### Лекция № 6

### Тема: «Особенности технологии изготовления некоторых лекарственных форм для новорожденных и детей 1-ого года жизни»

**План:**

1. Особенности изготовления лекарственных форм для новорожденных и детей первого года жизни.
2. Изготовление лекарственных форм энтерального и парентерального применения.
3. **Особенности изготовления лекарственных форм для новорожденных и детей первого года жизни.**

**Разработка и создание ЛС для детей ведётся в двух направлениях:**

1. Уменьшение до детских дозировок уже известных ЛС для взрослых в традиционных ЛФ.
2. Изготовление (создание) специальных детских ЛФ.

В современных условиях наиболее вероятными путями решение проблемы введения ЛФ и ЛП детям представляются следующие пути:

1. Более широкое использование ингаляционного введения препаратов общего действия, особенно в стационаре, а также внедрение ректальных ЛФ.
2. Создание корригированных, стабильных, стерильных препаратов перорального применения с жидкой дисперсионной средой или сухих суспензий.

Наибольший корригирующий эффект проявляют сиропы:

* + малиновый;
	+ вишнёвый;
	+ какао с добавлением кислоты Лимонной с pH>7;
	+ с малиновой эссенцией.

Препараты кислого вкуса корригируются легче. Трудно корригируются препараты Na2SO4, MgSO4, CaCl2.

Корригирующий потенциал сиропов повышается при добавлении эфирных масел, особенно анисового и апельсинового.

Самостоятельную научную проблему представляет разработка упаковок для детских ЛФ:

* должна трудно открываться;
* должна быть однодозовой (0,1 – 30 мл);
* обеспечивать точность дозировки и полноту использования;
* стерильность без консервантов;
* иметь ложечки, пипетки, каплемеры, шприцы;
* должны быть эстетично оформленными.

## Контроль качества детских ЛФ

1. Органолептический контроль (цвет, запах, отсутствие механических включений, нерастворившихся частиц в растворах). Детские ЛФ могут быть выборочно проверены на вкус.
2. Физический контроль – проверяется каждая серия ЛФ, требующих стерилизации, после расфасовки до стерилизации не менее 5 флаконов.

Контролируют общую массу или объём, число доз и качество укупорки.

1. Химический контроль – проверяют воду на наличие хлоридов, сульфатов, ионов кальция, CO2, солей аммония.

На детские ЛФ при качественном анализе обращается особое внимание. Полному хим. контролю подвергаются все ЛФ для новорожденных, а при отсутствии методик количественного анализа проводится качественный анализ.

Если нет методик ни качественного, ни количественного анализа, то ЛФ готовят под наблюдением в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога.

Детские ЛФ для других возрастных групп – полному хим. анализу выборочно, но не менее 3-х в смену.

**2.Изготовление лекарственных форм энтерального и парентерального применения.**

## А). ЛФ энтерального применения

К ним относятся:

* жидкости для внутреннего применения;
* клизмы;
* суппозитории;
* мази ректальные.

 Начинаем с фарм.экспертизы прописи. Проверяются дозы сильнодействующих и ядовитых веществ.

Наиболее часто назначают ЖЛФ.

Правильный подход к созданию и изготовлению ЛФ для внутреннего применения для детей невозможен без знаний особенностей ЖКТ.

Слизистая полости рта и пищевода нежная, богата кровеносными сосудами, легко ранима, отличается сухостью, т.к. слизистые железы практически не развиты.

Первые 24-48 часов жизни ЖКТ заселяется разными бактериями. Микрофлора кишечника – это: бифидобактерии; кишечная палочка; энтерококки. Она имеет большое значение, выполняя многообразные функции:

1. Защитную по отношению к патологическим и гноеродным.
2. Участвуют в синтезе витамина гр. В;
3. Ферментную по типу пищеварительных ферментов.

Абсорбция веществ в желудке новорожденных и детей до года в значительной степени зависит от рН.

При приеме ЛФ через рот всасывание идет главным образом в тонком кишечнике 7,3-7,6. Постоянная скорость всасывания у детей устанавливается к 1,5 годам.

Отличительной особенностью кишечника является повышенная проницаемость стенок для токсинов, микроорганизмов и многих ЛВ вплоть до развития токсикоза.

Все ЛФ для детей до 1 года независимо от способа применения должны готовить в асептических условиях, т.к. микроорганизмы низкой вирулентности могут вызывать серьёзные заболевания, особенно у ослабленного организма.

Не допускается использование таблеток для изготовления других ЛФ.

Например: раствор Рингера-Локка.

## Порошки для внутреннего применения

Занимают значительное место в рецептуре:

1. Примерно 25% порошков в аптеках готовят, измельчая таблетки (Тавегил, Энтеросептол). При этом нарушаются нормативные документы. Это недопустимо из-за наличия наполнителей, стабилизаторов и других добавок.
2. Ещё одна проблема – это изготовление порошков с использованием тритураций, учитывая малые дозировки выписываемых ЛВ даже не сильнодействующих, а это приводит к повышенной микробной контаминации лекарственной формы из-за содержания сахара и глюкозы, являющихся хорошей средой для развития микроорганизмов.

**Замена порошков растворами имеет преимущества:**

1. Исключает использование вспомогательных веществ, способствующих контаминации микроорганизмов.
2. Обеспечивает более высокую степень всасывания и абсорбции.
3. Большая стерильность.
4. Способствует большему сроку хранения.

Заменены порошки с лекарственными веществами:

* Аскорбиновая кислота;
* Бромиды;
* Димедрол;
* Салицилаты;
* Поливитамины.

на соответствующие стерильные растворы с пересчётом концентрации и дозы приёма.

Наиболее часто встречающиеся прописи разрешено ввести в ВАЗ.

Технология изготовления порошков для новорожденных и детей до 1 года не отличается от общей технологии лекарственной формы «порошки».

Прописи порошков разрешены **по приказу № 751н.**

1. **Для новорожденных:**
* Димедрол 0,001 – 0,002
* Сахар (Глюкоза) 0,2

*Срок хранения – 90 суток*

* Фенобарбитал 0,002 или 0,005
* Сахар (Глюкоза) 0,2

*Срок хранения – 90 суток*

* Эуфилин 0,003
* Сахар 0,2

*Срок хранения – 20 суток*

Хранить их в защищенном от света месте. Запрещается замена Сахара на Глюкозу.

1. **Порошки для детей**
* Дибазол 0,003 (от 0,005 до 0,008)
* Сахар 0,2

*В сухом, защищённом от света месте. Срок хранения – 90 суток*

* Димедрол 0,005
* Сахар (Глюкоза) 0,1

*В сухом, защищённом от света месте. Срок хранения – 90 суток*

## Растворы для внутреннего применения

Изготовление стерильных растворов запрещается при отсутствии данных по химической совместимости, технологии и режиме стерилизации, методик анализа для полного химического контроля.

Готовят ЖЛФ массообъёмным способом. При изготовлении не используют стабилизаторы и консерванты.

Несмотря на процесс стерилизации и связанную с этим опасность (реакции гидролиза, окисления и т.д.), готовят растворы:

* Глюкозы 5, 10, 25%;
* Дибазола 0,001%;
* Димедрола 0,02%
* Кислоты Аскорбиновой 1%;
* Кофеин-натрия бензоата 1%.

Разрешается применять стабилизатор только для приготовления 0,5% Новокаина – **0,3 мл 0,1 моль HCl на 100 мл.**

При изготовлении 3 и 5% растворов Глюкозы и Кальция глюконата учитывают содержание кристаллизационной воды: **10%** для раствора Глюкозы и **30%** – для Кальция глюконата.

Растворы Кальция глюконата, Глютаминовой и Никотиновой кислот готовят, нагревая, или используют горячую воду.

Растворы Аскорбиновой кислоты готовят на свежеполученой и свежепрокипяченой воде. При фасовке флаконы заполняют до верху для уменьшения концентрации кислорода во флаконе.

При изготовлении растворов Эуфиллина, вода очищенная должна быть свежеполученной, свежепрокипяченной, не содержать солей аммония и карбонатов.

 Вода очищенная для приготовления раствора KMnO4 должна быть свежеполученной и свежепрокипяченной, не содержать углекислый газ, аммиак.

Следует использовать NaHCO3 марок «ХЧ» и «ЧДА».

При изготовлении 3% раствора CaCl2 используют 10% и 50% концентрированные растворы.

Всегда обращать внимание на хранение и использование HCl, особенно на проверку доз с учётом возраста.

Следует воздержаться от применения в родильных домах от 0,02% раствора Димедрола, т.к. он угнетает НС. Если его используют, то объем его должен быть **не более 10 мл.**

0,5% раствора KI изготавливают **не более 10 мл.**

**Особенности изготовления растворов по прописи.**

 Rp.: Sol. Natrii benzoatis 2% – 100 ml

Natrii hydrocarbonatis 2,0

Sirupi simplicis 20 ml

D.S.

При совместном содержании компонентов прописи раствор не выдерживает термическую обработку и приобретает коричневую окраску, т.к. Сахар в щелочной среде карамелизуется. Но эту микстуру отпустить без стерилизации нельзя, т.к. в присутствии сиропа Сахарного раствор подвергается микробной контаминации.

Поэтому готовят **два раствора**, которые можно простерилизовать при 120°С 8 минут:

*1-й раствор:*

 Натрия бензоата 2,0

 Натрия гидрокарбоната 2,0

 Воды очищенной до 60 мл

*2-ой раствор:*

 Сиропа сахарного 20 мл

 Воды очищенной 40 мл

Каждый из этих растворов стерилизуют и перед применением их сливают в асептических условиях.

**Стерилизуют растворы текучим паром и применяют только тогда, когда в нормативной документации этот метод указан как единственный.**

Он разрешён для стерилизации растворов:

1. Раствора Глюкозы 5% – 100 мл

Кислоты Аскорбиновой 1,0

1. Раствора кислоты Аскорбиновой 1% – 100 мл

Повторная стерилизация термическими и другими методами не допускается.

Асептически без стерилизации готовят **растворы KMnO4 на стерильной воде очищенной.**

70% жидких ЛФ готовят без стерилизации из-за сложности состава и присутствия термолабильных веществ, но 50% из них могут быть простерилизованы термическими методами.

Методика контроля по качеству ЛФ для детей изложена **в приказе № 751н.** В этом же приказе содержится значительное количество прописей растворов для внутреннего и наружного применения. Приведены условия изготовления, режимы стерилизации, сроки и условия хранения (приложение № 15 к [Правилам](https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71285104/#1000) изготовления и отпуска лекарственных
препаратов для медицинского применения аптечными
организациями, индивидуальными предпринимателями,
имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность,
утв. [приказом](https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71285104/#0) Министерства здравоохранения РФ
от 26 октября 2015 г. № 751н. «Требования
к режимам стерилизации лекарственных препаратов», Таблица № 1)

Растворы, простерилизованные насыщенным паром и укупоренные под обкатку, имеют срок хранения – 30 суток. Но есть ряд растворов, имеющих меньшие сроки хранения. По истечении сроков хранения ЛФ подлежат изъятию.

**Сроки хранения ЛФ:**

Раствор Глюкозы с Аскорбиновой кислотой – хранится 5 суток.

Аскорбиновая кислота 1% – 5 суток (текучим паром).

Растворы Кальция глюконата 1, 3, 5% (под давлением насыщенным паром) – 7 суток.

Растворы Эуфилина 0,05% и 0,5% (насыщенным паром) – 15 суток.

Растворы KMnO4 5% (готовят асептически) – хранится 2 суток.

## Особенности аптечной технологии лекарственных форм энтерального, наружного, ректального применения.

В настоящее время стали чаще применять суппозитории для детей, особенно содержащие Анальгетики, Антипиретики, Спазмолитики. Также назначают гормоны, витамины, антибиотики, сульфаниламиды, диуретические и слабительные вещества.

Суппозитории применяют в детской анестезиологии для преднаркозной подготовки.

Для изготовления в аптеках в условиях малосерийного производства утверждены суппозитории детские с Эуфилином 0,05 или 0,1. Срок хранения при температуре 5°С – 6 месяцев.

**При применении суппозиториев возможны осложнения:**

1. В зависимости от высоты введения суппозитория в прямую кишку может быть разный фармакологический эффект (всасывание веществ в прямой кишке у детей не постоянное), что сопровождается изменением биодоступности.
2. Интенсивность всасывания сильно зависит от площади всасываемой поверхности и времени контакта.
3. Поверхность слизистой в прямой кишке невелика; возможно её раздражение лекарственными веществами или компонентами основ (полиэтилендиоксидами) с последующим ухудшением всасывания.

Для снижения сильного осмотического эффекта основ добавляют небольшой процент эмульгатора и воды. Форма и размер суппозитория должны быть указаны в рецепте (m = от 0,5 до 1,0).

## Б). ЛФ для парентерального применения

К ним относятся:

* Масла.
* Растворы для наружного применения.
* Мази.
* Капли глазные.
* Растворы для инъекций.

**Растворы, масла и порошки для наружного применения.**

Готовят по общим технологическим правилам.

**Некоторые особенности:**

1. Фурацилин и Этакридина лактат – при нагревании.
2. Раствор Бриллиантовой зелени – на 60% спирте.
3. Натрия тетраборат растворяют в Глицерине при 40 – 50°С (осторожно, растворяя на водяной бане). Глицерин должен содержать 10 – 16% воды.
4. Масла и присыпку Ксероформную стерилизуют в сушильных шкафах при 180°С. Время стерилизации зависит от массы вещества (примерно 30 минут).
5. Стерилизуют масла и присыпки в открытом виде во флаконах для кровезаменителей. Укупоривают пробками ИР-21. Красными пробками нельзя.
6. Асептически без стерилизации готовят 3% раствор Перекиси водорода и 5% раствор Перманганата калия для прижигания пуповины.

Растворимость калия перманганата 1:18, т.е. 5% раствор близок к насыщенному и, если появляется осадок, то при попадании на кожу вызывает ожог. Поэтому раствор готовят, используя приём растирания в ступке с горячей водой. Раствор переносят во флакон и оставляют на 1 час, постоянно взбалтывают. Нельзя хранить в прохладном месте во избежании кристаллизации.

5% раствор KMnO4 – хранится 2 суток.

Присыпка Ксероформная – 2 суток.

3% раствор Перекиси водорода – 15 суток.

1% раствор Бриллиантового зелёного – 2 года (после вскрытия флакона – не более 1 месяца).

**Глазные капли для детей.**

В детской практике применяют: 2% и 3% растворы Колларгола, изготовленные в асептических условиях, предварительно измельчая в ступке с небольшим количеством воды.

10, 20, 30% Альбуцида, которые выдерживают термическую стерилизацию под давлением, т.к. содержат Na2S2O3 – 0,15; HCl 0,1м – 0,35 и Воды очищенной до 100 мл. Срок хранения 30 суток при температуре не выше 25°С. Капли альбуцида 30% для новорожденных готовят без стабилизатора в асептических условиях.

**Растворы для инъекций.**

Готовят также, но применяют в меньшей дозировке, которая регулируется мед. персоналом.

В инъекционных ЛФ для детей важны размеры частиц механических включений. Нормативы не более 50 мкн не могут удовлетворить педиатров, т.к. просвет сосудов у новорожденных детей гораздо меньше, чем у взрослых и возможен их тромбоз.

**Мази.**

Защитная функция кожи у детей до года несовершенна. Через тонкий роговой слой, сочный и рыхлый эпидермальный слой при широко развитой сети кровеносных сосудов легко проникают: токсические вещества, микроорганизмы, в том числе и гноеродные бактерии.

Активно всасываются ЛВ в липидный слой клеточных мембран по типу пассивного транспорта (без затраты энергии в сторону меньшей концентрации), активно всасываются жирорастворимые вещества.

Всасывание Салицилатов, Фенола и многих других ЛВ может привести к тяжёлым смертельным отравлениям.

Нельзя применять мази, контаминированные микроорганизмами.

Приказ № 751н утвердил прописи 1% и 5% мазей Танина для новорожденных. Обе мази эмульсионного типа, т.к. предполагается растворение Танина в предполагаемом объёме горячей воды очищенной.

1% мазь – на Вазелине.

5% мазь – на эмульсионной основе состава:

* Воды очищенной 5 мл;
* Ланолина безводного 5,0;
* Вазелина 85,0.

Основу стерилизуют 30 мин при 180°С без воды.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1. Какие лекарственные формы готовят для новорожденных и детей первого года жизни в аптеках? Требования, предъявляемые к ним.

2. Правила приготовления лекарственных форм для новорожденных и детей первого года жизни. Привести примеры.

3.Правила оформления, отпуска и хранения.

**Рекомендуемая литература**

Основные:

 Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм : учеб. для мед. училищ и колледжейИ. И. Краснюк, Г. В. Михайлова М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.

Дополнительные:

Фармацевтическая биотехнология. Руководство к практическим занятиям [Электронный ресурс] : учеб. пособие. - Режим доступа: http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970424995.html С. Н. Орехов ; ред. В. А. Быков , А. В. Катлинский М. : ГЭОТАРМедиа, 2013.

 Электронные ресурсы:

 ЭБС КрасГМУ «Colibris»; ЭБС Консультант студента ВУЗ; ЭБС Консультант студента Колледж; ЭМБ Консультант врача; СПС КонсультантПлюс.

Фармацевтическая библиотека [Электронный ресурс].

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

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