

Лекция № 5

**ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ
К ИЗГОТОВЛЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ
В УСЛОВИЯХ АПТЕКИ.**
**ПРАВИЛА ИЗГОТОВЛЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ
АПТЕКИ**

План

1. Нормативная документация, регулирующая изготовление лекарств в аптеках.
2. Общие требования к изготовлению лекарственных препаратов (требования к санитарно-эпидемиологическим условиям, требования к упаковке, маркировке лекарственных препаратов).
3. Правила изготовления лекарственных препаратов, не требующих асептических условий изготовления (порошки, жидкие лекарственные формы, мази, суппозитории).

Основным документом, регулирующим изготовление лекарств в условиях аптеки, является Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». В п. 1. ст.56 «Изготовление и отпуск лекарственных препаратов» говорится о том, что изготовление лекарственных препаратов осуществляется аптечными организациями (АО) по рецептам и по требованиям медицинских организаций (МО).

В 2015 году был утвержден приказ, который так долго ждала вся фармацевтическая общественность, **«Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»** — приказ № 751н Минздрава России от 26.10.2015 г. При этом приказы МЗ РФ № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках) от 16.07.1997 г., № 308 «Об утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм» от 21.10.1997 г. и № 305 «О нормах отклонений, допустимых при приготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках» от 16.10.1997 г. ОСТАЮТСЯ действующими до их отмены.

Что РАЗРЕШАЕТСЯ изготавливать АО?

Если врач выписал — можно изготавливать, если это не противоречит Правилам изготовления, не является несовместимостью и т.д. Отсутствие прописи лекарственной формы в Приказе № 751н и приказе № 214 не является запретом к его изготовлению.

ЗАПРЕЩАЕТСЯ изготавливать в соответствии с п. 2 ФЗ лекарственные препараты, зарегистрированные в РФ, а также инъекционные и инфузионные растворы при отсутствии данных о химической несовместимости входящих в них лекарственных средств (ЛС), технологии и режиме стерилизации, а так же при отсутствии методов контроля качества. При этом, в соответствии с текстом приказа № 751н отсутствие методов контроля качества при изготовлении лекарственных форм для новорожденных и детей до года не запрещает их изготовление. В этом случае допускается изготовление под наблюдением провизора-аналитика.

При изготовлении лекарственных препаратов используются фармацевтические субстанции (это лекарственное средство, обладающее фармакологической активностью), включенные в Государственный реестр лекарственных средств в РФ. Вспомогательные вещества (это растворители, мазевые основы, стабилизаторы, буферные растворы, изотонирующие вещества, консерванты и т.д.) не подлежат государственной регистрации и поэтому не нужно искать на рынке зарегистрированный Трилон Б и соляную кислоту.

Что еще может изготавливать аптека?

Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 июля 2013 г. № 2070246/25-4: аптеки помимо лекарственных препаратов могут изготавливать дезинфицирующие растворы и иные растворы, необходимые медицинским организациям для оказания медицинской помощи.

Приказ 751н вносит существенные изменения в части посерийного контроля на стерильность и на содержание бактериальных эндотоксинов всех растворов для инъекций и инфузий, изготовленных в аптеках; производственного контроля стерильных растворов для наружного и внутреннего применения по показателю «Стерильность»; требования стерильности лекарственных препаратов для новорожденных и детей до года или их изготовления в асептических условиях (ранее данное требование касалось только лекарственных форм для новорожденных и внутренних лекарственных форм в детских стационарах); изменений в оформлении лекарственных препаратов.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПРИКАЗА 751-н

- ▶ Правила устанавливают требования к изготовлению и отпуску ЛП (в т.ч. по рецептам врачей) АО, ИП, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность с правом изготовления ЛП для медицинского применения.

КАЧЕСТВО ИЗГОТОВЛЕННОГО ЛП:

- ▶ Соответствие требованиям ФС, ОФС, в случае отсутствия — документа в области контроля качества, содержащего требования и методы определения качества изготовленных ЛП.
- ▶ Обеспечение исправности и точности средств измерений, предусмотренных НТД производителей и соответствующих требований по их поверке и/или калибровке (ст. 13 и 18 № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений»).

Оформление штангласов:

- ▶ Наименование ЛС.
- ▶ Дата заполнения.
- ▶ Дата окончания срока годности (годен до) .
- ▶ Подпись лица, заполнившего штанглас и подтверждающего, что в штангласе содержится указанное ЛС.
- ▶ На штангласы с ЛС, предназначенными для изготовления растворов для инъекций и инфузий, дополнительно указывается «Для инъекций».
- ▶ Штангласы с жидкими ЛС обеспечиваются каплемерами и пипетками. Обозначается число капель в определенном объеме или массе.

УСЛОВИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛП В УСЛОВИЯХ АПТЕКИ

1. **Изготовление** ЛП должно осуществляться только в условиях, отвечающих санитарно-эпидемиологическим требованиям (№ 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»).
2. **Обязательным условием** при изготовлении концентрированных растворов, полуфабрикатов, ЛП и в виде внутриаптечной заготовки и фасовке ЛП является ведение «*Журнала лабораторно-фасовочных работ*».

Журнал оформляется на бумажном носителе или в электронном виде; должен быть пронумерован, прошнурован, скреплен подписью руководителя АО (ИП) и печатью (при наличии).

В журнале указывается:

- ▶ дата и порядковый № проведения выданного в работу ЛС (сырья);
 - ▶ номер серии;
 - ▶ наименование ЛС (сырья), единица измерения, кол-во, розничная цена, сумма розничная, в т.ч. стоимость посуды;
 - ▶ порядковый номер расфасованной продукции, ед.изм, кол-во, розничная цена, сумма розничная, в т.ч. таблетированных препаратов, ЛП в виде порошков, дозированных жидких ЛФ, отклонение;
 - ▶ подпись лица, расфасовавшего ЛС (сырье);
 - ▶ подпись лица, проверившего расфасованное ЛС (сырье), дата и номер анализа.
3. **Упаковка** ЛП, изготовленных в аптеках, осуществляется в зависимости от формы и способа применения ЛП. В процессе упаковки проводится проверка общего вида упаковки, правильности использования упаковочного материалов, маркировки упаковки.

ЛП в виде порошков, изготовленных в асептических условиях, стерильные и асептически изготовленные ЖЛФ, глазные мази упаковываются в стерильную упаковку.

Мази упаковываются в широкогорлые банки, контейнеры, тубы и другие емкости, удобные для использования.

Жидкие лекарственные формы упаковываются в плотно закрывающиеся емкости.

Суппозитории упаковываются в индивидуальную первичную упаковку и далее во вторичную упаковку (коробку или пакет)

4. **Маркировка** ЛП, изготовленных в аптеке, осуществляется в соответствии с приложением № 1 к приказу.

Все лекарственные препараты, изготовленные и расфасованные в аптечной организации или индивидуальным предпринимателем, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность, оформляются соответствующими этикетками.

Этикетки в зависимости от способа их применения:

- ▶ «Внутреннее»;
- ▶ «Наружное»;
- ▶ «Для инъекций», «Для инфузий»;
- ▶ «Глазные капли», «Глазная мазь», «Растворы для орошения»;
- ▶ для гомеопатических лекарственных препаратов с надписью «Гомеопатический» или «Гомеопатическое лекарственное средство».

Этикетки имеют на белом фоне следующие сигнальные цвета в виде поля:

- а) для внутреннего применения — зеленый цвет;
- б) для наружного применения — оранжевый цвет;
- в) для глазных капель, глазных мазей, растворов для орошения — розовый цвет;
- г) для инъекций и инфузий — синий цвет.

Предупредительные надписи прописаны для каждого вида лекарственных форм:

- ▶ для микстур — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», «Перед употреблением взбалтывать»;
- ▶ для мазей, глазных мазей и глазных капель — «Хранить в прохладном и защищенном от света месте», для гомеопатических мазей «Хранить в защищенном от света месте при температуре от 5 до 15 °С»;
- ▶ для капель внутреннего применения — «Хранить в защищенном от света месте»; для гомеопатических капель — «Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С»; для гранул гомеопатических — «Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С»;
- ▶ для инъекций и инфузий — «Стерильно».

Все этикетки обязательно должны содержать предупредительную надпись «Хранить в недоступном для детей месте».

Предупредительные надписи должны иметь следующий текст и сигнальные цвета:

- а) «Перед употреблением взбалтывать» — на белом фоне зеленый шрифт;
- б) «Хранить в защищенном от света месте» — на синем фоне белый шрифт;
- в) «Хранить в прохладном месте» — на голубом фоне белый шрифт;
- г) «Детское» — на зеленом фоне белый шрифт;
- д) «Для новорожденных» — на зеленом фоне белый шрифт;
- е) «Обращаться с осторожностью» — на белом фоне красный шрифт;
- ж) «Сердечное» — на оранжевом фоне белый шрифт;
- з) «Беречь от огня» — на красном фоне белый шрифт.

Для лекарственных препаратов, требующих особых условий хранения, обращения и применения, на этикетках могут печататься или наклеиваться дополнительные предупредительные надписи.

Размеры этикеток определяются в соответствии с размерами посуды или другой упаковки, в которой отпускаются изготовленные лекарственные препараты.

На этикетках должно быть указано:

- ▶ наименование АО, Ф.И.О., ИП, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- ▶ местонахождение АО или место фармацевтической деятельности ИП;
- ▶ номер рецепта (присваивается в аптеке);
- ▶ Ф.И.О. пациента;
- ▶ наименование или состав лекарственного препарата;
- ▶ способ применения лекарственного препарата (внутреннее, наружное, для инъекций), вид лекарственной формы (глазные капли, мазь и т.д.);
- ▶ подробное описание способа применения:
 - ▶ для микстур: «по ___ ложке ___ раз в день ___ еды»;
 - ▶ для капель для внутреннего употребления: «по ___ капель ___ раз в день ___ еды»;
 - ▶ для порошков: «по ___ порошку ___ раз в день ___ еды»;
 - ▶ для глазных капель: «по ___ капель ___ раз в день в ___ глаз»;
- ▶ для остальных лекарственных форм, применяемых наружно, должно быть оставлено место для указания способа применения, которое заполняется от руки или проставлением штампа;
- ▶ на этикетках лекарственных препаратов для инъекций и инфузий должно быть обязательно предусмотрено место для написания состава лекарственного препарата и указания способа его применения или введения;
- ▶ дата изготовления лекарственного препарата;
- ▶ срок годности лекарственного препарата («Годен до ____»);
- ▶ цена лекарственного препарата;
- ▶ предостережение «Хранить в недоступном для детей месте».

Оформление ЛП, изготовленных для МО:

- ▶ наименование МО и ее структурное подразделение (при необходимости);
- ▶ наименование АО, Ф.И.О., ИП, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- ▶ местонахождение АО/фармацевтической деятельности ИП, имеющего лицензию на фармацевтическую деятельность;
- ▶ Ф.И.О. пациента, для которого индивидуально изготовлен лекарственный препарат (при необходимости);

- ▶ способ применения лекарственного препарата (внутреннее, наружное, для инъекций), вид лекарственной формы (глазные капли, мазь и т.д.);
- ▶ дата изготовления лекарственного препарата;
- ▶ срок годности лекарственного препарата («Годен до ____»);
- ▶ подписи изготовившего, проверившего и отпустившего лекарственный препарат («Изготовил _____, проверил _____, отпустил _____»);
- ▶ номер анализа проверки лекарственного препарата;
- ▶ состав лекарственного препарата (предусматривается пустое место для указания состава);
- ▶ на этикетках лекарственных препаратов для инъекций и инфузий должен быть указан способ применения лекарственного препарата: «Внутривенно», «Внутривенно (капельно)», «Внутримышечно».

Текст этикеток должен быть напечатан типографским способом на русском языке. Состав лекарственного препарата пишется от руки или наносится штампом. Наименования лекарственных препаратов, часто встречающихся в рецептуре, или изготавливаемых в виде внутриаптечной заготовки, могут быть напечатаны типографским способом.

В связи с введением приказа № 751н АО необходимо оптимизировать свою деятельность в плане совершенствования номенклатуры изготавливаемых ЛС, заключения дополнительных договоров на проведение испытаний на содержание бактериальных эндотоксинов в изготовленных растворах для инъекций и инфузий, а в ряде случаев и в отказе от изготовления лекарственных форм для инъекций и инфузий.

Актуальными для АО в свете нового приказа становятся такие **статьи Государственной фармакопеи XIII издания**: ФС.2.2.0020.15 «Вода очищенная»; ОФС.1.4.2.0005.15 «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах»; ОФС.1.1.0016.15 «Стерилизация»; ОФС.1.4.2.0003.15 «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»; ОФС.1.4.2.0003.15 «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения» совершенно новый документ. Но согласно разъяснениям МЗ РФ оценивать номинальный объем изготовленных растворов для инъекций и инфузий необходимо на соответствие требованиям именно этой общей фармакопейной статьи.

ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ФОРМЕ ПОРОШКОВ

Лекарственные препараты в форме порошков (далее — порошок) могут быть:

- ▶ Простыми и сложными.
- ▶ Дозированными и недозированными (неразделенными на отдельные дозы).

Порошки изготавливаются с использованием смесителей и измельчителей или в ступках с учетом их физико-химических свойств.

- ▶ Смесь для изготовления порошков разделяется на дозы с использованием ручных весов и электронных весов или дозаторов в соответствии с массой одного порошка и их количеством, указанным в рецепте или требовании.
- ▶ При изготовлении порошков в ступке общая масса порошка не должна превышать максимальную загрузку ступки.

ПАРАМЕТРЫ АПТЕЧНЫХ СТУПКИ

№ п/п	Диаметр, мм по верхнему ободу	Рабочая поверхность, см ²	Коэффициент ступки	Рабочий объем, см ³	Время измельчения, сек	Загрузка, г	
						максимальная	оптимальная
1.*	50	45	1	20	60	1	0,5
2.	75	90	2	80	90	4	1,5
3.	86	90	3	80	90	4	1,5
4.	110	135	3	160	120	8	3
5.	140	225	5	320	150	16	6
6.	184	450	10	960	210	48	18
7.	243	765	17	2240	300	112	42

* Далее — ступка № 1.

- ▶ Измельчение и смешивание порошков осуществляется путем добавления последовательно ингредиентов от меньших количеств к большим количествам в предварительно затертой ступке индифферентным в фармакологическом отношении ВВ или ЛС.
- ▶ Остальные ингредиенты при изготовлении порошков добавляются в порядке увеличения их массы при соблюдении соотношения 1:20.
- ▶ Лекарственные средства, обладающие красящими свойствами (бриллиантовый зеленый, фурацилин, метиленовый синий, этакридина лактат, рибофлавин и др.), добавляются в ступку на последнем этапе смешивания порошков или между слоями неокрашающих лекарственных средств.
- ▶ Трудноизмельчаемые лекарственные средства (тимол, йод, камфора, ментол, борная кислота и иные вещества) измельчаются при необходимости с использованием жидкого лекарственного средства (например, спирт этиловый 95% из расчета 10 капель на 1 г измельчаемого вещества).

- ▶ Легкораспыляющиеся лекарственные средства (тальк, крахмал, магнезия оксид, кальция карбонат, магнезия карбонат и др.) добавляются в ступку в последнюю очередь.
- ▶ Лекарственные средства в количествах менее 0,05 г на всю массу порошка используются в виде тритурации (смесь лекарственного средства и вспомогательного вещества) 1:10 или 1:100.
- ▶ Жидкие лекарственные средства добавляются к измельченной смеси порошка в последнюю очередь с сохранением при этом основного свойства порошка — сыпучести.
- ▶ Допустимые отклонения в массе отдельных доз (в том числе при фасовке) порошков указаны в таблице № 1 приложения № 3 к настоящим Правилам.

**ТАБЛИЦА . ДОПУСТИМЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ В МАССЕ ОТДЕЛЬНЫХ ДОЗ
(В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ ФАСОВКЕ) ПОРОШКОВ**

Прописанная масса, г	Отклонения, %
До 0,1	± 15
Свыше 0,1 до 0,3	± 10
Свыше 0,3 до 1	± 5
Свыше 1 до 10	± 3
Свыше 10 до 100	± 3
Свыше 100 до 250	± 2
Свыше 250	± 0,3

Примечание:

1. Отклонения допускаются в том числе при фасовке порошковыми дозаторами.
2. Отклонения, допустимые в массе отдельных доз порошков (в том числе при фасовке), определяются на прописанную дозу одного порошка. Отклонения, допустимые в общей массе гомеопатических тритураций, определяются на прописанную массу тритурации.

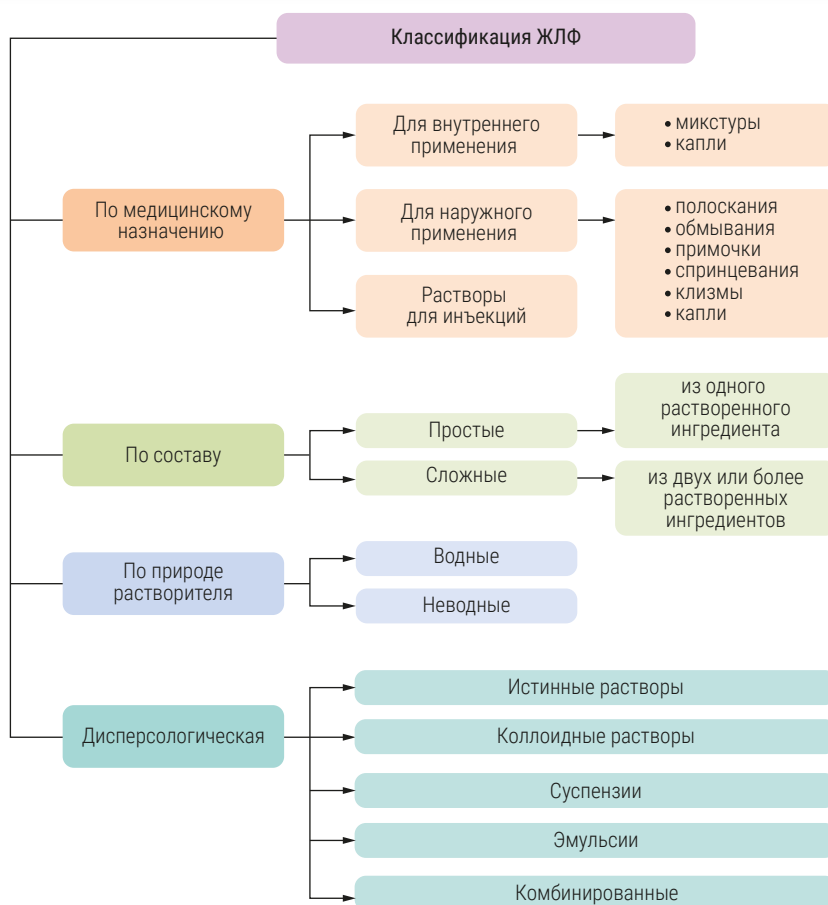
ОСОБЕННОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

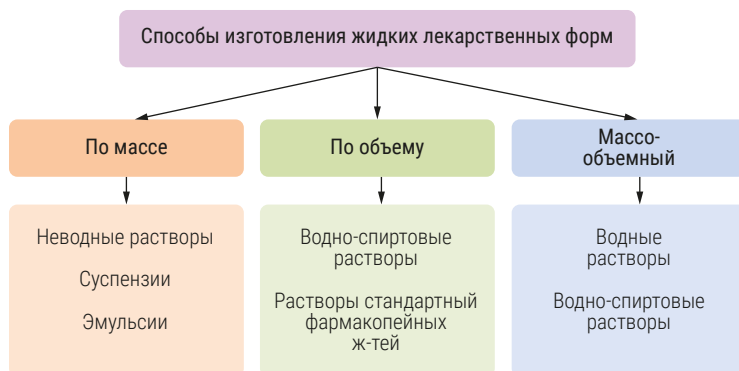
К жидким лекарственным формам относятся:

- ▶ растворы на водных и неводных растворителях;
- ▶ микстуры;
- ▶ водные извлечения из лекарственного растительного сырья;
- ▶ растворы высокомолекулярных веществ;

- ▶ растворы защищенных коллоидов;
- ▶ суспензии;
- ▶ эмульсии;
- ▶ гомеопатические растворы;
- ▶ разведения;
- ▶ смеси.

Характеристика жидких лекарственных форм, их классификация





- ▶ Жидкие лекарственные формы изготавливаются массо-объемным методом, методом по массе или методом по объему.
- ▶ Массо-объемным методом изготавливаются водные и водно-спиртовые растворы порошкообразных лекарственных средств.
- ▶ Методом по массе изготавливаются растворы порошкообразных и жидких лекарственных средств в вязких и летучих растворителях, дозируемых по массе, а также эмульсии, суспензии независимо от их концентрации и гомеопатические лекарственные формы.

По массе дозируют: жирные и минеральные масла, глицерин, димексид, полиэтиленгликоли (полиэтиленоксиды), силиконовые жидкости, эфир, хлороформ, бензилбензоат, валидол, винилин (бальзам Шостаковского), деготь березовый, ихтиол, кислота молочная, масла эфирные, скипидар, метилсалицилат, нитроглицерин, пергидроль.

По объему изготавливают растворы спирта этилового различной концентрации, растворы жидких стандартных фармакопейных растворов (кроме пергидроля).

Дозируют по объему: воду очищенную и воду для инъекций, водные растворы лекарственных средств, галеновые и новогаленовые лекарственные средства (настойки, жидкие экстракты, адонизид и иное).

РАСТВОРИТЕЛИ, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЖЛФ

- ▶ При указании в рецепте или требовании в качестве компонента, подлежащего изготовлению, лекарственного препарата «вода» используется вода очищенная, «спирт» — спирт этиловый, «эфир» — эфир диэтиловый (медицинский); «глицерин» — глицерин медицинский, содержащий 10–16% воды, с плотностью 1,223–1,233 г/см³.

- ▶ Если в рецепте или требовании не указан растворитель, используется вода очищенная.
- ▶ Допустимые отклонения по массе или объему
- ▶ Отклонение общего объема или массы жидких лекарственных форм не должно превышать допустимые отклонения в объеме и массе, предусмотренные в таблицах № 4 – № 6 приложения № 3 к приказу 751н.

ДОПУСТИМЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ В ОБЩЕМ ОБЪЕМЕ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ МАССО-ОБЪЕМНЫМ МЕТОДОМ * (ТАБЛИЦА № 3)

Прописанный объем, мл	Отклонения, %
До 10	± 10
Свыше 10 до 20	± 8
Свыше 20 до 50	± 4
Свыше 50 до 150	± 3
Свыше 150 до 200	± 2
Свыше 200	± 1

ПРАВИЛА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ МАССО-ОБЪЕМНЫМ МЕТОДОМ

- ▶ Общий объем определяется суммой объемов жидких лекарственных средств и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственной формы, рассчитанных при необходимости с учетом значений плотности жидких лекарственных средств и вспомогательных веществ (прил. № 5 к приказу № 751н).

Например Rp.: *Natrii hydrocarbonatis* 3,0;

Misce. Da. Signa. По 1 стол.ложке 3 раза в день

Общий объем микстуры будет складываться из объемов всех жидких компонентов:

$$V_o = 200 \text{ мл} + 10 \text{ мл} + 5 \text{ мл} = 215 \text{ мл}$$

- ▶ Изменение общего объема жидкой лекарственной формы при растворении порошкообразных лекарственных средств не учитывается, если они укладываются в отклонения, допустимые в общем объеме жидких лекарственных форм при изготовлении массо-объемным методом (табл. № 3 приказа № 751н).

Например, приготовить 5% раствор натрия бромиды 200 мл:

Рассчитываем кол-во натрия бромида:

$$5 - 100$$

$$X - 200 \text{ ч} = 10,0$$

Рассчитываем объем растворителя (воды очищенной)

$$V \text{ воды} = 200 + 10 \times 0,26 = 202,6 \text{ мл},$$

где 0,26 — коэффициент увеличения объема

Рассчитываем допустимые отклонения по объему:

Отклонение: от 150 до 200 мл — $\pm 2\%$:

$$200 \text{ мл} - 100\%$$

$$x \text{ мл} - 2\% X = 2 \times 200 / 100 = 4 \text{ мл}$$

Вывод: КУО можно не учитывать (укладывается в отклонение, допустимые в общем объеме жидких лекарственных форм)

- ▶ Если изменение объема больше допустимого то в этом случае при растворении порошков изменение объема жидкой лекарственной формы рассчитывается с учетом КУО (прил. № 6), возможно также изготовление лекарственной формы в мерной посуде.
- ▶ При изготовлении ЖЛФ с водной дисперсионной средой в первую очередь отмеривается рассчитанный объем воды (очищенной или ароматной), в котором последовательно растворяются порошкообразные лекарственные средства и вспомогательные вещества с учетом растворимости и возможного их взаимодействия.

ПРАВИЛА РАСТВОРЕНИЯ ЛС

- ▶ Для ускорения растворения лекарственных средств применяются предварительное измельчение лекарственных средств, нагревание раствора, перемешивание, комплексообразование и солюбилизация.
- ▶ Сначала в отмеренном объеме очищенной воды растворяются наркотические, психотропные, сильнодействующие лекарственные средства; далее — остальные лекарственные средства с учетом их растворимости.

ПОРЯДОК ДОБАВЛЕНИЯ ЖИДКИХ КОМПОНЕНТОВ

- ▶ Водные нелетучие и непахучие жидкости; иные нелетучие жидкости, смешивающиеся с водой; водные летучие жидкости; жидкости, содержащие этиловый спирт, в порядке возрастания его концентрации; другие неводные летучие и пахучие жидкости.

ФИЛЬТРОВАНИЕ

- ▶ После растворения порошкообразных лекарственных средств растворы фильтруются через фильтрующий материал, который подбирают с учетом свойств растворителя и лекарственного средства.

КОНЦЕНТРИРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ

- Вместо порошкообразных лекарственных средств в составе жидкой лекарственной формы могут использоваться заранее изготовленные концентрированные растворы (в бюреточной установке), указанные в прил. № 7 к приказу 751н, которые добавляются после растворения порошкообразных лекарственных средств и фильтрования раствора.

КОНЦЕНТРИРОВАННЫЕ РАСТВОРЫ, РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДЛЯ ОТМЕРИВАНИЯ ИЗ БЮРЕТОЧНОЙ УСТАНОВКИ

№ п/п	Наименование концентрированного раствора	Концентрация, %	Срок годности, сутки	
			не выше 25 °С	3–5 °С
1.	Аскорбиновая кислота	5	5	
2.	Гексаметилентетрамин	10, 20, 40	20	
3.	Глюкоза безводная	10, 20, 40, 50	4	10
4.	Калия бромид	20	20	
5.	Калия йодид	20	15	
6.	Кальция хлорид	10, 20	10	
7.	Кальция хлорид	50	30	
8.	Кофеина-натрия-бензоат	5	7	15
9.	Кофеина-натрия-бензоат	20	20	
10.	Магния сульфат	10, 25, 50	15	
11.	Натрия бензоат	10	20	
12.	Натрия бромид	20	20	
13.	Натрия гидрокарбонат	5	4	10
14.	Натрия салицилат	40	20	
15.	Хлористоводородная кислота	1:10	30	

- При изготовлении водных растворов лекарственных средств, содержащих в составе молекулы значительное количество кристаллизационной воды, способных выветриваться, а также гигроскопичных лекарственных средств следует использовать их концентрированные растворы.

Изготовление концентрированных растворов:

- ▶ изготавливаются массо-объемным методом в мерной посуде в асептических условиях с использованием свежеполученной очищенной воды;
- ▶ допустимые отклонения в концентрации конц. растворов приведены в табл. № 8 прил № 3 приказа № 751н;
- ▶ изготовленные растворы фильтруются, подвергаются полному химическому контролю и проверяются на отсутствие механических включений;
- ▶ емкости с конц. растворами оформляются этикетками с указанием наименования и концентрации раствора, даты изготовления, срока годности, номера серии и анализа и подписи лица, проверившего раствор;
- ▶ изменение цвета, помутнение, появление хлопьев, налетов ранее установленного срока годности являются признаками непригодности растворов.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЖЛФ, СОДЕРЖАЩИХ АРОМАТНЫЕ ВОДЫ В КАЧЕСТВЕ РАСТВОРИТЕЛЯ

Ароматные воды изготавливаются в асептических условиях, соответствующее эфирное масло энергично смешивают с водой в течение 1 мин. до растворения. Вода укропная 0,005% изготавливается по прописи: масла фенхелевого 0,05 г, воды очищенной до 1 л, срок хранения составляет 30 суток. Вода мятная 0,044% — масла мяты перечной 0,44 г, воды очищенной до 1 л, хранение не более 15 суток.

Хранятся ароматные воды в прохладном, защищенном от света месте.

- ▶ Ароматные воды дозируются по объему.
- ▶ При указании в рецепте или требовании общего объема жидкой лекарственной формы объем ароматной воды определяется путем вычитания из общего объема лекарственной формы объемов всех жидких ингредиентов, а также учитывается изменение в объеме при растворении порошкообразных лекарственных средств, если изменение объема больше допустимых норм.
- ▶ При изготовлении жидких лекарственных форм, в которых основной дисперсионной средой является ароматная вода, концентрированные растворы лекарственных средств не используются.

РАЗВЕДЕНИЕ СТАНДАРТНЫХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ РАСТВОРОВ

- ▶ При разведении фармакопейных растворов, выписанных под химическим наименованием (например, раствор формальдегида), расчет исходного лекарственного средства проводится с учетом фактического содержания вещества в растворе.
- ▶ При выписывании фармакопейного раствора под условным названием (например, раствор формалина) концентрация исходного препарата принимается за единицу (100%).

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА НЕВОДНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

- ▶ Растворы на вязких и летучих растворителях (кроме спиртовых растворов) изготавливаются по массе. Общая масса определяется суммированием всех ингредиентов, входящих в лекарственную форму.
- ▶ При изготовлении растворов на вязких и летучих растворителях непосредственно в сухой флакон для отпуска дозируются ЛС, вспомогательные вещества, затем отвешивается или отмеривается растворитель.
- ▶ При использовании вязких растворителей применяется нагревание с учетом физико-химических свойств ЛС.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ СПИРТОВЫЕ РАСТВОРЫ

- ▶ Водно-спиртовые и спиртовые растворы изготавливаются массо-объемным методом.
- ▶ Указанное в рецепте или требовании количество этилового спирта должно соответствовать объемным единицам измерения.
- ▶ При отсутствии в рецепте или требовании указания о концентрации этилового спирта используется этиловый спирт 90%.
- ▶ При изготовлении жидких неводных лекарственных форм этиловый спирт дозируется по объему, не уменьшая объем, указанный в рецепте или требовании, на величину его прироста при растворении лекарственных средств.
- ▶ Общий объем учитывается при контроле качества лекарственной формы.
- ▶ В случае указания в рецепте или требовании общего объема раствора объем этилового спирта определяется путем вычитания из общего объема объемов всех жидких ингредиентов, а также учитывается изменение в объеме при растворении порошкообразных лекарственных средств, если изменение объема больше допустимых отклонений.

Изготовление стандартных спиртовых растворов:

- ▶ проводится в соответствие с приложением к приказу № 751н.

СТАНДАРТНЫЕ СПИРТОВЫЕ РАСТВОРЫ

№ 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

№ п/п	Спиртовые растворы	Состав
3.	Салициловой кислоты 1% и 2%	Салициловой кислоты 10 г или 20 г, Спирта этилового 70% до 1000 мл
4.	Левомецетина 0,25%; 1%; 3%; 5%	Левомецетина 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

- ▶ Если в рецепте или требовании указан раствор, имеющий несколько концентраций, без указания концентрации, имеющий несколько концентраций, отпускается раствор наименьшей концентрации.
- ▶ Учет израсходованного этилового спирта производится по массе в пересчете на концентрацию в соответствии с таблицами № 1 и № 2 приложения № 9 приказа 751н.
- ▶ Изготовление растворов высокомолекулярных веществ
- ▶ Растворы высокомолекулярных веществ изготавливаются массо-объемным методом (например, растворы пепсина, желатина) или по массе (например, растворы крахмала, эфиров целлюлозы).
- ▶ Для растворения ограниченно набухающих высокомолекулярных веществ используются технологические приемы набухания и нагревания (например, растворы желатина, крахмала) или охлаждения (например, раствор метилцеллюлозы).

ИЗГОТОВЛЕНИЕ КАПЕЛЬ

- ▶ С целью сохранения объема и концентрации ЛС растворяются в части очищенной воды.
- ▶ Полученный раствор фильтруется через промытый водой фильтр, оставшееся количество воды фильтруется через тот же фильтр до получения заданного объема.
- ▶ При изготовлении капель на комбинированных растворителях (спирт этиловый, глицерин, масла и иные растворители) учитывается растворимость ЛС и состав растворителя, а также количество капель в 1 грамме и 1 миллилитре, масса 1 капли жидких лекарственных средств при 20 °С по стандартному каплемеру с отклонениями $\pm 5\%$ в соответствии с приложением № 10 к настоящим Правилам.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ЛРС

- ▶ Водные извлечения (настои, отвары и иные) изготавливаются экстракцией лекарственного растительного сырья (ЛРС) водой очищенной, а также растворением сухих или жидких экстрактов стандартизованных в рассчитанном объеме воды очищенной.

- ▶ При изготовлении водных извлечений не допускается замена ЛРС настойками, эфирными маслами и экстрактами, не предназначенными для изготовления водных извлечений.
- ▶ Хранение водных извлечений осуществляется в прохладном месте в упаковке, обеспечивающей сохранение их качества.
- ▶ При расчете требуемого для экстракции объема воды очищенной используются значения коэффициента водопоглощения (прил. № 11) и значение коэффициента увеличения объема (КУО) (прил. № 6 к настоящим Правилам), если изменения в общем объеме жидкой лекарственной формы при растворении порошкообразных лекарственных средств превышают допустимые отклонения.
- ▶ При изготовлении водных извлечений обеспечиваются оптимальные условия экстракции:
 - ▶ стандартность ЛРС;
 - ▶ измельченность ЛРС и его гистологическая структура;
 - ▶ соотношение массы сырья и объема экстрагента;
 - ▶ физико-химических свойств действующих ЛС и сопутствующих веществ.
- ▶ Многокомпонентные водные извлечения из ЛРС, требующего одинакового режима экстракции, обусловленного физико-химическими свойствами действующих и сопутствующих веществ, изготавливаются в одном инфундирном стакане без учета гистологической структуры лекарственного растительного сырья и с учетом КВП.
- ▶ Многокомпонентные водные извлечения из ЛРС, требующего различных условий экстракции, изготавливаются отдельно с использованием для экстракции максимально возможного объема воды очищенной, но не менее чем 10-ти кратного по отношению к массе ЛРС.
- ▶ Не допускается использование концентрированных растворов ЛС.
- ▶ Порошкообразные ЛС растворяются в готовом водном извлечении при перемешивании и фильтруются через тот же фильтр, который использовался для фильтрования водного извлечения.
- ▶ При необходимости объем лекарственной формы доводится водой очищенной до объема, указанного в рецепте или требовании.
- ▶ При изготовлении водных извлечений используются стандартизованные сухие и жидкие экстракты. Сухие стандартизованные экстракты вводятся в состав жидких лекарственных форм по правилам растворения порошкообразных лекарственных средств, а жидкие — по правилам добавления спиртосодержащих лекарственных средств.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ ЗАЩИЩЕННЫХ КОЛЛОИДОВ

- ▶ Растворы защищенных коллоидов (протаргола, колларгола, ихтиола) изготавливаются массо-объемным методом.

- ▶ Растворы протаргола изготавливаются путем рассыпания его на поверхность воды очищенной и оставления до полного растворения.
- ▶ Растворы колларгола изготавливаются с предварительным его измельчением и смешиванием с водой очищенной.
- ▶ Коллоидные растворы фильтруются через обеззоленные бумажные или стеклянные фильтры.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ И ЭМУЛЬСИЙ

- ▶ Суспензии и эмульсии изготавливаются в ступке или с использованием смесителей различной конструкции.
- ▶ Суспензии и эмульсии независимо от концентрации **изготавливаются по массе**.
- ▶ При изготовлении суспензий и эмульсий в смесителях все ингредиенты помещаются в аппарат и перемешиваются до получения однородной массы. Время смешивания определяется свойствами лекарственных средств и конструкцией аппарата.

СУСПЕНЗИИ

- ▶ Суспензии не подлежат фильтрации.
- ▶ Изготовление суспензий в ступке путем измельчения порошкообразных нерастворимых лекарственных средств производится по правилам изготовления порошков с последующим диспергированием оптимальным количеством жидкости (в количестве 1/2 от массы измельчаемого лекарственного средства или измельчаемого лекарственного средства и стабилизатора) и разбавлением дисперсионной средой.
- ▶ Суспензии гидрофобных веществ изготавливают с использованием стабилизаторов гетерогенных систем (прил. № 12 приказа № 751н), а также с учетом физико-химических свойств лекарственных средств и стабилизаторов, а также способа применения лекарственной формы.

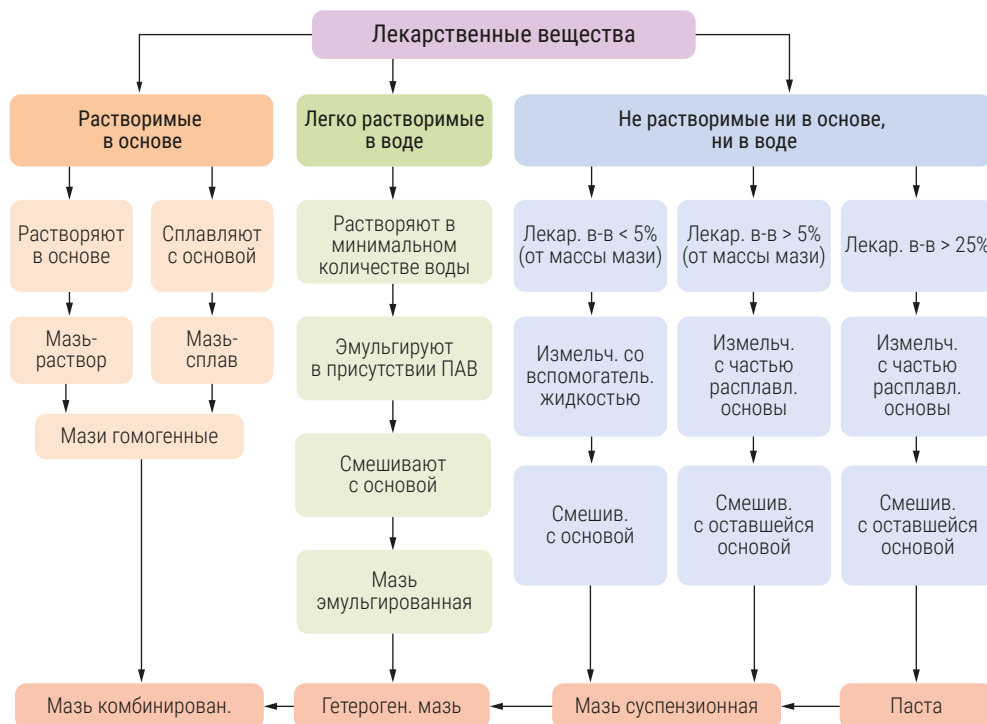
ЭМУЛЬСИИ

- ▶ При изготовлении эмульсий используются эмульгаторы, выбор которых обусловлен их технологическими и физико-химическими свойствами, количеством масляной фазы и назначением эмульсии.
- ▶ Эмульсии изготавливаются в ступке через стадию первичной эмульсии с расчетом количества ее ингредиентов с последующим разбавлением дисперсионной средой.
- ▶ Способ введения ЛС в эмульсии определяется их физико-химическими свойствами.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ МАЗЕЙ

- ▶ По типу дисперсных систем мази могут быть гомогенными (сплавы, растворы), гетерогенными (суспензионные и эмульсионные) и комбинированными.

- ▶ В зависимости от консистентных свойств мази подразделяются на собственно мази, гели, кремы, пасты и линименты.
- ▶ Мази изготавливаются по массе. Допустимые отклонения в общей массе мазей указаны в прил. № 3 приказа № 751н.
- ▶ Мази изготавливаются в смесителях или в ступке.
- ▶ Для изготовления мазей используются вспомогательные вещества: мазевые основы, консерванты, антиоксиданты, активаторы всасывания.
- ▶ Мазевая основа должна обеспечивать проявление специфической активности мази, не нарушать функции кожи, не вызывать аллергических реакций, иных побочных действий.
- ▶ Мази, вводимые в полости тела, наносимые на обширные раны и ожоговые поверхности, изготавливаются в асептических условиях.
- ▶ ЛС вводят в состав мази в зависимости от свойств ЛС (рис.)



ИЗГОТОВЛЕНИЕ ГОМОГЕННЫХ МАЗЕЙ

- ▶ К гомогенным мазям относятся мази-сплавы и мази-растворы.
- ▶ Мази-сплавы на липофильных основах получают сплавлением ингредиентов с учетом их температуры плавления.
- ▶ Мази-растворы на липофильных основах получают растворением жирорастворимых лекарственных средств в расплавленной основе.
- ▶ Мази-растворы на гидрофильных основах получают при растворении водорастворимых лекарственных средств в воде или других жидкостях с учетом растворимости, затем смешиваются с основой или растворяются в ней.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИОННЫХ МАЗЕЙ

- ▶ При изготовлении суспензионных мазей ЛС измельчаются, затем диспергируются с оптимальным количеством жидкости.
- ▶ При содержании твердой фазы в составе мази менее 5% ЛС измельчаются с дополнительно вводимой жидкостью, родственной основе, в количестве примерно равном половине массы измельчаемых лекарственных средств.
- ▶ При содержании в составе мази твердой фазы от 5% до 25% лекарственные средства измельчаются с частью расплавленной основы, равной половине от массы лекарственных средств, остальное количество основы берется в нерасплавленном виде.
- ▶ При содержании в составе мази твердой фазы 25% и более используется расплавленная основа для диспергирования и разбавления концентрата.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЭМУЛЬСИОННЫХ МАЗЕЙ

- ▶ Эмульсионные мази на липофильных и дифильных основах содержат водные или спиртовые растворы ЛС. Эмульсионные мази на гидрофильных основах содержат гидрофобные жидкости.
- ▶ В эмульсионные мази в виде водных растворов вводятся протаргол, колларгол, сухие экстракты и другие водорастворимые ЛС, которые растворяются в воде с учетом растворимости ЛС и допустимых отклонений.
- ▶ Полученные растворы эмульгируются и смешиваются с оставшимся количеством основы.
- ▶ Жидкие лекарственные средства эмульгируются основой.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ МАЗЕЙ

- ▶ При изготовлении комбинированных мазей ЛС вводятся в основу мази с учетом физико-химических свойств ЛС.
- ▶ Технологические приемы, используемые при изготовлении комбинированных мазей, должны предупреждать нежелательные взаимодействия лекарственных средств друг с другом или расслоение мази в процессе изготовления и хранения, обеспечивать получение однородной массы.

ОСОБЕННОСТИ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СУППОЗИТОРИЕВ

- ▶ Для изготовления суппозиторий используются вспомогательные вещества: носители ЛС (основы), консерванты, антиоксиданты, активаторы всасывания.
- ▶ Суппозитории изготавливаются по массе методами выкатывания, прессования и выливания.
- ▶ При методе выливания ЛС, растворимые в жирах, растворяются в липофильной основе.
- ▶ При методе выкатывания ЛС, растворимые в жирах, растираются с частью измельченной основы или оптимальным количеством вспомогательной жидкости, родственной к основе. При образовании эвтектической смеси добавляются уплотнители
- ▶ Водорастворимые ЛС растворяются в минимальном количестве растворителя с учетом их растворимости и допустимых отклонений в массе навески отдельных лекарственных средств в порошках и суппозиториях (при изготовлении методом выкатывания или выливания).
- ▶ ЛС, не растворимые ни в воде, ни в основе, вводятся в основу в виде мельчайших порошков.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ МЕТОДОМ ВЫКАТЫВАНИЯ

- ▶ При изготовлении суппозиторий методом выкатывания масло какао предварительно измельчается в стружку и его рассчитанное количество добавляется частями к ЛС. Полученная суппозиторная масса уминается в ступке для улучшения пластичности.
- ▶ Из полученной суппозиторной массы формируется брусок или цилиндрический стержень определенной длины. Осуществляются дозирование и получение суппозиторий.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ СУППОЗИТОРИЕВ МЕТОДОМ ВЫЛИВАНИЯ

- ▶ Для изготовления суппозиторий методом выливания используются специальные формы.
- ▶ При расчете количества суппозиторной основы учитываются объем гнезда формы, природа основы и содержание лекарственных средств.
- ▶ При содержании ЛС 5% и более учитывается коэффициент замещения (Еж) или обратный коэффициент замещения (1/Еж) в соответствии с приложением № 14 к настоящим Правилам.
- ▶ Формы для изготовления суппозиторий перед выливанием предварительно охлаждаются и смазываются жидкостью, не родственной суппозиторной основе.