Лекція 28.04.2023 р.

1. Стабілізація ін’єкційних розчинів :

<https://atl.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2020/02/22>

Лекція 05.052023 р.

2. Ізотонічні та iнфузiйнi розчини. Розчини для ін’єкцій з термолабільними речовинами. Суспензії для ін’єкцій : <https://atl.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2020/02/23>

# Виготовлення ін'єкційних розчинів в аптеці

## Ін'єкційні форми, їх характеристика. Переваги, нестачі ін'єкційного введення. Класифікація, технологія, вимоги до ін'єкційних розчинів. Приготування ін'єкційних розчинів без стабілізаторів, з стабілізатором, фізіологічних розчинів.

Зміст

1. Ін'єкційні форми, їх характеристика

1.1 Переваги ін'єкційного введення

1.2 Вимоги до ін'єкційних лікарських форм

1.3 Класифікація ін'єкційних розчинів

2. Технологія ін'єкційних розчинів в умовах аптеки

2.1 Приготування ін'єкційних розчинів без стабілізаторів

2.2 Приготування ін'єкційних розчинів зі стабілізатором

2.3 Приготування фізіологічних розчинів в аптечних умовах

Введення

В сучасних умовах виробнича аптека - раціональна і економічно вигідна ланка в організації лікувального процесу. Основна її задача - найбільш повне, доступне і своєчасне задоволення потреб стаціонарних хворих в лікарських засобах, дезинфекційних розчинах, перевязочних матеріалах і т. д.

Невід'ємним елементом повноти і доступності лікарської допомоги є наявність в аптеках, крім готових лікарських засобів, екстемпоральних лікарських форм. У основному це лікарські засоби, які не проводяться фармпредприятиями.

На частку инфузионних розчинів доводиться 65% всіх екстемпорально приготованих форм: розчини глюкози, натрію хлорида, калію хлорида різної концентрації, аминокапроновая кислота, натрію гидрокарбонат і т. д.

Питома вага ін'єкційних розчинів в екстемпоральной рецептурі госпрозрахункових аптек складає біля 15%, а в аптеках лікувально-профілактичних установ досягає 40-50% [1].

Ін'єкційні розчини - це ліки, що вводяться в організм за допомогою шприца з порушенням цілісності шкіряних і слизових покривал, є порівняно новою лікарською формою.

Ідея введення лікарських речовин через порушене шкіряне покривало виникла в 1785 р., коли лікар Фуркруа за допомогою спеціальних лез (скарификаторов) насікав на шкірі і в отриману ранки втирав лікарські речовини.

Уперше подкожное уприскування ліків було здійснене на початку 1851 р. російським лікарем Владікавказського військового госпіталю Лазаревим. У 1852 р. Правацем був запропонований шприц сучасної конструкції. Починаючи з цього часу, ін'єкції стали загальновизнаною лікарською формою.

1. Ін'єкційні форми, їх характеристика

1.1 Переваги і нестачі ін'єкційного введення

Необхідно відмітити наступні переваги естемпорального виробництва ін'єкційних лікарських форм в порівнянні з використанням готових лікарських форм:

- забезпечення швидкого терапевтичного ефекту;

- можливість виготовлення ліків для конкретного хворого з урахуванням ваги, віку, зростання і т. д. по індивідуальних прописах;

- можливість точно дозувати лікарська речовина;

- лікарські речовини, що вводяться поступають в кров'яне русло, минуя такі захисні бар'єри організму, як шлунково-кишковий тракт і печінка, здатні змінювати, а іноді і руйнувати лікарські речовини;

- можливість ввести лікарські речовини хворому, що знаходиться в несвідомому стані;

- стислість часу між приготуванням і використанням лікарського засобу;

- можливість створення великих запасів стерильних розчинів, що полегшує і прискорює їх відпуск з аптек;

- відсутність необхідності корекції смаку, запаху, кольору лікарської форми;

- більш низька вартість в порівнянні з препаратами промислового виробництва.

Але ін'єкційне введення лікарських засобів, крім переваг має і негативні сторони:

- при введенні рідин через пошкоджене покривало шкіри в кров легко можуть попасть патогенні мікроорганізми;

- разом з розчином для ін'єкцій в організм може бути введений повітря, зухвале емболию судин або розлад серцевої діяльності;

- навіть незначні кількості сторонніх домішок можуть вплинути шкідливий чином на організм хворого;

- психоемоциональний аспект, пов'язаний з хворобливістю ін'єкційного шляху введення;

- ін'єкції ліків можуть здійснюватися тільки кваліфікованими фахівцями.

1.2 Вимоги до ін'єкційних лікарських форм

До лікарських форм для ін'єкцій пред'являються наступні вимоги: стерильність, відсутність механічних домішок, стійкість, апирогенность, до окремих ін'єкційних розчинів - изотоничность, що вказується у відповідних статтях або рецептах [7].

Парентеральное застосування препаратів передбачає порушення шкіряного покривала, що пов'язано з можливим інфікуванням патогенними мікроорганізмами і введенням механічних включень.

Стерильностьинъекционних розчинів, що приготовляються в умовах аптеки, забезпечується внаслідок неухильного дотримання правил асептики, а також стерилізації цих розчинів. Стерилізацією, або знеплідненням, називається повне знищення в тому або інакшому об'єкті життєздатної мікрофлора.

Асептические умови виробництва лікарських препаратів - це комплекс технологічних і гігієнічних заходів що забезпечують захист продукту від попадання в нього мікроорганізмів на всіх етапах технологічного процесу.

Асептические умови необхідні при виготовленні термолабильних препаратів, а також малоустойчивих систем - емульсій, взвесей, колоїдних розчинів, тобто препаратів, що не піддаються стерилізації.

Також не меншу роль грають дотримання правил асептики при приготуванні лікарських препаратів що витримують термічну стерилізацію, оскільки цей метод стерилізації не звільняє продукт від загиблих мікроорганізмів і їх токсинів, що може привести до пирогенной реакції при ін'єкції такого препарата.

Відсутність механічних домішок. Всі ін'єкційні розчини не повинні містити яких-небудь механічних домішок і повинні бути абсолютно прозорими. У ін'єкційному розчині можуть міститися частинки пилу, волокна матеріалів, що використовується для фільтрування, будь-які інакші тверді частинки, які можуть попасти в розчин з посуду, в якому він готується. Головна небезпека наявності в ін'єкційному розчині твердих частинок - можливість закупорки судин, яка може викликати смертельний вихід у випадку, якщо закупореними виявляться судини, живильні серце або довгастий мозок.

Джерелами механічних забруднень можуть бути неякісна фільтрація, технологічне обладнання, особливо його деталі, що труться, навколишнє повітря, персонал, неякісно підготовлені ампули.

З цих джерел в продукт можуть попасть мікроорганізми, частинки металу, іржі, скла, деревні гуми, вугілля, золи, крохмаля, тальку, волокна, азбесту.

Апірогенность. Апирогенностью називається відсутність в ін'єкційних розчинах продуктів метаболізму мікроорганізмів - так званих пирогенних речовин, або пирогенов. Своя назва пирогени (від лати. руг - жар, вогонь) отримали за здатність спричиняти підвищення температури при попаданні в організм, можливе іноді падіння артеріального тиску, озноб, блювота, понос.

У виробництві ін'єкційних препаратів від пирогенов звільняються різними фізико-хімічними методами - шляхом пропускання розчину через колонки з активованим вугіллям, целюлозою, мембранние ультрафильтри.

Відповідно до вимог ГФХ ін'єкційні розчини не повинні містити пирогенних речовин. Для забезпечення цієї вимоги ін'єкційні розчини готують на апирогенной воді для ін'єкцій (або маслах) з використанням медикаменти і інших допоміжних речовин, не вмісних пирогенов [3].

1.3 Класифікація ін'єкційних розчинів

Лікарські засоби для парентерального застосування класифікуються таким чином:

- ін'єкційні лікарські засоби;

- внутрішньовенні инфузионние лікарські засоби;

- концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних инфузионних лікарських засобів;

- порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних инфузионних лікарських засобів;

- імплантати.

Ін'єкційні лікарські засоби - це стерильні розчини, емульсії або суспензії. Розчини для ін'єкцій повинні бути прозорими і практично вільними від частинок. Емульсії для ін'єкцій не повинні виявляти ознак розшарування. Суспензія для ін'єкцій при збовтуванні повинна бути досить стабільною для того, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

Внутрішньовенні инфузионние лікарські засоби - це стерильні водні розчини або емульсії з водою як дисперсійна середа; повинні бути вільні від пирогенов і звичайно изотонични крові. Призначаються для застосування у великих дозах, тому не повинні містити ніяких антимікробних консервантов.

Концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних инфузионних лікарських засобів - це стерильні розчини, призначені для ін'єкцій або инфузий. Концентрати розводять до вказаного об'єму і після розведення отриманий розчин повинен відповідати вимогам, що пред'являються до ін'єкційних лікарських засобів.

Порошки для ін'єкційних лікарських засобів являють собою тверді стерильні речовини, вміщені в контейнер. При струшуванні з вказаним об'ємом відповідної стерильної рідини вони швидко утворять або прозорий, вільний від частинок розчин, або однорідну суспензію. Після розчинення вони повинні відповідати вимогам, що пред'являються до ін'єкційних лікарських засобів [8].

Імплантати являють собою стерильні тверді лікарські засоби, що мають відповідні для парентеральной імплантації розміри і форму, і вивільнюючі діючі речовини протягом тривалого періоду часу. Вони повинні бути упаковані в індивідуальні стерильні контейнери.

2. Технологія ін'єкційних розчинів в умовах аптеки

Відповідно до вказівок ГФХ, як розчинники для приготування ін'єкційних розчинів застосовують воду для ін'єкцій, персикове і мигдальне масла. Вода для ін'єкцій повинна відповідати вимогам статті № 74 ГФХ. Персикове і мигдальне масла повинні бути стерильними, а їх кислотне число не перевищувати 2,5.

Ін'єкційні розчини повинні бути прозорими. Перевірку проводять при перегляді в світлі рефлекторної лампи і обов'язковому струшуванні судини з розчином.

Ін'єкційні розчини готують массо-об'ємним способом: лікарську речовину беруть по масі (вазі), розчинник - до необхідного об'єму.

Кількісне визначення лікарських речовин в розчинах проводять згідно з вказівками у відповідних статтях. Допустиме відхилення вмісту лікарської речовини в розчині не повинне перевищувати ±5% від вказаного на етикетці, якщо у відповідній статті немає іншої вказівки.

Початкові лікарські препарати повинні задовольняти вимоги ГФХ. Кальцію хлорид, кофеин-бензоат натрію, гексаметилентетрамин, натрію цитрат, а також магнію сульфат, глюкоза, кальцію глюконат і деякі інші повинні вживатися у вигляді сорту «для ін'єкцій», що володіє підвищеною мірою чистоти.

Щоб уникнути забруднення пилом, а разом з нею і мікрофлора препарати, уживані для приготування ін'єкційних розчинів і асептических ліків, зберігають в окремому шафі в невеликих банках, закритих притертими скляними пробками, захищеними від пилу скляними колпачками. При наповненні цих судин новими порціями препаратів банку, пробка, колпачок повинні кожний раз піддавати ретельному миттю і стерилізації.

У зв'язку з вельми відповідальним способом застосування і великою небезпекою помилок, які можуть бути допущені під час роботи, приготування ін'єкційних розчинів потребує суворої регламентації і неухильного дотримання технології.

Не допускається одночасне приготування декількох ін'єкційних ліків, вмісних різні інгредієнти або однакові інгредієнти, але в різних концентраціях, а також одночасне приготування ін'єкційних і яких-небудь інших ліків.

На робочому місці при виготовленні ін'єкційних ліків не повинне знаходитися ніяких штангласов з лікарськими препаратами, що не мають відношення до ліків, що приготовляються.

У аптечних умовах особливе значення придбаває чистота посуду для приготування ін'єкційних ліків. Для миття посуди застосовують розведений у воді у вигляді взвеси 1: 20 порошок гірчиці, а також свежеприготовленний розчин перекису водня 0,5-1% з додаванням 0,5-1% миючих коштів («Новина», «Прогрес», «Сульфанол» і інші синтетичні миючі кошти) або суміш 0,8-1% розчину миючого засобу «Сульфанол» і тринатрийфосфата в співвідношенні 1: 9.

Посуд спочатку замочують в миючому розчині, нагрітому до 50-60 °З, протягом 20-30 мін, а сильно забруднену - до 2 ч і більш, після чого ретельно миють і обполіскують спочатку декілька (4-5) разів водопровідною водою, а потім 2-3 рази дистильованою водою. Після цього посуд стерилизиуют відповідно до вказівок ДФУ.

Отруйні речовини, необхідні для приготування ін'єкційних ліків, зважуються рецептаром-контролером в присутності асистента і негайно використовуються останнім для приготування ліків. Отримуючи отруйну речовину, асистент зобов'язаний пересвідчитися у відповідності найменування штангласа призначенню в рецепті, а також в правильності набору гирь і зважування.

На всі без виключення ін'єкційні ліки, приготовані асистентом, останній зобов'язаний негайно скласти контрольний паспорт (талон) з точною вказівкою назв взятих інгредієнтів ліків, їх кількостей і особистим підписом.

Всі ін'єкційні ліки до стерилізації повинні зазнавати хімічного контролю на автентичність, а при наявності хіміка-аналітика в аптеці - і кількісному аналізу. Розчини новокаина, атропина сульфату, кальцію хлорида, глюкози і изотонический розчин натрію хлорида при будь-яких обставинах в обов'язковому порядку підлягають якісному (ідентифікація) і кількісному аналізу.

У всіх випадках ін'єкційні ліки повинні приготовлятися в умовах максимально обмеженого забруднення ліків мікрофлора (асептические умови). Дотримання цієї умови обов'язкове для всіх ін'єкційних ліків, в тому числі що проходять заключну стерилізацію.

Правильна організація роботи по приготуванню ін'єкційних ліків передбачає завчасне забезпечення асистентів достатнім набором простерилизованной посуду, допоміжних матеріалів, розчинників, мазевих основ і т. п.

2.1 Приготування ін'єкційних розчинів без стабілізаторів

Приготування ін'єкційних розчинів без стабілізаторів складається з наступних послідовних операцій:

- розрахунок кількості води і сухих лікарських речовин;

- відмірювання необхідної кількості води для ін'єкцій і відважження лікарських речовин;

- розчинення;

- підготовка флакона і укупорочних коштів;

- фільтрування;

- оцінка якості ін'єкційного розчину;

- стерилізація;

- оформлення до відпуску;

- оцінка якості.

Rp.: Solutionis 25% 30ml

Sterilisetur!

Da. Signa: по 1мл внутрішньом'язово 3 рази в день

Виписаний розчин речовини, добре розчинної у воді, для парентерального застосування.

Розрахунки.

Анальгіну 7,5

Води для ін'єкцій

30 - (7,5 х0.68) = 34,56 мл

0,68 - коефіцієнт збільшення об'єму анальгіну

Технологія.

Створення асептических умов досягається приготуванням ін'єкційних лікарських засобів з стерильних медикаменти, в стерильному посуді і в спеціально обладнаному приміщенні. Однак асептика не може гарантувати повну стерильність розчинів, тому вони надалі зазнають стерилізації.

При розрахунку кількості води для ін'єкцій необхідно враховувати, що концентрація анальгіну перевищує 3% і тому необхідно враховувати коефіцієнт збільшення об'єму.

У асептическом блоці в стерильній підставці в 34,65 мл свежеперегнанной води для ін'єкцій розчиняють 7,5 г анальгіни. Приготований розчин фільтрують через двійчастий стерильний бензольний фільтр з комочком довговолокнистої вати. Можна для фільтрації використати скляний фільтр №4. розчин фільтрують в стерильний флакон об'ємом 50мл з нейтрального скла.

Укупоривают флакон стерильною гумовою пробкою і обкачують металевим колпачком. Перевіряють розчин на прозорість, відсутність механічних включень, кольоровість. Потім розчин стерилізують в автоклаві при 120°З 8 хвилин. Після стерилізації і охолоджування розчин передають на контроль повторно.

Флакон прозорого скла укупорен герметично гумовою пробкою «під обкатку», наклеюють номер рецепта і етикетки: «Для ін'єкцій», «Стерильно», «Зберігати в прохолодному і захищеному від світла місці», «Берегти від дітей».

ППК

Дата № рецепта

Aquae pro

Injectionibus 43,65

Analgini 7,5

Об'єм 30

Простерілізовано

Приготував

Перевірив

2.2 Приготування ін'єкційних розчинів зі стабілізатором

При виготовленні ін'єкційних розчинів необхідно вживати заходів до забезпечення збереження лікарських речовин.

Стабільність - це незмінність властивостей лікарських речовин, що містяться в розчинах - досягається підбором оптимальних умов стерилізації, використанням кон-сервантов, застосуванням стабілізаторів, відповідних природі лікарських речовин. Незважаючи на різноманіття і складність процесів розкладання лікарських речовин, найчастіше мають місце гідроліз і окислення.

Лікарські речовини, що вимагають стабілізації їх водних розчинів, можна розділити на три групи:

1) солі освічені сильними кислотами і слабими основами;

2) солі, освічені сильними основами і слабими кислотами;

3) легкоокисляющиеся речовини.

Стабілізація растворовсолей сильних кислот і слабих основ (солі алкалоїдів і азотистих основ) здійснюється додаванням кислоти. Водні розчини таких солей внаслідок гидролиза мають слабокислую реакцію. При тепловій стерилізації і зберіганні таких розчинів рН підвищується в зв'язку з посиленням гидролиза, що супроводиться зменшенням концентрації водневих іонів. Зсув рН розчину приводить до гидролизу солей алкалоїдів з утворенням мало розчинних основ, які можуть випадати в осадок.

Додавання до розчинів солей сильних кислот і слабих основ вільної кислоти придушує гідроліз і таким чином забезпечує стабільність ін'єкційного розчину. Кількість кислоти, необхідна для стабілізації розчинів солей, залежить від властивостей речовини, а також оптимальної межі рН розчину (звичайне рН 3,0-4,0). 0,1 н розчин хлорис-товодородной кислоти використовують для стабілізації розчинів дибазола, новокаина, спазмолитика, совкаина, ат-ропина сульфату і др [4].

Rp.: Solutionis Dibazoli 1% 50ml

Sterilisetur!

Da. Signa: по 2 мл 1 раз в день подкожно

Виписана рідка лікарська форма для ін'єкційного застосування, що являє собою істинний розчин, до складу якого входить речовина групи

Дібазола 0,5

Розчину кислоти

хлористоводородной 0,1 і

0,5

Води для ін'єкцій до 50 мл

Технологія

В рецепті пописаний розчин для подкожного введення, до складу якого входить речовина, важко розчинна у воді. Ін'єкційні розчини дибазола потребують стабілізації 0,1 н хлористоводородной кислоти.

У асептических умовах в стерильній мірній колбі ємністю 50мл в частині води для ін'єкцій розчиняють 0,5 г дибазол, додають 0,5 0,1н розчини хлористоводородной кислоти м доводять водою до мітки. приготований розчин фільтрують в склянку для відпуску ємністю 50мл з нейтрального скла через двійчастий стерильний беззольний фільтр з підкладеним комочком довговолокнистої вати.

Флакон укупоривают і перевіряють розчин на відсутність механічних домішок, для чого склянку перевертають вгору дном і переглядають в минаючому світлі на чорно-білому фоні. Якщо при перегляді виявляються механічні частинки, операцію фільтрації повторюють. Потім горловину склянки з пробкою обв'язують стерильним і ще вологим пергаментним папером з подовженим кінцем 3х6см, на якому асистент повинен зробити запис графітним олівцем про вхідні інгредієнти і їх кількість, і поставити особистий підпис.

Склянку мс приготованим розчином вміщують в бикс і стерилізують при 120°З 8 хвилин. Після охолоджування розчин передають на контроль.

ППК

Дата № рецепта

Aquae pro injectionibus

Ad 50ml

Dibazoli 0,5

Solutionis acidi

Hidrychloridi 0,1 № 50ml

Об'єм 50мл

Простерілізовано

Приготував

Перевірив

Стабілізація солейсильних основ і слабі кис-лотосуществлется додаванням лугу або натрію гид-рокарбоната. Розчини солей, освічених сильними основами і кислотами, диссоциируют з утворенням слабодиссоциирующей кислоти, що спричиняє до зменшення вільних іонів водня, а, як наслідок, до збільшення рН розчину. Для придушення гидролиза подібних розчинів солей необхідно додати луг. До числа солей, що стабілізуються їдким натрієм або натрію гидрокарбонатом, відносяться: нікотинова кислота, кофеин-бензоат натрію, натрію тиосульфат, натрію нітрит.

Стабілізація розчинів легкозаймистих речовин. До легкоокисляющимся лікарських речовин потрібно віднести аскорбінову кислоту, натрію салицилат, сульфацил натрію, стрептоцид розчинний, аминазин і інш.

Для стабілізації цієї групи препаратів використовують антиоксиданти - речовини, що володіють великим окисли-тельно-відбудовним потенціалом, чим лікарські речовини, що стабілізуються. До цієї групи стабілізаторів відносяться: сульфіт і метабисульфит натрію, ронга-лит, аскорбінова кислота і інш. Інша група антиоксидантов здатна зв'язувати іони важких металів, ката-лизирующих окислювальні процеси. До них відносяться етилендиаминтетрауксусная кислота, трилон Би і інш.

Розчини ряду речовин не можуть придбати необхідну стійкість при використанні якої-небудь однієї форми захисту. У цьому випадку вдаються до комбінованих форм захисту. Комбінований захист використовують для розчинів сульфацила натрію, адреналіну гидрохлорида, глюкози, аскорбінової кислоти і деяких інших речовин.

2.3 Приготування фізіологічних розчинів в аптечних умовах

Фізіологічними називаються розчини, які по складу розчинених речовин здатні підтримувати життєдіяльність кліток, що переживають органів і тканин, не викликаючи істотних зсувів фізіологічної рівноваги в біологічних системах. По своїх фізико-хімічних властивостях такі розчини і примикаючі до них кровезамещающие рідини вельми близькі до плазми людської крові. Фізіологічні розчини обов'язково повинні бути изотоничними, містити хлориди калію, натрію, кальцію і магнію в співвідношеннях і кількостях, характерних для кров'яної сироватки. Дуже важлива їх здатність зберігати постійність концентрації водневих іонів на рівні, близькому до рН крові (~7,4), що досягається введенням до їх складу буферів.

Більшість фізіологічних розчинів і кровезамещающих рідин для забезпечення кращого живлення кліток і створення необхідного окислювально-відбудовного потенціалу звичайно містять глюкозу, а також деякі високомолекулярние з'єднання.

Найбільш поширеними фізіологічними розчинами є рідина Петрова, розчин Тіроде, розчин Рінгера - Локка і ряд інших. Іноді фізіологічним умовно називають 0,85% розчин натрію хлорида, що застосовується у вигляді вливаний під шкіру, у вену, в клізмах при кровопотерях, інтоксикаціях, при шоку і т. д., а також для розчинення ряду медикаменти при ін'єкційному введенні.

Rp.: Natrii chloride 8,0

Kalii chloride 0,2

Calcii chloride 0,2

Natrii hydrpcarbonatis 0,2

Clucosi 1,0

Aquae pro injectionibus 1000ml

M. Sterilisetur!

Виписана рідка лекарственна форма для внутрішньовенного, а також для введення в клізмах при великих втратах рідини організмом і при інтоксикації. Лікарська форма є істинним розчином, до складу якого не входять речовини списку А і Розчин Рингера-Локка готують шляхом послідовного розчинення солей і глюкози в 1000мл води (количествр сухих інгредієнтів менше за 3%). При цьому необхідно уникати сильного струшування для того, щоб запобігти втраті вуглекислоти при додаванні натрію гидрокарбоната. Після розчинення речовин розчин фільтрують, розливають у флакони для кровозаменителей.

Стерилізацію проводять в парових стерилізаторах при 120°З протягом 12-14 мін. При виготовленні і стерилізації цього розчину допустима спільна присутність натрію гидрокарбоната і кальцію хлорида, оскільки сумарний зміст іонів кальцію дуже трохи (не перевищує 0,005%) і не може викликати помутніння розчину. Розкривати флакони дозволяється тільки після закінчення 2часов після стерилізації. Термін придатності розчину, приготованого в аптеці, 1 місяць.

ППК

Дата № рецепта

Aquae pro injectionibus 1000ml

Natrii chloride 8,0

Kalii chloride 0,2

Сalcii chloride 0,2

Clucosi 1,0

Об'єм 1000мл

Простерілізовано!

Проиготовил