

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова»

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Краткий курс лекций

для студентов IV курса

Специальность 36.05.01 - Ветеринария

Саратов 2016

УДК 616

P60

Рецензенты:

Доктор технических наук, профессор кафедры «Микробиология, биотехнология и химия»
ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ»

Л.А. Фоменко

Доктор ветеринарных наук, вед. научный сотрудник лаборатории фармакологии
ГНУ «Краснодарский НИВИ» Россельхозакадемии

Е.В. Кузьмина

P60

Фармацевтическая технология: краткий курс лекций для студентов IV курса специальности 36.05.01 - «Ветеринария»/Сост. Т.Н. Родионова // ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ». – Саратов, 2016. - 68 с.

Краткий курс лекций по дисциплине «Фармацевтическая технология» составлен в соответствии с программой дисциплины и предназначен для студентов по специальности 36.05.01 - Ветеринария. Краткий курс лекций содержит теоретический материал по основным вопросам фармацевтической технологии и направлен на формирование у студентов навыков и теоретических знаний по разработке и изготовлению лекарственных средств и препаратов в различных лекарственных формах, а также организацию фармацевтического производства, аптек, малых, средних и крупных предприятий. Материал ориентирован на вопросы профессиональной компетенции будущих специалистов в области ветеринарии.

УДК 616

© Родионова Т.Н., 2016

© ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ» 2016

Введение

Фармацевтическая технология относится к дисциплинам специализации «Ветеринарная фармация» базовой части профессионального цикла ООП ВПО.

При подготовке лекций были использованы современные достижения фармацевтики. Большое внимание уделено современной терминологии.

Лекции призваны помочь студентам овладеть теоретическими основами и практическими навыками изготовления лекарственных препаратов в соответствии с индивидуальной прописью рецепта и нормативными документами.

В лекциях нашли отражение связи фармацевтической технологии с другими профессиональными дисциплинами (фармакогнозией, фармацевтической химией, управлением организации экономики фармации) и интеграцией с базовыми предметами (химией, физикой, биологией, гигиеной, микробиологией).

Фармацевтическая технология является наукой, неразрывно связанной с производственной деятельностью. Качество знаний по фармацевтической технологии позволяет принимать участие в исследованиях, связанных с разработкой новых лекарственных препаратов и совершенствованием (модификацией) уже существующих.

Лекция 1

КРАТКИЙ ОЧЕРК ИСТОРИИ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

1.1. Медицина и фармация древних цивилизаций

Древняя Месопотамия. Примерно за 4—6 тыс. лет до н.э. правом изготавливать лекарства в Древней Месопотамии обладали жрецы, составляющие высшую касту священнослужителей. Важную роль в процессе излечения придавали амулетам и талисманам. Первым источником (III тысячелетие до н.э.), содержащим прописи для изготовления лекарств, считают клинописную табличку, обнаруженную при раскопках в Нипуре (Шумер, Южная Месопотамия), которая содержала 15 рецептов.

Древний Египет (3000 — 332 гг. до н.э.). Предполагают, что название «фармация» произошло от Тота — бога мудрости, счета и письма, покровителя медицины, которого называли Фармаки — избавитель, целитель, защитник.

Около 1550 г. до н.э. в Египте была составлена «Книга изготовления лекарств для всех частей тела», впоследствии получившая название «Папирусы Эберса» (по фамилии археолога, открывшего папирусы). Книга содержит 900 рецептов (прописей) настоев, отваров, линиментов, лечебных вин, кашек, пилюль, суппозиторийев и других лекарственных форм.

В папирусах описаны лекарства из растений, животного происхождения (женского, козьего молока, мускуса, амбры, бобровой струи, змеиного яда, бычьей и рыбьей желчи, печени, меда, жиров, мозга, крови, экскрементов животных и др.).

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 — множество 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 изготавливали на жировой основе, чаще всего на ланолине, получаемом из шерсти овец, выполняя ряд последовательных операций: кипячение, промывание смеси морской водой, фильтрование продукта, отбеливание на солнце. Масла добывали из оливок, миндаля, орехов, плодов кунжута. Эфирные масла извлекали из цветов при обычной или повышенной температуре оливковым или ореховым маслом. Так получали, например, розовое масло.

Отдельный раздел папируса Эберса посвящен косметическим средствам. В нем приводятся прописи лекарств для разглаживания морщин, удаления родинок, изменения цвета кожи, окраски волос и бровей, усиления роста волос и даже исправления косоглазия. Древнеегипетские косметические средства обладали высокой стойкостью, не раздражали кожу, а в ряде случаев оказывали противовоспалительное и фотозащитное действие.

Древние Индия (2500 г. до н.э. — 700 г. н.э.), Китай, Тибет. Фармация Индии, Китая, Тибета имела много общего с древнеегипетской и достигла относительно высокого развития. Изготовление лекарств также было преимущественно

сосредоточено в руках служителей культа (жрецов, браминов, лам), императоров.

В отличие от фармации Индии в Китае широко изготавливали препараты из органов животных. За 1000 лет до н.э. в Китае умели обрабатывать и применять оспенные струнья человека с целью профилактики оспы. В Европе прививки от оспы стали делать только в XVIII в.

В XV—XI вв. до н. э. в Китае была создана древнейшая фармакопея мира «Трактат о корнях и травах Шень-Нуна», содержащая описания 365 лекарств растительного, животного, минерального происхождения. Много позже, в 502 г. китайцами была составлена великолепная фармакопея в 7 томах, содержащая 70 видов лекарственных растений, панты животных, разные лекарственные вещества (камфору, ртуть, серу и др.).

Предупреждение болезней в Древнем Китае было возведено в ранг официальной доктрины. В «Трактате о внутреннем» говорилось, что мудрый лечит ту болезнь, которой еще нет в теле человека, потому что применять лекарства, когда болезнь уже началась, все равно, что начинать копать колодец, когда человека уже мучает жажда, или ковать оружие, когда противник уже начал бой. Разве это не слишком поздно?

Весьма велик был ассортимент лекарственных средств и в Тибетской медицине — около тысячи. Технология изготовления препаратов тогда была достаточно примитивной, механизация процессов — элементарной. Так, прессование (выжимание) производилось при помощи мешка, на который клали доски, камни и т. п.

Медицина Востока использовала главным образом растения. Особым уважением пользовались препараты 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, а также свинец, олово, цинк, мышьяк, ртуть и др. Золото и серебро, подвергнутые особой обработке, применяли как общеукрепляющие средства.

В Индии, Китае, Тибете, как и в Египте, умели изготавливать пилюли, настои, отвары; выжимать соки из растений; делать мази, пластыри, примочки, припарки. Есть прописи очень сложного состава. Например, в пропись препарата для лечения туберкулеза легких входило 43 ингредиента.

Древняя Греция (II—I вв. до н.э.). Средства, применявшиеся врачами древней Греции, имели много общего с препаратами, описанными в папирусах Эберса. Изготовлением лекарств занимался врач при помощи рабов. Однако собственно фармации все еще не существовало. Операции дозирования были весьма приблизительными.

Греческая фармацевтическая техника была совершеннее египетской. Грекам был известен метод очистки воды методом дистилляции. Каждый врач имел свои запасы лекарственного сырья, которые хранились в специально отведенном для этого месте (кладовой, амбаре), — называвшемся «апотека». Отсюда появилось название — «аптека».

Основным источником сведений о состоянии медицины в Греции был сборник трудов Гиппократ (460—370 гг. до н.э.).

Гиппократ (из Коса) — основатель научной медицины, самый знаменитый врач

античности. По учению Гиппократу здоровье человека зависит от правильного сочетания 4-х 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 — образец 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, козьим молоком; мелократ; оксимель и др.); глазные лекарственные формы, мягкие лекарственные формы (внутрь применяли каши, пирожки; наружно — мази, пластыри; суппозитории в форме шарика, желудка, свечи; пессарии). Основами для мазей служили мед, масло, сало свиное, сгущенные соки и отвары в воде или вине.

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

Древний Рим (753 г. до н.э. — 476 г. н.э.). Развитие фармакологии в Древнем Риме преемственно связано с древнегреческой фармацией. Древний Рим дал ряд ученых, много сделавших для становления медицины и фармации.

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

Корнелий Цельс создал энциклопедию «Искусства», в которой две книги были посвящены медицине. Первое печатное издание вышло в 1478 г. и переиздавалось более 70 раз.

В обзоре истории медицины Цельс пишет, что после Гиппократу произошло разделение медицины на три части: «Одна лечит образом жизни; другая — лекарством; третья — хирургическим путем». Первую часть называли диетической, вторую — фармацевтической; третью — хирургической.

Клавдий Гален (130—201) был продолжателем дела Цельса, имел свою аптеку, при которой была мастерская (*officina* — завод, лаборатория). Гален впервые описал изготовление порошков, пилюль, лепешек, мыл, мазей, пластырей, горчичников, сборов, настоев, отваров; получение растительных масел, вин, лекарственных уксусомедов, примочек, припарок, териак. Авторитет Галена был велик и сохранялся на протяжении 15 столетий после его смерти.

1.2. Медицина и фармация Ближнего Востока и Западной Европы в средневековье

Арабская фармация. В течение нескольких веков после смерти Галена фармация как бы застыла на основах, заложенных римским ученым. Продолжили развитие фармации арабы. Так, в 754 г. калифом Альманзором в Багдаде была основана первая аптека. Позже, завоевав Пиренейский полуостров, арабы стали организовывать аптеки в Западной Европе.

Арабы первыми (в 840 г.) создали фармакопею («Карабадин»), имеющую силу закона — особую книгу о свойствах и способах изготовления лекарственных средств. В VIII в. в арабских странах произошло отделение фармации от медицины. В это время были усовершенствованы многие лекарственные формы и появились новые. В XIII в. стали изготавливать настойки, так как были найдены способы получения этилового спирта. Применяли сиропы, медицинские конфеты, юлеп (подслащенную ароматную воду), нафту (очищенное минеральное масло), безоар (препараты безоарового камня желудочно-кишечного тракта некоторых животных) как противоядие, лоохи (густые сахарные микстуры, представляющие смесь выпаренных вытяжек с медом и другими веществами), рообы (сгущенные соки или водные экстракты некоторых плодов). Некоторые применяются и в настоящее время, но большинство из них потеряло значение из-за нестойкости при хранении.

Арабы усовершенствовали методы получения эфирных масел, открыли много химических соединений, ввели предварительные испытания на животных.

В период с IV в. по начало XVI в. фармация была тесно связана с алхимией. Алхимики занимаясь поисками «философского камня», способного превращать неблагородные 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 лаборатории алхимиков. Арабские алхимики изобрели водяную баню, перегонный куб, описали операции плавления, декантации, вываривания, дистилляции, сублимации, растворения, коагуляции; получили азотную и соляную кислоты, этанол, хлорную известь. Персидский ученый *Абу Мансур аль Харави Мувафفات* впервые в 975 г. описал применение дистиллированной воды для фармацевтических целей.

Важную роль в создании рациональной фармации сыграли работы *Бируни*, который в своем труде «Минералогия» описал свойства и лечебное применение разных минералов и металлов. В этой работе приведены обширные и интересные сведения о хорошо известном на Востоке лекарственном средстве «мумие асиль», которое в наши дни вновь привлекло к себе внимание исследователей. Другое сочинение Бируни «Фармакогнозия» («Ки-таб ас- сайдана») представляет обширный словарь лекарственных средств.

Наиболее существенный вклад в историю развития медицины внес *Ибн Сина (Авиценна)* (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» — обобщение взглядов и опыта греческих, римских, индийских и среднеазиатских врачей. Благодаря Авиценне многие достижения древних и средневековых медиков стали доступны европейским врачам.

Авиценна придавал большое значение взаимосвязи свойств лекарственных средств, технологических операций (измельчения, нагревания, обжигания и др.) и качества лекарств (основы современной биофармации). Он создал медицинскую и фармацевтическую энциклопедию, которая в течение веков была обязательным руководством в учебных заведениях многих стран.

Фармация Западной Европы. В 1140 г. была составлена первая в Европе фармакопея (Салерно, Италия) под названием «Антидотарий», которая ввела в практику единицы аптекарского веса, применявшиеся до появления метрической системы мер. Предварительно были проведены исследования, какому количеству ле-

каршвенного средства соответствуют применявшиеся ранее термины: «крупинка», «щепотка», «горсточка». Была установлена единица весовой системы: гран — вес пшеничного зерна (0,0625 г); скрупул — 20 гран (1,244 г); драхма — 3 скрупула (3,732 г); унция — 8 драхм (29,856 г); фунт — 12 унций (358,272 г).

Большое влияние на развитие фармации этого периода оказали два направления в развитии химии: алхимия и ятрохимия.

Запад перенял алхимию от арабов в X—XI вв. Чудодейственных средств алхимики не получили, однако многие из них добивались интересных результатов. Очень часто, чтобы скрыть свои знания и умения от непосвященных, алхимики в своих сочинениях прибегали к символике, что приводило к невозможности расшифровки и потере информации.

Алхимические исследования дали мощный толчок развитию химии. Алхимики открыли большое количество химических соединений, усовершенствовали многие лабораторные процессы (перегонку, фильтрацию, осаждение, кристаллизацию и т.д.), улучшили аппаратуру (дистилляторы, холодильники, воронки, фильтры, бани).

Открытые химические соединения все шире применялись для лечебных целей. 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)* (1495 •— 1541). Согласно его философии человеческий организм был совокупностью определенных химических веществ, соединенных в точном количественном соотношении. Нарушение соотношения вызывало болезнь, поэтому для исцеления было необходимо введение в организм недостающих веществ.

Парацельс широко применял для лечения разные минеральные вещества, в том числе препараты ртути, мышьяка и сурьмы, коллоидный раствор золота («золотую тинктуру»), наряду с химическими препаратами применял вытяжки из растений и органов животных.

В средние века в Западной Европе были усовершенствованы средства механизации: специальные настольные и ручные весы, сита, шаровые мельнички, «эксцельсиоры». Для изготовления суппозиторий (глобулей, палочек, свечей), пилюль, капсул были сконструированы специальные машинки, позволяющие работать быстро, гигиенично, точно. В этот период стали использовать стеклянные, асбестовые фильтры, фильтрующие аппараты, стерилизаторы (автоклавы). Технологический уровень того времени позволял ятрохимикам получать экстракты, настойки и эликсиры.

В XVII в. были осуществлены первые попытки внутривенных вливаний лекарственных средств и переливания крови.

В этот период в Западной Европе господствовали мистические представления, в лечении использовались талисманы, гороскопы и магические заклинания.

В период развития капитализма в городах Европы открывались аптеки с крупными лабораториями, в которых изготавливались различные фармацевтические препараты. Были созданы прообразы фармацевтических заводов (укрупненные лаборатории), на которых изготавливали лекарственные, косметические, хозяйственные препараты. Позже начиналась их специализация (галеновые производства, химические предприятия, косметические производства). Появлялись новые

лекарственные формы: таблетки, растворы для инъекционного введения.

1.3. Развитие фармации в России

В древней Руси не было ограничения права на изготовление лекарств. Изготовлением могли заниматься монахи, живописцы, охотники и др. Лекарства были просты по составу, обработка примитивна. Врачи сами изготовляли лекарства — «лечители».

Лекарства можно было приобрести у знахарей, позже — в зеленых (зеленых), москательных лавках. От этого периода остались письменные памятники — травники, вертограды и др.

Царь Иван Грозный учредил Аптекарскую палату, которая в конце XVI в. была преобразована в Аптекарский приказ, осуществлявший руководство над изготовлением лекарств. В централизованном порядке организовывали аптекарские огороды для выращивания лекарственных трав, а при огородах — 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 стандартными, а качество их повысилось.

В XVI—XVII вв. в зеленых лавках изготавливали значительное количество лекарств в широком ассортименте. По составу некоторые препараты приближались к современным. В 1673 г. была открыта первая в России аптека для населения.

Способы изготовления лекарств в XVI—XVII вв. описывались в травниках, вертоградах, зеленниках и других «врачевских писаниях». 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 дошедших до нас «фармакопей» XVII в. Это лекарь Иван Венедиктов, аптекарь Данила Гурчин и архиепископ Афанасий (Алексей Артемьевич Любимов). «Фармакопеи» не являлись официальными руководствами, но они положили начало обобщению и унификации технологических сведений о лекарствах и их качестве, послужили материалом для составления будущих фармакопей.

В аптеках при дозировании сильнодействующих средств использовались «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 указы об открытии восьми аптек, первая из которых открылась в 1701 г. Аптекам были даны привилегии, что привлекло в Россию иностранцев. По закону об аптечной привилегии приготовление лекарств разрешалось только аптекам. Торговля лекарствами в «зеленых» рядах, лавках знахарей и других местах запрещалась. Наряду с организацией государственных аптек разрешалось открытие в Москве под наблюдением Аптекарского приказа частных («вольных») аптек. 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, очищали соли, спирт, кислоты, готовили минеральные воды.

В России в конце XVIII в. изготовление лекарств стало регламентироваться Государственной фармакопеей. К концу века иностранное засилье в России ослабло, появились отечественные специалисты, способствующие быстрому развитию фармации. Большое влияние на развитие фармации в XVIII—XIX вв. оказали Московский университет и Медико-хирургическая академия (Санкт-Петербург).

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 Медико-хирургической академии. Позже начальник кафедры фармации Медико-хирургической академии академик Ю. К. Трапп (1814—1908) составил несколько фармакопей, а также руководств по приготовлению лекарственных препаратов, 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 для изготовления подкожных инъекций гранулы, содержащие небольшое количество антисептиков — стиrolа, бензальдегида, тимола. Одновременно он предложил способ приготовления инъекционных растворов в ампулах. В начале XX в. асептические условия изготовления лекарственных препаратов получили более широкое распространение. В 1900 г. профессор Л. Ф. Ильин представил диссертацию «о спрессованных медикаментах или таблетках» — первое в России исследование, посвященное таблеткам.

С появлением аптек и развитием сети госпиталей подготовка фармацевтов осуществлялась в госпитальных и частных аптеках после 4-х классов гимназии. Молодых людей определяли в аптекарские ученики. После обучения они сдавали экзамен на звание аптекарского помощника. К экзамену допускались ученики, проработавшие 3 — 5 лет, а на звание провизора — после работы в аптеке в последующие 2—3 года. В 1845 г. установили высшую фармацевтическую ученую степень — магистр.

Указом от 11 мая 1898 г. разрешалось «производство сложных фармацевтических препаратов (галеновых) в особо устроенных фабриках (заводах), лабораториях и отдельных химических заводах». Управляющими этих заводов должны были быть магистры фармации или лица с законченным высшим химическим образованием.

Характерной особенностью медицины первой половины XIX в. является дифференциация медицинских знаний, в частности выделение лекарствоведения в самостоятельную дисциплину.

Среди немногих усовершенствований в технологии лекарственных форм заслуживает внимания применение в аптеках Петербургской больничной кассы социального страхования способа дозирования жидких лекарств с помощью аналитических бюреток Мора (1912). Широкое внедрение бюреточной системы началось лишь после национализации аптек.

Производства в России начали возникать одно за другим в период первой мировой войны, но относились они, главным образом, к типу кустарных. Там

преобладал ручной труд. Только в некоторых были вакуум-аппараты, таблеточные машины и небольшие дробилки. По-прежнему существовали лаборатории при аптеках, где продолжали изготавливать препараты, производство которых давало аптекам прибыль.

Обычно такие лаборатории занимали одну или две комнаты и имели: перегонный куб (для получения дистиллированной и ароматных вод), на котором помещалась паровая баня для плавления мазей и их основ и для выпаривания жидкостей; ручную траво-корнерезку; большую чугунную ступку, пестик которой прикреплялся иногда к потолку при помощи пружины или жерди; 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 другие хозяйственные принадлежности.

За годы советской власти большую роль в организации фармацевтических учебных заведений и становлении фармацевтической науки сыграли профессора Л. Г. Спасский (1868 — 1929), Н.А.Александров (1858— 1935), 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), Р.К.Алиев (1917 — 1966), И.Г.Кутателадзе (1887—1963).

1. 4. Изготовление лекарственных препаратов в новое время

Многочисленные исследования и открытия в области химии послужили сильным толчком для развития фармации.

В XIX в. значительными достижениями в технологии лекарственных форм являются: изобретение Уильямом Брокдоном таблеток (1843), внедрение французским фармацевтом Лехабом твердых желатиновых капсул (1846), использование в качестве основ для мазей вазелина (1873) и ланолина (1875). Ланолин применялся еще в Древней Греции, но в средние века был забыт. Заслуга возрождения применения ланолина принадлежит немецкому фармакологу профессору О. Либрайху.

Большое влияние на фармацевтическую технологию оказали достижения микробиологии. Французский ученый Л. Пастер (1822— 1895) доказал, что брожение и гниение являются следствием жизнедеятельности микроорганизмов. Английский хирург Д. Листер предложил в 1867 г. способ предохранения ран от нагноения при помощи карболовой кислоты. В конце 1880-х гг. его метод был дополнен физическими способами стерилизации.

Вехами в развитии технологии инъекционных растворов являются: внедрение метода стерилизации паром в аппарате Коха (1885); результаты изучения голландского физиолога Д. Хамбурге-Ра внутрисосудистого применения гипо- и гипертонических растворов, а также использование 0,9%-ного 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 физико-химик Р. Жигмонди изготовил мембранные фильтры из производных целлюлозы.

Значительным событием конца XX — начала XXI вв. явилось использование нового подхода при создании лекарственных форм: обеспечение направленной

доставки лекарственных веществ. Из лекарственных форм нового типа исследователи уделяют наибольшее внимание микро- (липосомам, микрокапсулам и др.), а также магнитоуправляемым и трансдермальным лекарственным формам.

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

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

И. А. Муравьев — профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный член многих зарубежных обществ. Более 40 лет возглавлял кафедру технологии лекарственных форм Пятигорского фармацевтического института, автор учебника «Технология лекарств» для высших и средних фармацевтических учебных заведений, выдержавшего три издания. Возглавлял научные исследования в области биофармации, экстракционных процессов, процессов таблетирования и др.

А. И. Тенцова — профессор, член-корреспондент АМН, долгие годы возглавляла Всесоюзный научно-исследовательский институт фармации (ВНИИФ), руководила исследованиями в России по биофармации, созданию лекарственных форм для детей, 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 имени И. М. Сеченова. С ее именем связаны серьезные исследования в области микробиологической чистоты лекарственных препаратов в различных лекарственных формах; создания лекарственных форм для офтальмологии, лекарственных препаратов нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

М.Т.Алюшин — профессор, почетный член многих зарубежных фармацевтических обществ, преподавал на кафедре технологии лекарственных форм ММИ имени 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, биофармацевтических исследований в России, получения препаратов из организмов моря — гидробионтов и др.; профессор В. М. Грецкий — автор ряда монографий в области мягких лекарственных форм; профессор Л. А. Иванова, проводившая исследования в области применения коллагена в разных лекарственных формах; профессор В. Я. Лебеденко, изучавший процессы микрокапсулирования.

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

Вопросы для самоконтроля

1. Медицина древнего Египта и Греции. Особенности и краткая характеристика.
2. Особенности медицины средневековья. Выдающиеся ученые данного периода.
3. Развитие фармации в России. Основоположники фармацевтической науки в России.
4. Выдающиеся деятели фармацевтической науки в советский и постсоветский период.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Соколов, В. Д.* Ветеринарная фармация: учебник/ В. Д. Соколов. – СПб.: Лань, 2011. – 512 с., ISBN 978-5-8114-1133-7.
2. *Мельникова, И. Б.* Энциклопедия лекарственных растений/ Мельникова И. Б, Мельникова З. А –М.: Эксмо, 2010, ISBN 978-5-699-42885-4
3. *Краснюк, И. И.* Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко ; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 656 с., ISBN: 5970418056

Дополнительная

1. *Погорелов, В.И.* Фармацевтическая технология./ В.И. Погорелов,-Ростов-на-Дону,Феникс,2002, 543 с.
2. *Краснюк, И.И.* Фармацевтическая технология: учебник/ И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Е.Т. Чижова. – М.: Академия, 2004, 464 с. – ISBN 5-7695-1407-8

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ КАК НАУЧНАЯ
ДИСЦИПЛИНА.
ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ.
КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

2.1. Цели изучения дисциплины.

Целью освоения дисциплины «Фармацевтическая технология» является формирование у студентов теоретических знаний и практических навыков по разработке и изготовлению лекарственных средств и препаратов в различных лекарственных формах, а также организации фармацевтического производства аптек, малых, средних и крупных предприятий.

Фармацевтическая технология – наука о теоретических основах и производственных процессах переработки лекарственных средств в лекарственные препараты путем придания им определенной лекарственной формы.

Фармацевтическая технология является составной частью фармацевтической науки, которая представляет собой систему научных знаний об изыскании, свойствах, производстве, анализе лекарственных средств и препаратов, а также об организации фармацевтической службы и маркетинга.

Ни одно новое лекарственное средство не может быть использовано без переработки с целью получения эффективного лекарственного препарата. Для этого должна быть подобрана рациональная лекарственная форма, проведены ее доклинические испытания, включающие установление специфической активности в опытах на животных, изучены биологическая доступность, биологическая безвредность, а также устойчивость при хранении.

Наряду с этим предусматривается внедрение новых и улучшение существующих лекарственных форм пролонгированного и направленного действия, совершенствование технологии всех типов лекарственных форм.

Изготовлением лекарственных препаратов занимается технология лекарственных форм. Это наука среди других фармацевтических наук (фармацевтическая химия, фармакогнозия и т.д.) занимает своеобразное положение. Не зная свойств лекарственных веществ, лекарственного растительного сырья, не возможно правильно изготовить лекарственную форму. Технология лекарственных форм сравнительно молодая наука. Только в 30-х гг. прошлого столетия она перестала быть областью эмпирических знаний и завоевала право быть наукой. Началось интенсивное развитие теоретических и экспериментальных исследований. Этому способствовали прикладной характер науки и достижения в области химии, физики, биологии и др. Например, интенсивное развитие химии высокомолекулярных соединений имело значение не только для технических наук, но и для медицины и фармации, физической и коллоидной химии, микробиологии и развитие технологии лекарственных форм.

Новым в фармацевтической технологии является биофармацевтическое направление, которое сложилось в самостоятельное учение в начале 60-х годов XX столетия. **Биофармация** изучает взаимосвязь между физико-химическими свойствами

лекарственных средств, в конкретной лекарственной форме и их фармакологическим действиям.

В настоящее время роль лекарственных препаратов все возрастает. Увеличивается количество лекарственных форм, содержащих новые эффективные лекарственные средства, в том числе направленного и контролируемого действия с требуемой стабильностью.

Лекарственные препараты в нашей стране производятся на фармацевтических предприятиях и в аптеках. Аптечное производство занимается, главным образом, изготовлением лекарственных форм по индивидуальным прописям (рецептам). Оно отличается большим разнообразием производимой мелкосерийной продукцией. В аптеках, помимо экстенпоральных лекарственных препаратов, производят внутриаптечную заготовку на основании анализа часто повторяющихся рецептов. В условиях аптечного производства изготавливаются лекарственные препараты, не стойкие при хранении, что не позволяет заготавливать их массово на промышленных предприятиях.

Промышленное производство является крупносерийным механизированным предприятием. Препараты промышленного изготовления должны быть стабильными и рассчитаны на длительное хранение (не менее двух лет).

Основные задачи фармацевтической технологии:

- овладеть разработкой технологических основ и методов производства новых лекарственных субстанций и препаратов;
- совершенствование существующих лекарственных препаратов;
- поиск, изучение и использование в производстве лекарств новых вспомогательных веществ;
- изучение стабильности и установление сроков годности лекарственных веществ, препаратов, полуфабрикатов и другой продукции;
- разбраться в изучение эффективности технологического процесса;

Основными путями решения проблем фармацевтической технологии является механизация производства лекарственных форм, расширение ассортимента вспомогательных веществ, введение физико-химических методов оценки качества лекарственных форм, а также использование современных упаковочных материалов. Реализация этих проблем позволит значительно повысить качество лекарственных препаратов и, тем самым, уровень лекарственного обеспечения.

2.2. Основные термины и понятия

Для успешной работы в области производства лекарств необходимо правильно использовать и понимать термины, которые должны точно отражать смысл и не допускать двоякого толкования.

В данном разделе приведены смысловые понятия основных (базовых) терминов наиболее широко используемых в учебной, справочной и специальной литературе, а также в производственной деятельности.

Фармация - система научных знаний и практической деятельности, направленная на изыскание, изготовление, исследование, стандартизацию, хранение и отпуск лекарственных средств.

Государственная фармакопея (ГФ)- сборник государственных стандартов качества лекарственных средств, имеющий законодательный характер.

Стандарт качества лекарственного средства- нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества лекарственных средств, утверждаемый Минздравом России.

Общая фармакопейная статья (ОФС) – Государственный стандарт качества лекарственного средства, содержащий основные требования к лекарственной форме и/или описание стандартных методов контроля лекарственных средств.

Фармакопейная статья (ФС) – Государственный стандарт качества лекарственного средства на лекарственное средство под МНН (если оно имеется), содержащий обязательный перечень показателей и методов контроля качества с учетом его лекарственной формы.

Фармакопейная статья предприятия (ФСП) - стандарт качества лекарственного средства на лекарственное средство под торговым названием, содержащий обязательный перечень показателей и методов контроля качества с учетом его лекарственной формы.

Предприятие-производитель лекарственных средств - организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями Федерального закона «О лекарственных средствах».

Качество лекарственных средств – соответствие лекарственных средств государственному стандарту качества лекарственных средств

Производство лекарственных средств - серийное получение лекарственных средств предприятиями- изготовителями, имеющими лицензии на производство лекарственных средств, в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств, утвержденными федеральным органом контроля качества лекарственных средств.

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

Сильнодействующее лекарственное средство - лекарственное средство, включенное в список сильнодействующих средств, утвержденный Постоянным комитетом по контролю наркотиков (ПККН).

Ядовитое лекарственное средство - лекарственное средство, включенное в список ядовитых средств ПККН.

Наркотические средства - вещества синтетического или естественного происхождения, препараты, растения, включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, в соответствии с законодательством РФ, международными договорами РФ, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года.

Психотропные вещества - вещества синтетического или естественного происхождения, препараты, природные материалы, включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, в соответствии с законодательством РФ, международными договорами РФ в т.ч. Конвенцией о психотропных веществах 1971 г.

Прекурсоры наркотических средств и психотропных веществ - вещества, часто используемые при производстве, изготовлении, переработке наркотических средств и психотропных веществ, включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, в соответствии с законодательством РФ, международными договорами РФ, в том числе Конвенцией ООН о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ 1988 года.

Субстанция - вещество растительного, животного, микробного или синтетического происхождения, обладающее фармакологической активностью и предназначенное для производства и изготовления лекарственных препаратов.

Лекарственное растительное сырье - растительное сырье в установленном порядке разрешенное уполномоченным на то органом для медицинского применения.

Лекарственная форма - придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект.

Лекарственные препараты - дозированные лекарственные средства в определенной лекарственной форме.

Вспомогательные вещества – это вещества органической или неорганической природы, которые используют в процессе производства готовых лекарственных форм для придания им необходимых свойств. Перечень вспомогательных веществ обширен; в зависимости от вида лекарственной формы это могут быть вещества, увеличивающие вязкость, поверхностно-активные и буферные, корригенты, консерванты, стабилизаторы, наполнители, разрыхлители, скользящие и др.

Вспомогательные материалы - вещества и материалы, используемые в процессе производства готовой продукции, но не предназначенные для отдельного использования.

Упаковочные материалы - материалы для упаковки, хранения, дозировки готовых лекарственных средств. Подразделяются на:

- материалы первичной упаковки, непосредственно соприкасающиеся с лекарственными формами (ампулы, флаконы, пробки, крышки, банки, тубы, прокладки и др.);
- материалы вторичной упаковки (коробки, картон, пленка, фольга и др.)

Валидация – оценка и документальное подтверждение соответствия производственного процесса и качества продукции утвержденным требованиям.

Срок годности - период, в течение которого лекарственное средство должно полностью удовлетворять всем требованиям соответствующего Государственного стандарта качества лекарственного средства.

Смысловое содержание других терминов приводится в других разделах, при рассмотрении конкретного материала.

2.3. Классификация лекарственных форм

Существует несколько общепринятых классификаций лекарственных форм, в основу которых положены различные принципы. Например, в зависимости от путей введения различают лекарственные формы:

1) пероральные – растворы, суспензии, эмульсии, настои, отвары, порошки, таблетки, желе, гранулы, капсулы, микрокапсулы.

2) инъекционные – растворы, суспензии, эмульсии, порошки, таблетки для растворения и имплантации.

3) ингаляционные – аэрозоли, инхалеры.

4) сублингвальные – драже, таблетки, капсулы.

5) перкутанные – мази, кремы, линименты, пасты, пенные и пленкообразующие аэрозоли, пластыри.

6) ректальные – суппозитории, капсулы, мази, аэрозоли, микроклизмы.

7) вагинальные – суппозитории, шарики, таблетки, эмульсии, суспензии.

8) глазные – растворы, мази, пленки, карандаши.

В практической деятельности получила распространение классификация лекарственных форм на

1. **общего действия** – пероральные, сублингвальные, инъекционные, некоторые виды перкутанных и ректальных форм.

2. **местного действия** – накожные, некоторые виды ректальных форм, аэрозоли.

Была также предложена классификация лекарственных форм **на основе строения дисперсных систем**. В современной классификации дисперсных систем различают 2 основные группы:

1. **Свободнодисперсные системы**. Эти системы характеризуются отсутствием взаимодействия между частицами дисперсной фазы. Это бесструктурные системы, которые обладают текучестью и всеми остальными свойствами, характерными для жидкости. В зависимости от наличия или отсутствия дисперсионной среды и ее агрегатного состояния системы подразделяют на несколько подгрупп:

1.1. *Системы без дисперсионной среды*. Представляют собой частицы твердого вещества, не распределенные в массе носителя – сборы, порошки.

1.2. *Системы с жидкой дисперсионной средой* – растворы истинные и ВМС, коллоидные растворы, суспензии, эмульсии, комбинированные системы (настои, отвары).

1.3. *Системы с пластично- или упруго-вязкой дисперсионной средой*. Их делят на следующие группы:

1.3.1. бесформенные системы, имеющие вид сплошной общей массы – мази, пасты;

1.3.2. формированные системы, имеющие определенные правильные внешние очертания – свечи, шарики, палочки;

1.4. *Системы с твердой дисперсионной средой*. Дисперсная фаза может быть растворенной, взвешенной или эмульгированной.

1.5. *Система с газообразной дисперсионной средой*. К этой группе относятся газовые смеси – аэрозоли, туманы, пыли.

2. **Связнодисперсные системы**. Эти системы состоят из мелких частиц, твердых тел, соприкасающихся друг с другом и спаянных в точках соприкосновения за счет молекулярных сил. Связнодисперсные системы могут содержать дисперсионную среду или быть свободными от нее:

2.1. Системы без дисперсионной среды. Это твердые пористые тела, полученные путем сжатия или склеивания порошков – гранулы, прессованные таблетки.

2.2. Пропитанные связнодисперсные системы. В настоящее время эта группа не является лекарственными формами. Она включает основы, которые используют для изготовления мазей, суппозиториев – мягкие сплавы жиров и различных углеводов, оподельдоки.

Вопросы для самоконтроля

1. Дать определение что такое фармацевтическая технология.
2. Задачи фармацевтической технологии.
3. Перечислите и дайте характеристику основным терминам и понятиям фармацевтической технологии.
4. Классификация лекарственных форм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Соколов, В. Д.* Ветеринарная фармация: учебник/ В. Д. Соколов. – СПб.: Лань, 2011. – 512 с., ISBN 978-5-8114-1133-7.
2. *Машковский, М.Д.* Лекарственные средства: Пособие для врачей / М.Д. Машковский. - 15-е изд. перераб. и доп.— М.: Новая Волна, 2005,—1200с.

Дополнительная

1. *Погорелов, В.И.* Фармацевтическая технология./ В.И. Погорелов,-Ростов-на-Дону,Феникс,2002, - 543 с.

Лекция 3

БИОФАРМАЦИЯ, КАК ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ.

3.1. Введение в биофармацию

Биофармация – научное направление, изучающее биологическое действие лекарственных препаратов в зависимости от их физико-химических свойств, лекарственной формы, технологии изготовления и некоторых других факторов.

Как новое направление в фармации биофармация появилась в конце 50-х годов XX столетия на стыке смежных наук: химии, биологии, биохимии, медицины. Термин “биофармация” был впервые введен в 1961 г. Основателями биофармации считают американских ученых Levy и Wagner. Период середины XX столетия характеризуется введением в медицинскую практику высокоэффективных лекарственных препаратов из групп антибиотиков, сульфаниламидов, гипотензивных средств, аналептиков, стероидных гормонов. При использовании этих препаратов, полностью отвечающих стандартам, было обнаружено явление «терапевтической неэквивалентности» лекарственных препаратов.

Что обозначает термин «неэквивалентность» с биофармацевтической точки зрения? различают химические, биологические и терапевтические эквиваленты.

Химические эквиваленты – лекарственные препараты, содержащие одни и те же лекарственные вещества в равных дозировках, в одинаковых лекарственных формах, полностью отвечающие требованиям нормативной документации, но изготовленные различными способами.

Биологические эквиваленты – те химические эквиваленты, применение которых обеспечивает одинаковую степень адсорбции (всасывания) препарата, определяемую по содержанию препарата в биожидкостях.

Терапевтические эквиваленты – биологические эквиваленты, обеспечивающие идентичное лечебное действие в отношении одного и того же заболевания.

Эти понятия были сформулированы позже.

Определение терапевтической эквивалентности очень сложная задача. Поэтому на практике чаще определяют биологическую эквивалентность препарата. Мерой биологической эквивалентности препарата является биологическая доступность (БД). (Тенцова А.И., Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М., Медицина, 1974 г. с. 69).

БД определяется как относительное количество лекарственного вещества, достигшее системного кровотока и скорость, с которой этот процесс происходит. Относительное количество вещества, т.к. степень БД определяется в сравнении **исследуемой** лекарственной формы и **стандартной**. При этом используют одинаковые дозы стандартной и исследуемой лекарственной формы. СБД выражают в %:

$$\text{СБД} = \frac{B}{A} \times 100\% \quad , \text{ где}$$

A – количество лекарственного вещества, всосавшегося в организм после

назначения *стандартной* лекарственной формы;

В - количество лекарственного вещества, всосавшегося в организм после назначения *исследуемой* лекарственной формы.

Различают **абсолютную** БД, при этом в качестве стандартной лекарственной формы при определении применяют раствор для внутривенного введения. При этом способе введения вся доза лекарственного вещества поступает в большой круг кровообращения.

На практике чаще определяют **относительную** БД. В этом случае стандартом является хорошо всасываемая, для данного способа применения, лекарственная форма, например, раствор или суспензия для пероральных лекарственных форм (таблеток, гранул); раствор или суспензия в виде микроклизмы для ректальных лекарственных форм (суппозиториев).

БД определяют на живых организмах, т.е. в опытах «*in vivo*», – на животных при проведении доклинических испытаний, на людях – добровольцах при клинических испытаниях. Известны две группы методов определения БД: фармакодинамические и фармакокинетические.

Фармакодинамические – основаны на измерении эффектов, вызываемых лекарственным веществом, или биохимических реакций на лекарственное вещество или его активные метаболиты. Например, фиксируется реакция зрачка, изменение сердечного ритма, изменения болевых ощущений или биохимических показателей после введения лекарственного препарата.

Более объективны и менее сложны фармакокинетические методы, основанные на измерении уровня концентрации лекарственного вещества в крови в зависимости от времени, или его метаболитов в моче.

При фармакокинетических методах определения БД проводят последовательный забор проб крови, мочи и др. биожидкостей в течение определенного времени после введения препарата и в пробах чувствительными аналитическими методами определяют концентрацию лекарственного вещества.

Разработаны более простые методы «*in vitro*» (в пробирке), позволяющие косвенно определить БД по скорости и степени высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, или методы, моделирующие всасывание лекарственного вещества «*in vitro*».

При методах «*in vitro*» термин БД заменяют на термин «**фармацевтическая доступность**» (ФД).

Для определения фармацевтической доступности предложено множество методов и приборов.

Однокамерные приборы со статическими условиями растворения и с применением средств перемешивания, например, для определения фармацевтической доступности лекарственного вещества в таблетках, гранулах, драже, капсулах с твёрдым содержимым, используют тест «Растворение» с использованием приборов «*вращающаяся корзинка*» и «*лопастная мешалка*» (см. ОФС «Растворение»).

Для оценки фармацевтической доступности лекарственных веществ в мягких лекарственных формах используют методы, основанные на диффузии лекарственного вещества из лекарственной формы:

- 1) диализные методы (через мембраны)
- 2) метод прямой диффузии в различные среды: агаровый, коллагеновый гели.

3.2. Фармацевтические факторы и их влияние на БД лекарственных веществ в различных лекарственных формах.

К фармацевтическим факторам относятся те явления и факты, которые имеют место в процессе производства лекарственного препарата и для которых установлено определенное количественное влияние на терапевтическую эффективность лекарственных веществ.

В основном учитывается влияние 5 факторов:

1. Простая химическая модификация лекарственного вещества.
2. Физическое состояние лекарственных и вспомогательных веществ.
3. Вспомогательные вещества.
4. Лекарственные форма и путь введения.
5. Технологический процесс.

Простая химическая модификация лекарственного вещества - это использование лекарственного вещества в виде различных химических соединений (основания, кислоты, щелочи, соли и т.д.). Практически это означает, что при сохранении неизменной основной химической структуры лекарственного средства введение в его молекулу, например дополнительного катиона, может изменить его фармакотерапевтическое действие.

Физические свойства лекарственных и вспомогательных веществ:

На БД оказывают влияние:

- а) степень измельчения;
- б) физическая структура (аморфность или кристалличность)
- в) растворимость
- г) форма и величина кристаллов
- д) явление полиморфизма и др.

Степень измельчения – особенно значим этот фактор для трудно растворимых веществ в таких лекарственных формах, как порошки, суспензии, суспензионные мази, суппозитории, таблетки, желатиновые капсулы с порошкообразным содержимым. При использовании тонко измельченных порошков лекарственного вещества лечебный эффект достигается меньшими дозами.

Например, при уменьшении размера частиц ацетилсалициловой кислоты в 30 раз анальгетическая активность увеличивается вдвое.

Физическая структура и растворимость. Пример: Продолжительность действия кристаллической формы инсулина - 36 часов, аморфной – 12-16 часов.

Форма кристаллов. Пример: стрептоцид может быть в виде пластинок, крупных удлиненных призм, игольчатых кристаллов. Установлено, что наиболее выраженным терапевтическим эффектом обладает удлиненная форма, в виде призм.

Полиморфизм. Примеры: установлено значительное различие в скорости растворения таблеток фенобарбитала, полученных из различных полиморфных форм вещества. Аспирин существует в 2 модификациях I и II. I форма всасывается в 1,5 раза быстрее, чем II.

Вспомогательные вещества. На БД оказывает влияние не только природа вспомогательных веществ, но и их количество. Особенно это влияние проявляется в тех лекарственных формах, которые содержат большое количество вспомогательных веществ (суппозитории, мази, таблетки и др.). Например: использование сахарозы и лактозы (наполнители) в таблетках папаверина гидрохлорида и дибазола повышает скорость высвобождения лекарственных веществ из таблеток, а кальция карбоната – снижает, оказывает некоторый пролонгирующий эффект.

Вспомогательные вещества могут взаимодействовать с лекарственным веществом с образованием различных типов связей, что может привести к потере фармакологической активности, ускорению или замедлению всасывания лекарственного вещества.

Лекарственная форма. Выбор рациональной лекарственной формы позволяет:

- получить максимальный лечебный эффект при минимуме побочного действия;
- пролонгировать действие лекарственных веществ (изменять характер действия);
- снизить уровень аллергических реакций;
- устранить нежелательные физико-химические свойства лекарственного вещества.

Например, трансдермальные лекарственные формы нитроглицерина «Нитродерм» ТТС–5 и 10 и «Нитродиск» по БД равноценны пероральным и парентеральным лекарственным формам. Их накожные аппликации заменяют прием внутрь или инфузии, обеспечивают непрерывный, стабильный, контролируемый по дозе и времени уровень БД на протяжении длительного времени.

Фармацевтическая технология. Доказано, что способ получения лекарственных форм во многом определяет стабильность лекарственного вещества, скорость его высвобождения из лекарственной формы, интенсивность всасывания и, в конечном итоге, его терапевтическую эффективность.

На БД лекарственного вещества влияют такие операции, как сушка, нагревание, измельчение, грануляция, прессование, растворение, фильтрование, стерилизации и т.д.

Для мазей и суппозиторий имеет значение способ введения лекарственных веществ в основу. Зависимость скорости растворения и всасывания от давления прессования обнаружена при таблетировании многих лекарственных веществ, например, фенobarбитала. Увеличение давления прессования при получении таблеток теofilлина от 35 до 95 Мпа приводит к замедлению их растворения в искусственном желудочном соке от 25 до 60 минут.

Таким образом, используя различные факторы, можно усилить высвобождение лекарственного вещества, его абсорбцию, а можно замедлить, создать препараты пролонгированного действия.

Вопросы для самоконтроля:

1. Что включает в себя понятие – биофармация?
2. Что такое химические, биологические, терапевтические эквиваленты?
3. Перечислите факторы влияющие на биодоступность лекарственных веществ?
- 4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Соколов, В. Д.* Ветеринарная фармация: учебник/ В. Д. Соколов. – СПб.: Лань, 2011. – 512 с., ISBN 978-5-8114-1133-7.
2. *Краснюк, И. И.* Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко ; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 656 с.

Дополнительная

1. *Кондратьева, Т.С.* Технология лекарственных форм/ Т.С. Кондратьева Л.А. Иванова.- М.: Медицина, 1991
2. *Муравьев, И.А.* Технология лекарств./И.А.- Муравьев.- М.: Медицина, 1980, 704 с.
3. *Тенцова, А.И.* Справочник фармацевта/ А.И. Тенцова - М.: Медицина.- 1981.- 384 с.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА.

4.1. Лекарственные средства.

Большинство лекарственных средств заводского и аптечного производства содержат две группы веществ: лекарственные и вспомогательные.

Лекарственные вещества обладают различным фармакологическим действием. С целью систематизации огромного количества лекарственных веществ и с учетом их фармакологической активности лекарственные средства подразделяются на несколько групп:

Несильнодействующие вещества - обширная группа лекарственных средств, относительно безопасных, применяющихся в различных терапевтических дозах.

Сильнодействующие вещества - вещества, входящие в список №1 сильнодействующих веществ, утвержденный Постоянным комитетом по контролю наркотиков (ПККН)

Средства списка Б - лекарственные средства, для которых установлены терапевтические, высшие разовые и суточные дозы и которые хранятся с предосторожностью во избежание возможных осложнений.

Ядовитые вещества - вещества, входящие в список №2 ядовитых веществ, утвержденный ПККН.

Средства списка А - лекарственные средства, дозирование и применение которых требует особой осторожности вследствие их высокой токсичности.

Наркотические средства и психотропные вещества - вещества, входящие в перечень наркотических средств и психотропных веществ ПККН

Прекурсоры - вещества, часто используемые при производстве, изготовлении, переработке наркотических средств и психотропных веществ.

Списки А и Б приводятся в Приказе МЗ РФ № 328 от 23.08.99. Прописывание лекарственных средств производится в соответствии с действующим приказом МЗ РФ № 328 от 23.08.99 и инструктивными письмами.

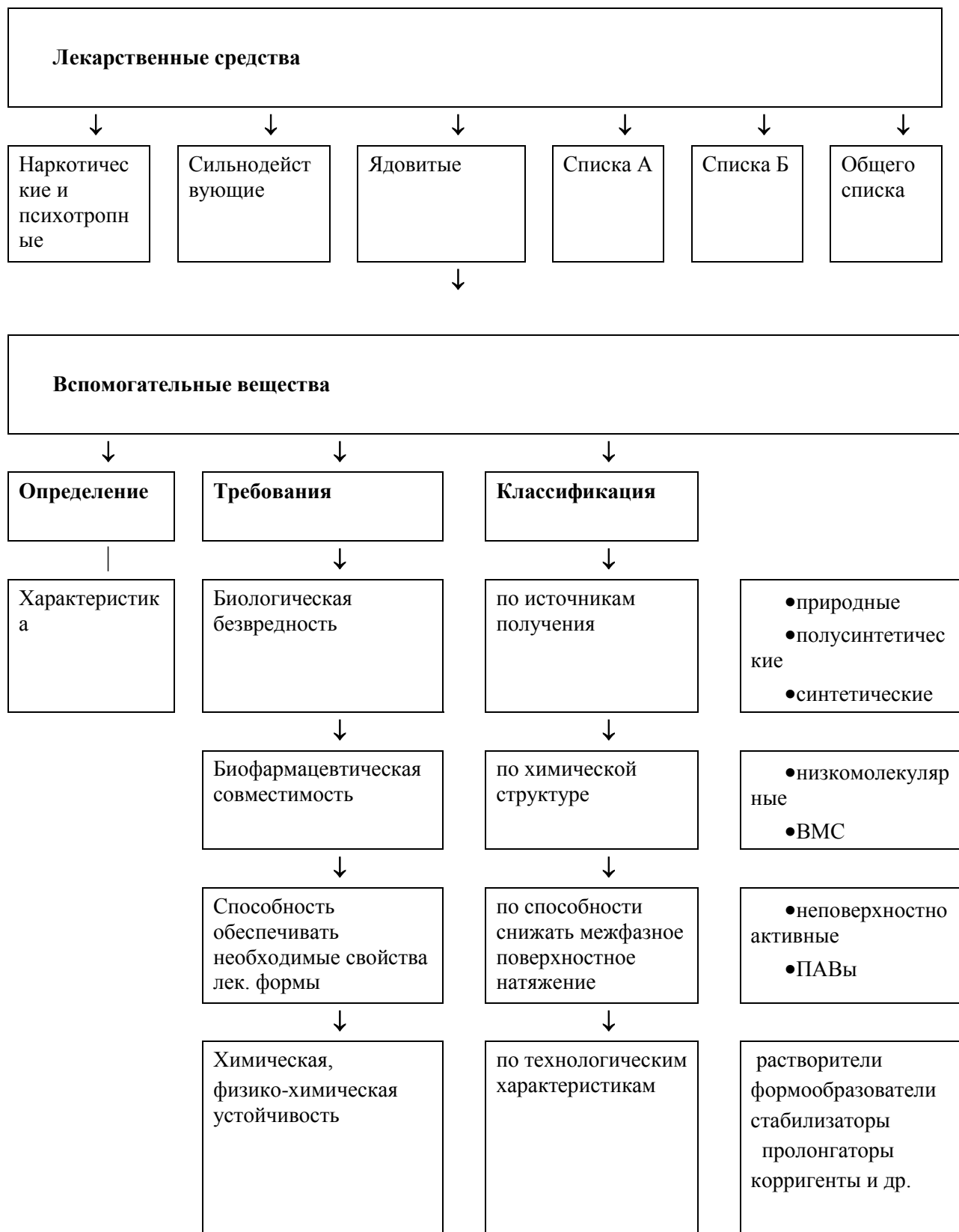


Рис.4.1. Классификация лекарственных и вспомогательных средств.
 Оформление рецепта на наркотические средства производится также в

соответствии с приказом МЗ РФ № 330 от 12.11.97.

Надписи на штангласах с ядовитыми, наркотическими веществами и веществами списка А делаются белым шрифтом на черном фоне; с сильнодействующими и веществами списка Б - красным шрифтом на белом фоне с указанием доз: разовой и суточной.

Терапевтические (лечебные) дозы лекарственных средств списка А и Б обычно значительно меньше их высших доз. При поступлении в аптеки рецептов, содержащих сильнодействующие, ядовитые вещества, вещества списков А и Б следует проверить их дозы, то есть сравнить с высшими фармакопейными дозами. **При обнаружении превышения доз (при отсутствии специального оформления рецепта аптека обязана отпустить лекарственный препарат в дозе, равной 1/2 дозы, указанной в Фармакопее как высшая разовая.**

При поступлении в аптеку рецептов, содержащих наркотические вещества, кроме доз надлежит проверить предельно допустимое количество лекарственного препарата по 1 рецепту, то есть **норму отпуска**. Согласно требованиям приказа № 328 в одном рецепте может быть выписано, например, не более 0,2 г кодеина; 0,1 г морфина гидрохлорида, морфилона, омнопона; 0,25 г промедола и т.п.

При превышении нормы отпуска аптека должна сократить количество доз дозированного лекарственного препарата или объем (массу) недозированного препарата с целью сохранения нормы отпуска по 1 рецепту.

Для детей дозы лекарственных веществ уменьшают, учитывая возраст ребенка.

Для пожилых людей однократные и суточные приемы лекарственных препаратов также обычно меньше, чем для людей среднего возраста.

Хранение лекарственных средств осуществляют с учетом химических свойств, стабильности, принадлежности к спискам А и Б и т.д. Приказ МЗ РФ № 377 от 13.11.96 г выделяет перечни пахучих, красящих, летучих, ядовитых и т.п. лекарственных средств соответствии с их физико-химическими свойствами.

4.2. Вспомогательные средства

Общая характеристика вспомогательных средств. В состав лекарственных препаратов кроме действующих веществ, как правило, входят вспомогательные вещества, придающие биологически активным веществам удобную для приема форму, обеспечивающие стабильность и необходимые физико-химические свойства, а также резорбцию действующих веществ и специфически лечебный или профилактический эффект каждого лекарственного препарата.

Вспомогательные вещества - дополнительные вещества, необходимые для приготовления лекарственного препарата в готовой лекарственной форме. В настоящее время в нашей стране используется около 200 вспомогательных веществ; часть из них включена в Государственный реестр или Государственный регистр России.

К вспомогательным веществам предъявляют определенные общие требования:

- биологическая безвредность, совместимость с тканями организма человека;

- биофармацевтическая совместимость с лекарственными веществами и обеспечение надлежащей биодоступности и фармакологического действия;
- способность обеспечивать необходимую структурно-механические, физико-химические, технологические и органолептические свойства;
- устойчивость к температурным воздействиям, химическая и физико-химическая устойчивость;
- отсутствие взаимодействия с лекарственными веществами, материалами упаковки и укупорки;
- доступность и экономическая целесообразность применения.

Требованием биологической безвредности (безопасности) объясняется то, что для каждого нового вспомогательного вещества изучается острая и хроническая токсичность, а также специфическая токсичность (канцерогенность, мутагенность, тератогенность) и возможное аллергизирующее действие.

С биофармацевтической точки зрения индифферентных вспомогательных веществ нет: они усиливают либо ослабляют действие; замедляют или ускоряют высвобождение биологически активных веществ, т.е. влияют на лечебный эффект препаратов, что объясняется специфическим взаимодействием лекарственных и вспомогательных веществ. В результате взаимодействия могут образовываться соединения включения, ассоциаты мицелл, комплексные соединения и т.п., отличающиеся от лекарственных веществ устойчивостью, растворимостью и другими свойствами.

При создании лекарственных средств с использованием конкретных лекарственных и вспомогательных веществ проводят биофармацевтические исследования с целью определения рациональности данных композиций.

Классификация вспомогательных веществ

В настоящее время в фармацевтической технологии применяется сравнительно большой, хотя еще и недостаточный ассортимент вспомогательных веществ с различными физико-химическими и структурно-механическими свойствами. **По источникам получения** их разделяют на вещества *природного* происхождения (белки, полисахариды, неорганические соединения: аэросил, тальк, бентонит и др.), *полусинтетические* (производные целлюлозы, продукты переработки ланолина и др.) и *синтетические* (например, полиэтиленоксид, поливинилхлорид и др.).

По химической структуре различают *высокомолекулярные*(ВМС) и *низкомолекулярные* соединения.

По способности снижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз выделяют поверхностноактивные вещества (ПАВ), к каковым относятся большинство стабилизаторов гетерогенных систем.

По технологическим, физико-химическим, биофармацевтическим характеристикам образующихся лекарственных форм вспомогательные вещества подразделяют на:

- растворители (вода, жирные масла и др.);
- формообразующие (основы для мазей, суппозиторий);
- стабилизаторы, повышающие химическую, физико-химическую или противомикробную устойчивость лекарственных препаратов;
- пролонгаторы, удлиняющие действие лекарственных веществ;

- корригенты, исправляющие вкус, запах, цвет лекарственных препаратов;
- солюбилизаторы.

Характеристики вспомогательных веществ, необходимых в технологическом процессе того или иного лекарственного препарата приведены в соответствующих темах.

4.3. Средства для упаковки, укупорки и оформления лекарственных препаратов

Все виды лекарственных форм аптечного и заводского производства - порошки, мази, микстуры, инъекционные растворы, капли и др. нуждаются в упаковке и оформлении.

Упаковка лекарственных форм имеет немаловажное значение. Она обеспечивает их сохранность и портативность, влияет на стабильность лекарственных препаратов и точность дозировки.

Привлекательный внешний вид упаковки оказывает положительное влияние на больного человека и способствует его выздоровлению.

Для создания средств упаковки применяют стекло различных марок, пластмассы (полиэтилен, полипропилен, полистирол, поливинилхлорид и др.) Используются и металлические сплавы, содержащие чаще всего алюминий.

Пробки, колпачки, крышки, прокладки и другие средства укупорки изготавливают чаще всего из резины различных марок: синтетического и натурального каучука, а также из пластмасс. Иногда используются пробки бархатные и прессованные - из коры пробкового дуба. Нередко пробки укрепляются металлическими (алюминиевыми) колпачками.

Сыпучие лекарственные формы (порошки) фасуют в капсулы из писчей, парафинированной или пергаментной бумаги - и помещают в бумажные пакеты или картонные коробки.

Все лекарственные средства оформляются этикетками, имеющими определенный размер и сигнальный цвет. Особенности оформления лекарственных препаратов изложены в "Единых правилах оформления лекарственных препаратов,готавливаемых в аптеках" утвержденных приказом МЗ СССР № 583 от 10.07.72. В правилах изложены основные требования к оформлению препаратов, а также указаны образцы дополнительных, предупредительных надписей: "Детское", "Сердечное", "Бережь от детей", "Обращаться с осторожностью", "Хранить в прохладном месте", "Перед употреблением взбалтывать" и т.п.

Вопросы для самоконтроля

1. Понятие: лекарственное средство.
2. Понятие: сильнодействующее лекарственное средство.
3. Понятие: ядовитое лекарственное средство.
4. Понятие: наркотическое лекарственное средство.
5. Понятие: лекарственное средство списка А
6. Понятие: лекарственное средство списка Б
7. Понятие: прекурсор

8. Правила прописывания рецептов на:
 - 8.1. лекарственные средства общего списка;
 - 8.2. сильнодействующие и ядовитые лекарственные средства;
 - 8.3. лекарственные средства списка А и Б;
 - 8.4. наркотические лекарственные средства, прекурсоры.
9. Проверка доз лекарственных средств списка А и Б в различных лекарственных формах.
10. Понятие: вспомогательные вещества.
11. Цели применения вспомогательных веществ.
12. Классификация вспомогательных веществ.
13. Оформление лекарственных средств к отпуску.
14. Виды упаковки и укупорки, используемые в фармацевтической технологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Соколов, В. Д.* Ветеринарная фармация: учебник/ В. Д. Соколов. – СПб.: Лань, 2011. – 512 с., ISBN 978-5-8114-1133-7.
2. *Гаврилов А.С.* Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов/ А.С. Гаврилов.-М.: Гэотар-Медиа, 2013 .- 624 с. ISBN: 5970414255
3. *Краснюк, И. И.* Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко ; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 656 с., ISBN: 5970418056

Дополнительная

1. *Марченко, Л.Г.* Технология мягких лекарственных форм./ Л.Г Марченко., А.В. Русак., И.Е. Смехова - СПб: СпецЛит, 2004.- 174 с.
2. *Пулина, Н.А.* Избранные лекции по фармацевтической технологии / Н.А. Пулина, И.А. Липатникова- Пермь, ПГФА, 2004.- 299 с.
3. *Синев, Д.Н., Гуревич И.Я.* Технология и анализ лекарств/ Д.Н. Синев, И.Я. Гуревич - Л.: Медицина, 1989.- 367 с.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

5.1. Общая характеристика и особенности ветеринарной рецептуры

Ветеринария - наука о лечении и предупреждении болезней животных. Является самостоятельной отраслью фармацевтической науки.

Основная задача, стоящая перед ветеринарной фармацией – разработка рациональных лекарственных форм для оказания быстрой высококачественной помощи животным.

Особенности ветеринарной рецептуры:

- ⇒ Применение лекарственных форм, которые вышли из употребления в медицинской практике: кашки, болюсы.
- ⇒ Анатомические особенности и строение органов животных, заставляющих изменять объем и вес лекарственных форм, а также вид лекарственной формы.
- ⇒ Дозировка лекарственных средств.
- ⇒ Введение в лекарственные формы специальных, исправляющих вкус и запах, корригентов.

Однократные, наиболее часто применяемые **дозы лекарственных средств для разных видов животных** приведены в ГФ X изд. стр.1042, дозы даны с учетом вида животного (лошадь, корова, овца, свинья, собака, курица), и его веса. Удобна схема, в которой за единицу принимают ВРД для взрослого человека.

Для исправления вкуса и запаха лекарственных препаратов для внутреннего применения используют вещества, приятные для животных. Например, в лекарственные формы для коров и лошадей добавляют соленые вещества (натрия хлорид, натрия сульфат), для овец – горькие (магния сульфат, полынь), для свиней и собак – сладкие (сахар, мёд), для кошек – настойку валерианы. Запах исправляют с помощью эфирных масел: анисового, коричневого, мятного. Запах и вкус также можно придать, примешивая лекарственный препарат к любимой пище животного: овсу, ржаной муке, молоку, мясному фаршу.

В лекарственные средства для наружного применения добавляют вещества с неприятным запахом и вкусом. Они должны препятствовать слизыванию лекарственной формы животным (например, керосин).

5.2. Технология ветеринарных лекарственных форм

Кашки (Electuaria) – одна из специфических ветеринарных лекарственных форм, представляющих собой массы кашицеобразной консистенции для внутреннего применения. Получают их смешением лекарственных и вспомогательных веществ. Различают кашки густые (Electuaria spissa) и густоватые (Electuaria tenia seu mollia). Первые с ложки не стекают, вторые стекают наподобие мёда. В качестве формообразующих веществ употребляют порошок лакричного корня, ржаную и льняную муку, порошок алтейного корня, порошок жмыхов льняного семени, а также экстракты, сиропы, мёд, патоку, растительные масла. В кашки нельзя включать

лекарственные средства списка А и Б, вещества раздражающие, с неприятным вкусом и запахом.

Пилюли представляют собой плотные шарики, выкатанные из специально приготовленной массы, состоящей из одного или нескольких лекарственных веществ и формообразующей основы, в качестве которой используют порошок и экстракт алтейного корня, лакричный порошок, ржаную муку, белую глину. Масса пилюль колеблется от 0,1 до 0,5 г. Пилюли дозируют по массе, поэтому в них можно заключать лекарственные средства списка Б. Пилюли назначают мелким животным и птицам.

Болюсы – дозированная лекарственная форма, предназначенная для внутреннего применения. Имеет консистенцию хлебного мякиша. Форма – яйцеобразная, масса 3-5 г для кошек и собак и 30-50 г для крупных животных. В качестве вспомогательных используют те же вещества, что и в пилюлях. Применяют в день приготовления, т.к. при хранении они затвердевают и не распадаются в желудочном содержимом.

В домашних условиях часто используют хлебный мякиш (лучше ржаной), в который закатывают лекарственное вещество. Болюсы можно насаживать на прут или расщеплённую палочку и давать животным.

Гранулы (крупинки) – дозированная лекарственная форма, массой до 0,05 г для внутреннего применения птицам и мелким животным. Форма гранул круглая или цилиндрическая, консистенция более плотная чем у пилюль. Из вспомогательных веществ широко используется ржаная мука, молочный сахар.

Если в состав гранул не входят вещества списков А и Б, то их можно получить путем протираания массы через сито с последующим высушиванием.

Разновидностью гранул являются **премиксы** – лекарственная форма, получаемая гранулированием смеси лекарственных веществ с 1 кг комбикорма или 1 кг отрубей. В состав премиксов могут входить: витамины, микроэлементы, антибиотики, бактерицидные препараты и др. вещества. При употреблении 1 кг премиксов перемешивают с 99 кг комбикорма и скармливают животным. Дозируют премиксы из расчёта на 1 кг комбикорма.

Порошки. Назначаются всем видам животных. Встречаются дозированные и недозированные порошки, для внутреннего и наружного применения. Особенность заключается в том, что лекарственные вещества выписываются в больших количествах. Приготовление ведут по общим правилам. К лекарственным веществам возможно добавление корректирующих веществ или красителей для получения цвета, схожего с окраской покрова животного. Для избежания слизывания добавляют вещества с неприятным запахом и вкусом.

Порошки обычно примешиваются к любимому питью или хорошо поедаемому корму животного. Свиньям в молоко, птицам в воду, кошкам в сладкий чай, собакам в мясной фарш. Крупным животным порошки можно всыпать в ноздри – оттуда животные слизывают его языком. Кошкам и собакам насыпают на корень языка.

Разновидность порошков – **дусты**. Это мельчайшие порошки с противопаразитарными средствами.

Таблетки изготавливают в заводских условиях. Применяют внутрь и наружно, в измельчённом виде с пищей или целиком.

Брикеты могут быть квадратной, овальной, прямоугольной или цилиндрической формы. Получают прессованием в промышленных условиях. В

качестве формообразующих веществ используют натрия хлорид, мел, крахмал, муку ржаную, другие кормовые средства.

В форме брикетов отпускают макроэлементы, витамины, антибиотики, микроэлементы, соли, дезинфицирующие и противопarasитные вещества. Назначают кормовые брикеты для группового вскармливания в форме лизунцов (рогатому скоту) или после растворения и измельчения добавляют в корм, поило.

Растворы изготавливают по общим правилам. Кроме воды очищенной для приготовления растворов применяемых для дезинфекции помещений, обмывания кожных покровов, разрешено использовать воду обыкновенную (речную, озёрную, прудовую) (Aqua communis). Воду водопроводную и колодезную (Aqua fontana) разрешено применять для приготовления растворов для внутреннего, наружного, ректального назначения, кроме случаев, когда лекарственные вещества не совместимы с солями обычной воды.

При изготовлении неводных растворов для наружного применения используют эфир, глицерин, спирт этиловый, керосин, бензин, соляровое масло.

Суспензии и эмульсии. В отличие от медицинских суспензий в ветеринарных суспензиях могут быть прописаны лекарственные средства списка Б и порошки лекарственных растений.

В ветеринарной рецептуре чаще всего встречаются эмульсии из макового, льняного и конопляного семени. В качестве эмульгаторов используют яичный желток и различные камеди, например, гуммиарабик.

Настои, отвары, слизи. Готовят фармакопейным способом. В домашних условиях используют для приготовления готовые сборы лекарственных растений, которые помещают в эмалированное ведро или кастрюлю и заливают кипящей водой, плотно закрывают крышкой и настаивают до охлаждения. После чего процеживают через двойной слой марли или полотна. Дополнительно вводят как растворимые, так и нерастворимые лекарственные вещества.

Ректальные лекарственные формы. Обычными ректальными лекарственными формами в ветеринарии являются клизмы и суппозитории. Изготавливают по общим правилам. Размеры суппозитория зависят от размеров животного. Масса для мелких животных составляет 1,5 – 10,0 г, для крупных 5,0 – 30,0 г, а длина от 2,0 до 8,0 см. Суппозитории животным назначают для введения в прямую кишку, влагалище, мочеиспускательный канал. Основы – масло какао, бутирол и др.

Инъекционные лекарственные формы. Изготавливаются по общим правилам. В качестве растворителей для приготовления инъекционных растворов используют дважды дистиллированную воду, минеральное масло, бензиловый спирт, пропиленгликоль. В качестве консерванта - хлорбутанол.

Наружные лекарственные формы. Мази, пасты, линименты. Используются довольно часто в связи с высокой частотой травматизма животных. Наносят их шпателем, щеточкой или тампоном на предварительно выстриженную, обмытую водой кожу, вытирают насухо.

В качестве вспомогательных веществ в мазах и пастах предпочтительнее вещества природного происхождения, т.к. они могут быть слизаны животными. Для предотвращения слизывания с кожи в мази может быть добавлен керосин.

Полоски – лекарственная форма, предназначенная для борьбы с клещами у пчёл, которые опускают в межрамочное пространство улья. Выпускают в пакетах по 10

и 50 полосок в коробке («Аписан», «Байварол» и др.). С этой же целью выпускаются **дымообразующие** таблетки.

Ингаляционные лекарственные формы. Аэрозоли. Ингаляционный путь введения лекарственных препаратов обеспечивает быстроту всасывания многих лекарственных веществ с одной стороны и с другой позволяет механизировать введение препаратов в организм животного с учётом интенсифицированного животноводства. Распыление активной субстанции в воздухе на больших площадях позволяет проводить активную вакцинацию и химиотерапию.

5.3. Хранение ветеринарных лекарственных средств

Сохраняют в специально отведённом месте, лучше в отдельном шкафчике. Нельзя хранить их рядом с кормами, пищевыми продуктами. Тара, в которой их хранят лекарственные вещества, должна быть с этикетками, в противном случае они могут стать причиной отравления. Многие лекарственные средства под влиянием света, влаги и других факторов могут отсыревать, образовывать ядовитые продукты распада, улетучиваться. Поэтому необходимые условия: сохранять их в сухом, защищённом от света месте, в хорошо закупоренной таре.

Вопросы для самоконтроля

1. В чем заключаются особенности ветеринарной рецептуры?
2. Перечислите ветеринарные лекарственные формы.
3. Назовите особенности хранения ветеринарных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Краснюк, И. И.* Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Скляренко - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 656 с., ISBN: 5970418056
2. *Гаврилов, А.С.* Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов/ А.С. Гаврилов.-М.: Гэотар-Медиа, 2013 .- 624 с. ISBN: 5970414255

Дополнительная

1. *Бабиян, Л.К.* Справочные материалы по фармацевтической технологии/ Л.К. Бабиян, Е.В. Вихарева, Н.И. Шрамм .- Пермь, 2004.- 123 с.
2. *Грецкий, В.М.* Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм/ В.М. Грецкий, В.С. Хоменок В.С. - М.: Медицина, 1991.- 352 с.
3. *Кондратьева, Т.С.* Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т.С. Кондратьева Т.С.-М.: Медицина, 1986.- 287 с.

СТЕРИЛИЗАЦИЯ. МЕТОДЫ И АППАРАТУРА

6.1. Понятие «стерилизация»

Полного освобождения объекта (лекарственной формы, в частности) от микроорганизмов достигают при помощи стерилизации.

Согласно ГФ под стерилизацией понимают процесс умерщвления в объекте или удаления из него микроорганизмов всех видов, находящихся на всех стадиях развития.

Стерилизация имеет большое значение для создания условий асептики (стерилизация воздуха, рабочих поверхностей, аппаратуры, вспомогательного материала, посуды, укупорочных средств), необходимых при изготовлении как стерильных, так и нестерильных лекарственных форм.

Стерилизации подвергают изготовленные препараты. В ряде случаев предварительно стерилизуют лекарственные и вспомогательные вещества.

Выбор метода стерилизации зависит от физических и химических свойств объекта, его массы (или объема), надежность метода — от соблюдения правил и режимов стерилизации.

Изделия из стекла, фарфора, металла, полимерных материалов подвергают очистке перед стерилизацией. В фармации приняты методы стерилизации, разрешенные Государственной фармакопеей: термические (паровой и воздушный); химические (газовый и растворами бактерицидных веществ); стерилизацию фильтрованием; радиационный.

6.2. Термические методы стерилизации

При термической стерилизации происходит разрушение протоплазмы микробных клеток и ее необратимая коагуляция; повреждаются ферментные системы. Как правило, все микроорганизмы, в том числе и споры, более чувствительны к действию пара, находящегося под давлением и имеющего температуру выше температуры кипения воды.

Паровой метод стерилизации. Стерилизацию этим методом осуществляют насыщенным водяным паром при избыточном давлении 0,11 мПа (1,1 кгс/см²) и 120 °С или при 0,20 мПа (2 кгс/см²) ¹¹132 °С соответственно.

Стерилизацию этим методом проводят в паровых медицинских автоклавах — стерилизаторах паровых «ГП-400-1», «ГПД-560-1»; вертикальных «ВК-30», «ВК-75»; горизонтальных «ГК-10-1», «ГК-100-3М»; с блоком автоматического электронного управления «ВК-4ЭУ» и др.

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 прогрева объема стерилизационной камеры.

К обслуживанию аппаратов, работающих под давлением, допускают лиц не

моложе 18 лет, окончивших 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 есть две камеры. Одна — водопаровая с элементами нагрева (электрический парогенератор), которую заполняют очищенной водой до стерилизации, другая — стерилизационная, в которой размещают стерилизуемые объекты.

Герметично закрыв крышку, включают обогрев. Образующийся при кипении воды пар по трубопроводу из водопаровой камеры поступает сверху в стерилизационную, омывает объекты и, спускаясь вниз, вытесняет из камеры воздух, присутствие которого может резко снизить теплопроводность пара. Как только пар будет выходить из автоклава непрерывной струей, воздух из стерилизационной камеры будет вытеснен, и кран для выхода пара и конденсата закрывают. Пар накапливается в камере, растет давление и пропорционально повышается температура. Например:

Давление пара, атм 0,5 1,0 1,1 2,0

Температура, °С 110,8 119,6 121,2 132,9

Время стерилизации замечают по достижении требуемого давления пара в стерилизационной камере. По окончании времени 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 просушки материала имеется специальное устройство — эжектор (водоструйный насос).

Насыщенным паром стерилизуют воду очищенную и для инъекций, растворы, жирные масла, изделия из стекла, фарфора, металла, перевязочные и вспомогательные материалы (вату, марлю, бинты, фильтровальную бумагу, пергамент), спецодежду, резиновые перчатки и др. (их стерилизуют в стерилизационных коробках — биксах или в двухслойной упаковке из бязи, пергамент). Воду, масла, растворы стерилизуют в герметично закупоренных, предварительно стерилизованных бутылках, флаконах, ампулах. Время стерилизации зависит от физико-химических свойств объекта, объема или массы раствора, используемого оборудования. Например, жирные масла в герметично закупоренных сосудах стерилизуют при 120 °С в течение 2 ч (табл. 5.1).

Таблица 6.1. Продолжительность стерилизации насыщенным паром в зависимости от вида объекта

Объект	Т пара, Мин при	
	120°С	132°С
Водные растворы:		
До 100 мл	8	-
100-500 мл	12	-
500-1000 мл	15	-
Посуда, воронки, цилиндры, ступки, шпатели(в биксах или двуслойных 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	120	-
Масла жирные, масляные растворы, вазелин	120	-

Конкретизация отдельных режимов (например, при температуре ниже 120 °С) применительно к определенному объекту должна быть обоснована и соответствовать требованиям НД.

Воздушный метод стерилизации. Стерилизацию осуществляют сухим горячим воздухом в воздушных стерилизаторах при 160, 180 или 200 °С. В результате погибают все микроорганизмы вследствие пирогенетического разложения.

Стерилизацию проводят в воздушных стерилизаторах «ГП- ЮМО», «ГП-20МО», «ГП-40МО», «ГПД-300-2», «ШСС-250», «ШСС-500», «ГС-402А», «ГС-402ПА» VSH и др.

Эффективность метода зависит от физико-химических свойств и теплопроводности стерилизуемых объектов, времени стерилизации при определенной температуре, правильного расположения объектов в стерилизационной камере, позволяющего обеспечить свободную циркуляцию горячего воздуха.

Горячим воздухом стерилизуют, как правило, жирные масла и их растворы, порошки, изделия из стекла, фарфора, силиконовой резины (табл. 6.2).

Воздушный метод используют для стерилизации таких термостойких порошкообразных веществ, как натрия хлорид, цинка оксид, тальк, глина белая,

Таблица 6.2. Время стерилизации объектов при воздушном методе

Объект	Т _{стер} , мин, при		
	160 °С	180 °С	200 °С
Термоустойчивые порошки			
до 25,0	—	30	10
от 25,0 до 100,0		40	20
от 100,0 до 200,0		60	30
Минеральные и растительные масла, вазелин, ланолин б/в, глазная основа:			
до 100,0	—	30	15
от 100,0 до 500,0	—	40	20
Изделия из стекла, фарфора, силиконовой резины, приемники фильтра	150	60	—
Натрия хлорид (для изотонирования)	—	120	—

новокаин.

Использование воздушного метода для стерилизации лекарственных веществ и аптечной посуды, предназначенных для изготовления и хранения растворов для инъекций, нежелательно в связи с тем, что в камере стерилизатора циркулирует воздух, недостаточно очищенный от механических частиц (пыли).

Контроль термических методов стерилизации. Его осуществляют с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов.

Температурный режим парового стерилизатора проверяют максимальными термометрами со шкалой на 150 °С или термопарами. Погрешность измерения не должна превышать ± 1 °С. Проверку температурного режима максимальными термометрами проводят 1 раз в две недели. С помощью максимального термометра можно установить неисправность манометра.

Для контроля термической стерилизации с помощью химических тестов используют вещества, изменяющие свой цвет или физическое состояние при определенных параметрах стерилизации. В качестве химического термоиндикатора парового метода используют смесь бензойной кислоты с фуксином (10: 1). Температура плавления этой смеси 121 °С. Ее фасуют по 0,3 — 0,5 г в стеклянные запаянные трубочки (ампулы) или в герметично закупоренные флаконы вместимостью 5 — 10 мл. Для контроля воздушной стерилизации используют сахарозу, у которой температура плавления 180 °С.

Для контроля стерилизации материалов, подвергаемых обработке при 120 °С (45 мин) и 132 °С (20 мин), перспективно использование термовременных индикаторов ИС-120 и ПС-132, которые показывают не только температуру, но и время стерилизации, — полосок бумаги с индикаторным слоем, изменяющим свой цвет до эталонного или темнее. Для контроля воздушной стерилизации используют термовременные индикаторы ИС-160 (160°С, 150 мин), ИС-180 (180 °С и 60 мин соответственно) или

кусочки индикаторной бумаги на основе термоиндикаторной краски № 6, которая изменяет свой цвет от белого до коричневого при воздействии температуры 160 °С в течение 60 мин. Отработанные индикаторы подклеивают в «Журнал контроля работы стерилизаторов».

Бактериологический контроль термических методов стерилизации осуществляют с помощью биотеста. Биотест — объект из установленного материала, обсемененный тест-микроорганизмами.

В качестве биотестов могут быть использованы пробы садовой земли, а также чистые культуры микроорганизмов (*B. subtilis*, *B. stearothermophilus* и др.).

6.3. Химические методы стерилизации

Стерилизацию химическим путем осуществляют воздействием химических веществ на микрофлору. При химической стерилизации стерилизующими агентами могут быть газы и растворы химических веществ.

Газовая стерилизация. Этим методом стерилизацию осуществляют в газовых стерилизаторах оксидом этилена или его смесями с метила бромидом, углерода диоксидом, хладонами (фреонами). Газы обладают большой способностью проникать в глубь объектов, мало повреждая и не изменяя их свойств. Однако практическое осуществление этого метода затруднено, так как сроки экспозиции 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 снабжают паровой рубашкой для поддержания температуры 48 — 50 °С. Влажность в камере составляет 80—100%, а с помощью вакуум-насоса в ней можно создавать разрежение. Это обеспечивает лучшие условия стерилизации.

Дегазацию проводят в этой же стерилизационной камере, поперек нагнетая профильтрованный воздух и создавая вакуум. Время стерилизации при этом значительно уменьшается.

Изделия, простерилизованные этим способом, нужно выдерживать в вентилируемом помещении: металлические, стеклянные 1е сут, резиновые и полимерные — 5 сут.

Стерильность объектов в полиэтиленовой пленке (0,06—0,2 мм) или пергаменте сохраняется долго, до нарушения целостности упаковки.

В связи с токсичностью оксида этилена и бромида метила стерилизованные изделия применяют только после дегазации, т.е. после выдержки в вентилируемом помещении до допустимых остаточных количеств.

В аптеках для стерилизации резиновых или тканевых катетеров в качестве стерилизующего агента часто применяют пары формальдегида. Любая герметично закрытая емкость (цилиндр) может быть использована в качестве контейнера. Парами формальдегида стерилизуют обувь, помещенную в полиэтиленовый пакет вместе с ватным тампоном, смоченным раствором формалина. После стерилизации формалин испаряется.

Контролируют параметры и эффективность газовой стерилизации контрольно-измерительными приборами, химическими и биологическими тестами.

Химическая стерилизация растворами. Используют пероксид водорода, кислоты и другие дезинфицирующие средства, разрешенные для медицинского применения.

Метод рекомендован для стерилизации изделий из полимерных материалов, резины, стекла, коррозионно-стойких металлов.

Используют разные способы обработки: опрыскивание аэрозолями; протирание поверхностей (особенно эффективно в сочетании с УФ-облучением); полное погружение предметов в растворы, налитые в герметически закрытые пластмассовые, стеклянные или эмалированные емкости на время стерилизационной выдержки. После обработки растворами изделия должны быть в асептических условиях промыты стерильной водой.

Стерилизацию химическими веществами применяют давно. Растворы карболовой кислоты — первые химические растворы, которые применили хирурги. В настоящее время в аптеках готовят только раствор Крупенина — тройной раствор (фенол — 3,0; натрия гидрокарбонат — 15,0; формалин — 20,0; вода очищенная — 1000 мл). Раствор предназначен для стерилизации режущих инструментов, предметов из пластмасс. При введении в него 20 г борной кислоты увеличивается срок годности раствора.

Широко применяют антисептические свойства этанола. Ручки, фломастеры, которые используют в асептическом блоке, обрабатывают ватой, смоченной раствором этилового спирта. Наибольшей бактерицидной способностью обладает 70%-ный раствор этанола. Однако он не является надежным стерилизующим средством. Например, возбудитель газовой гангрены может несколько месяцев сохранять жизнеспособность в этаноле любой концентрации. Для увеличения бактерицидности к нему добавляют раствор тимола в 96%-ном этиловом спирте, 1%-ный спиртовой раствор бриллиантового зеленого (для обработки операционного поля); 2-, 5-, 10%-ные спиртовые растворы йода.

В последнее время используются комплексные соединения йода: йодоформ, йодонат, йодолан, йодопирон.

Из хлорсодержащих препаратов чаще используют растворы хлорамина:

для обработки рук — 0,2—0,5%-ный;

для обработки инструментов и резиновых перчаток — 5—10%-ные;

для дезинфекции посуды, обуви — 1%-ный.

Широко используют антисептические свойства 3 и 6%-ного водных растворов пероксида водорода. Растворы применяют для стерилизации и дезинфекции.

Преимущество этих растворов в том, что пероксид водорода, распадаясь на кислород и воду, становится безвреден для человека. Для дезинфекции посуды методом замачивания на 80 мин используют 3%-ный раствор, резиновых, силиконовых изделий — 6%-ный. После чего предметы несколько раз в асептических условиях промывают водой.

Обувь дезинфицируют 3%-ным раствором пероксида водорода с добавлением 0,5 % моющего средства.

Для очистки от пирогенных веществ стеклянные трубки, сосуды обрабатывают раствором перманганата калия, подкисленного серной кислотой.

Мелкий инвентарь, ножницы, ручные весы, шпатели, стеклянные палочки, пленки протирают 3%-ным раствором пероксида водорода или смесью 1: 1 этилового спирта и эфира.

Особенно тщательно должны обрабатывать руки специалисты, работающие в асептическом блоке. Для этого через каждые 4 ч используют один из растворов: 70%-ный этанола (редко); АДХ- 2000, октонидерм, октонисепт; 0,5%-ный хлорамина; 0,5%-ный хлоргексидина биглюконата в 70%-ном этаноле; 1%-ный йодопи- рона (йодоната, йодовидона). Растворы во избежание привыкания к ним микрофлоры чередуют с интервалом 5 — 7 дней.

К химической стерилизации можно отнести способ антимикробной стабилизации растворов с добавлением бактерицидных или бактериостатических веществ (консервантов). Химические вещества являются ядами для живой клетки, поэтому как стерилизующие агенты они применяются ограниченно.

Стерилизовать растворы для инъекций рекомендуется 0,5%- ными растворами фенола, крезола, хлорбутанола.

Вещества, используемые для химической стерилизации объектов, в зависимости от концентрации и действия, делят на две группы — антисептики и консерванты.

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.

6.4. Стерилизация фильтрованием

Растворы термолабильных веществ стерилизуют фильтрованием с помощью мембранных и глубинных фильтров, задерживающих микроорганизмы и их споры.

В настоящее время этот метод очистки применяют даже при изготовлении многих инфузионных растворов, которые затем подвергают финишной стерилизации.

Преимущества стерилизации фильтрованием: высокая производительность фильтрующих установок; удобство в работе (в сравнении с тепловой и химической стерилизацией); безопасность для персонала; сохранение свойств лекарственных веществ.

Однако стерилизация фильтрованием целесообразна только при Изготовлении лекарственных форм в асептических условиях, ламинарном потоке воздуха.

Глубинные фильтры. Фильтры этой группы имеют сложный механизм задержания.

К ним относят:

- фильтры из керамики или из фарфора в виде полых цилиндров, запаянных с одной стороны, размером пор 3—4 мкм. Фильтрация через них возможна под давлением, а чаще с использованием вакуума. Процесс фильтрации длительный, фильтры трудно очищать от механических включений и микроорганизмов, лекарственных веществ, в глубине стенок фильтра возможно развитие микрофлоры. При появлении в них невидимых микротрещин возникает опасность микробного загрязнения растворов;
- стеклянные фильтры с размером пор около 2 мкм изготавливают из сваренных стеклянных зерен в виде пластинок или дисков, закрепленных в стеклянных сосудах. Фильтрация через них осуществляется под разрежением. Стеклянные фильтры

хрупкие — в процессе работы возможны сколы частиц и попадание стеклянной пыли в раствор, поэтому необходима последующая мембранная фильтрация, а для защиты фильтров от крупных частиц перед ними устанавливают предфильтр из ваты и марли. Все это затрудняет применение стеклянных фильтров в аптечной практике;

- фильтры из волокнистых материалов (ваты медицинской, фильтровальной бумаги с величиной пор 19 мкм, марли, материалов из ткани, сетки из натурального шелка, синтетических волокон, стекловолокон, асбеста и др.). Толщина этих фильтров 2 — 6 мм, они устойчивы к высоким температурам, фильтрация с их использованием высокопроизводительна.

Размер пор фильтров разный, поэтому механические включения, микроорганизмы задерживаются на пересечении волокон и адсорбируются. Чем толще фильтр, тем больше задерживается им частиц. Однако нарушение температурного режима, изменение столба жидкости, рН, удар могут привести к проскоку 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 фильтрата. Поэтому фильтры из стеклянных и асбестовых волокон для стерилизации инъекционных растворов к применению запрещены.

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 мелкоячеистой сетки, имеющей металлическую окантовку. 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 (АЦ, ЭЦ, нитроцеллюлозы), регенерированной целлюлозы, ПВХ, акрила, нейлона и других полимеров методом спекания, отливки, растягивания.

Мембраны для фильтрующей стерилизации — тонкие полимерные диски разных диаметров, толщиной 10 — 30 мкм, с размером пор 0,1 — 10 мкм. В фармацевтической технологии применяют:

- мембранные фильтры «Владипор» из ацетата целлюлозы типа Ю1ФА № 3 и № 4 с размерами пор 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 0,15-, 0,2-, 0,45-, 0,6-мкм;
- фильтрационные капроновые мембраны «Мифил» с размером пор 0,2 мкм;
 - полиядерные лавсановые фильтры 0,02 — 5-мкм;
- мембраны «Владипор» типа МФА-МА № 1 — 10 с размером пор от 0,05 до 1 мкм (для фильтрации воды).

Мембранные фильтры можно стерилизовать насыщенным паром или с применением антисептиков.

Для задержки крупных частиц и предотвращения быстрого забивания пор помещают предфильтры с более крупными порами (из специальных сортов картона,

полимерных материалов, фильтровальной бумаги).

Фильтруют растворы через мембранные фильтры под вакуумом или под давлением. В последнем случае фильтрат расфасовывают во флаконы одновременно с фильтрацией, а при вакуумной фильтрации — после нее.

Стерилизующую фильтрацию осуществляют в установках, включающих емкость с приготовленным раствором, фильтродержатель, емкость для фильтрата и источник избыточного давления (насос). Фильтродержатели применяют двух типов: пластинчатые и фильтр-патроны с одним трубчатым фильтром или более.

Непосредственно перед фильтрованием и после стерилизации частей установки проводят испытание на герметичность и целостность мембранного фильтра с помощью теста «Точка пузырька». После фильтрации тест повторяют. Стерилизацию фильтрованием и дозирование раствора во флаконы ведут в асептических условиях.

Для фильтрации небольших объемов используют установку стерилизующей фильтрации инъекционных растворов типа УФИ-12.

Эффективность стерилизации проверяют прямым посевом пробы фильтрата в питательную среду.

6.5. Радиационный метод стерилизации

Стерилизация ионизирующим излучением. Ее результат бактерицидного действия гамма-лучей. Ее осуществляют в специальных установках мощными защитными приспособлениями. Источником лучей служат долгоживущие изотопы кобальта-60 и цезия-137. Метод рекомендован для стерилизации изделий из пластмасс, одноразового применения, перевязочных материалов, некоторых лекарственных препаратов (например, глазных пленок).

Стерилизацию проводят на гамма-установках, ускорителях электронов и других установках с ионизирующим излучением в дозе 25 кГр в конечной упаковке.

Ультрафиолетовыми лучами стерилизуют воздух, рабочие поверхности, приборы и аппараты асептического блока аптек, индивидуальные рецепты и требования с применением бактерицидных облучателей. В облучателях размещена ртутная бактерицидная лампа. Наиболее эффективна из них БУВ-30 (бактерицидная увиолевая; 30 — мощность лампы в ваттах).

Облучатели снабжены открытыми лампами для быстрой дезинфекции воздуха и поверхностей в отсутствие персонала (за 1 — 2 ч до начала работы) и закрытыми (экранированными), устанавливаемыми не ниже 2 м от пола, — для облучения верхних слоев воздуха в присутствии персонала. Экранированные лампы могут работать до 8 ч в сутки.

При использовании бактерицидных ламп для санации воздуха необходимо учитывать вредное воздействие длительного облучения на человека. 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 стекла, руки — перчатками, лицо — марлевой повязкой.

Отечественная промышленность выпускает бактерицидные облучатели стационарные (настенные и потолочные) и передвижные.

Для обеззараживания очищенной воды используют лампу, помещенную в начале трубопровода в трубку из стекла особого состава. Стерилизация с помощью ультрафиолетового облучения лекарственных веществ в штангасах и их растворов в ампулах, флаконах, бутылках невозможна, так как обычное стекло поглощает ультрафиолетовое излучение.

Вопросы для самоконтроля

1. Что понимается под стерилизацией.
2. Механизм действия методов стерилизации.
3. Перечислите методы стерилизации.
4. Продолжительность стерилизации в зависимости от вида объекта.
5. Зависимость стерилизации от массы стерилизуемой жидкости или твердого вещества.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Краснюк, И. И.* Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Скляренко - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 560 с. ISBN: 5970424080
2. *Гаврилов, А.С.* Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов/ А.С. Гаврилов.-М.: Гэотар-Медиа, 2013 .- 624 с. ISBN: 5970414255

Дополнительная

1. *Чирков, А.И.* Организация и механизация работ в аптеках лечебно-профилактических учреждений/ А.И. Чирков.- М.: Медицина, 1981.- 317 с.
2. *Тенцова, А.И.* Справочник фармацевта/ А.И. Тенцова - М.: Медицина.- 1981.- 384 с.
3. *Кондратьева, Т.С.* Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т.С. Кондратьева Т.С.-М.: Медицина, 1986.- 287 с.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

7.1. Понятие о фармацевтических несовместимостях. Классификация несовместимостей

В лекарственной терапии большое распространение получили многокомпонентные прописи. Многие из них проверены на практике и выпускаются как промышленностью, так и экстенпорально.

Однако в последние годы все чаще обращают внимание на отрицательные стороны комбинированного применения лекарственных средств. Необоснованное комбинирование может явиться причиной образования несовместимостей.

Несовместимости – это такое сочетание ингредиентов, в результате взаимодействия которых при изготовлении, хранении или применении происходит нежелательное изменение органолептических, физико-химических свойств, химического состава, а также заданного терапевтического действия лекарственных средств.

Юридические аспекты этой проблемы регламентированы соответствующими приказами. В приказах МЗ РФ от 03.07.68 № 523 и от 23.08.99 № 328 указано, что провизор обязан проверить совместимость компонентов прописи. По приказу № 328 рецепт, содержащий несовместимые лекарственные средства, считается недействительным, погашается штампом «рецепт недействителен» и регистрируется в специальном журнале с последующим сообщением об этом факте руководителю ЛПУ.

Провизорам и фармацевтам запрещается выделять из состава прописи наркотические, вещества списка А и Б и отпускать их отдельно. Это может быть сделано лишь при наличии дополнительного рецепта.

В приказе МЗ РФ от 16.07.97 № 214 вводится принципиально новое положение о невозможности изготовления инъекционного раствора при отсутствии сведений о совместимости компонентов прописи.

По месту взаимодействия ингредиентов все несовместимости могут быть разделены на две группы:

- несовместимости, протекающие *in vitro*, т.е. при изготовлении и хранении лекарственных средств;
- несовместимости, протекающие *in vivo*, т.е. в организме больного. Их, в свою очередь, можно разделить на физико-химические, химические, фармакодинамические и фармакокинетические.

В зависимости от природы взаимодействия ингредиентов фармацевтические несовместимости первой группы делят на физико-химические и химические.

7.2. Физико-химические несовместимости, характеристика

Причинами физико – химических несовместимостей являются такие физико – химические явления, как:

- нерастворимость лекарственных веществ и ухудшение растворимости;

- несмешиваемость ингредиентов (как правило, жидких);
- коагуляция коллоидных систем и растворов ВМС;
- отсыревание и расплавление сложных порошков;
- адсорбционные явления;

Нерастворимость ингредиентов. К этой группе несовместимостей относятся случаи, когда количество растворителя недостаточно для растворения выписанных лекарственных веществ.

Несовместимость также может быть вызвана ухудшением растворимости, например, при смене растворителя или под действием сильных электролитов с одноименными ионами.

Так, например, под влиянием хлорид-иона резко ухудшается растворимость папаверина гидрохлорида, и он выпадает в осадок. Необходимо рекомендовать врачу выписать папаверина гидрохлорид отдельно.

Несмешиваемость ингредиентов. При определенных условиях образуются неоднородные, расслаивающиеся смеси, например, при сочетании жирных масел, жидкого парафина, дегтя, вазелина, рыбьего жира с водными растворами, глицерином.

Деготь и нефть нафталанская не смешиваются с водой и спиртом, касторовое масло – с вазелином, парафином, другими углеводородами и этиловым спиртом, если концентрация спирта меньше 90%. С углеводородами не смешиваются вещества, образующие между собой эвтектическую смесь.

Коагуляция коллоидных растворов. Коагуляция – это расслоение коллоидных систем с образованием агрегатов. Различают две стадии коагуляции:

1) скрытая коагуляция заключается в потере агрегативной устойчивости частиц;

2) явная коагуляция является нарушением кинетической устойчивости системы, когда образующиеся агрегаты выпадают в осадок или всплывают.

Коагуляцию коллоидных систем вызывают чаще всего электролиты. Сила воздействия возрастает с увеличением заряда ионов. Коагуляцию могут вызвать щелочнореагирующие компоненты, соли алкалоидов, кислоты, водоотнимающие средства и др.

В фармацевтической практике коагуляция наблюдается в растворах ихтиола, колларгола, протаргола.

Отсыревание и расплавление сложных порошков. Порошки должны обладать свойством сыпучести. В аптечной практике приходится иметь дело со случаями отсыревания порошков.

Отсыревание происходит по двум причинам:

- увеличение гигроскопичности смеси;
- снижение температуры плавления порошковой смеси.

Отсыревание наблюдается, когда давление водяных паров смеси порошков меньше давления водяных паров окружающей среды. Смесь становится более гигроскопичной, чем каждый компонент в отдельности, в результате, она начинает притягивать влагу из воздуха и отсыревать. Например, калия и натрия бромиды, взятые отдельно, не расплываются на воздухе, а их смесь притягивает влагу.

Отсыревание может быть связано также с образованием двойных солей с меньшим содержанием воды и выделением кристаллизационной воды.

Отсыревание возникает непосредственно в процессе смешения или через некоторое время. На скорость отсыревания влияют:

- влажность исходных ингредиентов;
- относительная влажность воздуха помещения;
- степень измельчения порошков;
- длительность измельчения;
- упаковка.

Самое существенное влияние оказывает относительная влажность воздуха. Большинство отсыревающих смесей теряют сыпучесть при относительной влажности воздуха 50-60 % и выше. При влажности 30- 40 % многие смеси остаются сыпучими. Большое число примеров отсыревания связано с введением в смесь эуфиллина. Он дает отсыревающие смеси даже с сахаром.

Смеси, склонные к отсыреванию, должны отпускаться в воощеных капсулах, не пропускающих водяные пары. Рационален отпуск ингредиентов по отдельности.

Второй вид потери сыпучести – образование эвтектических смесей. Как правило, температура плавления этих смесей ниже комнатной. В зависимости от соотношения компонентов смесь становится влажной или превращается в жидкость.

Иногда образование эвтектики предусмотрено врачом. Например, при сочетании камфоры, ментола, хлоралгидрата и др. в зубных каплях. Образование эвтектики может не нарушать терапевтического действия, но при этом затрудняется дозирование и прием лекарственной формы. Например, вместо порошков получаются капли.

Адсорбция действующих веществ. Адсорбция – это концентрирование веществ из окружающей среды на поверхности твердого тела. Она происходит под влиянием молекулярных сил поверхности сорбента и ведет к уменьшению свободной поверхностной энергии.

Адсорбция относится к несовместимостям, которые визуально не проявляются. На степень адсорбции влияет температура, химическая природа и концентрация веществ.

Обычно из раствора сильнее адсорбируются вещества, которые обладают меньшей растворимостью в данном растворе.

Наиболее сильными адсорбентами являются активированный уголь, кальция карбонат, гидрат окиси алюминия, глина белая, аэросил; в меньшей степени – тальк, растительные порошки, крахмал, висмута субнитрат и др.

Явление адсорбции может наблюдаться и при выделении осадков в жидких лекарственных формах. Иногда осадки адсорбируют входящие в состав микстуры лекарственные вещества. Это опасно, если в прописи присутствуют вещества списка А или Б.

7.3. Химические несовместимости

К химическим несовместимостям относятся несовместимости, обусловленные химическим взаимодействием ингредиентов. Несовместимость наблюдается только тогда, когда реакция протекает до конца.

Скорость реакции значительно возрастает при нагревании и увеличении концентрации действующих веществ. С наибольшей скоростью взаимодействие происходит в жидких лекарственных формах. В мягких, особенно безводных, оно резко

замедляется, а в твердых практически не протекает.

Химические несовместимости можно обнаружить легко доступными для наблюдения внешними проявлениями:

- появлением осадка;
- изменением цвета, запаха, вкуса;
- образованием газообразных продуктов.

Однако, химические реакции могут протекать и без видимых изменений (гидролиз сложных эфиров, инактивация гликозидов, антибиотиков, ферментов и др.). Это обязывает провизоров и фармацевтов быть особенно внимательными.

Образование осадков. Осадки образуются при сочетании солей алкалоидов и синтетических органических оснований с щелочнореагирующими компонентами, в том числе с барбитуратами, сульфаниламидами. Даже щелочное стекло может спровоцировать выделение осадка сразу или через некоторое время. Исключение составляют основание эфедрина и кодеина, которые хорошо растворимы в воде. Легко растворимо и основание пилокарпина, но в щелочной среде образуется менее активный изопилокарпин.

Осадки в растворах появляются также при взаимодействии солей органических оснований и сердечных гликозидов с танинсодержащими соединениями, с солями тяжелых металлов. Такие несовместимости можно наблюдать в водных вытяжках.

При прописывании салицилата или бензоата натрия с минеральными кислотами в осадке могут оказаться слабодиссоциируемые салициловая и бензойная кислоты.

Изменение цвета, запаха, выделение газа. Появление окраски и изменение цвета связано с реакциями окисления – восстановления.

Они протекают в жидких, мягких и твердых лекарственных формах под влиянием кислорода воздуха или различных окислителей неорганической и органической природы (перекись водорода, калия перманганат, йод, нитросоединения и др.). Наиболее часто встречается окисление лекарственных веществ, содержащих: фенольные гидроксилы (фенол, резорцин, натрия салицилат, танин и др.); ароматическую аминогруппу (сульфаниламида, производные п-аминобезойной кислоты); производные фенотиазина; тетрациклины, пенициллины и др. антибиотики.

Изменение запаха, как результат химической несовместимости, возникает при разрушении некоторых лекарственных веществ (хлоралгидрата, гексаметилентетрамина и др.).

Выделение газообразных продуктов может происходить при сочетании сильных кислот с солями слабых летучих кислот (азотистой, угольной); сильных оснований с солями слабых летучих оснований (соли аммония, гексаметилентетрамин и др.) и в результате окислительно–восстановительных реакций.

Реакции, протекающие без внешних изменений. К ним относятся реакции гидролиза простых и сложных эфиров, амидов кислот. Так как лечебное действие этих соединений обусловлено наличием в молекуле эфирной и амидной группировок, гидролиз ведет к образованию неактивных или малоактивных в фармакологическом отношении продуктов.

Важнейшими в группе простых эфиров являются сердечные гликозиды, распадающиеся при гидролизе на простые сахара и агликоны. При этом гликозиды частично или полностью инактивируются.

В справочной литературе встречаются указания о том, что в настои из листьев наперстянки и травы горичвета не следует добавлять вещества кислой или щелочной природы и принимать их за 1,5-2 часа до еды, чтобы не подвергать действующие вещества воздействию желудочного сока.

В лекарственных препаратах, содержащих ферменты, несовместимые сочетания с другими компонентами прописи образуют в основном пепсин и панкреатин. В микстуру, содержащую соляную кислоту и пепсин, врач вводит настойки, витамины. Установлено, что аскорбиновая кислота снижает пищеварительную способность пепсина, поэтому ее можно добавлять не более 1/10 от массы пепсина.

Несовместимость ингредиентов во многих случаях является относительной, поэтому используя рациональные приемы, ее можно предотвратить.

Выбор способа преодоления несовместимости – это обеспечение желаемого терапевтического эффекта лекарственной формы. А это требует высокой профессиональной подготовки.

7.4. Пути преодоления несовместимостей

1. Использование технологических приемов без изменения состава (последовательность растворения, раздельное растворение, раздельное смешивание и последующее объединение частей и т.д.).

2. Введение вспомогательных веществ (стабилизаторы, регуляторы рН, поглотители влаги и др.) или изменение их состава.

3. Замена некоторых веществ на равноценные в терапевтическом отношении:

-калия бромид – натрия бромидом;

-кодеин – кодеина фосфатом (в соотношении 1,0–1,33 г)

-кодеин фосфат – кодеином (в соотношении 1,0–0,75 г)

-кофеин бензоат натрия – кофеином (в соотношении 1,0–0,4 г)

-эуфиллин – теофиллином (в соотношении 1,0–0,8 г)

4. Замена лекарственной формы (микстуру – порошками, капли – микстурой и т.д.).

5. Выделение одного из компонентов прописи и рекомендация врачу, если выделяется вещество списка А или Б, выписать его отдельно.

Изменение состава прописи или самой лекарственной формы должно быть согласованно с врачом.

Вопросы для самоконтроля.

1. Классификация несовместимостей.

2. Назовите причины физико-химических несовместимостей.

3. Характеристика химической несовместимости.

4. Перечислите внешние признаки химического взаимодействия ингредиентов.

5. Перечислите пути преодоления несовместимостей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Гаврилов, А.С.* Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов/ А.С. Гаврилов.-М.: Гэотар-Медиа, 2013 .- 624 с. ISBN: 5970414255
2. *Краснюк, И. И.* Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 560 с. ISBN: 5970424080
3. *Соколов, В. Д.* Ветеринарная фармация: учебник/ В. Д. Соколов. – СПб.: Лань, 2011. – 512 С. ISBN 978-5-8114-1133-7.

Дополнительная

1. *Пулина, Н.А.* Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической технологии / Н.А. Пулина, Л.К. Бабиян - Пермь, ПГФА 2004.- 383 с.
2. *Бабиян, Л.К.* Справочные материалы по фармацевтической технологии/ Л.К. Бабиян, Е.В. Вихарева, Н.И. Шрамм .- Пермь, 2004.- 123 с.
3. *Кондратьева, Т.С.* Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т.С. Кондратьева Т.С.-М.: Медицина, 1986.- 287 с.

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

8.1. Возникновение и развитие гомеопатии

Основоположник гомеопатии Христиан Фридрих Самуэль Ганеман (1755—1843) был по образованию врачом.

В 1790 г., работая над переводом пособия по лекарствоведению, Ганнеман заинтересовался возбуждающим действием коры хинного дерева на желудок. Экспериментируя на себе, он обнаружил, что отвар коры хинного дерева в больших дозах вызывает симптомы, сходные с симптомами малярии, которую лечили хиной. Он сделал вывод, что симптомы малярии — проявление сопротивляемости организма, а хина активизирует защитные силы организма.

Изучив на себе действие более 100 препаратов в больших дозах, С. Ганеман сформулировал основной принцип гомеопатии — принцип подобия (*similia similibus curentur*) — подобное излечивается подобным.

В настоящее время в той или иной степени метод гомеопатии разрешен более чем в 30 странах мира. В Индии гомеопатическую систему лечения применяют около 50 % врачей, в Англии — 45 %, во Франции — 32%, в Германии — 25 %. В институтах многих стран есть кафедры гомеопатии, существуют гомеопатические госпитали, поликлиники. Издается более 70 специализированных журналов. В Англии, Франции, Германии, Индии имеются Гомеопатические фармакопеи, в стадии разработки — Европейская гомеопатическая фармакопея.

В России гомеопатия является методом лечения, разрешенным к медицинскому применению и подлежащим лицензированию. В Государственный реестр включены монокомпонентные и комплексные гомеопатические лекарственные средства, разрешенные к медицинскому применению на территории Российской Федерации.

8.2. Основные принципы гомеопатии

Принцип подобия заключается в том, чтобы применять для лечения больного индивидуально подобранное лекарственное средство, которое в больших дозах вызывает симптомы, подобные тому заболеванию, которое лечится. Современными исследованиями удалось подтвердить на уровне клеточных культур действие закона подобия.

Принцип применения исходных субстанций в малых дозах и бесконечно высоких разведениях предполагает огромное число последовательных разведений исходных матричных настоек, растворов или твердых субстанций до такого состояния, когда в лекарстве уже не остается ни одной молекулы исходного вещества.

Причем, чем выше разведение, тем большей активностью обладает лекарство.

Принцип динамизации (потенцирования) заключается в сочетании серийных разведений и энергичных встряхиваний. Простое механическое смешивание исходного вещества и разбавителя в той же концентрации без потенцирования такого лечебного эффекта не дает.

Эффективность гомеопатического лечения становится более понятной, если анализировать его с позиций современного энергоинформационного подхода, который позволяет определить гомеопатический препарат как энергоинформационный комплекс, обладающий биологическим действием в отсутствие самого лекарства и способный к переходу с одного носителя на другой. По мере последовательных разведений и потенцирования (встряхивания) в среде остается «память о молекуле». Эта информация может передаваться не молекулярным путем, а информационно-энергетическим.

Скорость движения этих информационных структур существенно ниже скорости движения молекул, поэтому технология гомеопатических разведений предусматривает длительное и энергичное встряхивание или длительное измельчение (при изготовлении тритураций) для высвобождения, ускорения перемещения и распространения информации о лекарственном средстве.

Принцип индивидуального и всестороннего подхода к выбору лекарственного препарата и лечению больного предполагает учет всей его патологии, образа жизни, диеты, рода занятий, семейных отношений, гражданских и политических взглядов (связей), характера, образа мыслей и т.д.

С. Ганеман отрицал использование в эксперименте животных, считал оптимальным объектом только человека.

В связи с этим действие гомеопатических препаратов изучают на добровольцах разного пола и возраста с использованием нетоксичных доз вещества в разных разведениях чаще «слепым» методом — врач и испытуемый не знают, какое вещество испытывается. Изменения в состоянии здоровья соотносят с конституциональными особенностями и психическими характеристиками испытуемого.

В России отсутствует нормативная база для испытаний гомеопатических лекарств на здоровых людях.

8.3. Особенности гомеопатических препаратов. Исходные и вспомогательные вещества

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

Эффективность препаратов обусловлена выбором лекарственного средства по закону подобия, изготовлением посредством последовательных разведений, потенцированием активности в процессе изготовления.

Преобладающими лекарственными формами аптечного изготовления являются гранулы, капли (разведения), тритурации, мази, опodelьдоки, масла и свечи.

Примерно 65 % гомеопатических лекарств изготавливают из растительного сырья (чаще из соков свежих растений и высушенного сырья), 30 % — из минерального, остальные — из биологического. Применяют лекарственные средства, полученные из насекомых (шпанской мушки, пчел), выделений отдельных животных, патологических секретов, выделений, культур микроорганизмов (так называемые нозоды).

В гомеопатии применяют металлы (золото, медь, олово, цинк, палладий,

платина, никель, висмут, серу, мышьяк, фосфор, кремний), соли металлов (преимущественно калия, натрия, магния, кальция, бария, ртути, железа), кислоты (хлористоводородную, азотную, серную, плавиковую, муравьиную, уксусную, синильную и др.), вещества, которые принято считать реактивами (щавелевую кислоту, калия бихромат, бром, фосфат цинка и др.), уголь растительный, графит, ликоподий, минералы (апатит, аргенит, флюорит, галенит, гематит, малахит, пирит и др.). Из лекарственных средств и препаратов аллопатической медицины в гомеопатии используют, например, серебра нитрат, тиреоидин, гепарин, инсулин.

При изготовлении гомеопатических лекарств основываются на руководстве «Гомеопатические лекарственные средства», которое подготовил В. Швабе. В специальную часть руководства включено 514 гомеопатических средств. На все лекарственные формы, изготавливаемые в гомеопатических аптеках, утверждены Временные фармакопейные статьи.

Для изготовления гомеопатических препаратов применяют исходные субстанции и вспомогательные вещества.

Исходные вещества (субстанции, базис) могут быть жидкими (матричные настойки, обозначаемые 0, растворы) и твердыми.

Во многих случаях названия гомеопатических средств даются по устаревшей номенклатуре XVIII, XIX вв.

В качестве **вспомогательных** веществ (индифферентных) применяют воду очищенную, спирт этиловый разной концентрации, глицерин, сахар молочный, растительные масла, вазелин, ланолин, масло какао. Их ассортимент ограничен.

Так же, как и в аллопатии, с учетом токсичности выделяют исходные вещества списков А и Б.

Например, по списку А хранят следующие исходные лекарственные средства и их разведения: Д1, Д2, Д3: ляпис (серебра нитрат), лахезис (яд гремучей змеи), нитрат (амид ртути), ртуть и оксид ртути (I), фосфор и др.

По списку Б хранят следующие исходные лекарственные средства и их разведения Д1, Д2, Д3: аконит, апис мелифика, бария карбонат, белладонна, бриония альба (переступень белый), вератрум альбум, гельземиум (свежее корневище с корнями жасмина), глоноинум, дулькамара (паслен сладко-горький), игнация (чилибуха горькая), ипекаккуана, йодум, кальциум флюоратум (калькария флюорикум), меркуриус дульцис (ртути хлорид, каломель), нукс вомика (чилибуха), пульсатилля (прострел луговой), рус токсикодендрон (сумах ядовитый), спигелия (спигелия противоглистная, индийская гвоздика) и др.

Отдельно от других лекарственных средств хранят пахучие гомеопатические средства: Camphora 0, Д1, Д2, Д3, Valeriana Д2, Allium сера 0, Allium sativa и др.

Рецепт выписывают на рецептурном бланке на латинском языке в именительном падеже, с указанием разведения. Бланк оформляют штампом лечебного учреждения и заверяют личной печатью врача. Если лекарственные средства выписаны на одном рецептурном бланке и не пронумерованы, они отпускаются в смеси, в одной лекарственной форме и в одной упаковке. Если ингредиенты прописи пронумерованы, то 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 лекарственные средства и лекарственные формы выписывают в рецепте, а

также изготавливают и контролируют по массе.

При выписывании капель в виде водно-спиртового раствора в массе более 50,0 г одного наименования или нескольких пронумерованных дополнительно делается надпись «Курсовое лечение» или «Для длительного применения». Надпись заверяют подписью врача и печатью.

8.4. Основные понятия и термины

В гомеопатии используют шкалы разведения лекарственных средств: десятичную (децимальную 10~"). Шкала обозначается буквой «О» или цифрой «Х», в ней исходное разведение 1:10, а каждое последующее выше предыдущего в 10 раз, сотенную (центисимальную 100" или 10 "). Шкала обозначается буквой «С» или только арабской цифрой, означающей порядок разведения. В ней каждое разведение выше предыдущего в 100 раз; тысячную (М), которую применяют очень редко. Чаще применяют пятидесятитысячную (табл 8.1).

Массу предыдущего разведения для изготовления последующего рассчитывают по формулам:

$$A = B: 10 \text{ (по десятичной шкале);}$$

$$A = B: 100 \text{ (по сотенной шкале);}$$

$$B = B - A,$$

где А — масса предыдущего разведения; В — масса изготовленного препарата; В — масса вспомогательного вещества.

Разовая доза в гомеопатической практике означает число капель, крупинок, количество тритурации с учетом разведения, при условии потенцирования.

В гомеопатии различают дозы большие и малые. Пока изучаемое вещество дает однотипный эффект, дозировка считается большой; как только эффект изменится на противоположный, доза будет названа малой.

Большая доза — низкие разведения, патологические симптомы, подобные болезни.

Немая доза — отсутствие эффекта (часто имеет место при значительных разведениях).

Малая доза — высокие разведения и лечебный эффект.

Таблица 8.1

Обозначения гомеопатических разведений

Отечественные*		Зарубежные		Математические	
Десятичные	Сотенные	Десятичные	Сотенные	Десятичные	Сотенные
XI		D1	—	1/10	—
X2	I	D2	C1	1/100	1/100
X3	—	D3	—	1/1000	—
X4	2	D4	C2	1/10000	1/10000
X5	—	D5	1/10000	—	X6
и т.д.	3	D6	C3	1/1000000	1/1000000

* В утвержденных ВФС принят буквенный способ обозначения шкалы разведения (например, D2, C4 и т.д.).

В качестве примера можно привести адреналин: в концентрации К) классический эффект — спазм сосудов, при последующих разведениях — отсутствие эффекта, при разведении 10^{33} парадоксальный эффект — расширение сосудов.

С. Ганеман не рекомендовал назначать больному более одной медицинской субстанции одновременно. Однако в последние годы наметилась тенденция назначения и изготовления не только монопрепаратов, но и комплексных. *Комплексными* препаратами называют те, в которых в одной форме:

- находятся минимум два вещества одной и той же потенции — простые сочетания;
- минимум одно действующее вещество в нескольких потенциях, при этом побочное действие одной потенции как бы гасится действием другой;
- несколько действующих веществ в нескольких потенциях.

8.5.Технология изготовления

Настойки гомеопатические. Настойки гомеопатические матричные (Tincturae mothers homoeopathicae) представляют водно-этанольные, этанольные или водные извлечения из свежего или высушенного растительного или животного сырья, отдельных органов животных, растений или продуктов их жизнедеятельности (секретов), а также смеси сока свежих растений с этанолом. Их используют для изготовления разных гомеопатических препаратов, иногда применяют в чистом виде внутрь или наружно. Чаще в качестве экстрагента используют этанол разной концентрации. Концентрация экстрагента и его объем должны быть указаны в соответствующей частной фармакопейной статье.

Матричные настойки из свежего сырья называют эссенциями. Их получают по трем параграфам В. Швабе или трем методам ВФС, смешивая сок с этанолом. Первый метод технологии эссенции применяют при содержании сока в растении более 70 % и отсутствии в растительном сырье эфирных масел, смол, слизей, второй — при содержании сока в растительном сырье менее 70%, потере влаги при высушивании более 60%, при отсутствии также в растительном сырье эфирных масел, смол и слизей, третий — в случае потери влаги при высушивании менее 60 % и при наличии в сырье смол, эфирных масел, слизи.

Стадии изготовления матричных настоек из свежего сырья.

- 1 Измельчение сырья до образования кашицы.
2. Отжим измельченной массы.
3. Смешивание сока с рассчитанной массой экстрагента при сильном взбалтывании. При изготовлении эссенции вторым или

третьим методом сначала смешивают измельченное сырье с 1/2 этанола, затем добавляют остальное его количество.

4. Мацерация (настаивание) в течение 8 сут. в плотно закрытом сосуде при температуре не выше 20 °С при ежедневном перемешивании. На 2-й, 3-й стадиях изготовления эссенции после первой мацерации жидкость сливают, отжимают, массу оставляют для отстаивания еще на 8 сут.

5. Фильтрация при температуре не более 20 °С.

6. Стандартизация (разбавление, в случае необходимости, мацерация в течение еще 5 сут., фильтрация).

7. Контроль качества.

Стандартизация. Если содержание экстрактивных веществ (сухого остатка) в эссенции больше стандарта (нормируемого частной статьёй), то по специальной формуле рассчитывают массу спирта 43%-ного (по массе), 50%-ного (по объему) для разбавления до стандартной концентрации.

Изготовление матричной настойки из высушенного растительного сырья.

Способ 1. Одну часть грубого порошка высушенного растительного сырья или тщательно измельченного до кашицы животного сырья заливают 10 частями спирта (концентрация спирта в соответствии с частной статьёй). Настаивают не менее 8 сут. при ежедневном перемешивании. Сливают. Отжимают под прессом. Оставляют в плотно закрытом сосуде еще на 8 сут. при температуре не выше 20 °С. Фильтруют. Содержание действующих веществ 1: 10. Концентрация этанола — в соответствии с частной статьёй.

Способ 2. Одну часть высушенного порошка и пять частей спирта (концентрация в частной статье) перемешивают и оставляют на 2 сут. Переносят в перколятор и перколируют со скоростью 20 капель в минуту таким количеством этанола, чтобы получить 10 частей настойки. Оставляют в плотно закрытом сосуде при температуре не выше 20 °С на 8 сут. Сливают. Содержание действующих веществ 1:10.

Растворы и разведения (потенции) гомеопатические (Solutiones et Dilutionis (Potencionis) homoeopathicae). Жидкие лекарственные формы для изготовления гомеопатических препаратов в других лекарственных формах (тритураций, гранул и др.), а также лекарственные препараты для внутреннего и наружного применения представляют жидкую однородную систему в соответствующем растворителе. В качестве растворителей используются: вода очищенная, вода для инъекций, этанол разной концентрации, глицерин. Разведения получают посредством разбавления и потенцирования гомеопатических растворов; из тритураций потенцированием их в соответствующем растворителе; разведением и потенцированием матричных настоек.

Если нет указаний в частной статье, то растворы не должны нагреваться.

Способы изготовления разведений. Способ изготовления разведений по Ганеману. Готовят последовательное количество пробирок или флаконов (9 или 99) с

необходимым количеством растворителя. На пробке флакона обязательно указывается разведение. В первый флакон вносят лекарственное средство. В сосуд с обозначением Д2 (С2) помещают 1,0 г разведения Д1 (С1) раствора или матричной настойки. Затем всякий раз чистой пипеткой одну часть 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. Для разведений по способу Ганемана необходима отдельная посуда для каждой потенции, хотя промежуточные потенции большей частью не используют.

Способ разведения по Корсакову. Разведение изготавливают в одном флаконе. Раствор лекарственного вещества быстро выливают из флакона (предполагается, что во флаконе остается 1 капля). Затем добавляют необходимый объем растворителя (9 или 99 капель). Этот способ менее точен с учетом поправки 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 по методу Ганемана используют 43%-ный этанол и изготовление ведут в разных флаконах; при разведении по Корсакову — 62%-ный этанол.

В нашей стране применяют способ разведения, предложенный Корсаковым. При разведении по этому методу флакон должен быть помечен буквой «К».

При изготовлении жидких разведений в массе менее 3,0 г работают с каплями. Для дозирования каплями растворов и разведений ядовитых (список А) и сильнодействующих (список Б) веществ следует применять только стандартный каплемер. Объем флакона должен быть на $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ больше объема разводимой жидкости. Наименование препарата и разведение указывают как на пробке, так и на сосуде («С» или «Д»).

Флаконы-капельницы стандартного размера с прессованной стеклянной пробкой снабжаются этикеткой:

Название растворенного вещества «Х» г — 1 капля 1,0 г — «У» капель

Разведения водные. Для изготовления водных разведений одну весовую часть лекарственного вещества растворяют, потенцируя в 9 или 99 весовых частях воды очищенной, затем растворы фильтруют. Изготовленные таким образом растворы соответствуют Д1 или С1, которые используют для получения последующих потенций.

Разведения (потенции) этаноловые. Для разведений используют этанол 93,9-, 86-, 73-, 62-, 43-, 30-, 15%-ный (по массе). Разводят по табл. 2 ГФ. Концентрацию разведенного этанола определяют по плотности денсиметром, ареометром или пикнометром.

Особенности изготовления растворов лекарственных веществ и концентрация этанола указаны в соответствующих частных статьях.

Разведение Д1 из эссенций (матричные настойки) изготавливают следующим образом:

Эссенции 1:2 — к 2,0 г эссенции добавляют 8,0 г 43%-ного этанола.

Эссенции 1:3 — к 3,0 г эссенции добавляют 7,0 г 62%-ного этанола.

Настойки 1:10 соответствуют разведению Д1.

Последующие разведения: десятичная шкала — к 1 части предыдущего разведения добавляют 9 частей 43%-ного этанола, сотенная шкала — начиная с С2, добавляют 99 частей 43%-ного этанола и т.д. Получают разведения, каждый раз проводя потенцирование.

Изготовление жидких разведений из тритураций. Для изготовления этого используют исходные тритурации в разведении не менее Д4 и С3.

Гомеопатические лекарственные формы для инъекций и капли глазные. Эти лекарственные формы изготавливают из свежеприготовленных разведений, полученных вторым способом, с использованием воды для инъекций.

Тритурации гомеопатические (Triturationis Homoeopathicae) — твердая лекарственная форма в виде порошка, состоящая из смеси порошков лекарственных веществ, жидких препаратов (настоек, эссенций, растворов) или их разведений со вспомогательным веществом (молочным сахаром или другими носителями, разрешенными к медицинскому применению).

Тритурации могут быть использованы как готовая лекарственная форма для внутреннего применения, так и для изготовления других гомеопатических лекарственных форм разного назначения (жидких разведений и др.). Концентрацию лекарственного вещества в тритурации выражают соотношением 1:10 или 1: 100.

Сухие лекарственные вещества (в том числе металлы) и лактоза должны быть предварительно измельчены до наимельчайшего порошка (размер частиц не более 65 мкм, если нет других указаний в частных статьях). При изготовлении тритураций 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 буквами.

Изготовление порошковых растираний (тритураций) из сухих веществ. При изготовлении тритураций массой до 1 кг поступают следующим образом. Исходное вещество растирают с молочным сахаром в фарфоровой ступке самым тщательным образом и не менее 1 ч. Соскабливание со стенок ступки также следует проводить очень тщательно.

1 часть вещества и 9 частей молочного сахара — Д1.

0,1 часть вещества и 9,9 частей молочного сахара — С1.

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 из предыдущего изготавливают точно так же.

Изготовление тритураций с жидкими препаратами или их разведениями. Требуемое количество жидкого препарата или его предыдущего разведения смешивают со вспомогательным веществом. Если образуется влажная масса, то ее подсушивают при температуре, указанной в технологическом регламенте. Если необходимо, измельчают и просеивают перед смешиванием. Для изготовления тритурации 1 :100 из настоек и эссенций, водно-этанольных растворов и их разведений (С1) тщательно смешивают:

- 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;
- 1,0 г настойки 1 : 10 (0,1) с 99 г лактозы;
- 2,0 г настойки (эссенции) (1:2) с 99 г лактозы;
- 3,0 г настойки (эссенции) (1:3) с 99 г лактозы.

Тритурации в количестве более 1 кг рекомендуют готовить механическим способом с использованием смесителей, снабженных соскабливающим приспособлением. При изготовлении тритурации с помощью машины сначала растирают $\frac{1}{3}$ общей массы лактозы, добавляют лекарственное вещество. Все тщательно растирают и смешивают. Далее последовательно добавляют вторую, а затем третью порцию лактозы, так же тщательно растирая и смешивая. Время изготовления тритурации с помощью машины должно быть не менее 1 ч. Лучший эффект достигается при использовании электрических тритураторов с двумя пестиками.

Гранулы гомеопатические (Granulae Homoeopathicae) — твердая, дозированная лекарственная форма для внутреннего применения. Гомеопатические тритурации и гранулы обычно назначают сублингвально, что обеспечивает быстрое всасывание через слизистую оболочку полости рта. Изготавливают нанесением жидких гомеопатических разведений лекарственных веществ или их смесей на исходные гранулы. Гранулы изготавливают из чистого тростникового сахара высшего качества (плотность 1,52— 1,59 г/см³). Они должны полностью растворяться в воде очищенной без остатка.

Количество лекарственного вещества, нанесенного на исходные гранулы сахара, существенно не изменяет их размер и другие физико-механические показатели, поэтому размер, средний диаметр гомеопатических гранул оценивают по исходным гранулам. Гранулы выпускают 10 номеров. Наибольшее распространение в гомеопатии имеют гранулы № 5 и 6 (масса гранул 0,022 г и 0,04 г, средний диаметр 3,0 мм и 3,7 мм, среднее число гранул в 1 г — 45 и 35 шт. соответственно).

Номер гранул классифицируют по количеству гранул в 1,0 г или с помощью сит. Количество гранул подсчитывают в двух параллельных пробах массы навески, взвешенной с точностью до 0,01 г.

Гранулы изготавливают двумя способами.

Способ 1. На исходные гранулы наносят водно-этанольное гомеопатическое разведение лекарственного вещества. Способ основан на адсорбции лекарственного вещества гранулами. Насыщение начинают с третьего разведения и более, используя только этанол (62%-ный по массе, или 70%-ный по объему, — он обеспечивает раскрытие пор сахарных крупинок и насыщение их лекарственным веществом). Объем смесителя должен быть в 1,5 — 2 раза больше массы загружаемых исходных гранул.

На 100,0 г исходных гранул сахара берут 1,0 г раствора лекарственного вещества (жидкого препарата, тритурации или их смеси) соответствующего разведения, при этом содержание этанола в разведении должно быть не менее 60 % (по массе) или 68 % (по объему). Гранулы предварительно смачивают этанолом той же концентрации (1,0 г на 100,0 г исходных гранул), перемешивают в механических смесителях без движущихся рабочих органов (барабанные смесители, «пьяные бочки» и т. п.) или вручную, в стеклянных плотно закрывающихся смесителях (сосудах) в течение 3 — 4 мин; при ручном способе — в течение 10 мин. Изготовленные гранулы высушивают на воздухе при комнатной температуре до постоянной массы (в

соответствии с технологическим регламентом).

Нельзя наносить на гранулы лекарственные средства из летучих и пахучих веществ, а также из кислот в разведениях ниже СЗ.

Способ 2. На исходные гранулы многократно равномерно наслаивают гомеопатическое разведение лекарственного вещества в 64%-ном сиропе сахарном с подсушиванием между операциями. Способ используют для нанесения водных жидких разведений (растворов, извлечений и др.); тритураций; смесей препаратов с низкими десятичными разведениями и в случаях, когда способ 1 с применением этанола нежелателен.

Таблица 8.2. Способы изготовления гранул

Разновидность способа 2	Выписанная масса гранул, г	Наслаиваемый состав, г	Масса сиропа сахарного, г	Масса используемых гранул, г
А	100,0	1,0 (жидкого разведения)	9,0	100,0 - X
Б	100,0	10,0 (тритурации)	20,0	100,0 - X - У
В	100,0	1,0 (смеси)	9,0	100,0 - X - У

Примечание. X — масса сахара в сиропе сахарном, г; У — масса вспомогательного вещества (лактозы, сахарозы), содержащегося в тритурации, г.

Наслаивают гомеопатические разведения лекарственных веществ в сиропе сахарном на исходные гранулы в дражировочных котлах с регулируемым подогревом. Исходные гранулы помещают в дражировочный котел, предварительно подогретый до 37 — 42 °С, и медленно вращают, пока вся масса гранул нагреется до той же температуры. Гомеопатические разведения лекарственных веществ в сахарном сиропе вливают в дражировочный котел постепенно, небольшими равными порциями, через равные промежутки времени. По окончании наслаивания нагрев дражировочного котла прекращают, вращение его продолжают для высушивания гранул до постоянной массы (в соответствии с технологическим регламентом).

Обозначения разведения на гранулах равно жидкому разведению действующего вещества, взятого для нанесения.

Санитарный режим особенно при изготовлении гранул с использованием сиропа сахарного должен неукоснительно соблюдаться в соответствии с действующей Инструкцией по санитарному режиму аптек.

Мази (*Unguenta Homoeopathicae*). Мягкая лекарственная форма для наружного применения. Состоят из основы и равномерно в ней распределенных гомеопатических

лекарственных средств. Классификация гомеопатических мазей по типу дисперсных систем соответствует действующей ГФ. Классификация основ также соответствует ГФ. Главным образом, в качестве основ для мазей используют вазелин и ланолин, а для глазных мазей — абсорбционную основу вазелина и ланолина безводного в соотношении 9:1. Для изготовления масел применяют масла: вазелиновое, персиковое, абрикосовое, миндальное, сливовое, оливковое, подсолнечное и др. Для мази определенного состава основа должна быть указана в частном нормативном документе. Из несильнодействующих субстанций и tinkтур изготавливают 10%-ные мази, из сильнодействующих — 5%-ные. В соответствии с нормативными документами изготавливают мази иной концентрации, например: 0,5%-ная мазь и масло хлорэтена, 1%-ная мазь из цинабариса (сульфид ртути красный), графита, гепара (известковая серная печень по Ганеману), серы меркуриус биодатуса (ртути диодид), 2%-ная мазь кислот бензойной, карболовой, 3%-ная мазь и масло аписа (пчелы медоносной), кислоты салициловой, мазь и масло кантариса (шпанской мухи), кротон (кротон тиглиум), 5%-ная мазь и масло аконита (борец ядовитый), спонгии (губки туалетной); 10%-ная мазь кислоты азотной (из Д1), аскорбиновой (из Д3), мазь и масло цимицифуги- сульфур сублиматум, мазь и масло брионии (переступень белый), мазь фитолякка (лаконос американский), меркуриус карозивуса (ртути дихлорид) (из Д3), 10%-ная мазь ацидум арсеникозум (из Д3).

Концентрация ядовитых и сильнодействующих веществ в гомеопатических мазях должна быть указана обязательно. Изготавливают мази гомеопатические по общим правилам, изложенным в общей статье ГФ «Мази». Мази гомеопатические глазные должны быть стерильными. При изготовлении мазей, содержащих настойки на вазелиновой основе в концентрации более 5 % от массы мази, предварительно концентрируют, упаривая до половины взятой массы, или добавляют 5—10 % безводного ланолина.

В гомеопатические мази обычно не вводят стабилизаторы, антиоксиданты и консерванты. Последние добавляют, только когда в качестве основы используют гели, содержащие воду, или эмульсионные основы типа масло/вода.

Жидкий оподельдок (Opodeldoc liquida Homoeopathicae). Мягкая лекарственная форма для наружного применения. Гомогенная дисперсная система, представляющая смесь гомеопатических лекарственных средств с основой, как правило, в соотношении по массе 1:10. Представляет собой спиртовой линимент.

Основа линимента:

Мыльный спирт (раствор калийного (зеленого) мыла в спирте этиловом) — 2 части.

Вода очищенная — 1 часть.

Этанол 96 % (по объему) — 1 часть.

Состав спирта мыльного:

Мыла калийного (зеленого) — 63,953 г.

Спирта этилового 90 % (по объему) — 27,836 г.

Воды очищенной — 8,115 г.

Масла эфирного лавандового — 0,096 г.

Изготавливают оподельдок следующим образом. Основу смешивают с tinkтурами матричными в соответствующей концентрации 3, 5, 10 %. В состав

оподельдока могут быть введены смеси настоек или разведений настоек, эфирные масла и другие лекарственные средства. Летучие и пахучие лекарственные средства добавляют в последнюю очередь. Концентрации оподельдоков, как правило, соответствуют концентрации соответствующих масел и мазей (например, 3%-ный оподельдок брионии).

Спирты для наружного применения (Spiritus ad usum externum). Изготавливают, смешивая настойки с 62%-ным спиртом. Например, спирты: апис 3 % (пчела медоносная), арника 10 % (арника горная), спонгия 10 % (губка туалетная), аконит 10 % (борец ядовитый), кантарис 5 % (шпанская муха).

Примером часто изготавливаемых спиртов служит спирт Лори, в состав которого входят, г:

Рус б.....	10,0
Бриония 0.....	20,0
Белладонна 0.....	30,0
Капсикум 0.....	20,0
Ледум 0.....	30,0

Спирт изготавливают в разведении Д1.

Технология изготовления гомеопатического спирта следующая.

Объединив в одном флаконе все компоненты прописи, взятые по массе, получают 100%-ный спирт Лори. Разведение Д2 получают из предыдущего 100%-ного спирта в соотношении 1:10, т.е. 1 часть исходного спирта и 9 частей 70%-ного этанола. Встряхивают не менее 10 раз (потенцирование) и т.д.

Суппозитории (Suppositoria Homoeopathicae). Твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы, применяемые для введения в полости тела. Они состоят из гомеопатических лекарственных средств, равномерно распределенных в основе. В НД на суппозитории определенного состава должны быть указаны: состав разведения взятых для изготовления гомеопатических лекарственных средств и их концентрация, общая масса одного суппозитория. Масса одного суппозитория для детей должна быть около 1,0 г, для взрослых — около 2,0 г.

Все применяемые основы должны быть разрешены для применения в гомеопатии. В качестве основ для изготовления суппозиторий рекомендованы масло какао, гидрогенизированные жиры (твердый жир типов А и В, основа «Суппорин-М»). Суппозитории для детей изготавливают, как правило, на масле какао и твердом жире типа А. Допускается добавление ланолина безводного, декстрина, целлюлозы, меда. В суппозитории гомеопатические не вводят стабилизаторы.

Суппозитории изготавливают по общим правилам технологии, изложенным в общей статье «Суппозитории» ГФ. Они могут быть изготовлены способами ручного формирования, выливания в формы или прессования. В гомеопатических аптеках пока преобладает способ ручного формирования. Тинктуры (настойки матричные), растворы, тритурации в соответствующих разведениях (потенциях) вводят в суппозиторные массы в соотношении 1: 10. При дозировании лекарственного средства используют стандартный или эмпирический каплемер, откалиброванный для данного лекарственного средства (по массе).

Лекарственные средства непосредственно смешивают с суппозиторной

основой после предварительного растирания с небольшим количеством расплавленной основы или воды очищенной, этанольно-глицерино-водного раствора, масла растительного, вазелинового или другой подходящей для диспергирования жидкостью. Настойки гомеопатические и другие жидкие лекарственные средства, не содержащие летучих действующих веществ, перед введением в основу концентрируют упариванием (например, в вакуум-выпарном аппарате). Термолабильные лекарственные вещества, в случае изготовления способом разлива в формы, добавляют к основе непосредственно перед формированием суппозитория.

8.6. Контроль качества

При контроле качества настоек оценивают следующие показатели: влажность исходного растительного сырья, потерю в массе при высушивании, содержание сока в растительном сырье, прозрачность, специфические цвет и запах, номинальный объем, подлинность, содержание этанола, экстрактивных веществ (сухой остаток) и тяжелых металлов, плотность, содержание действующих веществ в соответствии с частной статьей.

При контроле качества разведений контролируют разведения Д1, Д2, Д3. Проверяют внешний вид, цвет, прозрачность, запах, плотность, содержание этанола, номинальный объем.

Контроль качества тритураций состоит в оценке внешнего вида, цвета, однородности. Тритурации должны быть однородны по измельченности и смешиванию. 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) в соответствии с частной статьей.

При оценке качества гранул проверяют внешний вид, однородность по окраске, размер, шаровидность формы, цвет.

Гранулы должны быть белого с серым или с желтоватым оттенком (если нет других указаний в частных статьях). Оценку внешнего вида гранул производят на основании визуального осмотра невооруженным глазом массы навески гранул, рекомендуемой для подсчета их количества, взвешенных с точностью до 0,01 г.

Распадаемость 10,0 г гранул помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, добавляют 50 мл воды очищенной (37 ± 2 °С), колбу медленно покачивают 1 — 2 раза в секунду. Проводят не менее трех определений. Гранулы должны полностью распадаться в течение не более 5 мин (если нет других указаний в частных статьях).

Мази и оподельдоки контролируют в соответствии со статьей «Мази» ГФ. В оподельдоках жидких гомеопатических и мазях определяют внешний вид, цвет, запах, плотность и сухой остаток (оподельдоки), рН мазей на гидрофильных основах (потенциометрический метод), однородность (по методике ГФ-Х), размер частиц (методом микроскопии), подлинность вспомогательных веществ, массу содержимого в одной упаковке.

Сухой остаток определяют следующим образом: около 2,0 г оподельдока жидкого (точная масса навески) помещают в тигель, предварительно высушенный при

100—105 °С до постоянной массы. Разница в массе между двумя последними взвешиваниями не будет превышать 0,002 г.

В суппозиториях гомеопатических определяют внешний вид, цвет, однородность, среднюю массу. Отклонение массы отдельных суппозиториях от средней (не должно превышать $\pm 10\%$), температуру плавления, время полной деформации.

Для всех гомеопатических препаратов подлинность и количественное содержание действующих и вспомогательных веществ определяют в соответствии с требованиями частных статей. Отклонения, допустимые в концентрации действующих веществ: для Д1, Д2 $\pm 5\%$, для Д3 $\pm 10\%$, если нет других указаний в частных статьях.

Разведения, тритурации в разведении Д4, а также содержащие ядовитые или сильнодействующие вещества (для соединений ртути, мышьяка, серебра нитрата, калия бихромата, настойки аконита, чилибухи, строфанта и др.) проверяют по методикам, приведенным в частных статьях.

Допустимые отклонения при фасовке (масса тритурации, гранул в одной упаковке): до 1,0 г $\pm 5\%$, свыше 1,0 г до 100,0 г (для тритураций) или 1,0 г до 10,0 г (для гранул) $\pm 3\%$ (при взвешивании с точностью 0,01 г), при фасовке жидких оподельдоков (линиментов): до 5,0 г $\pm 5\%$; от 5,0 г (до 50,0 г) $\pm 4\%$; от 50,0 г (до 100,0 г) $\pm 2,5\%$; от 100,0 г (до 200,0 г) $\pm 1\%$.

Все лекарственные препараты должны соответствовать нормам микробиологической чистоты.

8.7.Упаковка, маркировка, хранение

Упаковка должна предохранять от внешних воздействий и обеспечивать качество при хранении и транспортировании в течение установленного срока годности.

На упаковке каждого гомеопатического препарата должна быть надпись «Гомеопатическое лекарственное средство», а на препарате, изготовленном в порядке внутриаптечной заготовки, должно быть указано на русском языке название аптечного учреждения, название лекарственной формы, лекарственного средства, потенция или концентрация исходного вещества, взятого для изготовления, номер серии и дата изготовления, способ применения, доза и количество доз в упаковке, срок годности, условия хранения.

На этикетках препаратов, отпускаемых из гомеопатических аптек, пишут латинские названия исходных веществ, но в русской транскрипции, например, «тартарус эметикус», «меркуриус соллюбилис» и т. п.

На этикетке водно-этанольного раствора указывается концентрация этанола. Для водного разведения делается пометка «Водный».

Обозначение потенции на упаковке готовых гранул соответствует жидкому разведению действующих веществ, взятому для нанесения. На упаковке с гранулами, содержащими смеси, обозначают состав смеси, степень разведения и количество гомеопатических разведений жидких препаратов и (или) тритураций, взятых для нанесения.

Препараты снабжают предупредительными этикетками: «Хранить в темном месте», «Хранить в прохладном месте». Для препаратов из ядовитых и сильнодействующих веществ обязательна предупредительная этикетка «Беречь от

детей». Этикеткой «Перед употреблением взбалтывать» снабжают оподельдоки. Гомеопатические аптеки имеют свою печать с изображением С. Ганемана и основного принципа гомеопатии «*similia similibus curentur*».

Хранение осуществляют в сухом, защищенном от света месте. Препараты, содержащие ядовитые и сильнодействующие вещества в разведениях Д1, Д2, Д3, требующие соблюдения особых условий хранения, указаны в частных статьях. Изменение цвета, помутнение, появление налета на таре или хлопьев в растворе указывает на непригодность. Растворы кислот хранят в стеклянной таре с притертой пробкой.

Перед каждым использованием тритурацию следует тщательно перемешать в ступке, но не встряхивать.

Срок годности должен быть указан в частных статьях.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите основные принципы гомеопатии.
2. Исходные и вспомогательные вещества, применяемые в гомеопатии.
3. Основные понятия и термины гомеопатии.
4. Расскажите технологию приготовления гомеопатических веществ.
5. Гомеопатические растворы и разведения.
6. Что такое тритурации?
7. Гомеопатические гранулы и их характеристика.
8. Гомеопатические мази и их характеристика.
9. Технология изготовления гомеопатического спирта, суппозиториев.
10. Контроль качества гомеопатических препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Краснюк, И. И.* Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Скляренко - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 560 с. ISBN: 5970424080
2. *Гаврилов, А.С.* Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов/ А.С. Гаврилов.-М.: Гэотар-Медиа, 2013 .- 624 с. ISBN: 5970414255

Дополнительная

1. *Кондратьева, Т.С.* Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т.С. Кондратьева Т.С.-М.: Медицина, 1986.- 287 с.
2. *Грецкий, В.М.* Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм/ В.М. Грецкий, В.С. Хоменок В.С. - М.: Медицина, 1991.- 352 с.
3. *Синев, Д.Н.,* Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств/ Д.Н. Синев, И.Я. Гуревич - Л.: Медицина, 1989.- 367 с.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бабиян, Л.К.* Справочные материалы по фармацевтической технологии/ Л.К. Бабиян, Е.В. Вихарева, Н.И. Шрамм. - Пермь, 2004.- 123 с.
2. *Гаврилов, А.С.* Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов/ А.С. Гаврилов.-М.: Гэотар-Медиа, 2013. - 624 с. ISBN: 5970414255
3. *Грецкий, В.М.* Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм/ В.М. Грецкий, В.С. Хоменок - М.: Медицина, 1991.- 352 с.
4. *Кондратьева, Т.С.* Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / Т.С. Кондратьева.-М.: Медицина, 1986.- 287 с.
5. *Кондратьева, Т.С.* Технология лекарственных форм/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова.-М.: Медицина, 1991.
6. *Краснюк, И.И.* Фармацевтическая технология: учебник/ И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Е.Т. Чижова. – М.: Академия, 2004, 464 с. – ISBN 5-7695-1407-8
7. *Краснюк, И. И.* Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 656 с. ISBN: 5970418056
8. *Краснюк, И. И.* Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Складенко - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 560 с. ISBN: 5970424080
9. *Марченко, Л.Г.* Технология мягких лекарственных форм./ Л.Г. Марченко., А.В. Русак., И.Е. Смехова - СПб: СпецЛит, 2004.- 174 с.
10. *Машковский, М.Д.* Лекарственные средства: Пособие для врачей / М.Д. Машковский. - 15-е изд. перераб. и доп.— М.: Новая Волна, 2005,—1200с.
11. *Мельникова, И. Б.* Энциклопедия лекарственных растений/ И. Б Мельникова, З. А Мельникова—М.: Эксмо, 2010, ISBN 978-5-699-42885-4
12. *Муравьев, И.А.* Технология лекарств./И.А.- Муравьев.- М.: Медицина, 1980, 704 с.
13. *Погорелов, В.И.* Фармацевтическая технология./ В.И. Погорелов,-Ростов-на-Дону,Феникс,2002, 543 с.
14. *Пулина, Н.А.* Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической технологии / Н.А. Пулина, Л.К. Бабиян - Пермь, ПГФА 2004.- 383 с.
15. *Синев Д.Н., Гуревич И.Я.* Технология и анализ лекарств/ Д.Н. Синев, И.Я. Гуревич - Л.: Медицина, 1989.- 367 с.
16. *Соколов, В. Д.* Ветеринарная фармация: учебник/ В. Д. Соколов. – СПб.: Лань, 2011. – 512 с., ISBN 978-5-8114-1133-7.
17. *Тенцова, А.И.* Справочник фармацевта/ А.И. Тенцова - М.: Медицина.- 1981.- 384 с.
18. *Чирков, А.И.* Организация и механизация работ в аптеках лечебно-профилактических учреждений/ А.И. Чирков.- М.: Медицина, 1981.- 317 с

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
Лекция 1. Краткий очерк истории технологии лекарственных форм	4
1.1. Медицина и фармация древних цивилизаций.....	4
1.2. Медицина и фармация Ближнего Востока и Западной Европы в средневековье.....	6
1.3. Развитие фармации в России.....	9
1.4. Изготовление лекарственных препаратов в новое время	11
Вопросы для самоконтроля.....	12
Список литературы	13
Лекция 2. Фармацевтическая технология как научная дисциплина.	
Цели и задачи. Основные понятия и термины. Классификация	
Лекарственных форм	14
2.1. Цель изучения дисциплины.....	14
2.2. Основные термины и понятия.....	15
2.3. Классификация лекарственных форм.....	17
Вопросы для самоконтроля.....	19
Список литературы	19
Лекция 3. Биофармация, как теоретическая основа технологии	
лекарственных форм.....	20
3.1 Введение в биофармацию.....	20
3.2. Фармацевтические факторы и их влияние на БД лекарственных веществ в различных лекарственных формах.....	22
Вопросы для самоконтроля.....	23
Список литературы	24
Лекция 4. Лекарственные средства и вспомогательные вещества.....	25
4.1. Лекарственные средства.....	25
4.2. Вспомогательные средства.....	27
4.3. Средства для упаковки, укупорки и оформления лекарственных препаратов.....	29
Вопросы для самоконтроля.....	29
Список литературы	30
Лекция 5. Классификация лекарственных форм.....	31
5.1. Общая характеристика и особенности ветеринарной рецептуры.....	31
5.2. Технология ветеринарных лекарственных форм.....	31
5.3. Хранение ветеринарных лекарственных средств.....	34
Вопросы для самоконтроля.....	34
Список литературы	34
Лекция 6. Стерилизация. Методы и аппаратура.....	35
6.1. Понятие «стерилизация».....	35
6.2 Термические методы стерилизации.....	35
6.3.Химические методы стерилизации.....	39
6.4. Стерилизация фильтрованием.....	41
6.5. Радиационный метод стерилизации.....	43
Вопросы для самоконтроля.....	44

Список литературы	44
Лекция 7. Фармацевтическая несовместимость.....	45
7.1. Понятие о фармацевтических несовместимостях. Классификация Несовместимостей.....	45
7.2. Физико-химические несовместимости, характеристика.....	45
7.3. Химические несовместимости.....	47
7.4. Пути преодоления несовместимостей.....	49
Вопросы для самоконтроля.....	49
Список литературы	50
Лекция 8. Гомеопатические лекарственные формы.....	51
8.1. Возникновение и развитие гомеопатии	51
8.2. Основные принципы гомеопатии.....	51
8.3. Особенности гомеопатических препаратов. Исходные и вспомогательные вещества.....	52
8.4. Основные понятия и термины.....	54
8.5. Технология изготовления.....	55
8.6. Контроль качества.....	63
8.7. Упаковка, маркировка, хранение.....	64
Вопросы для самоконтроля.....	65
Список литературы	65
Библиографический список.....	66
Содержание.....	67