водные).
-

Недостатки:

- - невозможность процеживания растворов на вязких растворителях;
 - - некоторые летучие растворители огнеопасны. Поэтому работу с ними необходимо производить вдали от источников огня
-

Технология изготовления неводных растворов (Приказ №308)

- **В концентрации по массе** изготавливают растворы ЛВ в **вязких и летучих** органических растворителях, выписываемых в прописи рецепта и дозируемых при изготовлении по массе (жирные и минеральные масла, глицерин, димексид, полиэтиленгликоли (ПЭГ) или полиэтиленоксиды (ПЭО), силиконовые жидкости, хлороформ, эфир);
- **По массе дозируют** также бензилбензоат, валидол, винилин (бальзам Шостаковского), деготь березовый, ихтиол, кислоту молочную, масла эфирные, скипидар, метилсалицилат, нитроглицерин, пергидроль.

Особенности технологии на неводных растворителях

Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта

- Основным видом фармацевтической несовместимости при изготовлении растворов в неводных растворителях может быть несмешиваемость ингредиентов прописи или пределов растворимости ЛВ в выписанном растворителе. Наркотические, психотропные и снотворные вещества в растворах этой группы выписывают довольно редко. Для неводных растворов характерно в основном наружное применение на кожу и слизистые оболочки, поэтому дозы не проверяют.

Подготовительные мероприятия

- Массы раствора, растворителя и ЛВ могут быть указаны в прописи рецепта или рассчитаны исходя из требования изготовления растворов в концентрации по массе. Масса лекарственной формы равна сумме масс лекарственных веществ и растворителя. Для обеспечения контроля (проверки отклонения в общей массе ЛФ) в ППК необходимо указать массу флакона для отпуска (без крышки).

Общие правила изготовления

- Растворы изготавливают сразу в сухом простерилизованном флаконе для отпуска. В первую очередь дозируют лекарственные вещества, затем растворитель. Обязательно взвешивают пустой флакон, в ППК отмечают М флак без крышки =
- ЛВ помещают на дно флакона ровным тонким слоем для обеспечения большей поверхности контакта растворителя с растворимым веществом.

- Растворы на нелетучих растворителях для ускорения растворения нагревают на водяной бане. Перед нагреванием флакон закупоривают (во избежание конденсации в растворе водяных паров, снижения растворяющей способности растворителя, возгонки летучих веществ). В случае летучих растворителей закупорка флакона должна быть неплотной во избежание его разрыва. Смесь нагревают на водяной бане до 60С, в случае летучих веществ не более 40-45С, взбалтывая до полного растворения ЛВ.

- Фильтруют растворы на неводных растворителях только в крайнем случае через сухой фильтрующий материал, который подбирают с учетом вязкости или летучести растворителя.
 - Растворы в вязких растворителях фильтруют через двойной слой марли, иногда, в случае высокой вязкости раствора и если позволяют свойства ЛВ, применяют воронку горячего фильтрования.
 - Растворы в летучих растворителях при необходимости быстро фильтруют через сухой ватный фильтр, прикрывая воронку часовым стеклом.
-

Масла и растворы для новорожденных

изготавливают в асептических условиях. Масла (персиковое, оливковое, подсолнечное, вазелиновое) стерилизуют горячим воздухом при 180С, в открытом виде во флаконах для кровезаменителей. Время стерилизации зависит от массы стерилизуемого объекта. Для новорожденных часто применяют 10% растворы натрия тетрабората в глицерине. Его получают при нагревании 40-50С. Раствор выдерживает термическую стерилизацию до 120С. Возможна его внутриаптечная заготовка со сроком хранения 30 суток.

Укупорка, оформление

- Флаконы укупоривают резиновыми или полиэтиленовыми пробками с навинчивающейся крышкой.
 - Маркируют флаконы к отпуску, снабжая основными этикетками «Наружное», дополнительными «Беречь от детей», «Хранить в прохладном месте»,
 - в случае этанола – «Беречь от огня».
-

Контроль качества

- На стадии растворения контролируют отсутствие нерастворившихся частиц и механических включений. Проверяют цвет, прозрачность, характерный запах (органолептический контроль). Масса изготовленного препарата должна соответствовать массе, выписанной в рецепте (физический контроль).
- После изготовления выписывают ППК. При отпуске препарата из аптеки проверяют правильность оформления этикетки, соответствие материала и цвета флакона свойствам ЛВ, герметичность укупорки. Контроль микробиологической чистоты препаратов проводят выборочно в баклабораториях.

Концентрацию спирта определяют:

- при помощи спиртометров (стеклянного или металлического);
 - по углу преломления луча света рефракции;
 - по температуре кипения (ГФ XI, стр. 26-29);
 - по плотности с помощью ареометра (алкоголеметрические таблицы ГФ XI стр. 303-314).
-

-
- Официальными концентрациями спирта являются 95%, 90%, 70% и 40%. Если в рецепте концентрация спирта не указана, то используют 90%. Изготовление растворов на этаноле регламентируется ГФ и инструкцией по изготовлению жидких лекарственных форм (приказ № 308 от 21.10.97 г.).
 - При изготовлении стандартных растворов используют спирт в концентрации, указанной в нормативной документации (приложение 3 приказа № 308).
-

Раствор	Концентрация этанола, %
Бриллиантовый зеленый 1; 2%	60
Йод 1; 2%	96
Йод 5%	95 (разбавленный водой очищенной поровну)
Кислота борная 0,5; 1; 2; 3%	70
Кислота салициловая 1; 2%	70
Кислота салициловая и левомецетин поровну по 2%	95
Левомецетин 0,25; 1; 3; 2; 5%	70
Новокаин 1%	70
Меновазин (ментол 2,5%, новокаин 1%, анестезин 1%)	70
Ментол 1; 2%	90
Метиленовый синий 1%	95 (разбавленный водой очищенной в соотношении 6:4)
Новокаин 2%	70
Водорода пероксид 1,5%	95 (смешанный с раствором водорода пероксида в соотношении 1:1)
Резорцин 1; 2%	70 (+1% натрия сульфита в качестве антиоксиданта)
Танин 4%	70
Фурацилин 1:1500	70
Цитраль 1%	96

-
- **Предметно-количественный учет этанола ведут по массе, поэтому объемные единицы переводят в весовые. Для учета спирта по массе используют таблицы приказа МЗ РФ № 308, приложение 12, таблицы № 1-11. Дозируют спирт этиловый по объему, результаты пересчета отмечают на обратной стороне рецепта.**
 - **Норма отпуска спирта учетной концентрации в пересчете на массу составляет 50 г. В случае указания в рецепте “По специальному назначению”, скрепленной подписью врача и печатью ЛПУ - не более 100 г.**
-

- $X = V * C_2 / C_1$, где:

- X – объем 95% этанола, мл;
 - V – объем этанола желаемой концентрации, мл;
 - C_1 – исходная концентрация этанола, %;
 - C_2 – требуемая концентрация этанола, %.
-

Для расчетов объемов крепкого этанола и воды очищенной в зависимости от концентрации исходного этанола удобно пользоваться алкоголеметрическими таблицами ГФ X (таблица 4 или 5).

В нашем примере следует использовать таблицу 4, в которой указаны объемы концентрированного этанола и воды очищенной для получения 1000 мл спирта нужной концентрации.

Так, для получения 1000 мл 70% этанола
следует смешать 737 мл 95% этанола и 288
мл воды.

737 мл – 1000 мл

X - 50 мл X = 36,8 мл 95% этанола

288 мл – 1000 мл

X - 50 мл

X = 14,4 мл воды очищенной

■ Массу 95% этанола (для учета)

можно рассчитать, используя:

■ 1. Значение его плотности по алкоголеметрической таблице 1 ГФ Х ($0,8114 \text{ г/мл} * 36,8 \text{ мл} = 29,84 \text{ г}$);

■ 2. Найти по алкоголеметрической таблице приказа № 308.

■ **Рассчитанную массу записывают на обратной стороне рецепта.**

Все растворы лекарственных веществ на этаноле готовят массо-объемным методом.

При изготовлении лекарственных форм спирт дозируют по объему, не уменьшая объем, указанный в рецепте, на величину его прироста при растворении лекарственных веществ.

При растворении ЛВ, содержание которых в растворе больше 3%, изменение объема раствора не будет укладываться в норму допустимого отклонения, что учитывают при контроле качества лекарственной формы. Изменение объема при растворении лекарственных веществ рассчитывают, используя значения КУО лекарственных веществ (приложение 9 приказа № 308).

■ Пример. Rp.: Mentholi 1,0

■ Novocaini 3,0

■ Anaesthaesini 2,5

■ Spiritus aethylici 50 ml

■ M.D.S.

■ Во флакон для отпуска отвешивают 3 г новокаина, 2,5 г анестезина и 1 г ментола, отмеривают 50 мл спирта 90%.

■ Общий объем раствора с учетом прироста объема при растворении лекарственных веществ равен 55,6 мл. Отклонение в объеме превышает норму допустимого отклонения ($\pm 4\%$), что учитывают при контроле раствора.

- Пример. Rp.: Solutionis Camphorae spirituosae 5% 50 ml

- D.S.

В этом случае объем этанола не указан. Общий объем раствора должен быть 50 мл, поэтому объем 70% этанола будет равен разности общего объема и изменению объема при растворении камфоры

$$50 - 2,5 * 1,03 = 47,4 \text{ мл}$$

-
- Rp.: Solutionis Novocaini spirituosae 6% - 50 ml
Mentholi 1,0
 - Anaesthaesini 2,5
 - M.D.S.

В прописи не указан объем спирта, указан объем спиртового раствора новокаина.

Максимальная концентрация новокаина, при которой изменение объема укладывается в норму допустимого отклонения ($\pm 4\%$), составляет 4,97% (4:0,81).

В прописи рецепта выписан 6% раствор новокаина (3 г вещества в 50 мл раствора). Следовательно, чтобы получить указанный в прописи рецепта объем раствора новокаина (КУО 0,81 мл/г), следует взять 47,6 мл 90% спирта ($50 - 3 * 0,81$).

После растворения ментола и анестезина в 47,6 мл 90% спирта общий объем раствора будет равен 53,2 мл, (50 мл раствора новокаина и прирост объема 3,2 мл при растворении ментола ($1 * 1,1$) и анестезина ($2,5 * 0,85$)).

Отклонение общего объема также не укладывается в норму допустимого отклонения ($\pm 4\%$), что необходимо учитывать при контроле.

Особенности технологии спиртовых растворов.

- Заранее подбирают вспомогательный материал: флакон для отпуска темного стекла с узким горлом, навинчивающуюся крышку, резиновую или полимерную пробку для герметичности.
- Флакон должен быть простерилизован.
- Растворяют лекарственное вещество не в цилиндре, а прямо в склянке, предназначенной для отпуска. Лекарственное вещество помещают в склянку до прибавления спирта. Фильтруют растворы только в случае необходимости через сухой стерильный ватный фильтр, прикрывая воронку часовым стеклом.
- При оформлении раствора к отпуску необходимо выписать сигнатуру, так как этанол находится на ПКУ и рецепт остается в аптеке.

Пример. Rp.: Anaesthaesini 2,0

Acidi borici 1,5

Picis liquidae 5,0

Olei

Ricini 2,5

Spiritus

aethylici 96% ad 50 ml

M.D.S.



- В рецепте не указан объем спирта. Указан общий объем лекарственной формы.
- Объем 96% спирта определяют, вычитая из общего объема лекарственной формы объемы, занимаемые дегтем и маслом касторовым (Приложение 1), а также изменение объема, возникающее при растворении анестезина и кислоты борной (Приложение 9), т.к. оно не укладывается в норму допустимого отклонения.
- 2,5 г масла касторового занимают объем 2,6 мл ($2,5 : 0,958$); 5 г дегтя - 5,3 мл ($5 : 0,938$); изменение объема при растворении анестезина - 1,7 мл ($2 * 0,85$), кислоты борной - 0,97 мл ($1,5 * 0,65$). Всего - 10,6 мл.
- Объем 96% спирта составляет 39,4 мл.

Пример. Rp.: Acidi salicylici 0,5

Solutionis Iodi spirituosae 2% 10 ml

Glycerini 10,0

Spiritus aethylici 70% 50 ml

M.D.S.

Оформление к отпуску:

этикетка «Наружное», на которой указывается № аптеки, № рецепта, ФИО больного, способ применения, дату изготовления, срок годности и цену.

Дополнительно наклеиваем этикетку
«Сохранять в прохладном
защищенном от света месте»,
«Беречь от огня»

выписывается сигнатура т.к. этанол находится на ПКУ.

Контроль при отпуске:

1. Анализ документации: № препарата, рецепта, ППК соответствуют; расчеты сделаны верно, ППК выписан правильно, выписана сигнатура;
2. Оформление: этикетка и предупредительные надписи, препарат имеет товарный вид;
3. Упаковка: объем флакона соответствует объему лекарственной формы, цвет стекла соответствует физико-химическим свойствам входящих состав препарата ингредиентов, при переворачивании флакона раствор не подтекает под пробку;
4. Органолептический контроль: раствор прозрачен, бесцветен, без механических включений, со специфическим запахом входящих в состав ингредиентов, объем 75 мл в соответствии с рецептом;
5. отклонения в объеме соответствуют нормам допустимых отклонений для растворов:
 $75 \pm 3 \%$; 72,8 – 77,2 мл

- Летучие - спирт, хлороформ, эфир, бензин – огнеопасны
 - Фенол кристаллический - вызывает ожоги, берут только пинцетом
-