**Лекция №11**

**Тема:** «Концентрированные растворы. Приготовление растворов, микстур с использованием растворов-концентратов, ароматных вод»

**План:**

1. Способы приготовления растворов – концентратов с использованием таблиц плотности, коэффициента уменьшения объема (КУО).
2. Бюреточная система.
3. Изготовление жидких лекарственных форм на основе растворов-концентратов.
4. Правила приготовления сахарного сиропа, мятной, укропной воды.
5. Способы приготовления растворов – концентратов с использованием таблиц плотности, коэффициента увеличения объема (КУО).

*Концентрированные растворы или растворы-концентраты* – это заранее изготовленные растворы лекарственных веществ более высокой концентрации, чем концентрация, в которой эти вещества выписываются в рецептах.

Концентраты предназначены для быстрого и качественного изготовления ЖЛФ. Рекомендуется изготавливать растворы-концентраты из веществ гигроскопичных, выветривающихся, содержащих значительное количество кристаллизационной воды и веществ, которые часто прописываются в рецептах ЖЛФ и в зависимости от растворимости.

Номенклатура концентрированных растворов определяется спецификой рецептуры и объёмом работы аптеки и утверждается в соответствии с требованиями действующей Инструкции.

Растворы-концентраты готовят по мере необходимости с учётом срока их годности. Перечень концентрированных растворов и ряда жидких лекарственных средств, рекомендованных для использования при изготовлении в аптеках ЖЛФ, условия их хранения и сроки годности приведены в приложениях приказа №308 и №751н.

Концентрированные растворы готовят массо-объёмным методом в мерной посуде в асептических условиях в соответствии с требованиями приказа №308 и 751н используя свежеполученную воду очищенную.

В случае отсутствия мерной посуды объём воды очищенной рассчитывают, используя значение плотности растворов-концентратов.

Изготовленные растворы подвергают полному химическому контролю. О**бязательно фильтруют** через комбинированный фильтр в штанглас и проверяют на отсутствие механических включений.

При изготовлении концентрированных растворов следует избегать концентраций, близких к насыщенным, т.к. при понижении температуры возможна кристаллизация растворённого вещества. Отклонения концентрации растворов допускается в пределах:

* до 20% концентрации раствора включительно – не более ± 2%
* > 20% концентрации раствора – отклонения не более ± 1%

Например:

1. Приготовили 10% раствор. Для него отклонение: от 9,8% до 10,2%.
2. Для 20% раствора отклонения от 19,6% до 20,4%

 *X* = 0,4%

1. Для 50% раствора отклонения от 49,5% до 50,5%

 *X* = 0,5%

В случае превышения нормы допустимого отклонения производят **исправление концентрации раствора.**

### Исправление концентрации растворов.

1. Концентрация оказалась выше требуемой.

Объём воды, необходимый для разбавления полученного раствора, вычисляется по формуле:

,

где **X** – объём воды, необходимый для разбавления полученного раствора, в *мл*;

**A** – объём изготовленного раствора, в *мл*;

**C** – фактическая концентрация раствора, в *%*;

**B** – требуемая концентрация раствора, в *%*.

Например, при анализе установлено, что концентрация 1 литра раствора Калия бромида получилась 23% вместо 20%, тогда:



Т.е. к 1 литру 20% раствора Калия бромида следует добавить 150 мл воды очищенной для получения 20% раствора. После исправления концентрации подвергаем полному химическому контролю. Объём становится 1150 мл.

1. Концентрация оказалась ниже требуемой.

Массу ЛВ для укрепления полученного раствора вычисляется по формуле:

,

где **X** – масса вещества, которую следует добавить к раствору;

**A** – объём изготовленного раствора, в *мл*;

**B** – требуемая концентрация раствора, в *%*;

**C** – фактическая концентрация раствора, в *%*;

р20% - плотность раствора нужной концентрации (5, 10, 20 % и т.д.) при t=200С

Например, концентрация Калия бромида составляет 18% вместо 20%, тогда:



После растворения в 1 литре 18% раствора Калия бромида 21,19 г вещества Калий бром проводим полный химический анализ и объём увеличивается на:

21,19×КУО Калия бромида = 21,19×0,27 = 5,7 мл и стал равен 1005,7 мл.

Solutio Kalii bromidi  
20% (1:5)

Фильтруют растворы в **штангласы**, которые оформляют этикеткой:

На обратной стороне штангласа наклеивают паспорт штангласа, на котором указывается:

* дата приготовления;
* № анализа;
* № серии;
* роспись приготовившего;
* роспись проверившего;
* срок годности (годен до…).

Готовим растворы-концентраты из веществ, которые хорошо растворяются в воде, которые очень гигроскопичны и очень сильно притягивают влагу из воздуха (CaCl2). также из веществ, которые растворимы в воде, но не так быстро, что замедляет приготовление микстур и растворов. Таким веществом является **Натрия гидрокарбонат.** Его концентрация в растворе – 5%.

Растворы-концентраты могут быть процентной концентрации: 5%, 10%, 20%, 25%, 40% и 50%, т.е. эти цифры хорошо считать и 100% удобно делить на эти процентные концентрации.

**В аптеках готовятся следующие растворы-концентраты:**

* Гексаметилентетраамин – 10%, 20%, 40%;
* Калия бромид – 20%, 10%;
* Калия йодид – **20%,** 10%;
* Кальция хлорид (растаявший лёд) – 10%, 20%, **50%;**
* Хлороводородная кислота (HCl) – 10%;
* Кофеина бензоат натрия – 5%, **10%**, 20%;
* Магния сульфат – 10%, **чаще 25%,** реже50%;
* Натрия бензоат – 10%;
* Натрия бромид – 10%, 20%;
* Натрия гидрокарбонат – **только 5%;**
* Натрия салицилат – 40%.

**Пример.** *Приготовить 1л 20% раствора Натрия бромида.*

Для изготовления 1 литра раствора потребуется Натрия бромида:

 *X* = 200,0

1. **Приготовление растворов-концентратов, если есть мерная посуда**

**Вариант – 1**

Считают количество воды 2/3 от общего объема раствора = 1000/3 х 3 = 660 мл

**Т.П.** Готовят в асептической ассистентской. В подставку отмеривают цилиндром 660 мл воды очищенной, отвешивают 200,0 натрия бромида и помещают в подставку, растворяют. Полученный раствор переливают в цилиндр и доводят до 1 л, переливают в подставку, взбалтывают. Отдают на полный химический контроль и после положительного результата фильтруют в штанглас через комбинированный фильтр. Проверяют на чистоту.

|  |  |
| --- | --- |
| ППК № дата  Aq.purificatae 660 ml  Natrii bromidi 200.0  Aq.purificatae ad 1000 ml    Vобщ = 1000 мл  Приготовил  Ан.№ Проверил | Vобщ = 1000 мл  VН2О= 1000 мл/3 х 2 = 660 мл  NaBr = 20.0 ---- 100ml  X--------1000 ml  X = 200.0 |

**Вариант – 2 .**

Находим **точный объем** воды **с учётом КУО:**

КУО Натрия бромида = 0,26×200,0 = 52 мл

Объём воды = 1000 – 52 = 948 мл

**Т.П.** При приготовлении данного раствора-концентрата отмериваем 948 мл воды очищенной свежеполученной. Отвешиваем 200,0 Натрия бромида, высыпаем в подставку, растворяем. Хорошо перемешиваем и отдаём на полный химический контроль.

После положительного результата раствор фильтруем в штанглас через ватно-марлевый тампон и складчатый фильтр (комбинированный фильтр).

После этого закрываем притёртой пробкой.

Этикетка на штанглас:

Solutio Natrii bromidi  
20% (1:5)

Паспорт штангласа:

* дата приготовления;
* № анализа;
* № серии;
* роспись приготовившего;
* роспись проверившего;
* срок годности.

|  |  |
| --- | --- |
| ППК № дата  Aq.purificatae 948 ml  Natrii bromidi 200.0    Vобщ = 1000 мл  Приготовил  Ан.№ Проверил | Vобщ = 1000 мл  NaBr = 20.0 ---- 100ml  X--------1000 ml  X = 200.0  КУО = 0,26  200,0х0,26 = 52 мл  VточныйН2О= 1000 – 52 = 948 мл |

1. **Если в аптеке нет мерной посуды**

Тогда используют **данные плотности раствора.**

*p* (NaBr) = 1,149 г/мл

Через плотность мы находим вес 20% раствора Натрия бромида 1 литр и таким образом найдём вес воды, когда от веса раствора отнимаем вес порошка.

 

Масса раствора Натрия бромида = 1,149×1000 мл = 1149 г

Масса воды = 1149 – 200 = 949 г

**Т.П.** По общим правилам: т.к.нет мерной посуды, то 949,0 воды отвешивают и помещают в подставку, к ней отвешивают 200,0 натрия бромида и растворяют. Отдают на полный химический контроль и после положительного результата фильтруют через комбинированный фильтр в штанглас и проверяют на чистоту. Оформляют ППК и штанглас.

|  |  |
| --- | --- |
| ППК № дата  Aq.purificatae 949,0  Natrii bromidi 200.0    Vобщ = 1000 мл  Приготовил  Ан.№ Проверил | Vобщ = 1000 мл  NaBr = 20.0 ---- 100ml  X--------1000 ml  X = 200.0  Р раствора = 1,149  1000 х 1,149 = 1149,0  VН2О= 1149,0 – 200,0 = 949,0 |

Растворы-концентраты изготавливают в асептических условиях, т.к. их готовят не для одного больного, а для многих, поэтому нужно выдержать сан. режим (создать асептику). Когда эти растворы наливают в бюреточную систему, то при попадании микроорганизмов в эти растворы они погибают, т.к. в этих растворах-концентратах высокое осмотическое давление.

При использовании растворов-концентратов увеличивается скорость в приготовлении ЖЛФ и улучшается качество ЛФ, т.к. растворы-концентраты уже проверены.

Растворы-концентраты готовятся при t = 20°C, хранятся при такой же температуре, т.к., если наступает перепад температуры, то в некоторых растворах могут произойти изменения. Растворы-концентраты ни в коем случае не должны быть близки к концентрации насыщенных растворов, т.к. они выкристаллизовываются.

1. Бюреточная система.

В аптеках выделяют (назначают) фармацевта, контролирующего состояние и правильную эксплуатацию бюреточных систем.

*Бюреточная система* – установка из металлической вертушки на опорной стойке в виде треноги.

С ручным приводом для дозирования концентрированных растворов, воды очищенной (галеновых и новогаленовых средств) .

Установка состоит из металлической вертушки на опорной стойке в виде треноги. По окружности вертушки размещено 16 полиэтиленовых питающих сосудов вместимостью 1 л, с конусовидным дном, что бы не застаивалась жидкость, соединенные с градуированными бюретками, стеклянными соединительными трубками.

Аптечные бюретки выпускают вместимостью 10, 20, 60, 100, 200 ml нулевой шкалы в низу нет.

Диаметр бюретки от 12-32 ml, высота всех бюреток независимо от вместимости и диаметра 450 ml, при отмеривании середина шкалы бюретки находится на уровни глаз фармацевта работающего сидя, что позволяет уменьшить ошибку дозирования.

Величина требуемого объема контролируется визуально по шкале бюретки, каждая бюретка и питающая трубка крепится в гнездах соответствующего крана.

Каждый кран имеет два диафрагменных клапана - заполняющий и сливной.

Клапанами управляют с помощью двух механических тросиковых приводов с пружинными захватами, нажимая на клавиши "наполнение" или "слив", смонтированные на основании треноги вертушки.

Бюреточную установку на рабочем месте располагают таким образом, чтобы клавиши управления располагались справа. При работе вертушку поворачивают и фиксируют с помощью специального фиксатора так, чтобы штоки клапанов диафрагменного крана бюретки расположились напротив пружинных захватов рычажно-тросиковых приводов.

При отмеривании жидкости с помощью бюреток открывают кран – клапан, путем нажатия питающей трубки и наполняют бюретку до нужного объема.

Горло флакона для отпуска или подставки подводят под наконечник бюретки, нажимают на сливной клапан и сливают жидкость из бюретки полностью ожидая полного вытекания в течение 2-3 секунд.

**Запрещается:** отмеривание жидкости по разности объема.

Моют бюреточную систему по мере надобности, но не реже 1 раз в 10 дней.

Освобождают всю бюреточную систему и моют при 500С, взвесью горчичного порошка или 3% перекисью водорода с добавлением 0,1% моющих, дезинфицирующих средств, разрешенных для применения в аптечной практике.

Промывают водопроводной водой, затем водой очищенной с последующим контролем на полноту смывания моющих средств.

1. Изготовление жидких лекарственных форм на основе растворов-концентратов.

Концентрированные растворы помещают в отпускной флакон.

Rp.: Sol. Calcii chloridi 5% - 200 ml

T-rae Convallariae

T-rae Valerianae aa 10 ml

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

Vобщ. = 220 мл

Раствор-концентрат Кальция хлорида: 50% (1:2) ⇒ 10,0×2 = 20 мл

Объём воды = 200 – 20 = 180 мл

**Т.О.** Это ЖЛФ для внутреннего применения многокомпонентная микстура; свободная дисперсная гетерогенная система.

Готовить будем на основании приказа №308 и 751н с применением растворов-концентратов. Приготовление микстуры ведётся объёмным способом.

**Т.П.** Отмериваем с помощью бюреточной системы 180 мл воды очищенной в отпускной флакон. Затем с помощью бюреточной системы отмериваем 20 мл Кальция хлорида 50%. Затем отмериваем настойку Ландыша 10 мл и помещаем в отпускной флакон, потом отмериваем настойку Валерианы 10 мл и помещаем также в отпускной флакон.

Герметически укупориваем флакон. По памяти заполняем ППК:

ППК №10 06.12.2008

Aquae purificatae 180 ml

Sol. Calcii chloridi 50% (1:2) – 20 ml

Tincturae Convallariae 10 ml

Tincturae Valerianae 10 ml

Vобщ=220 ml

подпись приготовившего

подпись расфасовавшего

подпись проверившего

Оформляем флакон основной этикеткой «Внутреннее» с зелёной сигнальной полосой и дополнительными этикетками «Хранить в прохладном месте», «Хранить в защищенном от света месте» и «Перед употреблением взбалтывать»

Rp.: Analgini 2,0

Natrii bromidi 4,0

T-rae Valerianae 10 ml

Aquae puruficatae ad 180 ml

T-rae Belladonnae ~~5 ml~~ 1.2ml

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

Vобщ. = 185 мл

Проверка доз:

*Анальгин:*  *X* = 0,16 г

Р.Д. – 0,16 В.Р.Д -1.0

*Дозы не завышены*

С.Д. – 0,48 В.С.Д.-3.0

*Беладонна:*  *X* = 0,405 мл

Р.Д. – 0,405 В.Р.Д – 0,2

*Доза завышена*

С.Д. – 1,215 В.С.Д. – 0,4

Доза завышена, тогда берём половину В.Р.Д. и умножаем на число приёмов:

185 : 15 = 12 приёмов

Беладонны потребуется: 0,1×12 = 1,2 мл

После проверки доз Vобщ. = 181,2 мл

Расчёты:

*Натрия бромида:* 20% (1:5) = 4,0×5 = 20 мл

Для растворения Анальгина находим объём воды:

180 мл – (10 мл + 20 мл Натрия бромида) = 150 мл

*Анальгин:*  *X* = 1,3% (<3%)

Мы имеем право растворить в 150 мл воды 2,0 г Анальгина.

**Т.П.** Отмериваем в подставку 150 мл воды. Отвешиваем 2,0 г. Анальгина и высыпаем в подставку, растворяем. Процеживаем в отпускной флакон и затем отмериваем туда же 20 мл Натрия бромида 20% раствора.

Затем добавляем в отпускной флакон в первую очередь настойку Беладонны 1,2 мл, т.к. она имеет дозы. Затем отмериваем настойку Валерианы 10 мл и помещаем в отпускной флакон. Плотно укупориваем флакон. По памяти заполняем ППК:

ППК №10 06.12.2008

Aquae purificatae 150 ml

Analgini 2,0

Sol. Natrii bromidi 20% (1:5) – 20 ml

Tincturae Belladonnae 1,2 ml

Tincturae Valerianae 10 ml

Vобщ=181,2 ml

подпись приготовившего

подпись расфасовавшего

подпись проверившего

1. Правила приготовления сахарного сиропа, мятной, укропной воды.

**Ароматные воды**

**Ароматными водами (Aquae aromaticae)** называются препараты, содержащие в водном или водно-спиртовом растворе эфирные масла. Это прозрачные или слабоопалесцирующие жидкости, обладающие запахом входящих в них веществ. Они не должны иметь затхлого запаха и слизистой консистенции.

Вода укропная 0,005% - это масло Фенхеля 0,05 и воды очищенной до 1 литра.

Вода Мятная 0,044% - это масло мяты перечной 0,44 и воды очищенной до 1 литра.

Готовят ароматные воды в асептических условиях путем энергичного смешивания, указанного количества эфирного масла с водой очищенной до «растворения»

**Вода укропная хранится 30 суток**.

Вода фасованная по 200 ml – 30 суток.

Полуфабрикат по 500 -1000 ml – 15 cуток.

Ароматные воды дозируют по объему. При растворении твердых лекарственных веществ объем воды ароматной, выписанный в рецепте, не уменьшают на величину изменения объема.

В случае точного указания объема воды ароматной в прописи рецепта, изменение объема при растворении твердых лекарственных веществ учитывают при контроле качества изготовленной лекарственной формы. При расчете общего объема используют значения КУО лекарственных веществ

При изготовлении микстур, в которых основной дисперсионной средой является вода ароматная, концентрированные растворы лекарственных веществ не используют, так как ароматная вода помимо того, что она является средой, она одновременно является и фармакологическим средством.

**Сахарный сироп** – это концентрированный водные раствор сахарозы, которая может содержать лекарственные вещества и фруктовые пищевые экстракты.

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

Готовятся сиропы путем растворения сахара при нагревании в воде или в извлечениях из растительного сырья, а также путем добавления лекарственных веществ, настоек, экстрактов, к сахарному сиропу.

Сиропы консервируют путем прибавления консервантов (спирт нипагин, нипазол, кислота сарбиновая) разрешенные для медицинского применения.

Сиропы хранятся в наполненной доверху и хорошо укупоренной стеклянной таре в прохладном и защищенном от света месте.

При приготовлении, сиропы дозируют по объему. При отсутствии мерной посуды дозируют по массе, учитывая плотность сахарного сиропа.

***Состав : Сахар рафинад 64,0***

***Воды очищенной 36 ml***

Сахар растворяют в воде, нагревают, дают вскипеть, при помешивании снимают пену.

Кипячение должно быть не продолжительным, так как сироп может пожелтеть в следствии частичной карамелизации сахара. Испарившуюся при кипячение воду дополняют до массы 100,0, дают 1 минуту закипеть и горячий раствор фильтруют в стерильный стеклянный штанглас.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1. Дать определение концентрированного раствора и для чего они необходимы?

2. Перечислить правила приготовления концентрированных растворов.

3. Перечислить правила изготовления растворов и микстур с использованием концентрированных растворов.

4. Перечислить правила изготовления микстур, где основной дисперсионной средой является ароматная вода.

**Рекомендуемая литература**

Обязательная:

Фармацевтическая технология : учеб. пособие для студентов учреждений сред. проф. образования, обучающихся по специальности 060108.51 "Фармация" по дисциплине "Фармацевтическая технология" / В. А. Гроссман. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 320 с.60-67, 70-86 ил.

Дополнительная:

1.Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк,

Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Скляренко ; под ред.

И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011.

2.Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм:

Учебное пособие/под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой.

-2-е изд. - М: Академия, 2006.

3.Фармацевтическая технология.: Учебное пособие для колледжей/под

ред. В.И. Погорелова.- Ростов на Дону: Феникс, 2002.

Электронные ресурсы:

1. Фармацевтическая библиотека [Электронный ресурс].

URL:http://pharmchemlib.ucoz.ru/load/farmacevticheskaja\_biblioteka/farmacevticheskaja\_tekhnologija/9

2. Фармацевтические рефератики - Фармацевтический образовательный портал [Электронный ресурс]. URL: http://pharm-eferatiki.ru/pharmtechnology/