**Лекция № 14**

**Тема: «Неводные растворы. Капли для наружного и внутреннего применения»**

**План:**

1. Разбавление спирта, определение концентрации спирта, учет и отпуск спирта.
2. Особенности приготовления неводных растворов на летучих и нелетучих растворителях.
3. Виды капель, расчет доз в каплях, правила приготовления.

***1.Разбавление спирта, определение концентрации спирта, учет и отпуск спирта.***

**Неводные растворы*.***

Неводные растворы готовятся на неводных растворителях, к ним относятся:

- этиловый спирт различной концентрации

- растительные и минеральные масла

- глицерин

- хлороформ и др. жидкости

Неводные растворители можно разделить на 2 группы:

1. летучие (этиловый спирт, хлороформ, эфир медицинский, скипидар);
2. нелетучие (масла, глицерин)

Спирт бывает различной крепости, если в рецепте крепость спирта не указана, то берут 90% спирт. Для ушных капель 70% спирт, т.к. спирт более высокой концентрации может вызвать ожог и боли во внутреннем ухе. Рецепты, содержащие спирт этиловый, выписываются на бланке формы №148-1/у-88.

Учет спирта производится по весу, т.к. с изменением температуры меняется его объем. Изготовление спиртовых растворов ЛВ, в условиях аптек регламентируется приказом МЗ РФ № 751н и ГФ-ХIV. Водно – спиртовые растворы твердых ЛВ готовят в массо – объемной концентрации. Выписанное в рецепте количество спирта соответствует объемным единицам измерения. Норма отпуска спирта учетной концентрации, в пересчете на массу, составляет 50,0, а в случае указания в рецепте «по специальному назначению» отпуск спирта производится не более 100,0 грамм.

При разбавлении спирта водой, для получения слабой концентрации, происходит сжатие спирта и его объем изменяется, т.е. и сам объем спирта и воды уменьшается, нужный объем не получается. При смешивании 500 мл воды и 500 мл спирта 95% концентрации, полученный объем раствора будет равен 950 мл. Это называется сжатие или **контрация**.

Спирт летуч, огнеопасен, неиндифферентен для организма поэтому его выписывает в рецептах для наружного применения: втирания, компрессы, ушные капли. Разные ЛВ имеют различную растворимость в спирте слабой концентрации: касторовое масло нерастворяется в 45% спирте, лучше в 75%.

*Стандартные спиртовые растворы разрешенные к изготовлению в аптеке на основании приказа № 308.*

* Раствор бриллиантового зеленого 1%,2% - 60% спирт этиловый
* Раствор метиленового синего 1% - 60% спирт этиловый
* Раствор йода 1% - 96% спирт этиловый
* Йод 5% - 95% спирт этиловый
* Кислота борная 0,5%,1%,2%,3% - 70% спирт этиловый
* Левомицетин 0,25%,1%,3%,5%, - 70% спирт этиловый
* Меновазин (ментола 2,5, новокаина 1,0, анестезина 1,0) – 70% спирт этиловый
* Ментол 1%,2% - 90% спирт этиловый
* Перекись водорода 1,5% - 95% спирт этиловый
* Раствор фурацилина 1:1500 – 70% спирт этиловый
* Раствор цитраля 1% - 96% спирт этиловый

*Стандартные спиртовые растворы по пр.№751н*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| N п/п | Спиртовые растворы | Состав |
| 1. | Йода 5% | Йода 50 г,Калия йодида 20 г,Воды очищенной,Спирта этилового 95% поровну до 1000 мл |
| 2. | Борной кислоты 3% | Борной кислоты 30 г,Спирта этилового 70 % до 1000 мл |
| 3. | Салициловой кислоты 1% и 2% | Салициловой кислоты 10 г или 20 г,Спирта этилового 70% до 1000 мл |
| 4. | Левомицетина 0,25%; 1%; 3%; 5% | Левомицетина 0,25; 1; 3 или 5 г,Спирта этилового 70% до 100 мл |
| 5. | Фурацилина 1:1500 (0,067%) | Фурацилина 1 г,Спирта этилового 70% до 1500 мл |

***2.Особенности приготовления неводных растворов на летучих и нелетучих растворителях.***

К веществам растворимым в спирте относят: новокаин, резорцин, танин и др. ЛВ. Учитывая летучесть растворителя, растворы готовят без нагревания, т.к. спирт огнеопасен. Растворы готовят сразу в отпускном флаконе без процеживания и фильтрования. Флакон должен быть сухим. Первым во флакон всегда высыпают сухое вещество, затем растворитель. При использовании некоторых концентрации спирта часто, в аптеке используют уже заранее приготовленные растворы спирта: 70% и 90% концентрации. Такой спирт отмеривают по объему и сразу добавляют к ЛВ в отпускной флакон. На обороте рецепта пишется вес крепкого спирта (95% концентрации), содержащегося в данном объеме.

При изготовлении ЛФ спирт дозируют по объему, не уменьшая объем указанный в рецепте на величину его прироста при растворении ЛВ. Общий точный объем ЛФ учитывается при контроле качества ЛФ провизором-аналитиком.

При изготовлении стандартных спиртовых растворов используют спирт определенной концентрации, указанный в нормативной документации. Если в прописи рецепта без указания концентрации, выписан раствор и в нормативной документации имеется несколько его концентраций, то отпускают раствор с меньшей концентрацией:

- бриллиантовый зеленый 1%

- йод 1%

- левомицитин 0,25%

- кислота салициловая 1%

- ментол 1% и др.

**Пример№1 Rp.:** Mentholi 1,0

 Novocaini 3,0

 Anaesthesini 2,5

 Spiritus aethylici 50 ml

 M.D.S. Для протираний

Vобщ = 50мл

С% = (1,0+3,0+2,5) в 50 мл

 Х в 100мл Х= 13%> 3%, находим точный объем раствора, учитывая КУО веществ:

Ментол = 1,0х1,1=1,1мл

Новокаин = 3,0х0,81=2,43мл

Анестезин = 2,5х0,85 =2,125мл

Vточный р-ра = 50мл + 1,1+2,43+2,125 = 55,655мл ~ 56мл

Плотность 95% спирта = 0,8114

M спирта95% = 90%х50мл/95% х0,8114 = 38,44

Это ЖЛФ, неводный спиртовой раствор, для наружного применения свободная гомогенная дисперсная система.

**Т.О.:** готовим на основании ГФ-ХIV и приказа №751н, выполняя сан.режим. Концентрация спирта не указана готовим на 90% спирте.

**Т.П.:** в отпускной флакон отвешиваем вещества сначала новокаин, затем анестезин и в последнюю очередь ментол т.к. он является пахучим веществом простого списка. Отмериваем 50 мл 90% спирта и выливаем в отпускной флакон, укупориваем и встряхиваем до растворения веществ. Герметически укупориваем. Оформляем ППК. Этикетка «Наружное». Дополнительная этикетка «Хранить в тёмном прохладном месте», «Хранить в недоступном для детей месте», «Беречь от огня». Сигнатура - больному, рецепт остается в аптеке.

 На обратной стороне рецепта пишем: Aethanoli 95% - 38,44 (тридцать восемь целых сорок четыре сотых гр), росписи получившего и отпустившего и дата (количество крепкого спирта находят по таблице или рассчитываем).

Общий объем раствора с учетом прироста объема при растворении ЛВ, учитывают при контроле раствора.

 **Пример№2 Rp.:** Sol. Novocainispirituosae 6% - 50 ml

 Mentholi 1,0

 Anaesthesini 2,5

 M.D.S. Для протираний

В прописи не указан объем спирта, а указан объем спиртового раствора новокаина (50 мл), рассчитываем Сmax новокаина. Сmax при котором изменяется объем раствора укладывается в норму допустимого отклонения $\pm 4\%$. КУО новокаина = 0,81.

С%max = $\frac{\pm 4\%}{0,81}=4,97\% (новокаин)$

Т.к. выписан 6% раствор новокаина (по весу 3,0 вещества), а Сmax меньше чем концентрация, прописанная в рецепте, нужно применить коэффициент увеличения объема (КУО):

3,0 $×$ 0,81 = 2,43 мл

50 мл – 2,43 мл = 47,57 мл ~ 48 мл (90% спирта надо отмерить для приготовления раствора).

Находим количество по массе 95% спирта, которое потребовалось на приготовление 48 мл 90% спирта:

*Х =* $\frac{90\% ×48мл}{95\%}=45,47мл ( 95\% спирта )$

Чтобы перевести в граммы нужно применить плотность:

Р= 0,8114 (плотность спирта 95%)

Р=m$/$v отсюда, m = 45,47$×$0,8114 = 36,9

Vбщий = 50мл

Vточный раствора = 50мл + 1,0х1,1 + 2,5х0,85 = 53,225 мл~53мл

**Т.П.:** в отпускной флакон отвешиваем новокаин, затем анестезин и в последнюю очередь ментол. Отмериваем 48 мл 90% спирта и выливаем в отпускной флакон. Герметически укупориваем, взбалтываем до растворения веществ. Оформляем ППК. Этикетка «Наружное» с оранжевой сигнальной полосой. Дополнительные этикетки «Хранить в тёмном прохладном месте», «Хранить в недоступном для детей месте», «Беречь от огня». Сигнатура больному. На обратной стороне рецепта отражается количество крепкого спирта прописью, подписи получившего и отпустившего, дату. Отклонения общего объема после растворения ментола и анестезина учитывается при контроле.

**Пример №3 Rp.:** Mentholi 1,0

 Novocaini

 Anaesthesiniаа 2,0

 Spiritus aethylici ad 80 ml

 M.D.S.Дляпротираний

Vобщий = 80мл

С% = (1,0+2,0+2,0) в 80 мл

 Х в 100мл Х = 5,0х100/80 = 6,25%> 3%

Поэтому находим

V спирта = 80мл – (1,0х1,1 + 2,0х0,81 +2,0х0,85) = 75,58мл ~ 76мл

Рассчитываем количество крепкого 95% спирта

Х = 76мл х 90% /95% = 72мл х0,8114 = 58,42

**Т.П.:** готовим в отпускной флакон темного стекла, отвешиваем сух.твердые вещества: сначала новокаин, затем анестезин и в конце – ментол; а затем отмериваем 76мл 90% спирта, плотно укупориваем, взбалтываем до растворения и оформляем к отпуску, оформляем лицевую сторону ППК.

1. ***Виды капель, расчет доз в каплях, правила приготовления.***

Капли — это жидкая лекарственная форма для внутреннего или наружного применения прописываемая в небольших количествах и дозируемых каплями (5-15мл).

**Капли классифицируют по применению:**

* для внутреннего применения;
* для наружного применения.

Они должны отвечать требованиям, предъявляемым к ЖЛФ (ГФ, приказа № 751н).

**Капли бывают:**

* водные растворы;
* масляные растворы;
* глицериновые растворы;
* спиртовые растворы.

Капли готовят как **extempore** (по мере надобности, по рецептам), так и в порядке ВАЗ, поскольку некоторые прописи капель носят массовый характер и фактически стали стандартными.

Малый объём отпускаемых капель требует особенность в операции их процеживания, т.е. ЛВ растворяют в ½ количества растворителя, процеживают в отпускной флакон через предварительно промытый ватно-марлевый тампон, затем через него же процеживают остальное количество растворителя в отпускной флакон. И при таком приготовлении сохраняется концентрация ЛВ и объём раствора. Такая технология приготовления называется «Методом двух цилиндров» или «Методом двойного фильтрования (процеживания)». Этот метод предназначен для приготовления капель где растворителем является вода очищенная.

**Пример №4** Rp.: Sol. Morphinihydrochloridi 2% – 10 ml

 D. S. По 10 капель 3 раза вдень

Данная ЖЛФ – капли для внутреннего применения с ядовитым наркотическим веществом (Спец. бланк).

Морфина гидрохлорида норма отпуска составляет 0,1 и поэтому готовим 5мл раствора.

**Проверка доз:**

В.Р.Д. – 0,02 В.С.Д. – 0,06

В 1 мл 20 капель (водный раствор),

тогда по рецепту 5 мл = 5х20=100 капель.

**0,1** –**100** кап.

**X** – **10** кап.

Р.Д. – 0,01 С.Д. – 0,01х3=0,03

Дозы не завышены.

Vобщее = 5мл

Используем «Метод двух цилиндров». Растворять субстанцию будем в ½ части растворителя – 2,5мл. Но такой объем мерным цилиндром нельзя отмерить, поэтому растворять будем в 3 мл воды очищенной. Чтобы правильно приготовить раствор надо посчитать С% в 3 мл.

С% = 0,1 х100/3 = 3,33%> 3%, поэтому для растворения используем объем воды 2/3 от 3мл = 2 мл

Vводы = 5мл – 3мл = 2 мл (второй объем воды).

**Т.П.:**готовим рабочее место, в воронку помещаем ватно-марлевый тампон, промываем тампон посторонней водой очищенной и помещаем в отпускной флакон. Отмериваем в маленькую подставку 2 мл воды очищенной. С рецептурным бланком, сигнатурой и с подставкой идём к ответственному лицу, получаем 0,1 Морфина гидрохлорида. Растворяем, расписываемся в получении. Идем на рабочее место. Полученный раствор переносим в цилиндр и доводим водой оч. до 3 мл. Затем переносим в подставку, взбалтываем. Полученный раствор процеживают в отпускной флакон, затем отмериваем оставшиеся 2 мл воды очищенной (5мл – 3мл = 2 мл) и процеживают через этот же тампон в отпускной флакон. Таким образом сохраняем концентрацию вещества и объём.

По памяти выписываем ППК:

ППК № 4 дата

*Aquae purificatae ad 3 ml*

*Morphinihydrochloridi 0,1*

*Aquae purificatae 2ml*

*Vобщ=5ml*

*Приготовил*  подпись

*Расфасовал* подпись

*Проверил* подпись

*Анализ №*

Флакон опечатывают сургучной печатью. Приклеивают этикетку «Внутреннее» + дополнительные этикетки «Обращаться с осторожностью» и «Хранить в прохладном тёмном месте», «Хранить в недоступном для детей месте». До отпуска хранят в сейфе с много рубежной сигнализацией.

**Пример № 5** Rp.: Tinc. Belladonnae 5 ml

 Tinc. Convallariae

 Tinc. Valerianaeana 10 ml

 M. D. S. По 20 капель 3 разавдень

Это ЖЛФ – капли, неводный раствор, свободная дисперсная система.

**Т.О.**Данная ЛФ будет приготовлена из настоек, которые готовятся на заводах, на спирте определённой концентрации:

* Настойка Белладонны – на 40%;
* Настойка Ландыша и Валерианы – на 70%.

Настойка Белладонны имеет дозы:

**В.Р.Д.** – 23 капли **В.С.Д.** – 79 капель.

Чтобы проверить дозы, нужно найти часть от числа, т.е. Vобщ = 25 мл нужно поделить на 5 мл Настойки Белладонны. Настойка Белладонны будет занимать 1/5 в общем объёме. На один прием использовать надо 20 капель, т.е.

Р.Д. = 20:5 = 4 капли Р.Д. – 4 капли

 С.Д. – 4кап х 3 = 12 капель

**В 1 мл микстуры:**

Настойка Белладонны – 44 капли;

Настойка Ландыша – 50кап.

Настойка Валерианы – 51 кап.

Настойка Белладонны: 5мл×44 = 220 кап.

Настойка Ландыша: 10мл×50 = 500 кап.

Настойка Валерианы: 10мл×51 = 510 кап.

 Всего 1230 капель

**1230** кап. – **220** кап. Беллад.

**20** кап. – **X**кап.

**X** = **3,5** кап.

Р.Д. = 3,5кап ~ 4кап

**Т.П.:** Настойка Белладонны сильнодействующее вещество и приготовлена на 40% спирте, поэтому в отпускной флакон отмериваем в первую очередь её. Затем в отпускной флакон отмериваем настойку Ландыша 10 мл и затем настойку Валерианы 10 мл. Укупориваем флакон, оформляем этикеткой «Внутреннее». Дополнительные этикетки: «Хранить в прохладном тёмном месте», «Хранить в недоступном для детей месте». По памяти выписываем ППК.

### Капли для наружного применения

Часто их прописывают как капли в нос, ухо, зубные капли. Растворителем может быть: вода, спирт, глицерин, масло.

**Пример № 6** Rp.: Mentholi 0,3

 Olei Persicori 10,0

 M. D. S. По 3 капли 1 раза в день в нос

Это ЖЛФ, неводный раствор для наружного применения на жирном персиковом масле. Свободная дисперсная система гомогенная.

**Т.О.** Готовится по массе, сразу в отпускной флакон.

**Расчеты:m**общ = 0,3 +10,0 = 10,3

**Т.П.** В чистый, сухой отпускной флакон отвешиваем 0,3 Ментола, тарируем этот флакон на весах Мора и отвешиваем 10,0 Персикового масла. Для ускорения растворения Ментола в масле нужно снизить вязкость масла, т.е. флакон с лекарственным веществом закрыть пробкой и поставить на водяную баню (50 - 60°С). После растворения Ментола в масле на водяной бане флакон вытирают, герметически укупоривают. Оформляют этикеткой «Наружное» с оранжевой сигнальной полосой + дополн. этикетка «Хранить в прохладном тёмном месте», «Хранить в недоступном для детей месте». По памяти выписываем ППК, где указываем **Общую массу**, т.к. готовим по массе.

**Пример № 7** Rp.: Acidi borici 0,3

 Glycerini 20,0

 Natrii hydrocarbonatis 0,2

 M. D. S. Для смазывания полости рта

Это ЖЛФ для наружного применения. Это несовместимость, затруднительный случай.

**Т.О.**Готовим по массе. При приготовлении данной ЛФ сначала готовится раствор Борной кислоты на Глицерине, образуется Глицероборная кислота, которая обладает кислой средой, и, т.к. реакция нейтрализации будет протекать очень бурно за счёт выделения CO2, поэтому порошок Натрия гидрокарбоната в отпускной флакон нужно добавлять малыми порциями, чтобы из флакона не выплеснулся раствор.

**Расчеты: m**общ = 0,3 +20,0 +0,2 =20,5

**Т.П.**В чистый сухой отпускной флакон отвешиваем 0,3 кислоты Борной. Тарируем на весах Мора и отвешиваем 20,0 Глицерина. Закрываем флакон и ставим на водяную баню (50 - 60°С) до полного растворения Борной кислоты в Глицерине.

Отвешиваем 0,2 Натрия гидрокарбоната, высыпаем на капсулу и малыми порциями добавляем во флакон, каждый раз ожидая, пока пройдёт реакция.

Закрываем флакон навинчивающейся пробкой с пергаментной прокладкой. Выписываем по памяти ППК, где указываем общую массу = 20,5.

Оформляют этикеткой «Наружное» с оранжевой сигнальной полосой + дополнительные этикетки: «Хранить в прохладном тёмном месте», «Хранить в недоступном для детей месте».

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1. Дать понятие – «неводные растворы».

2. Классификация неводных растворов.

3.Каковы правила приготовления спиртовых растворов?

4.Описать особенности оформления спиртовых растворов.

5. Описать особенности изготовления масляных растворов.

6. Описать правила приготовления капель на воде очищенной.

**Рекомендуемая литература**

**Основная.**

Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учеб. для мед. училищ и колледжейИ. И. Краснюк, Г. В. Михайлова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.

**Дополнительные**: Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям [Электронный ресурс]: учеб. пособие. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970424995.html С. Н. Орехов ; ред. В. А. Быков , А. В. Катлинский М. : ГЭОТАРМедиа, 2019.

**Электронные ресурсы:**

ЭБС КрасГМУ «Colibris»;

ЭБС Консультант студента ВУЗ;

ЭБС Консультант студента Колледж;

ЭМБ Консультант врача;

СПС КонсультантПлюс.