

И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Л.И. Мурадова

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

УЧЕБНИК ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ УЧИЛИЩ И КОЛЛЕДЖЕЙ

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ГОУ ВПО «Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова» в качестве учебника для студентов учреждений среднего профессионального образования, обучающихся по специальности 33.02.01 (060301.51) «Фармация» и 33.02.01 (060301.52) «Фармация» (с углубленной подготовкой) по ПМ.02 «Изготовление лекарственных форм и проведение обязательных видов внутриаптечного контроля», МДК.02.01 «Технология изготовления лекарственных форм» и МДК.02.02 «Контроль качества лекарственных средств» по дисциплине «Фармацевтическая технология»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

2017

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ (ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ, ПРИМОЧКИ И ПРОМЫВАНИЯ)

16.1. ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИМ РАСТВОРАМ. ВНУТРИАПТЕЧНАЯ ЗАГОТОВКА

Капли глазные (по определению, приведенному в ГФ) — официальная лекарственная форма, предназначенная для инсталляции в глаз. Применяют водные или масляные растворы, тончайшие суспензии или эмульсии лекарственных веществ, дозируемые каплями. Их следует изготавливать в асептических условиях. В состав капель не должны входить эфирные масла, растворы, обладающие сильными кислотными или щелочными свойствами. Наиболее часто в аптеках изготавливают водные растворы лекарственных веществ для глазных капель, примочек, промываний, орошений слизистой оболочки глаз.

Стерильность

В норме защитную функцию выполняет лизоцим — природное антибиотическое вещество, содержащееся в слезной жидкости, лизирующее микроорганизмы, которые попадают на конъюнктиву. При заболеваниях глаз содержание лизоцима в слезной жидкости обычно уменьшается, и конъюнктива оказывается не защищенной от воздействия микроорганизмов. Инфицирование

глаза нестерильными растворами может вызвать тяжелые последствия, иногда приводящие к потере зрения.

Основной метод стерилизации глазных капель — термический — насыщенным паром в паровом стерилизаторе при $120+2$ °С. Ряд растворов (атропина сульфат, дикаин, калия йодид, кислота аскорбиновая, левомицетин, натрия йодид, натрия сульфацил, новокаин, этилморфина гидрохлорид, капли с рибофлавином сложного состава и др.) стерилизуют текучим паром при 100 °С.

Если вещества не выдерживают даже щадящего режима стерилизации или режим стерилизации для раствора не установлен, то глазные капли готовят в асептических условиях на стерильном растворителе (вода очищенная, 0,9 % раствор натрия хлорида или раствор термостабильного вещества). Применяют метод стерилизации фильтрованием.

Термическими методами не стерилизуют растворы резорцина, квасцов, колларгола, протаргола, трипсина, лидазы, антибиотиков (кроме левомицетина), цитраля, адреналина гидрохлорида и некоторых других веществ.

Глазные капли отпускают в многодозовой упаковке, поэтому при вскрытии флакона в домашних условиях капли могут подвергаться вторичному микробному загрязнению (на вторые сутки при применении глазной пипетки и на пятые сутки при использовании капельницы). Капли с натрия сульфацилом остаются стерильными до момента полного использования раствора.

В целях сохранения стерильности при многократном применении глазных капель в домашних условиях разрешено вводить в состав растворов (по указанию врача) консерванты: нипагин (0,05–0,25 %), смесь нипагина (0,18 %) и нипазола (0,02 %), хлорбутанолгидрат (0,5 %), бензиловый спирт (0,9 %), сорбиновую кислоту (0,1 %), бензалкония хлорид (0,01 %), додецилдиметилбензиламмония хлорид (0,01 %) и др.

Консерванты обычно используют в промышленном производстве, в аптеке же роль консерванта в глазных каплях часто выполняет кислота борная (1,9–2 %), если она выписана в рецепте, совместно с левомицетином (0,15 %). Борная кислота может одновременно выполнять функции и стабилизатора ряда веществ, и изотонирующего компонента.

Изотоничность

Офтальмологические растворы должны быть изотоничны слезной жидкости (за исключением случаев, когда лекарственные вещества выписаны в высоких концентрациях, а также при приготовлении растворов колларгола и протаргола).

В норме слезная жидкость и плазма крови имеют равное осмотическое давление. Такое же давление создает 0,9 % раствор натрия хлорида. Этот раствор часто называют изотоническим (или физиологическим) раствором.

Офтальмологические растворы должны иметь осмотическое давление, как у 0,9 % раствора натрия хлорида с допустимыми колебаниями $\pm 0,2$ %, т.е. в пределах от 0,7 до 1,1 %.

Капли ниже 0,7 % эквивалентной концентрации натрия хлорида подлежат изотонированию до 0,9 %. При этом добавляют вспомогательные вещества, разрешенные ГФ, с учетом совместимости компонентов. Наиболее часто для этих целей используют натрия хлорид, но могут быть применены также натрия нитрат, натрия сульфат, глюкоза.

При введении в глаз гипотоничных растворов возникают болевые ощущения. В отдельных случаях допускается применение гипотонических растворов, о чем должно быть указано в соответствующих частных статьях.

Гипертонические растворы, выписанные врачом в рецепте, в аптеке изготавливают и отпускают больному без изменения состава. Растворы, компоненты которых в совокупности повышают осмотическое давление капель более 1,1 % эквивалентной концентрации натрия хлорида, необходимо рассматривать как специальные прописи гипертонической концентрации.

Лекарственные вещества, выписанные в малых количествах (примерно сотые доли грамма в 10 мл раствора), практически не влияют на осмотическое давление глазных капель, например, растворы фурацилина (1:5000), рибофлавина (1:5000), цитраля (1:1000, 1:2000), левомецетина (0,1–0,25 %). В таких случаях глазные капли готовят на 0,9 % изотоническом растворе натрия хлорида. Возможен вариант, когда выписанное лекарственное вещество само изотонирует часть объема, поэтому остальной объем раствора изотонируют, добавляя натрия хлорид или другие вспомогательные вещества, разрешенные фармакопеей. Необходимое количество изотонирующего компонента рассчитывают, используя изотонический эквивалент по натрию хлориду.

Изотонический эквивалент натрия хлорида показывает, какое количество натрия хлорида в равном объеме и равных условиях создает такое же осмотическое давление, как 1 г лекарственного вещества. В ГФ включена таблица изотонических эквивалентов по натрию хлориду для ряда веществ. Изотонические эквиваленты можно найти и в других нормативных документах.

Принцип расчета изотонической концентрации и массы изотонирующего вещества (натрия хлорида) с использованием изото-

нического эквивалента по натрия хлориду разберем на конкретном примере.

Пример 16.1.

Rp.: *Solutionis Ephedrini hydrochloridi* 1 % — 10 ml

Da.Signa. По 2 капли в правый глаз 3 раза в день.

Изотонический эквивалент эфедрина гидрохлорида — 0,28. По пропорции находят, какому количеству натрия хлорида эквивалентно выписанное в прописи количество эфедрина гидрохлорида (0,1 г).

$$1,0 - 0,28 (\text{NaCl})$$

$$0,1 - X$$

$$X = 0,028 \text{ г.}$$

Для того чтобы раствор был изотоничен слезной жидкости, количество эфедрина гидрохлорида должно быть эквивалентно 0,09 г натрия хлорида (0,9 % раствор для объема 10 мл). Недостающее количество ($0,09 - 0,028 = 0,068$) восполняют путем добавления натрия хлорида (0,068 или 0,07).

Количество изотонирующего вещества (натрия хлорида) можно рассчитать по формуле:

$$M_{\text{NaCl}} = (0,009_{\text{NaCl}} \times V_{\text{Rp}}) - (m_1 \mathcal{E}_1 + m_2 \mathcal{E}_2 + \dots),$$

где M — масса натрия хлорида, необходимая для изотонирования раствора, г; 0,009 — масса натрия хлорида в 1 мл изотонического раствора, г; V_{Rp} — объем раствора, выписанный в рецепте, мл; m_1 , m_2 — массы лекарственных веществ, выписанных в прописи рецепта; \mathcal{E}_1 , \mathcal{E}_2 — изотонические эквиваленты лекарственных веществ, выписанных в прописи рецепта.

Качественная характеристика, заключающаяся в терминах «изо-, гипо-, гипертоничный раствор», является недостаточной для использования в современной медицинской и фармацевтической практике. В настоящее время для выражения осмотической активности офтальмологических, инъекционных и инфузионных растворов пользуются понятиями «**осмоляльность**» и «**осмолярность**». **Молярная концентрация** — количество вещества в молях, содержащееся в 1 л раствора. **Моляльная концентрация** — количество вещества в молях, содержащееся в 1 кг раствора.

Осмоляльность или осмолярность указывают на содержание в моляльном (молярном) растворе активных частиц (молекул, ионов), создающих определенное осмотическое давление. С учетом того, что офтальмологические и инъекционные растворы изготавливают в массообъемной концентрации, более удобной в использовании является характеристика осмолярности.

Если количество осмотически активных частиц в осмолярном растворе таково, что создаваемое ими давление соответствует физиологическому, то растворы называют изоосмолярными. Единица измерения осмолярности — миллиосмоль (тысячная доля осмолярной концентрации).

Теоретическую осмолярность можно рассчитать по формуле:

$$C_{\text{мосм}} = (m \times n \times 1000) : M,$$

где $C_{\text{мосм}}$ — миллиосмолярность раствора (мосмоль/л); m — масса вещества в растворе, г/л; n — число частиц в растворе, которые образовались в результате диссоциации при растворении ($n = 1$, если вещество в растворе не диссоциирует; $n = 2$, если вещество при диссоциации образует два иона; $n = 3$ — если три и т.д.); M — молекулярная масса вещества, находящегося в растворе.

Пример 16.2.

Rp.: *Solutionis Natrii chloridi* 0,9 % — 100 ml

Da. Signa. Для инфузий.

Необходимо рассчитать теоретическую осмолярность раствора:

$$C_{\text{мосм}} = (9 \times 2 \times 1000) : 58,84 = 308 \text{ мосм}$$

Известно, что 0,9 % раствор натрия хлорида изотоничен слезной жидкости и плазме крови, следовательно, концентрация в 308 мосм является изоосмолярной.

Пример 16.3 (используем пропись из примера 16.1).

Rp.: *Solutionis Ephedrini hydrochloridi* 1 % — 10 ml

Da. Signa. По 2 капли в правый глаз 3 раза в день.

$$C_{\text{мосм}} = (10 \times 2 \times 1000) : 201,7 = 99,16 \text{ мосм}$$

Таким образом, 99,16 мосм < 308 мосм. Следовательно, 1 % раствор эфедрина гидрохлорида — гипотонический, его следует изотонировать, добавив определенное количество натрия хлорида, который бы создал недостающую до изотонирования концентрацию; $308 - 99,16 = 208,84$ мосм.

В результате:

$$208,84 \text{ мосм} = (X \times 2 \times 1000) : 58,84$$

$$X = (208,84 \times 58,84) : 2 \times 1000 = 6,14 \text{ г}$$

Таким образом, для того чтобы раствор был изотоничным (изоосмотичным) слезной жидкости, необходимо добавить 6,14 г натрия хлорида на 1 л раствора или 0,06 г на 10 мл глазных капель.

Помимо натрия хлорида для изотонирования офтальмологических растворов применяют натрия сульфат и натрия нитрат при условии, что они совместимы с лекарственными веществами.

К примеру, натрия сульфат следует применять при изотонировании капель с цинка сульфатом (при отсутствии в прописи борной кислоты), поскольку с натрия хлоридом будет образовываться более токсичный и малодиссоциируемый цинка хлорид основной.

При изотонировании другими изотонирующими веществами расчеты сначала ведут по натрия хлориду, а затем полученный результат умножают на коэффициент пересчета, который для натрия сульфата равен 4,35, для натрия нитрата — 1,51, для кислоты борной — 1,89.

Изогидричность

Желательно, чтобы офтальмологические растворы были приблизительно изогидричны слезной жидкости, т.е. имели рН 7,3–9,7. Однако глаз человека относительно хорошо переносит рН в диапазоне от 5,5 до 11,4. Более низкие (ниже 5,5) и более высокие значения рН (выше 11,4) могут быть причиной появления болевых ощущений. Оптимальное значение рН офтальмологических растворов создают с учетом необходимости обеспечения стабильности лекарственных веществ.

Стабильность

Тепловая стерилизация и длительное хранение растворов в стеклянной таре могут привести к разрушению многих лекарственных веществ вследствие гидролиза, окисления и других процессов. Стабилизация может быть обеспечена добавлением веществ, регулирующих рН среды, антиоксидантов и консервантов.

Лекарственные вещества, применяемые в офтальмологических растворах, можно разделить на три группы в зависимости от рН.

- В первую группу входят соли алкалоидов и синтетических азотистых оснований, а также другие вещества, устойчивые к гидролизу и окислению в кислой среде. Эти вещества рекомендовано стабилизировать борной кислотой в изотонической концентрации (часто совместно с левомецетином в качестве консерванта), а также буферными растворами разных составов, обеспечивающими устойчивость реакции среды, например:
 - изотонический раствор борной кислоты 1,9 %, левомецетина 0,2 % (рН = 5,0) применяют для изготовления глазных капель, содержащих дикаин, кокаина гидрохлорид, новокаин, мезатон и соли цинка;
 - буферный раствор, в составе которого имеются борная кислота 1,84 %, натрия тетраборат 0,14 %, левомецетин

0,2 % (рН = 6,8), применяют в глазных каплях, содержащих атропина сульфат, пилокарпина гидрохлорид, скополамина гидробромид;

- буферный раствор — смесь 70 мл 0,8 % раствора безводного однозамещенного натрия фосфата, 30 мл 0,95 % раствора безводного двухзамещенного натрия фосфата и 0,5 % раствора натрия хлорида (рН = 6,5) готовят для глазных капель, содержащих препараты, указанные в предыдущем пункте, а также для капель с эфедрина гидрохлоридом, гоматропина гидробромидом.
- Ко второй группе относят вещества, устойчивые в щелочной среде: сульфацил-натрий, норсульфазол-натрий и др. Их можно стабилизировать натрия гидроксидом, натрия гидрокарбонатом, натрия тетраборатом и буферными смесями со щелочным значением рН.
- В третью группу входят легкоокисляющиеся вещества. Для стабилизации таких глазных капель применяют антиоксиданты (табл. 16.1).

Комплексный антиоксидант (натрия метабисульфит 0,1 % и трилон Б 0,03 %) используют в составе глазных капель:

рибофлавина 0,02 %;

кислота аскорбиновая — 0,2 %;

глюкоза — 2 % (в том числе с 1 % МЦ).

Прописи препаратов, для которых возможна внутриаптечная заготовка или изготовление в условиях малосерийного производства со сроком годности 30 сут и более, даны в нормативных документах. Некоторые прописи содержат стабилизаторы (табл. 16.2).

Таблица 16.1. Антиоксиданты, применяемые для стабилизации глазных капель

Натрия тиосульфат		Натрия метабисульфит		Трилон Б	
С, %	Капли	С, %	Капли	С, %	Капли
0,05	Дикаина 1, 2, 3 %	0,1	Мезатона 1 % Фетанола 3 %	0,03	Рибофлавина 0,02 %, калия йодида, глюкозы поровну — по 2 % (в том числе с 1 % МЦ)
0,15	Сульфацила натрия 10, 20, 30 % (в том числе для новорожденных) в 0,35 % растворе	0,5	Натрия сульфацила 20 % в 1,8 % растворе 0,1 М натрия гидроксида		
	1 М хлористоводородной кислоты	0,03	Физостигмина салицилата 0,25 %		

Таблица 16.2. Прописи капель и офтальмологических растворов для орошения, содержащие стабилизаторы

Наименование и состав раствора	Режим стерилизации	Температура хранения, °С	Срок годности, сут	Примечание¹
Раствор дикаина 1,2,3 %; дикаин 0,1, 0,2, 0,3, натрия хлорид 0,072, 0,053, 0,035, натрия тиосульфат 0,005, вода очищенная до 10 мл	120 °С, 8 мин	≤25 3–5	120 30	2 и 3 % растворы хранить в холодильнике нельзя
Раствор мезатона 1 %; мезатон 0,1, натрия хлорид 0,056, натрия метабисульфит 0,01, вода очищенная до 10 мл	120 °С, 8 мин	≤25 3–5	30 30	Хранить в защищенном от света месте
Рибофлавин 0,002, калия йодид 0,2, глюкоза безводная 0,2, трилон Б 0,003, вода очищенная до 10 мл	100 °С, 30 мин	≤25 3–5	30 30	Хранить в защищенном от света месте
Рибофлавин 0,002, кислота аскорбиновая 0,02, глюкоза безводная 0,2, натрия метабисульфит 0,01, трилон Б 0,003, вода очищенная до 10 мл	100 °С, 30 мин	≤25 3–5	30 30	Вода очищенная должна быть свежей кипяченной. Хранить в защищенном от света месте
Раствор сульфацил-натрия 20 %; сульфацил-натрия 2,0, натрия метабисульфит 0,05, раствор натрия едкого, 1 М, 0,18 мл, вода очищенная до 10 мл	100 °С, 30 мин	3–5	30	Хранить в защищенном от света месте

(визначеном и кількості інгредієнтів) (розв'язок) (виробництва) (№ 16) (автор)

Раздел II. Лекарственные формы экстреморального изготовления
 Окончание табл. 16.2

<p>Раствор сульфацил-натрия 10, 20, 30 %; сульфацил-натрий 1,0, 2,0, 3,0, натрия тиосульфат 0,015, раствор кислоты хлористоводородной, 1 М, 0,035 мл, вода очищенная до 10 мл</p>	<p>120 °С, 8 мин</p>	<p>≤25 3–5</p>	<p>30 30</p>	<p>Раствор можно использовать для инсталляции новорожденным детям. Хранить в защищенном от света месте</p>
<p>Раствор фетанола 3 %; фетанол 0,3, натрия метабисульфит 0,01, вода очищенная до 10 мл</p>	<p>120 °С, 8 мин</p>	<p>≤25 3–5</p>	<p>30 30</p>	<p>Хранить в защищенном от света месте</p>
<p>Раствор физостигмина салицилата 0,25 %; физостигмин салицилат 0,025, кислота никотиновая 0,003, натрия метабисульфит 0,003, натрия хлорид 0,08, вода очищенная до 10 мл</p>	<p>120 °С, 8 мин</p>	<p>≤25 3–5</p>	<p>30 30</p>	<p>Хранить в защищенном от света месте</p>
<p>Солевые офтальмологические растворы Состав 1: натрия хлорид 5,30, калия хлорид 0,75, кальция хлорид безводный 0,48, натрия ацетат безводный 3,90, глюкоза безводная 0,80, кислота хлористоводородная разведенная 8 %, 0,05 мл, вода очищенная до 1 л. Состав 2 (с магния сульфатом): помимо перечисленных выше компонентов в тех же количествах содержит 0,30 магния сульфата</p>	<p>120 °С, 15 мин (для объема 500–1000 мл)</p>	<p>≤25</p>	<p>30</p>	<p>Применяют при микрохирургических операциях глаза</p>

1 При изготовлении глазных капель, содержащих рибофлавин и пролонгированных 1 % раствором метилцеллюлозы, используют те же стабилизаторы, те же режимы стерилизации и хранения. Отдельно готовят раствор МЦ и раствор лекарственных веществ в концентрации вдвое выше требуемой. По растворении веществ оба раствора сливают. Изготавливая 1 % раствор МЦ, к рассчитанному количеству полимера добавляют очищенную воду и помещают в холодильник на 10–12 ч для набухания и растворения, после чего раствор фильтруют.

Прозрачность

Офтальмологические растворы должны быть прозрачными и не должны содержать взвешенных частиц, способных вызвать травму оболочек глаза. Их необходимо фильтровать через лучшие сорта фильтровальной бумаги, причем под фильтр следует подкладывать небольшой тампон длинноволокнистой ваты. При этом важно, чтобы после фильтрования концентрация раствора и его объем не стали меньше, чем установлено нормами, поэтому все комментарии относительно фильтрования малых объемов растворов (см. гл. 15) в полной мере относятся к глазным каплям.

Лекарственные и вспомогательные вещества растворяют в половинном объеме растворителя, фильтруют, промывают фильтр оставшимся объемом растворителя, проверяют отсутствие механических включений прибором УК-2. В случае присутствия механических включений фильтруют через тот же фильтр до регистрации их отсутствия. После стерилизации раствор вновь проверяют на наличие механических включений, при выявлении — отбраковывают.

По прописям, часто встречающимся в рецептуре, целесообразно прибегать к использованию концентрированных растворов, изготавливаемых в аптеке на установленные сроки, что освобождает фармацевта от фильтрования малых объемов жидкостей.

Пролонгирование

Желательно, чтобы глазные капли имели продолжительный срок действия. Продление действия по указанию врача может быть достигнуто повышением вязкости водных растворов. Для этой цели пригодны поливиниловый спирт, МЦ и Na-КМЦ, полиакриламид (ПАА). Эти вещества не влияют на зрение и обеспечивают необходимый контакт препаратов с глазом, не раздражая его. Применяемые разбавленные растворы ПВС (1–2 %), Na-КМЦ (1,5 %) и МЦ (0,5–1 %) легко стерилизуются, при хранении в холодильнике остаются прозрачными.

Внутриаптечная заготовка

Малые объемы и массы лекарственных веществ, выписываемые в виде глазных капель, нередко осложняют и замедляют процесс изготовления препарата. В связи с этим аптеки переходят на внутриаптечную заготовку глазных капель по прописям, наиболее часто встречающимся в рецептуре. Это позволяет усовершенство-

вать процесс фильтрования, более организованно провести стерилизацию, произвести полный химический анализ каждой серии растворов, тем самым значительно сократив сроки изготовления и отпуска глазных капель. К тому же при внутриаптечной заготовке одновременно расфасовывают капли в стандартные флаконы по 5 или 10 мл с резиновой пробкой с последующей обкаткой алюминиевыми колпачками.

В приложении к приказу «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках» приведен большой список прописей глазных капель, заготавливаемых в аптеках на разные сроки.

16.2. ИЗГОТОВЛЕНИЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ

Изготовление глазных капель растворением лекарственных и вспомогательных веществ. В качестве примера рассмотрим изготовление глазных капель пилокарпина гидрохлорида.

Пример 16.4.

Rp.: *Solutionis Pilocarpini hydrochloridi* 1 % — 10 ml

Da. Signa. По 2 капли в правый глаз 2 раза в день.

Фармацевтическая экспертиза прописи рецепта

В приложении к Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках, приведен состав 1 % раствора пилокарпина гидрохлорида, требования к качеству, режим стерилизации, условия и сроки хранения.

Состав препарата:

- пилокарпина гидрохлорид — 0,1;
- натрия хлорид — 0,068;
- вода очищенная до 10 мл.

Компоненты прописи совместимы. В прописи выписано вещество списка А. Дозы не проверяют, так как глазные капли — лекарственная форма наружного применения. Предельно допустимая для отпуска масса вещества не регламентирована.

Свойства лекарственных и вспомогательных веществ прописи рецепта

- *Pilocarpinum hydrochloridum*. В частной статье ГФ «*Pilocarpini hydrochloridum*» указано, что это вещество представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, гигроскопичный, очень легко растворимый в воде.
- Натрия хлорид (*Natrium chloridum*). Белые кубические кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха,

соленого вкуса, растворим в 3 частях воды. В аптеке может находиться в виде 10 % концентрированного раствора.

- Вода очищенная (*Aqua purificata*). В соответствии с приказом Минздрава России «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках», вода очищенная, предназначенная для изготовления стерильных растворов, кроме указанных ранее испытаний при ежедневном контроле, должна быть проверена на отсутствие восстанавливающих веществ, солей аммония и углерода диоксида. Для изготовления капель глазных, кроме воды для инъекций, разрешается использование свежеполученной воды очищенной.

Подготовительные мероприятия

Все офтальмологические растворы изготавливают в асептических условиях — в асептическом блоке. На штангласах с лекарственными веществами, предназначенными для изготовления стерильных лекарственных форм, должна быть предупредительная надпись: «Для стерильных лекарственных форм».

Для обеспечения технологического процесса подготавливают: флаконы стерильные в биксах из нейтрального стекла вместимостью 5, 10, 20 мл и более, флаконы марки АБ-1 вместимостью 150, 250 мл, стерильные стеклянные воронки, фильтры стеклянные, дозатор ДЖ-10, шприц типа «Рекорд», фильтр-насадку для мало-объемного микрофильтрации (стерилизации фильтрованием) ФА-25, пипетки аптечные, прибор УК-2, колпачки и прокладки алюминиевые, пробки резиновые, приспособление для обжима колпачков ПОК-1, стерильный вспомогательный материал (вата медицинская, фильтры бумажные складчатые, салфетки марлевые), комплект мембран ядерных (КМЯ), набор концентрированных растворов и вспомогательных веществ, воду очищенную или для инъекций (свежеполученную или стерильную), стерилизатор паровой.

Расчеты

В данном случае в прописи имеется натрия хлорид для доведения раствора до концентрации, изотоничной слезной жидкости, однако в учебных целях следует провести соответствующие расчеты.

На оборотной стороне ППК записывают изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрия хлориду (0,22), который находят в соответствующей таблице ГФ. В рецепте выписан 0,1 г пилокарпина гидрохлорида. Это количество будет эквивалентно

0,022 г натрия хлорида. Следовательно, для получения раствора изотонической концентрации необходимо добавить натрия хлорид в количестве 0,068 (~0,07), т.е.:

$$(0,009 \times 10) - (0,1 \times 0,22) = 0,09 - 0,22 = 0,068 \approx 0,07$$

Натрия хлорид может быть добавлен в виде 10 % раствора (0,7 мл ~14 капель).

Технология изготовления лекарственного препарата

С целью выполнения требования стерильности в асептических условиях в стерильной подставке в 5 мл воды очищенной растворяют 0,1 г пилокарпина гидрохлорида, который получают по оформленному рецепту. Добавляют 0,07 г натрия хлорида (возможно использование 10 % концентрированного раствора натрия хлорида). Пример использования концентрированных растворов приведен ниже.

Офтальмологические растворы фильтруют через стерильный складчатый бумажный фильтр с подложенным тампоном стерильной ваты. Фильтр предварительно промывают стерильной водой очищенной.

После фильтрования раствора через тот же фильтр пропускают оставшийся объем растворителя. Могут быть использованы фильтры стеклянные с порами размером 10–16 мкм. При фильтровании через стеклянные и другие мелкопористые фильтрующие материалы (например, мембраны ядерные) необходимо создание избыточного давления или разрежения. При наличии в растворе механических включений фильтрацию повторяют.

После изготовления глазных капель заполняют лицевую сторону ППК.

Дата _____, ППК № 16.4. «А».

Aquae purificatae 5 ml

Pilocarpini hydrochloride 0,1

Natrii chloride 0,07

Aquae purificatae 5 ml

$V = 10 \text{ ml}$

Подписи: _____

Объем раствора — 10 мл (до 100 мл). Стерилизуют 8 мин при температуре $120 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, затем вновь проверяют отсутствие механических включений. Если включения не обнаружены, раствор оформляют к отпуску. Выписывают сигнатуру. Рецепт остается в аптеке. В аптеках его часто изготавливают не по индивидуальным прописям, а в виде внутриаптечной заготовки и отпускают по предъявлении рецепта.

Концентрированные растворы

Некоторые лекарственные вещества в глазных каплях содержатся в малых концентрациях (0,01, 0,02, 0,1 % и т.д.). В сочетании с малым объемом раствора, выписанным в рецепте, это вызывает затруднения при их взвешивании и растворении (особенно умеренно-, мало- и очень мало растворимых лекарственных веществ). В таких случаях целесообразно использовать стерильные или асептически изготовленные концентрированные растворы лекарственных веществ (однокомпонентные и комбинированные).

Номенклатура разрешенных к использованию офтальмологических концентрированных растворов утверждена Минздравом России и представлена в Методических указаниях по изготовлению стерильных растворов в аптеках. В данный перечень включены прописи, содержащие совместимые лекарственные вещества, выдерживающие термические методы стерилизации, имеющие методики анализа для химического контроля и установленные сроки годности.

Стерильные концентрированные растворы используют при изготовлении нестандартных офтальмологических растворов, которые не подлежат стерилизации. Срок хранения таких растворов не более 2 сут. Вскрытые флаконы со стерильными офтальмологическими концентрированными растворами должны быть использованы в течение суток.

Концентрированные растворы, используемые для изготовления стандартных офтальмологических растворов с установленным режимом стерилизации, производят в асептических условиях и не стерилизуют (во избежание повторной стерилизации в составе препарата, которая может привести к разложению лекарственных веществ). Их также используют в течение суток.

Технологию изготовления офтальмологического концентрированного раствора разберем на следующем примере.

Пример 16.5.

Rp.: Solutionis Acidi nicotinicici 0,1 % cum Riboflavino 0,02 % — 50 ml

Физико-химические свойства лекарственных веществ

В частной статье ГФ указано, что «*Riboflavinum*» (*Vitaminum B₂*) — желто-оранжевый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, горького вкуса, на свету неустойчив, очень мало растворим в воде (1:5000).

Acidum nicotinicum — белый кристаллический порошок без запаха, слабокислого вкуса, умереннорастворимый в воде, растворим в горячей воде.

Расчеты

Масса рибофлавина (на объем 50 мл) составляет 0,01 г:

$$0,02 - 100 \text{ мл}$$

$$X - 50 \text{ мл}$$

Масса кислоты никотиновой (объем 50 мл) — 0,05 г:

$$0,1 - 100 \text{ мл}$$

$$Y - 50 \text{ мл}$$

Расчеты заносят в книгу учета лабораторных и фасовочных работ.

Технология изготовления

В асептических условиях при нагревании растворяют 0,01 г рибофлавина. После полного его растворения в 50 мл горячего раствора рибофлавина растворяют 0,05 г кислоты никотиновой. Раствор фильтруют через бумажный складчатый, стеклянный или иной фильтр, промытый 0,02 % раствором рибофлавина. Проверяют на отсутствие механических включений.

Концентрированные растворы подвергают качественному и количественному контролю. Результаты контроля заносят в журнал регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля.

Флакон с раствором укупоривают резиновой пробкой, металлическим колпачком «под обкатку», стерилизуют 30 мин при 100 °С.

Изготовление глазных капель с использованием концентрированных растворов

Заготовка концентрированных растворов в аптеке позволяет ускорить изготовление глазных капель.

Использование водных концентрированных растворов**Пример 16.6.**

Rp.: Solutionis Riboflavini 0,01 % — 10 мл

Acidi ascorbinici 0,05

Misce. Da. Signa. По 2 капли 3 раза в день в оба глаза.

Все этапы профессиональной деятельности соответствуют этапам, описанным ранее. Подробнее остановимся на расчетах.

Концентрация лекарственных веществ, выписанных в прописи рецепта, такова, что практически не влияет на величину осмотического давления. Выполним расчеты для кислоты аскорбиновой,

выписанной в большей массе (0,05). Изотонический эквивалент кислоты аскорбиновой по натрия хлориду — 0,18. Массу натрия хлорида для изотонирования раствора рассчитаем по формуле:

$$M_{\text{NaCl}} = (0,009 \times 10) - (0,05 \times 0,18) = 0,09 - 0,009 = 0,081 \approx 0,09$$

Раствор следует изготовить на изотоническом, 0,9 % растворе натрия хлорида.

Способ расчета объемов концентрированных растворов и воды очищенной аналогичен расчетам, выполняемым при изготовлении микстур с помощью бюреточной системы.

Объемы концентрированных растворов и воды очищенной:

- рибофлавина — $(0,001 \times 5000) = 5$ мл;
- кислоты аскорбиновой — $(0,05 \times 20) = 1$ мл;
- натрия хлорида — $(0,081 \times 10) = 0,8$ мл;
- воды очищенной — $(10 - 5 - 1 - 0,8) = 3,2$ мл.

После изготовления по памяти заполняют лицевую сторону ППК:

Дата _____. ППК № 16.6.

Aquae purificatae 3,2 ml

Solutionis Riboflavini 0,02 % 5 ml

Solutionis Acidi ascorbinici 5 % 1 ml

Solutionis Natrii chloridi 10 % 0,8 ml

$V = 10$ ml

Подписи: _____

Режим стерилизации глазных капель, изготовленных по данной прописи, в нормативных документах не указан, поэтому используют стерильные концентрированные растворы, которые в асептических условиях отмеривают аптечными пипетками в стерильный флакон для отпуска.

Применение концентрированных растворов, изготовленных на 0,02 % растворе рибофлавина

Пример 16.7.

Rp.: Solutionis Riboflavini 0,02 % — 10 ml

Acidi ascorbinici 0,03

Acidi borici 0,2

Misce. Da. Signa. По 2 капли 4 раза в день в оба глаза.

Пропись имеется в приложении к Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках. Режим стерилизации — 120 °С, 8 мин. При изготовлении следует использовать концентрированные асептические растворы.

Расчеты

Изотонический эквивалент кислоты борной по натрия хлориду равен 0,53; $0,53 \times 0,2 = 0,106$ (1,06 %), т.е. раствор слегка гипертонический.

нический, поэтому натрия хлорид в этом случае не добавляют. Учитывая пределы изотонической концентрации ($0,9 \pm 0,2$ %), раствор можно рассматривать как изотоничный. При использовании концентрированных растворов, изготовленных на воде очищенной, будет получен общий объем капель глазных и концентрация лекарственных веществ, не соответствующие прописи рецепта, что недопустимо.

Для подтверждения выполним расчеты. В аптеке имеются водные растворы: рибофлавина 0,02 %; кислоты аскорбиновой 5 %; кислоты борной 4 %.

Для изготовления препарата с использованием водных растворов потребуется:

- раствора рибофлавина — 0,02 % (1:5000 — 10 мл ($0,002 \times 5000$));
- раствора кислоты аскорбиновой — 5 % (1:20) — 0,6 мл ($0,03 \times 20$);
- раствора кислоты борной — 4 % (1:25) — 5 мл ($0,2 \times 25$).

Рассчитанный общий объем раствора составит 15,6 мл, что намного больше объема, указанного в прописи рецепта (10 мл). В связи с этим используют концентрированные растворы, изготовленные на 0,02 % растворе рибофлавина.

После выполнения соответствующих расчетов и изготовления раствора по памяти заполняют лицевую сторону ППК:

Дата _____. ППК № 16.7.

Solutionis Riboflavini 0,02 % 3,5 ml

Solutionis Acidi ascorbinici 2 % *cum Riboflavino* 0,02 % 1,5 ml

Solutionis Acidi borici 4 % *cum Riboflavino* 0,02 % 5 ml

$V = 10$ ml

Подписи: _____

Концентрированные растворы отмеривают во флакон для отпуска, укупоривают, проверяют отсутствие механических включений, оформляют для стерилизации, стерилизуют и оформляют к отпуску.

Глазные примочки, растворы для орошения слизистой оболочки глаз, растворы для промывания и хранения контактных линз и другие офтальмологические растворы изготавливают так же, как и глазные капли, с соблюдением требований стерильности, стабильности, отсутствия видимых невооруженным глазом взвешенных частиц, изотоничности и, при необходимости, — пролонгированного действия. Наиболее часто для примочек и промываний применяют растворы кислоты борной, натрия гидрокарбоната, фурацилина, этакридина лактата, в экстремальных случаях (например, при поражениях глаз капельножидкими отравляющими веществами) может быть назначен 2 % раствор грамицидина.

Упаковка, укупорка

Флакон укупоривают резиновой пробкой и обкатывают алюминиевым колпачком. Если требуется (в соответствии с НД), оформляют для стерилизации, укрепляя специальную бирку или обвязывающую влажным пергаментом с указанием названия, концентрации раствора, фамилии и даты изготовления.

Стерилизация

Растворы отпускают из аптеки асептически изготовленными или стерилизуют методом, указанным в нормативных документах. После стерилизации растворы вновь проверяют на механические включения.

Оформление к отпуску из аптеки

Флакон с раствором опечатывают (если в прописи присутствует вещество списка А), не снимая пергаментную обвязку, которую используют для оформления флакона к стерилизации. Если раствор не подвергался стерилизации, крышку флакона (алюминиевый колпачок) обвязывают влажным пергаментом, нить сверху закрепляют сургучной печатью.

Флакон снабжают основной розовой этикеткой «Глазные капли», на которой указывают номер аптеки, дату изготовления, фамилию и инициалы больного, способ применения, номер анализа, срок годности, и предупредительной этикеткой «Обращаться осторожно». Рецепт, содержащий в прописи вещества, находящиеся на предметно-количественном учете, остается в аптеке, за исключением случаев, когда рецепт имеет специальную надпись «Для длительного применения», например рецепт, содержащий пилокарпина гидрохлорид (для лечения глаукомы).

16.3. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Органолептический контроль

На стадии изготовления растворы подвергаются органолептическому контролю по следующим показателям: цвет, запах, полнота растворения, прозрачность.

Механические включения в растворе определяют на приборе УК-2 (до и после стерилизации). Методика проверки изложена в Инструкции по контролю механических включений в инъекционных и офтальмологических растворах и глазных каплях аптечного

изготовления (приложение к Методическим указаниям по изготовлению стерильных растворов в аптеках).

Современные приборы работают на основе фотоэффекта.

Физический контроль

Заключается в проверке общего объема. Проверяют каждую серию внутриаптечной заготовки и лекарственных форм. Лекарственные формы, изготовленные по индивидуальным рецептам (требованиям), проверяют выборочно, не менее 3 % от общего количества, изготавливаемого за день.

Химический контроль

Особое внимание при качественном и количественном контроле следует обращать на лекарственные препараты, применяемые в глазной практике (в том числе для детей), содержащие наркотические и ядовитые вещества (например, растворы серебра нитрата), а также на все концентрированные растворы.

При анализе глазных капель содержание изотонирующих и стабилизирующих веществ определяют до стерилизации.

Контроль при отпуске из аптеки

Состоит в проверке соответствия упаковки физико-химическим свойствам ингредиентов, номера на рецепте, квитанции, этикетке, сигнатуре, фамилии больного на рецепте, этикетке, сигнатуре, квитанции; соответствия сигнатуры рецепту, оформления препарата действующим требованиям.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Обоснуйте требования, предъявляемые к офтальмологическим растворам.
2. Рассчитайте изотоническую концентрацию двумя способами на конкретном примере.
3. Какие методы стерилизации используют для обеспечения стерильности офтальмологических растворов?
4. Как обеспечивают пролонгированное действие глазных капель?
5. Сравните способы изготовления раствором твердых веществ и с использованием концентрированных растворов.
6. Какие вы знаете средства механизации технологического процесса, на каких этапах изготовления и контроля качества их используют?