

УДК 615.12

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2021.59.94.008>

ИЗГОТОВЛЕНИЕ СУСПЕНЗИЙ В УСЛОВИЯХ АПТЕКИ: ПРОТИВОРЕЧИЯ И НЕСОГЛАСОВАННОСТЬ НОРМАТИВНОЙ БАЗЫ

С.С. Камаева, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»), г. Казань, farm64@bk.ru

Г.Ю. Меркурьева, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»), г. Казань, mergala@rambler.ru

Методом сравнительного анализа проведено изучение нормативной документации, регламентирующей экстемпоральное изготовление суспензий в российских аптеках и аптеках ближнего и дальнего зарубежья. Рассмотрены рецептурные прописи, изготовление которых в соответствии с существующими нормативными требованиями затруднительно. Показана необходимость совершенствования нормативной базы, регламентирующей изготовление суспензий в условиях аптек.

Ключевые слова: суспензии, аптечное изготовление, нормативные документы

В современных условиях экстемпоральное производство лекарственных форм в аптечных условиях продолжает оставаться востребованным. Рецепты на изготовление лекарств выписывают врачи различных специальностей, в том числе врачи-дерматологи. Одной из популярных лекарственных форм в дерматологической практике являются суспензии [1].

В дерматокосметологической практике суспензии часто называют «болтушками», или жидкими пудрами. Водные взвеси обладают охлаждающим, поверхностным сосудосуживающим и подсушивающим эффектом, оказывают противовоспалительное действие.

Водные «болтушки» являются удобной заменой присыпок, так как после испарения и высыхания водной дисперсионной среды порошкообразные вещества оседают на коже равномерным тонким слоем и удерживаются на ней более длительное время. В отличие от присыпок «болтушки» не так сильно пересушивают кожу и действуют дольше, обладают охлаждающим, поверхностным сосудосуживающим и подсушивающим эффектом и используются для лечения поверхностных острых воспалительных процессов без мокнутия и излишней сухости кожи. Количественное соотношение дисперсной фазы и дисперсионной среды варьирует в зависимости от цели, с которой данная лекарственная форма применяется: если требуется оказание противовоспалительного действия, то количество дисперсионной среды увеличивают – при выраженной воспалительной реакции кожи добавляют больше жидкости (40–50%). Для оказания антисептического действия и ускорения высыхания добавляют этиловый спирт (10–15%). Если необходимо, чтобы смесь долго не высыхала после нанесения на кожу, а также для усиления смягчающего действия добавляют глицерин (5–10%). Если требуется обеспечить покрывное действие, берут равные количества порошкообразных веществ и жидкости [2]. Таким образом, варьирование композиционного состава суспензии позволяет врачам-дерматологам подобрать

наиболее оптимальный состав, исходя из индивидуальных проблем конкретного пациента, что в принципе невозможно сделать для промышленно выпускаемых препаратов.

Рассмотрим суспензии с позиции образующих данную лекарственную форму фармакологически активных и вспомогательных веществ и технологии, чтобы оценить доступность технологии и целесообразность данной лекарственной формы.

Согласно Государственной фармакопее XIV издания, «суспензии – жидкая лекарственная форма, представляющая собой гетерогенную дисперсную систему, содержащую одно или несколько твердых действующих веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде. Размер твердых частиц в суспензиях может варьировать в широких пределах – от 0,1 до 10 мкм и более» [3]. К гидрофильным веществам, используемым в дерматокосметологической практике, относятся цинка оксид, магнезия оксид, магнезия карбонат основной, висмута нитрат основной, глина белая, крахмал. В качестве дисперсионной среды применяют воду очищенную или водные и водно-спиртовые растворы лекарственных веществ. Суспензии гидрофильных веществ готовятся дисперсионным методом без добавления стабилизатора. Для изготовления суспензий гидрофобных веществ (сера, ментол, тимол, сульфаниламидные препараты и др.) обязательно добавление стабилизатора, которого берут или равное количество в случае изготовления суспензии из веществ с резко выраженными гидрофобными свойствами, или половинное количество в случае изготовления суспензий из веществ с нерезко выраженными гидрофобными свойствами.

В качестве особенностей технологии Государственная фармакопея XIV издания устанавливает возможность их получения диспергированием твердой дисперсной фазы, содержащей нерастворимое, предварительно измельченное действующее вещество

(вещества), с жидкой дисперсионной средой или другими методами. В качестве вспомогательных веществ в суспензиях могут быть использованы буферные растворы, стабилизаторы, корригенты, консерванты, антиоксиданты, красители и другие вещества, разрешенные к медицинскому применению. Введение в состав суспензии консервантов, антиоксидантов и красителей наиболее актуально для препаратов, выпускаемых серийно, а их отсутствие в экстемпоральных суспензиях можно рассматривать как положительную характеристику, поскольку излишне не «утяжеляется» состав суспензии вспомогательными веществами, которые сами по себе у ряда больных с дерматологическими проблемами могут вызвать ухудшение состояния [4].

Изготовление лекарственных форм в аптечных условиях регламентируется приказом МЗ РФ №751н от 2015 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» [5]. В данном приказе технология суспензий рассматривается вместе с технологией эмульсий, и приказ устанавливает, что (цитата) «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 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. Изготовление суспензии из гидрофобных лекарственных средств осуществляется с использованием стабилизаторов гетерогенных систем, указанных в приложении к настоящим Правилам, и с учетом физико-химических свойств лекарственных средств и стабилизаторов, а также способа применения лекарственной формы».

С учетом всего вышеизложенного при рассмотрении вопросов технологии реальных лекарственных форм, выписываемых врачами-дерматологами, возникают серьезные затруднения. Вопросы расчетов в технологии суспензий не были продуманы и в предыдущих нормативных документах, а именно в приказах №412 от 1972 г. [6], №435 от 1990 г. [7], №308 от 1997 г. [8], зачастую сложно было следовать их требованиям, в настоящий момент, согласно приказу №751н от 2015 г., для ряда прописей суспензий это сделать просто невозможно.

Согласно ранее действующей нормативной документации по изготовлению жидких лекарственных форм в условиях аптек – приказу №435 от 1990 г., а затем и приказу №308 от 1997 г., существовало разграничение: суспензии в концентрации лекарственных веществ до 3% изготавливались в весо-объемной концентрации, суспензии в концентрации лекарственных веществ 3% и выше изготавливались по массе. Приказы содержали конкретные рецептурные прописи, на примере которых рассматривалось изготовление суспензий. Например, следующая лекарственная форма:

Возьми:

Цинка окиси	
Талька	по 20,0
Глицерина	30,0
Воды очищенной	100,0
Смешай. Дай. Обозначь «Наружное»	

В приказе технология лекарственной формы описывалась следующим образом: в ступке смешивают цинка окись с тальком, диспергируя с глицерином (последний отвешивают предварительно во флакон), по частям при помешивании добавляют 50 мл воды. Остатком воды суспензию смывают во флакон для отпуска. Так как концентрация суспензии более 3%, то, согласно ранее действовавшему нормативному документу, изготовление проводилось по массе, которая составляет 170 г, технология адекватна. Однако в следующем примере, приводившемся в том же нормативном документе, в плане определения общей массы и проведения расчетов ничего не было ясно.

Возьми:

Серы осажденной	7,0
Кислоты салициловой	2,0
Стрептоцида	3,0
Камфоры	3,5
Глицерина	3,0
Спирта этилового	50 мл
Раствора кислоты борной 3%	50 мл

В приказе давались следующие рекомендации по изготовлению. В ступке измельчают стрептоцид и серу со спиртом и глицерином. Содержимое ступки смывают раствором борной кислоты во флакон для отпуска, куда добавляют спиртовой раствор салициловой кислоты и камфоры в оставшемся количестве 90%-го этилового спирта.

Здесь суспензия образована серой, стрептоцидом и камфорой, их содержание в сумме составляет более 3% – соответственно, изготовление проводилось по массе. Однако сведения об общей массе отсутствовали. Затруднительно определять общую массу лекарственной формы, если в состав входит водный раствор кислоты борной и 90%-ный спирт этиловый. Если спирт еще можно перевести в массу, приняв во внимание плотность,

значение которой можно взять из алкогеметрической таблицы № 1 ГФ, то плотности растворов кислоты борной различных концентраций (в рецептах могут быть 0,5%, 1%, 2%-ный растворы) в приложении к приказу (как старому, так и ныне действующему) не значатся (приводятся плотности только растворов кислоты борной 3% и 4%-ной концентрации). Таким образом, определить общую массу лекарственной формы точно невозможно. Соответственно, сложно будет проводить и анализ ее качества. Ныне действующий приказ МЗ РФ №751н от 2015 г., устанавливающий изготовление суспензий по массе, вообще не рассматривает никаких примеров, иллюстрирующих расчеты и изготовление лекарственных форм, поэтому трактовки данного документа в плане технологии реальных суспензий могут быть различными. С 1 января 2021 г. утратил юридическую силу приказ МЗ РФ №308 от 1997 г., который разъяснял некоторые вопросы технологии суспензий. Поскольку всевозможные по составу суспензии также широко выписываются в настоящее время врачами-дерматологами, то в соответствии с действующим нормативным документом совершенно невозможно адекватно трактовать расчеты по определению общей массы вышеуказанных лекарственных форм.

Рассмотрим следующий пример еще одной прописи:

Возьми:

Висмута нитрата основного	6,0
Натрия гидрокарбоната	4,0
Воды очищенной	200,0

Смешай. Выдай. Обозначь «Примочка»

Если рассматривать изготовление этой лекарственной формы согласно приказу №751н от 2015 г., следует приготовить ее по массе, значит, общая масса будет составлять 210 граммов. Сама технология не представляет

затруднений. Но если та же самая пропись будет выписана врачом в другом виде, а именно:

Возьми:

Висмута нитрата основного	6,0
Раствора натрия гидрокарбоната 2%	200,0

Смешай. Выдай. Обозначь «Примочка»,

то становится совершенно непонятной общая масса лекарственной формы и расчеты при ее изготовлении. Так, при определении общей массы следовало бы учесть плотность раствора натрия гидрокарбоната, что не представляется возможным для каждой его концентрации, которая может быть в рецептурной прописи. Если же проводить расчеты по изготовлению раствора натрия гидрокарбоната в весовой концентрации (то есть при определении объема воды, требуемой для изготовления, вычесть из количества воды количество натрия гидрокарбоната), то это будет противоречить законодательной базе, так как при изготовлении водных растворов принят весо-объемный метод изготовления лекарственных форм. Если же изготавливать раствор натрия гидрокарбоната, входящего в состав суспензии, в весо-объемной концентрации, согласно приказу №751н от 2015 г., то это опять же будет противоречить требованиям приказа о массовом способе изготовления суспензии, поскольку мы должны для его изготовления взять 4,0 грамма натрия гидрокарбоната и 200 мл воды очищенной (увеличение объема раствора в этом случае во внимание не принимается, так как укладывается в нормы допустимых отклонений общего объема раствора), при этом общая масса такого раствора составит 204 грамма, соответственно, вес самой суспензии – 210 граммов. Это не согласуется с рецептом и требованиями приказа №751н от 2015 г. Если прописи многокомпонентные, то проблема еще более выражена.

Рассмотрим, как решается вопрос технологии суспензий в странах ближнего зарубежья.

По-прежнему суспензии остаются актуальной лекарственной формой в аптеках Белоруссии, прежде всего для лечения дерматологических заболеваний [9]. Изготовление регламентируется фармакопейной статьей «Суспензии» Государственной фармакопеи Республики Беларусь. Основные правила, изложенные в данной статье, перекликаются с правилами, изложенными в приказе МЗ РФ №308 от 1997 г. (если содержание субстанций до 3%, суспензию готовят массо-объемным способом, если 3% и более, готовят по массе), но наряду с этим имеются и существенные отличия. Во-первых, нормативная база не запрещает использование концентрированных растворов лекарственных веществ, во-вторых, разрешено использование готовых монопрепаратов взамен субстанций лекарственных веществ. Но – так же как и в российском приказе – нет четких рекомендаций относительно того, как производить расчеты, если содержание лекарственных веществ превышает 3%, а в прописи выписан раствор лекарственного вещества [10].

На Украине изготовление лекарственных препаратов в условиях аптек регламентируется Государственной фармакопеей Украины и приказами Министерства здравоохранения, в которых тоже нет четких рекомендаций относительно того, как поступать в ситуации, которую мы рассматриваем [11]. Так же как и в Белоруссии, нормативные документы не запрещают использование концентрированных растворов при изготовлении суспензии, а при производстве суспензий для перорального и наружного применения разрешено использование готовых лекарственных средств, если это указано врачом в прописи рецепта.

В соответствии с приказом МЗ Республики Казахстан №142 от 15.12.2004, суспензии с содержанием нерастворимых твердых

лекарственных веществ 3% и более изготавливают по массе, концентрированные растворы водорастворимых лекарственных веществ при изготовлении суспензий не используют. Данное положение полностью перекликается с требованиями приказа МЗ РФ №308 от 1997 г. В обоих приказах приведены практически однотипные примеры. Нет различий и в подходах к изготовлению суспензий. Но при разборе прописи:

Возьми:

Серы осажденной	7,0
Кислоты салициловой	2,0
Глицерина	5,0
Стрептоцида	3,0
Камфоры	3,5
Спирта этилового	50,0
Раствора кислоты борной 3%	50 мл

авторы нормативного документа рационально подошли к определению общей массы лекарственной формы: масса суспензии составляет 112,41 г, так как масса 50 мл 90%-го спирта – 41,46 г (плотность – 0,829 г/мл); масса 37,5 мл 4%-го раствора кислоты борной – 37,95 г (плотность – 1,010 г/мл) [12].

Суспензии экстенпорального изготовления остаются востребованной лекарственной формой и в аптеках дальнего зарубежья [13]. В учебной литературе США и Великобритании подробно рассматриваются вопросы технологии суспензий. Основное отличие в подходе к их изготовлению заключается в том, что все суспензии готовятся по объему. После измельчения и смешивания действующие вещества диспергируются в ступке с небольшим объемом жидкой фазы (вода или растворы водорастворимых веществ), разбавляются жидкой фазой, переносятся в мерный сосуд и водой доводятся до нужного объема [14,15]. Изготовление суспензий данным методом не предусматривает необходимость учета плотностей входящих растворов различных

лекарственных веществ, таким образом, отпадает потребность в проведении расчетов по определению общей массы лекарственной формы.

ВЫВОДЫ

В экстемпоральном производстве суспензии остаются актуальной и востребованной лекарственной формой. Анализ нормативной базы государств постсоветского пространства показывает, что их приказы выстраивались на основе приказов Министерства здравоохранения СССР и РФ. Сохранились единые подходы к изготовлению суспензий, но нормативная база требует тщательного продумывания, конкретизации и доработки с целью адекватной трактовки технологии суспензий в зависимости от способа прописывания рецептурной прописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Позднякова Т.А., Бобкова Е.А., Хмарина А.К. Изучение влияния технологии изготовления на качество экстемпоральных суспензий // *Медицина и фармацевтика*. 2020. – №4 (15). – С. 4–7.
2. Характеристика и технология лечебно-косметических препаратов и средств ароматерапии / Камаева С.С., Поцелуева Л.А. – Казань: КГМУ, 2004. – С. 52–53.
3. Суспензии: ОФС.1.4.1.0014.15 // Фармакопей. рф [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmascopeia.ru/ofs-1-4-1-0014-15-suspenzii/>. – Дата доступа: 22.10.2020.
4. Барабанов Л.Г. Аллергические реакции на лекарства у дерматологических больных // *Дерматовенерология на рубеже третьего тысячелетия. Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию со дня основания первой кафедры дерматовенерологии в Республике Беларусь, Минск, 19 июня 2003 г.* – Минск, 2003. – С. 62–64.
5. Приказ МЗ РФ №751н от 26.11.2015 «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».
6. Приказ МЗ СССР №412 от 23.05.1972 «Об утверждении инструкции по приготовлению жидких лекарств весомым методом».
7. Приказ МЗ СССР №435 от 11.11.1990 «Об утверждении инструкции по приготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».
8. Приказ МЗ РФ №308 от 21.10.1997 «Об утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм».
9. Тарасова Е.Н., Хейдоров, В. П., Колков М.А., Козловская В.Г. Аптечное изготовление суспензий метронидазола // *Вестник фармации*, №4 (86). – 2019. – С. 78–85.
10. Юркевич А.Б. Фармацевтическая технология аптечного изготовления лекарственных средств [Электронный ресурс]: пособие для студентов вузов / А.Б. Юркевич, И.И. Бурак; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Витебский гос. мед. ун-т. – Витебск: ВГМУ. – 2014. – С. 123–133. – Режим доступа: <http://elib.vsmu.by/handle/123/206>
11. Приказ МЗ Украины от 17 октября 2012 г. №812 «Об утверждении Правил производства (изготовления) и контроля качества лекарственных средств в аптеках (в редакции приказов МЗ Украины от 01.07.2014 №441, 09.11.2016 №1195).
12. Приказ председателя Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2004 года

- №142 «Об утверждении Правил изготовления лекарственных средств».
13. Фармакопея США: USP 29; Национальный формуляр: NF 24: в 2 т.: [пер. с англ.]. – М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – С. 2590–2591.
14. *Ansel's pharmaceutical dosage form and drug delivery systems* / Loyd V. Allen, Jr., Hovard C. Ansel. – Tenth edition. – 2014. – P. 445–465.
15. *John F. Marriot. Pharmaceutical Compounding and Dispensing Second edition* / John F. Marriot, Keith A. Wilson, Christopher A. Langley, Dawn Belcher. – London. Chicago: Pharmaceutical Press, 2010. – P. 116–129.
-
-

MANUFACTURING OF SUSPENSIONS IN A PHARMACY: CONTRADICTIONS AND INCONSISTENCIES IN THE REGULATORY FRAMEWORK

S.S. Kamaeva, G.Yu. Merkureva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The method of comparative analysis was used to study the regulatory documents governing the extemporal production of suspensions in Russian pharmacies and pharmacies in the neighboring countries. The analysis of prescriptions with suspensions was carried out, the production of which in accordance with the existing regulatory requirements is difficult. The need to improve the regulatory framework governing the manufacture of suspensions in pharmacies is shown.

Keywords: suspensions, pharmaceutical manufacture, regulatory documents