

Міністерство освіти і науки України
Національний технічний університет
«Харківський політехнічний інститут»

Овсяннікова Т.О., Анан'єва В.В., Тимофєєв С.В.,
Савченко Л.Г., Гордієнко А.Д.

АПТЕЧНА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ

Навчальний посібник

для спеціальності
226 «Фармація, промислова фармація»

Рекомендовано Вченою радою навчально-
наукового інституту хімічних технологій
та інженерії НТУ «ХПІ»

Харків
НТУ «ХПІ»
2021

УДК 615.4

Рецензенти:

О.П. ШМАТЕНКО начальник кафедри військової фармації,
доктор фармацевтичних наук, професор, заслужений працівник фармації України

Ю.В. ОВДІЄНКО провідний хімік
відділу контролю якості ТОВ ФК «Здоров'я»

Рекомендовано Вченою радою навчально-наукового інституту хімічних технологій та інженерії Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» як навчальний посібник для студентів, аспірантів та інженерно-технічних працівників спеціальності «Фармація, промислова фармація»,
протокол № 3 від 30.11.2021 р.

Аптечна технологія ліків / Т.О. Овсяннікова, В.В. Анан'єва, С.В. Тимофєєв,
Л.Г. Савченко, А.Д. Гордієнко – Харків: НТУ «ХПІ», 2021. – 263 с.

ISBN 978-617-7897-79-7

Навчальний посібник включає теоретичну частину та контрольні питання за темами. У теоретичній частині посібника викладені теоретичні та методологічні аспекти фармацевтичної технології, класифікації фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин, а також методи дозування лікарських засобів. Розглянуті питання фізичної, фізико-хімічної, хімічної несумісностей лікарських засобів і шляхів їх подолання.

Для студентів усіх форм навчання спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

Посібник може бути корисний для викладачів, аспірантів, працівників фармацевтичної промисловості, а також для всіх, хто цікавиться розглянутими проблемами.

Друкується як навчальний посібник за рішенням Вченої ради навчально-наукового інституту хімічних технологій та інженерії НТУ «ХПІ», протокол № 3 від 30.11.2021 р.

УДК 615.4

ISBN 978-617-7897-79-7

Т.О. Овсяннікова, В.В. Анан'єва,
С.В. Тимофєєв, Л.Г. Савченко,
А.Д. Гордієнко, 2021 р.

Зміст

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ВВЕДЕННЯ У ТЕХНОЛОГІЮ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	6
Історія розвитку фармацевтичної технології.....	7
Допоміжні речовини.....	14
Лікарські форми.....	23
Контрольні питання.....	26
РОЗДІЛ 2. ДОЗУВАННЯ В ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.....	26
Засоби виміру. Метрологічний контроль.....	28
Дозування за масою.....	29
Дозування за об'ємом та краплями.....	33
Контрольні питання.....	36
РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПОРОШКИ.....	37
Особливості технології виготовлення порошків.....	38
Технологія порошків з фармацевтичними субстанціями. Тритуратції.....	44
Контрольні питання.....	48
РОЗДІЛ 4. ТЕХНОЛОГІЯ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.....	48
Умови одержання, збору та зберігання води очищеної.....	56
Технології одержання води очищеної в аптеках.....	57
Розчинність фармацевтичних субстанцій. Фактори, що впливають на розчинність.....	63
Технологічна схема виготовлення розчинів в аптеці. Особливі випадки технології виготовлення розчинів.....	65
Виготовлення розчинів з використанням комплексоутворення.....	68
Технологія неводних розчинів.....	85
Розчини високомолекулярних сполук.....	94
Технологія колоїдних розчинів залежно від сполуки міцел.....	100
Технологія суспензій.....	105
Технологія емульсій.....	114
Технологія крапель для внутрішнього та зовнішнього застосування.....	122
Технологія водних витяжок з лікарської рослинної сировини.....	129
Контрольні питання.....	146

РОЗДІЛ 5. ТЕХНОЛОГІЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.....	148
Технологія лініментів.....	149
Характеристика мазей.....	154
Мазеві основи.....	157
Технологія гомогенних, емульсійних, суспензійних і комбінованих мазей.....	161
Технологія паст.....	166
Контрольні питання.....	170
РОЗДІЛ 6. ТЕХНОЛОГІЯ СУПОЗИТОРІЇВ.....	171
Характеристика супозиторіїв.....	171
Супозиторні основи.....	173
Контрольні питання.....	179
РОЗДІЛ 7. ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВИГОТОВЛЯЮТЬСЯ В АСЕПТИЧНИХ УМОВАХ.....	182
Створення асептичних умов в аптеках.....	182
Стерильні лікарські форми. Особливості ін'єкційного та інфузійного введення лікарських засобів в організм.....	187
Технологія розчинів для ін'єкцій.....	190
Дисперсійні середовища для ін'єкційних розчинів.....	192
Вимоги Державної фармакопеї України до води для ін'єкцій.....	195
Стабілізація ін'єкційних розчинів.....	198
Технологія ізотонічних і фізіологічних розчинів.....	200
Технологія ін'єкційних розчинів з термолабільних субстанцій, суспензій і емульсій для ін'єкцій.....	214
Технологія лікарських форм із антибіотиками.....	216
Технологія лікарських форм для немовлят і дітей першого року життя.....	226
Технологія очних крапель, примочок.....	232
Технологія очних мазей і мазей з антибіотиками.....	245
Контрольні питання.....	248
РОЗДІЛ 8. ФАРМАЦЕВТИЧНІ НЕСУМІСНОСТІ.....	249
Заміна деяких фармацевтичних субстанцій.....	266
Контрольні питання.....	266
Література.....	267

ВСТУП

Навчальний посібник з технології аптечного виготовлення лікарських засобів має мету навчити майбутнього фахівця виготовляти різні лікарські форми, оформляти до реалізації і оцінювати їх якість в умовах аптеки. Навчальний посібник включає теоретичну частину та контрольні питання за темами.

У теоретичній частині посібника викладені теоретичні та методологічні аспекти фармацевтичної технології, класифікації фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин, а також методи дозування лікарських засобів.

Велику увагу приділено технології аптечного виготовлення порошків, водних, неводних і колоїдних розчинів, суспензій, емульсій, водних витяжок з лікарської рослинної сировини, лініментів, мазей, супозиторіїв, стерильних лікарських засобів, лікарських засобів, які застосовуються в офтальмологічній практиці, засобів для немовлят і дітей до 1 року життя, у тому числі з антибіотиками. Розглянуті питання фізичної, фізико-хімічної, хімічної несумісності лікарських засобів і шляхів їх подолання.

Навчальний посібник спрямований на формування у майбутніх фахівців фармацевтичного мислення, формуванню міцних знань і вмінь та успішному застосуванню їх у практичній роботі.

Навчальний посібник також може бути використаний студентами вищих навчальних закладів за фахом «Фармація» денної та заочної форми навчання, практичними працівниками аптечних і фармацевтичних організацій, ветеринарними фармацевтичними працівниками.

РОЗДІЛ 1. ВВЕДЕННЯ У ТЕХНОЛОГІЮ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

У наш час неможливо уявити життя суспільства без лікарських засобів, тому що організація лікарського забезпечення дозволяє забезпечувати комфортну та тривалу життєдіяльність людини. Ще більше 100 років тому М.І. Пирогов указував на те, що майбутнє належить медицині лікарських засобів, а академік І.П. Павлов відзначав, що лікарський засіб є універсальною зброєю лікаря і ніякі хірургічні, акушерські або інші втручання не обходяться без використання лікарських засобів. Дійсно, у наш час більш 90 % усіх призначень лікаря припадає на використання лікарських засобів. Лікарський засіб є важливою умовою профілактики, відновлення та зміцнення здоров'я, а іноді збереження життя людини.

Створенням лікарських засобів займається окрема галузь наукових знань, заснована на сучасних досягненнях науки та техніки – фармацевтична технологія. Вона є однією з основних розділів сучасної фармації (грец. *pharmakeia* – ліки), що представляє собою комплекс наук і практичних знань, які пов'язані з пошуком, одержанням, дослідженням, зберіганням і реалізацією лікарських засобів. Фармацевтична технологія розробляє наукові основи одержання лікарських засобів. Вона включає фармацевтичну технологію промислового виробництва та фармацевтичну технологію аптечного виготовлення лікарських засобів.

Фармацевтична технологія аптечного виготовлення лікарських засобів – це наука про виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки за індивідуальними прописами і вимогами організацій охорони здоров'я.

Метою фармацевтичної технології аптечного виготовлення є розробка методів одержання якісних, безпечних і ефективних лікарських засобів для конкретного пацієнта.

Завданням фармацевтичної технології аптечного виготовлення лікарських засобів є:

- теоретичне обґрунтування та удосконалення існуючих, а також розробка нових методів виготовлення лікарських засобів;
- ефективне використання технологічного устаткування та засобів механізації в аптеках;
- розширення асортименту фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин для аптечного виготовлення лікарських засобів;
- удосконалення наявних у наш час і розробка перспективних допоміжних матеріалів і пакувальних засобів;
- розробка сучасних методів оцінки якості лікарських засобів.

Фармацевтична технологія аптечного виготовлення лікарських засобів як наука диференціюється на загальну та приватну.

Загальна технологія аптечного виготовлення лікарських засобів включає методологію, теоретичні основи, державне нормування, дозування та інші розділи. Приватна технологія аптечного виготовлення лікарських засобів включає технології твердих, рідких, м'яких, парентеральних

лікарських форм, а також лікарських форм, які виготовляються в асептичних умовах, витяжок з лікарської рослинної сировини та інших розділів.

Фармацевтична технологія аптечного виготовлення лікарських засобів тісно пов'язана з базовими науками (математика, фізика, хімія, біологія, мікробіологія), а також спеціальними (фармацевтична хімія, фармакогнозія, організація і економіка фармації, фармакологія, біофармація).

Історія розвитку фармацевтичної технології

Першими документами, які містять прописи виготовлення лікарських засобів, вважають клинописну табличку з 15 рецептами, яку знайдено при розкопках у Південній Месопотамії (III тис. до н.е.).

Близько 1550 р. до н.е. у Єгипті була складена «Книга виготовлення ліків для всіх частин тіла», що згодом одержала назва «Папіруси Еберса», яка містила 900 рецептів настоїв, відварів, лініментів, лікувальних вин, кашок, пігулок, супозиторіїв і інших лікарських форм рослинного та тваринного походження.

Лікарські засоби, що використовували лікарі Прадавньої Греції, мали багато спільного з описаними в «Папірусах Еберса».

Основні відомості про стан давньогрецької медицини викладені в працях Гіппократа (460-370 рр. до н.е.).

У Прадавньому Римі лікар Діоскорид Педакій у роботі «Про лікарські засоби» описав усі відомі на той час засоби рослинного, тваринного та мінерального походження (більш ніж 900), згрупував понад 500 рослини за морфологічною ознакою. Клавдій Гален (130-201 рр.) вперше описав технологію порошків, пігулок, коржів, миль, мазей, пластирів, гірчичників, зборів, настоїв, відварів, рослинних олій, вин, лікарських оцтомедів, примочок, припарок, теріаків.

Після Галена розвиток фармації продовжили араби, які першими в 840 р. створили фармакопею («Карабадин»), книгу про властивості та способи виготовлення лікарських засобів. В VIII ст. в арабських країнах відбулося відділення фармації від медицини. У цей час було поліпшено багато лікарських форм і з'явилися нові.

Найбільш істотний внесок у розвиток фармації вніс Ібн Сіна (Авіценна). У своїй праці «Канон лікарської науки» він узагальнив погляди та досвід грецьких, римських, індійських і середньоазіатських лікарів. Авіценна створив медичну та фармацевтичну енциклопедію, яка протягом століть була обов'язковим керівництвом у навчальних закладах багатьох країн.

У Європі з IV ст. до початку XVI ст. фармація була дуже тісно пов'язана з алхімією. Перша фармакопея в Європі «Аптіотарій» була складена в 1140 р. в Італії. На основі відкриттів алхіміків в XVI ст. зародилася «ятрохімія», або лікувальна хімія. Засновник її Парацельс широко застосовував для лікування препарати ртуті, миш'яку та сурми, колоїдний розчин золота, а також витяжки з рослин і органів тварин.

У період розвитку капіталізму в містах Європи відкривалися аптеки з великими лабораторіями, у яких виготовляли різні лікарські засоби. Були створені нові лікарські форми – таблетки, розчини для ін'єкційного введення. На перших фармацевтичних заводах вироблялися лікарські, косметичні, господарські засоби та починалася їх спеціалізація (галенові виробництва, хімічні підприємства, косметичні виробництва).

Перші аптеки на території України були відкриті у Львові, що не дивно, адже в середині століття саме “місто Лева” поряд із Краковом, Прагою, Вільнюсом було одним з найрозвиненіших і прогресивних міст Східної Європи. Саме тут, ще в 1270 році при Храмі Іоанна Хрестителя була створена перша аптека “закритого типу”. Її закритість означала те, що її основними споживачами були переважно самі ченці-домініканці та жителі притулку, який був створений при храмі. Ця аптека проіснувала аж до 1480 року. До того моменту аптечна справа у Львові вже набула більш відкритий, публічний формат. Багато в чому завдяки прибулим у середині 15-го століття іноземним гостям – лікарю із Кракова Зигмунду та групі аптекарів, серед яких був Василь Русин. Саме він в 1445 році нібито заснував першу приватну аптеку у Львові, і відповідно першу українську аптеку для звичайних людей. Зростання аптечної справи не було настільки стрімким, так, на початку 16-го століття на все місто було всього 15 аптекарів, а на кінець 17-го століття Львів міг похвастатися 8 аптечними установами. Саме тоді почалося зростання «фармринку» і в інших українських містах.



У музеї-аптеці Львова — саме в цьому місті з'явилися перші аптеки в Україні

Вперше більш менш достовірне згадування про першу аптеку в Кам'янець-Подільському датується 1700-м роком (за іншими джерелами, 1750-му). Мова йде про аптеку при колегіумі католицького ордена єзуїтів. Кам'янець-Подільський, а вірніше на той момент просто Кам'янець після 27-літньої турецької окупації знову став частиною Речі Посполитої. Як і в інших польсько-литовських містах, активно торгували ліками, зіллями та

інгредієнтами для них служителі монастирів. Тим самим вони потіснили із цього ринку його старожилів – сільських знахарів і знахарок. Цікаво, що будинок цього колегіуму дотепер існує, так що, може, колись прозорливий вітчизняний фармацевт відкриє там нову аптеку. До 1767 року конкуренції в єзуїтів практично не було, поки в їх рядах не завівся «сепаратист». Павло Лінкевич (за іншою версією – Ленкевич), який вийшов з ордену, вирішив відкрити в місті загальнодоступну аптеку. Незважаючи на протести та погрози з боку єзуїтів городяни та місцева влада підтримали Павла і його «антимонопольне» починання. Саме його установа в багатьох документах і називається першою аптекою Кам'янця. Єзуїти ж згорнули свій фармбізнес в 1773 році, коли їх орден був остаточно скасований.

Аптечний бум у столиці Волині почався наприкінці 17-го – початку 18-го століття, хоча перші аптеки згадуються вже в 16-м столітті (окрім декількох лікарняних і міських аптек, 6 аптечних ларьків на торговельній площі Ринок).



Музей-аптека в Луцьку. Саме ця установа стабільно попадає в рейтинг «Найвідоміші діючі стародавні аптеки в Україні»

Там же, у старому центрі Луцька і зараз розташована аптека, яка входить у ТОП-5 аптек-музеїв України. Треба сказати, що вона не сама прадавня – кам'яний будинок «усього лише» кінця 18-го століття, а сама аптека була відкрита там після пожежі та реставрації в 1845 році. Але набір експонатів аптеки-музею повертає нас до середніх століть – стародавні рецепти, посуд для виготовлення ліків 17-го століть, прадавні документи. А є ще й підвал, який не відкритий для відвідувачів, у давні часи у творців аптеки Петра та Адама Злоцьких була там лабораторія та склад медикаментів. Кажуть, що мазі для Лесі Українки, яка жила з родиною в Луцьку наприкінці 19-го століття, готували саме тут. Готують ліки в аптеці і зараз, незважаючи на музейний статус.

Крім перерахованих міст, перші аптеки в Україні були також відкриті: у Кременці, у якому першими фармацевтами також були ченці єзуїтського ордену. Саме на території їх костьолу, приблизно, в 1754 році була відкрита

перша (або одна з перших) у місті аптек. Головним постачальником фарм-продукції був висаджений ними ж город лікарських рослин. Трохи пізніше, на початку 1780-х першою аптекою обзавелася і Вінниця. Тут її засновником став Марко Шепсель – відомий у місті лікар. В історії міста він запам'ятався не тільки відкриттям першої аптеки, але і роботою на посаді офіційного лікаря Вінницького староства.

Відомо, що наприкінці 17-го – початку 18-го ст. аптеки з'явилися також у Житомирі, Корсуні, Богуславі, Умані, Острозі та інших містах тодішньої Річі Посполитої. А легендарна львівська аптека «Під чорним орлом», відкрита в 1735 році на площі Ринок, працює дотепер і носить почесний титул самої старої працюючої аптеки в Україні.



Вхід в аптеку-музей — одну з головних визначних пам'яток сучасного Львова

У часи Гетьманщини Хмельницького в полкових містах працювали аптечні працівники, які обслуговували, насамперед, козацьку верхівку. Наприкінці 16-го століття (в особі Івана Грозного), а потім остаточно в 17-м столітті Московська влада жорстко прибрала до рук увесь аптечний бізнес. По суті всі аптеки царства були на особистому контролі Государя, при цьому самі аптекарі були почесними громадянами та одержували від царя особливі привілеї, наприклад, звільнення від військової повинності. Число державних аптек стрімко росло.

Так, в 1715 році своєю першою аптекою обзавівся Київ. Дозвіл на її відкриття дав особисто Петро I.

Є відомості, що на Подолі приватні аптеки існували раніше (перша нібито була створена ще в 1709 р.). Але саме нова «петровська» аптека стала основним продавцем ліків як для військових частин і госпіталів, так і для простих киян. На відміну від Правобережної України, де основними двигунами фармацевтичного бізнесу були монастирі та приватні інвестори. На підконтрольних Москві територіях приватні аптеки стрімко поступалися місцем державним установам. Наприклад, з 1751 по 1770 рік на весь Київ працювала всього одна приватна аптека – Києво-Подільська, власником якої

був відомий учений і фармацевт Георг Бунге. Саме в цій аптеці зараз працює музей, що складається з 12 залів стародавніх експонатів.

Іншими великими постачальниками ліків і медичних препаратів на Лівобережжя наприкінці 18-го століття були Лубнянська (з 1707 року, перша «польова»), Кременчуцька і особливо Харківська казенна аптека (відкрита в 1778 році). Саме з їхніх складів провізія потрапляла в аптеки інших міст, а також у військові госпіталі.

У Прадавній Русі виготовленням лікарських засобів займалися ченці, живописці, мисливці, знахарі, лікарі-«лікувальники». Технології виготовлення описували в травниках, вертоградах, зелейниках і інших «лікарських писаннях». В XVI ст. цар Іван Грозний заснував Аптекарську палату, яка пізніше була перетворена в Аптекарський наказ, що здійснював керівництво з виготовлення ліків. В 1673 р. була відкрита перша в Росії аптека для населення. У централізованому порядку організовували аптекарські городи для вирощування лікарських трав. При городах улаштовувалися виробничі лабораторії, або кокторії, для одержання із трав ароматних вод, ефірних масел, мазей, пластирів. У лабораторіях мали право працювати тільки фахівці, які здали іспит при Аптекарському наказі, тому лікарські засоби були стандартними, а якість їх підвищилася.

У другій половині XVII ст. були складені рукописні фармакопеї, які містили прописи та способи виготовлення лікарських форм, лікаря Івана Венедиктова, аптекаря Даніли Гурчина, архієпископа Панаса. Петро I реорганізував аптечну справу. Він видав накази про утворення восьми аптек, перша з яких відкрилася в 1701 р. За законом про аптечні привілеї виготовлення ліків дозволялося тільки аптекам. Торгівля ліками в зелейних рядах, крамницях знахарів і інших місцях заборонялася. Аптеки функціонували як хімічні, дослідницькі та виробничі лабораторії і школи для підготовки фахівців.

У Росії наприкінці XVIII ст. виготовлення лікарських засобів стало регламентуватися державною фармакопеєю. Начальник кафедри фармації Медико-хірургічної академії академік Ю.К. Трапп (1814-1908 рр.) склав кілька фармакопей, а також керівництво по виготовленню лікарських препаратів, фармацевтичної хімії, фармакогнозії, дослідженню отрут. В 1882 р. професор кафедри фармації і фармакогнозії Московського університету В.О. Ліхоміров (1841-1915 рр.) опублікував «Курс фармації» – посібник з виготовлення лікарських засобів і фармацевтичної хімії.

Фармацевтичні виробництва в Росії почали виникати в період Першої світової війни, але відносилися вони головним чином до кустарних, з перевагою ручної праці. Технологія лікарських форм і галенових засобів одержала значний розвиток з 1924 р., коли було ухвалене рішення Першого Всеросійського з'їзду за фармацевтичною освітою про затвердження цього розділу фармації в якості самостійної наукової дисципліни. Одним із засновників наукової технології вважають І.А. Обергарда, який написав перший підручник за технологією лікарських форм в 1929 р.

В XIX ст. значними досягненнями в технології лікарських форм є винахід таблеток, твердих желатинових капсул, використання як основи для мазей вазеліну та ланоліну, впровадження методу стерилізації паром в апараті Коха, внутрішньосудинне застосування гіпо- і гіпертонічних розчинів, а також використання 0,9 % розчину натрію хлориду як фізіологічного розчину, стерилізація розчинів шляхом фільтрування через керамічні свічі, виготовлення мембранних фільтрів з похідних целюлози.

Яскравою подією кінця XX – початку XXI ст. з'явилася спрямована доставка фармацевтичних субстанцій. З нових лікарських форм особлива увага приділяється ліпосомам, мікрокапсулам, а також магнітокерованим і трансдермальним лікарським формам, широко використовуються досягнення нанотехнології.

Велику роль у розвитку фармацевтичної технології XX ст. зіграли відомі російські вчені, зокрема, І.А. Мурах, Т.С. Кондрат'єва та інші. В останні роки цікаві дослідження в галузі створення твердих дисперсних систем, застосування співполімерів акрилової кислоти досліджує О.Є. Добротворський, в області вивчення осмотичної активності як показника якості ін'єкційних, інфузійних і офтальмологічних розчинів – В.А. Попков, Н.І. Краснюк, в області створення магнітокерованих препаратів – О.Г. Черкасова.

Лікарський засіб – речовина або комбінація декількох речовин природного, синтетичного або біотехнологічного походження, які мають фармакологічну активність та у певній лікарській формі використовують для профілактики та діагностики захворювань, лікування та медичної реабілітації пацієнтів, запобігання вагітності шляхом внутрішнього або зовнішнього застосування.

Лікарська форма – це вигляд, що надається лікарському засобу, який визначає його стан, дозування, упакування та спосіб застосування. Для одержання лікарської форми використовуються допоміжні речовини, під якими розуміють речовину або комбінацію декількох речовин, що не має фармакологічну активність та використовуються у процесі промислового виробництва, аптечного виготовлення лікарських засобів.

Речовина або комбінація декількох речовин природного, синтетичного або біотехнологічного походження, що мають фармакологічну активність, використані для промислового виробництва та аптечного виготовлення лікарських засобів визначаються як фармацевтична субстанція. Залежно від токсикологічних властивостей виділені отруйні та сильнодіючі фармацевтичні субстанції, наркотичні засоби, психотропні речовини.

Основна характеристика лікарського засобу, що визначає його застосування в медичній практиці, складається із трьох складових: безпека, ефективність і якість (ІСН). Якість лікарського засобу – відповідність характеристик лікарського засобу нормативному документу (фармакопейній статті або стандарту). Безпека лікарського засобу – позитивна характеристика лікарського засобу, яка заснована на порівняльному аналізі

його ефективності та оцінці ризику заподіяння шкоди життю та здоров'ю людини. Ефективність лікарського засобу – характеристика ступеня позитивного впливу лікарського засобу на попередження, тривалість захворювання, запобігання вагітності, відновлення нормальної життєдіяльності організму людини та компенсації його функціональних можливостей, порушених у результаті захворювання.

Для здійснення завдань фармацевтичної технології аптечного виготовлення лікарських засобів створені аптеки I категорії, які є виробничими і здійснюють виготовлення лікарських засобів за індивідуальними призначеннями лікарів, вимогами організацій охорони здоров'я, фасування, контроль над якістю виготовлених в аптеках лікарських засобів, а також реалізацію населенню та організаціям охорони здоров'я готових лікарських засобів. У ній передбачаються приміщення приймання, не менш двох приміщень зберігання, приміщення обслуговування населення, адміністративно-побутові приміщення, виробничі приміщення (водопідготовки, обробки аптечного посуду, пакувальних і допоміжних матеріалів, аптечного виготовлення лікарських засобів, стерилізація, а також зона проведення контролю над якістю лікарських засобів). Якщо аптека виготовляє стерильні лікарські засоби, додатково в складі виробничих приміщень передбачаються фасовочно-заготовлювані приміщення та асептичний блок із шлюзом. Аптеки організацій охорони здоров'я також є виробничими аптеками I категорії.

У наш час в умовах аптеки, у відповідності з рекомендаціями Державної фармакопеї України, виготовляють 14 груп лікарських засобів:

- очні лікарські засоби (очні краплі; очні примочки; очні м'які лікарські засоби);
- рідкі лікарські засоби для орального застосування (оральні розчини, емульсії і суспензії; оральні краплі);
- лікарські засоби для вагінального застосування (пессарії; вагінальні розчини, емульсії, суспензії; м'які лікарські засоби для вагінального застосування);
- лікарські засоби для зрошення;
- лікарські засоби для парентерального застосування (ін'єкційні лікарські засоби; інфузії);
- лікарські засоби для слизової оболонки порожнини рота (розчини для полоскання горла; розчини для полоскання рота; розчини для ясен; розчини та суспензії для слизової оболонки порожнини рота; краплі для слизової оболонки порожнини рота);
- лікарські засоби для ректального застосування (супозиторії; м'які лікарські засоби для ректального застосування);
- лікарські засоби на основі лікарської рослинної сировини (лікарська рослинна сировина; рослинні чаї);
- м'які лікарські засоби для місцевого застосування (мазі; пасти; лініменти; припарки);

- назальні лікарські засоби (назальні краплі; назальні порошки; назальні м'які лікарські засоби; назальні промивання; назальні палички);
- палички;
- порошки для зовнішнього застосування;
- порошки для орального застосування;
- вушні лікарські засоби (вушні краплі; вушні м'які лікарські засоби; вушні порошки; вушні промивання).

Допоміжні речовини

Створення лікарських засобів вимагає застосування великої кількості допоміжних речовин (*excipient*), тобто додаткових речовин для виготовлення лікарського засобу в певній лікарській формі та надання йому необхідних властивостей.

Допоміжні речовини є обов'язковими інгредієнтами майже всіх лікарських форм. У цей час у світі при виробництві лікарських засобів використовується більш 500 найменувань допоміжних речовин і ще більше їх сумішей.

Застосування допоміжних речовин при виготовленні готових лікарських засобів дозволяє суттєво розширити асортименти з різним заданим ступенем біодоступності. Допоміжні речовини можуть у значній мірі підсилювати або послабляти фармакологічну активність фармацевтичних субстанцій, забезпечувати місцевий або загальний вплив на організм, прискорювати, пролонгувати або змінювати дію, забезпечувати спрямований транспорт або регульоване вивільнення фармацевтичних субстанцій, корегувати органолептичні властивості. Вони впливають на стабільність лікарських форм у процесі їх виготовлення та зберігання, забезпечуючи високу ефективність лікарських засобів протягом тривалого часу, що має не тільки медичне, але і економічне значення, тому що дозволяє збільшити термін придатності лікарських засобів.

Допоміжні речовини дозволяють регулювати константи фармакокінетики (зміна концентрації речовини в часі) і фармакодинаміки (сукупність ефектів, які викликають лікарські засоби), підвищувати ефективність лікарської терапії, а також прискорювати або сповільнювати усмоктування фармацевтичних субстанцій з лікарських форм.

З урахуванням того, що при надходженні лікарського засобу в організм допоміжні речовини вступають в контакт з органами і тканинами вони дозволені до медичного застосування тільки відповідними нормативними правовими актами.

До недавнього часу до допоміжних речовин пред'являли тільки вимоги фармакологічної та хімічної індиферентності. На сьогоднішній день вимоги значно розширені та включають:

- відповідність медичному призначенню лікарського засобу;
- безпека та нешкідливість;
- біодоступність і біосумісність із тканинами організму;

- корекція органолептичних властивостей лікарського засобу;
- сумісність із фармацевтичними субстанціями, пакувальними та закупорювальними засобами, матеріалами технологічного устаткування;
- мікробіологічна чистота;
- незмінність властивостей при стерилізації;
- відносно невисока вартість.

Допоміжні речовини класифікують за походженням, хімічною структурою, а також впливом на фізико-хімічні характеристики та фармакокінетику лікарських форм.

За походженням допоміжні речовини ділять на природні, синтетичні та напівсинтетичні. Допоміжні речовини природного походження отримують шляхом переробки сировини мікробіологічного та мінерального походження. Перевага природних допоміжних речовин полягає в їхній високій біологічній безпеці. Рослинні біополімери використовують у якості емульгаторів, стабілізаторів, пролонгаторів і для інших цілей при виробництві лікарських засобів. Недолік природних допоміжних речовин у тому, що вони схильні до високої мікробної контамінації, у зв'язку із чим розчини полісахаридів і білків швидко псуються. Використання стерилізації та додавання консервантів може знизити до гранично припустимих норм мікробну контамінацію природних допоміжних речовин.

Представник природних допоміжних речовин крохмаль складається з 2 фракцій – амілози та амілопектину. Амілоза розчиняється в теплій воді, а амілопектин тільки набухає. Крохмаль використовують у твердих і рідких лікарських формах. У якості стабілізатора суспензій і емульсій використовують 10 % розчин.

Альгірати (кислота альгінова і її солі) – ВМС, які одержують із морських водоростей. Кислота альгінова використовується в якості розпушувача, емульгатора, плівкоутворювальної допоміжної речовини, а також для приготування мазей і паст.

До складу агароїду входять глюкоза та галактоза, а також мінеральні елементи (Ca, Mg, S і ін.) які одержують із морських водоростей. В 0,1 % концентрація має стабілізуючі, розпушуючі і ковзаючі властивості, у суміші із гліцерином в 1,5 % концентрація використовується як мацева основа.

Пектин входить до складу клітинних стінок багатьох рослин, має здатність желатинувати. Використовується для створення лікарських форм для дітей.

З мікробних природних сполук найпоширеніший аубазидан – продукт мікробіологічного синтезу на основі дріжджового гриба *Aureobasidium pullulans*. Аубазидан (0,6 %) утворює гелі, які використовуються як основа для мазей, 1 % – для плівок і губок. Концентровані 0,1-0,3 % – як пролонгатор очних крапель.

При цьому розчин стійкий при термічній стерилізації до 120° С. Ефективний стабілізатор і емульгатор.

Джерелом колагену є шкіра великої рогатої худоби. Одержують її шляхом лугосольової обробки. Колаген застосовується для покриття ран у вигляді плівок з фурациліном, борною кислотою, маслом обліпиховим, метилурацилом, а також у вигляді очних плівок з антибіотиками.

Желатин одержують при виварюванні обрізків шкіри. Це ВМС білкової природи, містить гліцерин, аланін, аргінін, лейцин, лізин, глютамінову кислоту. Завдяки високим драглеутворюючим властивостям використовується для виготовлення мазей, желатинових капсул, супозиторіїв.

Желатоza є продуктом неповного гідролізу желатину. Не желатинується, але має високі емульгуючі властивості.

Неорганічний полімер бентоніт ($Al_2O_3 \times SiO_2 \times n H_2O$) представлений мінералом кристалічної структури з розміром часток 0,01 мм. Містить 90 % оксидів алюмінію, кремнію, магнію, заліза, катіони K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} . Здатність до набрякання та драглеутворення дозволяє використовувати його при виготовленні мазей, таблеток, порошків, гранул. Бентоніти надають лікарським засобам м'якість, дисперсність, високі адсорбційні властивості, легку віддачу фармацевтичних субстанцій.

Аеросил, або кремнію диоксид SiO_2 , дуже легкий мікронізований порошок з вираженими адсорбційними властивостями, його застосовують для стабілізації суспензій. Загущуючу здатність аеросила використовують також при одержанні гелів для мазевих основ. Адсорбційні властивості використовують для зменшення гігроскопічності та стабілізації сухих екстрактів. У порошках його застосовують у якості диспергатору.

Тальк – природний мінерал складного хімічного складу, містить магнію оксид, кремнію оксид, воду, а також домішки алюмінію оксиду та нікелю оксиду. Частки тальку мають пластинчасту форму, завдяки чому він має властивість знижувати тертя часток однієї об іншу. Застосування тальку у фармацевтичному виробництві дозволяє поліпшити стійкість до стирання та реологічні властивості, збільшити стабільності зберігання.

В аптечній технології тальк використовується для створення присипок, одержання ароматних вод, мазей, у якості антиперспіранта таблеткових мас для зниження тертя в процесі пресування, водно-дисперсійних сполуках для покриття таблеток оболонками.

У групі синтетичних і полісинтетичних допоміжних речовин особливе місце займають ефіри целюлози.

Вони є продукти заміщення водневих атомів гідроксильних груп целюлози на спиртові залишки – алкіді (при одержанні простих ефірів) або кислотні залишки – ацили (при одержанні складних ефірів).

Метилцелюлоза розчинна – methylcellulosum solubile (МЦ) – простий ефір целюлози та метанолу. М.м. 150000-300000. Жовтуватий порошок, гранули або волокнистий продукт без запаху та смаку. МЦ розчинна в холодній воді та гліцерині, нерозчинна в гарячій воді.

Для готування розчинів МЦ заливають гарячою водою, яку беруть у кількості 1/2 від прописаного об'єму. Після зниження температури до кімнатної, додають іншу воду та одержують прозорий розчин, який рекомендується поставити в холодильник.

При нагріванні до температури 50°C розчини здатні до коагуляції, при охолодженні гель знову переходить у розчин.

Водяні розчини МЦ мають високу сорбційну, емульгуючу та змочувальну здатність. У технології застосовують 0,5-1 % водяні розчини в якості загущувача та стабілізатора, для гідрофілізації гідрофобних основ мазей та лініментів, у якості емульгатора та стабілізатора при виготовленні суспензій та емульсій, а також як пролонгуючий компонент для очних крапель, у таблетковому виробництві.

Концентровані розчини МЦ при висиханні утворюють прозору міцну плівку – плівкові покриття.

Натрій-карбоксиметилцелюлоза – *methylcellulosum-natrium* (NaКМЦ) – натрієва сіль простого ефіру целюлози та гліколевої кислоти. М.м. 75000-85000. За зовнішнім виглядом це сіруватий порошок без запаху та смаку. У холодній і гарячій воді набухає, потім розчиняється. Розчини NaКМЦ застосовують у якості емульгатора та стабілізатора суспензій, у мазевих основах, у якості речовин, що розпушують і зв'язують, у виробництві таблеток, у якості пролонгатора в очних краплях і ін'єкційних розчинах.

Полівінал, або полівіналовий спирт (*Polyvinolum*) – синтетичний водорозчинний полімер вінілацетату (ПВС). За величиною молекулярної маси його поділяють на 4 групи: олігомери (4000-10000), низькомолекулярні (10000-45000), середньомолекулярні (45000-150000), високомолекулярні (150000-500000). За зовнішнім виглядом – це порошок білого або злегка жовтуватого кольору. У воді розчиняється при нагріванні. Розчини ПВС застосовують у якості емульгаторів, загусників, стабілізаторів суспензій, компонентів мазевих основ і очних плівок, пролонгаторів очних крапель.

Полівінілпіролідон (*Polyvinylpirrolidonum*) – полімер N-вінілпіролідона. М.м. 10000-100000. Найбільш широко застосовують полівінілпіролідон (ПВП) з М.м. 12600-35000. Він розчинний у воді, спиртах, гліцерині, легко утворює комплекси з вітамінами, антибіотиками. Використовується як стабілізатор емульсій і суспензій, як компонент, що пролонгує, наповнювач для таблеток і драже. ПВП входить до складу плазмозамінників, аерозолів, очних лікарських плівок. Гелі на основі ПВП використовують для виготовлення мазей, у тому числі призначених для нанесення на слизові оболонки.

Поліакриламід (ПАЛ) розчинний у воді, гліцерині. Біорозчинний полімер використовується для лікарських біорозчинних очних плівок, які забезпечують максимальний час контакту з поверхнею кон'юктиви. 1 % розчини ПАР використовують для пролонгування дії очних крапель.

Макроголи, або поліетиленоксида (*Macrogolas, Polyathilenoxida*) є продукти полімеризації оксиду етилену або етиленгліколю. Макроголи-300,

400, 600 – це безбарвні або майже безбарвні прозорі гігроскопічні рідини зі слабким характерним запахом і солодкуватим смаком. Установлена їх біологічна нешкідливість, антимікробна стабільність. Добре розчинні у воді, спирті етиловому, хлороформі, практично нерозчинні в ефірі етиловому. У них добре розчиняються речовини, мало та важко розчинні у воді: бензойна та саліцилова кислоти, анестезин, камфора та ін.

Макроголи мають високу осмотичну активність, тому досить перспективно їх застосування в технології розчинів, призначених для обробки гнійних раневих поверхонь. Не сумісні з фенолами, тому технологічному процесу повинна передувати перевірка на сумісність із фармацевтичними субстанціями.

Макроголи-1500 за зовнішнім виглядом нагадують віск. $T_{\text{плав}} = 35-41$ °С, макроголи-4000 – тверді речовини білого кольору, $T_{\text{плав}} = 53-61$ °С. Вони добре розчинні у воді, спирті етиловому, стабільні при зберіганні, широко застосовуються в технології мазей, супозиторіїв, емульсій, суспензій.

Спени – ефіри сорбітана з вищими жирними кислотами. Спен-20 є ефір кислоти лауринової, спен-40 – ефір кислоти пальмітинової, спен-60 – ефір кислоти стеаринової, спен-80 – ефір кислоти олеїнової. Спени є ліпофільними сполуками, розчинні в маслах, спирті етиловому, утворюють емульсії типу вода/масло.

Теїни є моноефірами поліоксиетилірованого сорбітана (спена) і вищих жирних кислот. Їх одержують шляхом обробки пенів етиленоксидом у присутності NaOH. Твіни розчиняються у воді та органічних розчинниках. У медицині застосовується твін-80 для стабілізації емульсій та суспензій, у тому числі і для ін'єкційного введення.

Жиросукри – неповні складні ефіри сахарози з вищими жирними кислотами (стеаринова, пальмітинова, лауринова та ін.). Це новий клас ПАР, в організмі розпадаються на жирні кислоти, фруктозу та сахарозу. Застосовуються в якості солюбілізаторів, емульгаторів, стабілізаторів.

Серед силіконів, або кремнійорганічних полімерів, найбільше застосування одержали кремнійорганічні рідини (есилон-4 і есилон-5). Вони є етиленсилоксановими рідинами, що складаються переважно із суміші полімерів лінійної структури, у яких атоми кремнію чергуються з атомами кисню, а вільні валентності кремнію заміщені метильними та етильними радикалами. При відсутності хімічно активних груп силікони характеризуються високою хімічною інертністю: не окиснюються, не зазнають дії агресивних середовищ, мають гідрофобні властивості, термостійкі, змішуються з ефіром, хлороформом, вазеліновим маслом, а також маслами рослинними та не змішуються з водою, спиртом етиловим, гліцерином. Вони використовуються як носії в лікарських засобах при різних шляхах введення, для силіконізування скляних контейнерів з метою підвищення хімічної і термічної стійкості. Силіконові рідини застосовуються для захисту шкіри в якості кремкових лосьонів та мазей.

Похідні ланоліну (ацетильовані, оксиетильовані та ін.) на відміну від ланоліну за складом тотожні шкіряному жиру людини, не викликають алергійних реакцій і внаслідок меншої в'язкості в порівнянні з ланоліном більш зручні при виготовленні мазей.

До ВМС відносяться природні та синтетичні речовини з $M_n > 10000$. Їхні молекули це довгі нитки, що переплітаються між собою або згорнуті в клубки. ВМС використовуються в технології ряду лікарських форм: як основу для мазей, супозиторіїв, пігулок та інших форм, як стабілізатори якщо пролонгуючі компоненти, як речовини, що виправляють смак. Введення в технологію ВМС дозволило створити нові лікарські форми: багатошарові таблетки тривалої дії, спансули (гранули, просочені розчином ВМС) мікрокапсули; очні лікарські плівки; дитячі лікарські форми.

Залежно від хімічної структури розрізняють 3 типи ПАР: катіонні, аніонні, неіоногенні. Це використовується у фармацевтичній технології як гідрофілізатори, солюбілізатори, емульгатори, стабілізатори та ін. Серед різних груп ПАР катіоноактивні ПАР є найбільш сильні бактерицидні засоби. Завдяки комбінації поверхнево-активних і бактерицидних властивостей вони перспективні для застосування у фармацевтичній технології (солі четвертинних амонієвих сполук – етонія хлорид, тіонія хлорид).

Однак найбільше застосування останнім часом мають неіоногенні ПАР (НПАР). До цієї групи входять оксиетильні похідні ряду органічних сполук, моноефіри сахарози, гліцериди високомолекулярних жирних кислот, ефіри жирних кислот і багатоатомні спирти і їх оксиетильні похідні, що одержали назву спенів та ін.

Дослідження показали, що ПАР, змінюючи фізико-хімічні властивості лікарської форми, можуть виявляти також помітний вплив на терапевтичну ефективність лікарських засобів.

Низькі концентрації ПАР збільшують усмоктування сульфаніламідів, барбітуратів, деяких ефірів кислоти саліцилової, гідрокортизону і навпаки, високі концентрації багатьох ПАР знижують резорбцію фармацевтичних субстанцій з розчинів.

За хімічною структурою допоміжні речовини розподіляють на мономерні та полімерні.

За впливом на фізико-хімічні характеристики та фармакокінетику лікарських форм допоміжні речовини розподіляють на наступні групи:

- формоутворюючі;
- стабілізатори;
- пролонгатори;
- солюбілізатори;
- коригенти.

Формоутворюючі речовини використовуються як дисперсійні (вода або неводні середовища) у технології рідких лікарських форм, наповнювачів для твердих лікарських форм (порошки, пігулки, таблетки та ін.), основ для

мазей, основ для супозиторіїв. Формутворюючі речовини дають можливість створювати необхідну масу або об'єм, надавати певну геометричну форму.

Серед дисперсійних середовищ для виготовлення рідких лікарських форм часто використовується вода (очищена або для ін'єкцій) у якості неводних розчинників – спирт етиловий, гліцерин, масла жирні, вазелінове масло, поліетиленоксид, пропіленгліколь, етилолеат, силіконові рідини (есилони), бензилбензоат та інші. Для виготовлення твердих лікарських форм у якості допоміжних речовин-наповнювачів використовують цукор молочний або білий, крохмаль, тальк, порошки лікарських рослин і їх сухі естракти. У технології мазей в якості основи часто використовують в'язкопластичні (вазелін, жири, силіконові основи) і гідрофільні речовини (поліетиленоксидні, крохмаль-гліцеринові, розчини МЦ і її похідні). Для виготовлення супозиторіїв використовують масло какао, бутирол, масла гідрогенізовані, желатин, поліетиленоксида.

Стабілізатори сприяють збереженню фізико-хімічних і мікробіологічних властивостей лікарських засобів протягом певного часу з моменту випуску. До стабілізаторів відносять дисперсні системи (желатоза, похідні МЦ, мікробні природні сполуки, ПВП, бентоніти, твін-80), хімічні речовини, що гальмують гідролітичні процеси (кислоти, луги, буферні системи), речовини, що гальмують окиснювально-відновні процеси (метабісульфіт натрію, тіосечовина, трилон Б), протимікробні, або консерванти (металорганічні сполуки, органічні сполуки (спирти феноли, кислоти, складні ефіри, солі четвертинних амонієвих сполук, ефірні масла).

Стабілізатори фізико-хімічних систем мають велике значення для виготовлення суспензій і емульсій, які використовуються у медичній практиці завдяки можливості одержання з важкорозчинних або нерозчинних фармацевтичних субстанцій, продовження дії фармацевтичних субстанцій різними способами уведення. Так, стабільні суспензії сульфату барію дозволяють вчасно діагностувати зміну слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, емульсії масла вазелінового необхідні для пацієнтів з атонією кишечника для стимуляції його функції.

Стабілізатори хімічних речовин використовуються в процесі виготовлення та тривалого зберігання лікарських засобів. Цей вид стабілізації має велике значення для лікарських форм, що піддаються різним видам стерилізації, особливо термічній.

У цьому випадку використовується хімічний метод стабілізації, який особливо необхідний для рідких лікарських форм. Стабілізатори цієї групи пригнічують процеси гідролітичного або окиснювально-відновлювального розкладання лікарських засобів. Особливо чутливі до окиснення ненасичені жири та масла, сполуки з альдегідними та фенольними групами. Реакції окиснення можуть бути інгібовані шляхом додавання невеликих кількостей допоміжних речовин, які називаються антиоксидантами (антиокиснювачами). За механізмом дії, антиоксиданти ділять на 3 групи:

– антиоксиданти, які інгубують процес окиснення реагуючи з вільними радикалами первинних продуктів окиснення цим і припиняють розвиток ланцюгової реакції;

– антиоксиданти, які мають більш низький окиснювально-відновний потенціал ніж ті що знаходяться в системі окислюючи з'єднання і які окислюються першими;

– синергісти антиоксидантів, власне антиоксидантна дія яких незначна, сприяють посиленню дії інших антиоксидантів.

Протимікробні стабілізатори-консерванти використовують для запобігання лікарських засобів від мікробного впливу.

Консервування не виключає дотримання санітарних правил виробничого процесу, які повинні сприяти максимальному зниженню мікробної контамінації лікарських засобів. Консерванти є інгібіторами росту тих мікроорганізмів, які потрапляють у лікарські засоби. Вони дозволяють зберегти стерильність лікарських засобів або гранично припустиме число непатогенних мікроорганізмів у нестерильних лікарських засобах. Спирт етиловий – екстрагент при одержанні настоек, екстрактів і концентратів з лікарської рослинної сировини одночасно виконує роль консерванту. В емульсіях його використовують у концентрації 10-12 % від водної фази, у галенових і новогаленових засобах – до 20 %. Найбільші антисептичні властивості має 70 % спирт етиловий.

Спирт бензиловий рідина із приємним ароматичним запахом. У концентрації 0,9 % використовується для очних крапель, емульсійних мазевих основ. Хлорбутаналгідрат у вигляді безбарвних кристалів із запахом камфори використовують для консервування екстракційних засобів, соків свіжих рослин, органопрепаратів фенолу (0,25-0,5 % розчини) – для стабілізації інсуліну, вакцин і сироваток, хлоркрезол (в 10-13 разів активніший фенолу, але менш токсичний) – для консервування очних крапель (0,05 %); ін'єкційних розчинів (0-1 %), мазей (0,1-0,2 %).

Кислота бензойна звичайно застосовується у вигляді натрієвої солі для консервування сиропу цукрового, емульсії масла вазелінового, суспензій з антибіотиками, кислоти сорбінової – для консервування сиропів і екстрактів, мазей і лініментів.

Малотоксичні складні ефіри парагідроксибензойної кислоти, або парабени, метиловий ефір ніпагін і пропіловий ефір ніпазол у комбінації 0,025 г пропілового та 0,075 г метилового ефірів використовують у технології сиропів, настоянок, відварів, антибіотиків, пероральних емульсій, желатинових капсул, мазей.

Представник солей четвертинних амонієвих сполук бензалконія хлорид (БАХ) ефективний за відношенням до багатьох грамнегативних, грампозитивних бактерій і не має токсичності. У наш час застосовується для консервування очних лікарських форм, крапель для носа, де потрібні відсутність подразнювальної дії і швидкий бактерицидний ефект.

Вітчизняний консервант цієї групи диметилдодецилбензиламоній хлорид (ДМДБАХ) у порівнянні з БАХ активніший у відношенні синьогнійної палички, яка звичайно є представником супутньої флори при очних захворюваннях.

Ефірні олії, що містять фенольні сполуки (лаврове, кропове, лавандове, рожеве, ганусове та лимонне), використовують у якості консервантів для мазей, емульсій, лініментів. Вони мають властивості, що не тільки консервують, але мають бактерицидну активність відносно патогенної мікрофлори шкіри, у тому числі дріжджів, що викликають кандидози.

Солюбілізатори (твін-80, жовчні кислоти та ін.) застосовуються для збільшення розчинності важкорозчинних або не розчинних фармацевтичних субстанцій. Солюбілізація – процес мимовільного переходу нерозчинної у воді речовини у водяний розчин ПАР. Застосування солюбілізаторів дозволяє готувати лікарські форми з нерозчинними фармацевтичними субстанціями (антибіотиками, цитостатиками, гормональними лікарськими засобами). При використанні твіну-80 отримані ін'єкційні розчини гормонів замість таблеток і водяні розчини камфори замість масляних. При цьому досягається швидка та повна резорбція фармацевтичної субстанції, що може привести до зниження її дози.

Пролонгатори збільшують час знаходження лікарських засобів в організмі і, тим самим, тривалість дії, а також забезпечують оптимальний рівень лікарського засобу в організмі та відсутність різких коливань його концентрації. При швидкому виведенні фармацевтичних субстанцій з організму або швидкому руйнуванні в ньому антибіотиків, вітамінів, гормонів виникає необхідність частого введення фармацевтичних субстанцій, що приводить до зміни концентрації їх в організмі та обумовлює небажані побічні явища (алергійні реакції, подразнювання) і в цьому випадку пролонгатори незамінні.

Існують різні технологічні способи пролонгування дії лікарських засобів: підвищення в'язкості дисперсійного середовища шляхом виведення фармацевтичної субстанції в гель, виведення фармацевтичної субстанції в плівкові оболонки, суспендування розчинних фармацевтичних субстанцій, створення очних лікарських плівок замість розчинів.

Найбільш переважним є виведення фармацевтичної субстанції в гель або використання як дисперсійне середовище неводних розчинників (ПЕО-400, масла). У якості гелю для пролонгованих лікарських засобів часто використовують розчини ВМС різної концентрації, що дозволяє регулювати час пролонгування. До таких речовин відносяться МЦ, КМЦ і NaКМЦ (1 %), ПВП, колаген, очні краплі у вигляді 10 % розчину сульфацил-натрію, пролонговані 1 % МЦ.

Коригенти дозволяють виправляти смак, колір, запах різних фармацевтичних субстанцій і використовуються найчастіше для виготовлення готових лікарських засобів для дітей. До них відносяться ВМС (агар, альгінати, МЦ пектини), що обволікають фармацевтичні субстанції і

смакові рецептори язика, ефірні масла (м'ятне, ганусове, апельсинове), сиропи (цукровий, вишневий, малиновий, солодковий), підсолоджувачі (сахароза, лактоза, фруктоза, сахарин).

Перспективним коригентом є сорбіт, який також має консервуючі властивості.

Лікарські форми

До лікарських форм висувають наступні вимоги:

- відповідність медичному призначенню;
- біодоступність фармацевтичної субстанції в даній лікарській формі та відповідна фармакокінетика;
- рівномірність розподілу фармацевтичної субстанції в масі допоміжних інгредієнтів і точність дозування;
- стабільність протягом терміну придатності;
- мікробіологічна чистота;
- зручність приймання, компактність;
- корекція неприємного смаку.

Лікарі та аптекарі минулого виготовляли численні лікарські форми, використовуючи подрібнення вхідних компонентів. Так, при одержанні порошків (порохів) компоненти розтирали, змішували в ступках, просівали через сито. Наприклад, камфору подрібнювали із цукром, перли розтирали зі спиртом. Для виготовлення коржів порошкоподібні субстанції змішували із цукром і просівали, до суміші додавали ефірну олію та слиз аравійської камеді, з маси робили невеликі коржі.

Горішки виготовляли з рослинних порошків, меду, тваринного жиру, сиропів, пшеничного борошна у формі м'якої маси величиною з мускатний або волоський горіх, цукерки – виготовляли із суміші фармацевтичних субстанцій і цукру, яку зволожули ароматною водою до густоти пасти та формували цукерки.

Ковтки – це дозована лікарська форма, що нагадує горішки або пігулки. Для ковтоків характерний вміст ртуті в дрібнодисперсному стані або у вигляді солей у точно зазначених кількостях.

Леваши (левашники) представляли собою пастилу (дрібно здрібнені субстанції змішували із прянощами та сиропом до густої консистенції і потім формували), консерви – окремі частини рослини, зварені в цукрі або патоці, пластири – сплави смолистих субстанцій і жирів з додаванням соку або порошку лікарських рослин або свинцевих солей жирних кислот.

Прообразом сучасних екстракційних лікарських форм були лікарська вода та лікарська горілки. Лікарська вода – це особливим чином отриманий сік рослин, лікарська горілка – спиртова витяжка з лікарської рослинної сировини, що найчастіше містить ефірну олію.

У виробництві мазей у якості основи застосовували свиняче сало, гусячий, козячий, ведмежий жир, рослинні олії, віск, мед, нафту. У розплавлену основу додавали подрібнені речовини, мазь перемішували до

охолодження. У деякі мазі вводили сік лікарських рослин, і тоді мазь нагрівали, поки не випаровувалася волога.

Різновидом мазей були – сплави воску, жирів, яєчного білка, соснової сірки.

Широке поширення мали лікарські форми, які в наш час уже забуті. Серед них живильні (лікарські) супи, знаходили застосування холодець з оленього рога та сухий білок. У мазах для лікування екзем використовували очищене свиняче сало і яєчне масло, яке одержували шляхом нагрівання на сковороді зварених жовтків і наступним їх пресування. Сухую перегонкою оленього рога одержували відповідне масло, що також застосовувалося в дерматологічній практиці. Цілий ряд лікарських засобів виготовляли з молока – це сухе молоко, солодка молочна сироватка, кисла молочна сироватка, молочний цукор і ін. В аптеках одержували фосфор з фосфорної кислоти, кармін з кошенилі, ароматні води, рослинні емульсії, рослинні соки, екстракти, рослинні холодці. У якості тонізуючих напоїв в аптеках виготовляли лікарську каву з підсмажених зерен, лікарські вина і лікарське пиво – з насіння і коріння деяких рослин.

Виготовлялися в аптеках лікарські оцти (настої рослинної сировини на міцному оцті), рослинні олії (виварювання рослинної сировини в маслах), бальзами, мила, льодяники, олеацукри, варення, цукерки (зацукровані частини рослин), киселі, рооби (густі сиропи, отримані із соку ягід бузини, ялівця, смородини та т.і.), цукровики (отримували розтиранням плодів, коріння, листків і квіток із цукром), сиропи, кашки (виготовляли шляхом змішування із цукровим сиропом або медом порошоків або цукровиків, рообів, олій, бальзамів до утворення пастоподібної маси), лизунці (лікарські засоби на основі сиропу очищеного меду або оцетмеду з додаванням камеді, ефірних масел, яєчного жовтка, рослинних соків, еліксирів), юлепи (лікарські засоби густої консистенції, до складу яких входили ароматна вода, ароматні сиропи, кислоти, вино, ефірні олії, слиз, камфора, мускус). Крім того, виготовляли пастилу манну (згущений сік ясена), лікарські коржі (тверді лікарські форми, до складу яких входили порошки рослин, змішані із цукровим сиропом), кружечки (тверді лікарські форми, що включали тонкоподрібнені рослинні порошки, ефірні олії та ароматні води).

Існує кілька класифікацій лікарських форм.

Класифікація за агрегатним станом включає наступні групи: тверді (збори, порошки, пігулки, таблетки, гран

ли); рідкі (мікстури, краплі, полоскання, ін'єкції); м'які (мазі, пасти, пластирі); газоподібні (гази, пари, аерозолі).

Класифікація за характером дозування має дозовані та недозовані форми, а також форми, які можуть бути як дозованими, так і недозованими:

1. Дозовані – таблетки, драже, гранули, спансули, мікрокапсули, пігулки, супозиторії, фрикційні мазі, лікарські засоби в ампулах, капсули;

2. Недозовані – медичні олівці, розчини, суспензії, емульсії, настої, відвари, слизи, лініменти мазі, пасти, інгаляційні лікарські форми;

3. Дозовані та недозовані – збори, порошки, мазі, аерозолі, пластирі.

За способом застосування, залежно від шляхів уведення, усі лікарські форми ділять на:

- ентеральні – через шлунково-кишковий тракт;
- парентеральні – минаючи шлунково-кишковий тракт.

До ентеральних відноситься: пероральне приймання (*per os* – через рот), сублінгвальне (під язик) і ректальне (*per rectum* – через пряму кишку) уведення. З ентеральних шляхів введення найбільш перспективним є ректальний, тому що зручний у дитячій і геріатричній практиці.

Однак, слід урахувати, що лікарські засоби надходять у загальний кровотік, минаючи печінку, тому необхідно перевіряти дози отруйних і сильнодіючих речовин.

Парентеральні способи уведення – це ін'єкційні, інгаляційні та трансдермальні шляхи уведення. Розрізняють наступні види ін'єкцій: внутрішньошкіряні, підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, інтрааракноїдальні або цереброспинальні (ендолюмбальні), потиличні, білякорішкові, внутрішньокісткові, внутрішньосуглобові, внутрішньоплевральні.

Дисперсологічна класифікація лікарських форм на основі будови дисперсних систем включає вільнодисперсні та пов'язанодисперсні системи (табл. 1).

Таблиця 1 – Дисперсологічна класифікація лікарських форм

Підгрупа дисперсних систем	Типи системи	Лікарські форми
Вільнодисперсні системи		
Без дисперсійного середовища	Грубо- і дрібнодисперсні системи	Збори, порошки
З рідким дисперсійним середовищем	Розчини, золі, комбіновані суспензії, емульсії,	всі рідкі лікарські форми (у тому числі ін'єкційні)
Із пластично- і пружнов'язким дисперсійним середовищем	-	1. Безформні – мазі, пасти; 2. Формовані – мазеві та парафінові олівці, пластирі, свічки, кульки, палички, литі свічки та кульки на основі желатинових гелів
Із твердим дисперсійним середовищем	-	Олівці зі сплаву срібла нітрату і калію нітрату, литі та пресовані свічі та кульки на основі жирових мас і твердих ПЕГ
З газоподібним дисперсійним середовищем	Розчини, дим	Газові суміші, інгаляції, курильні дими
Пов'язанодисперсні системи		
Без дисперсійного середовища	Тверді пористі тіла, отримані з порошоків шляхом стискування або склеювання	Таблетки, драже, мікродраже, гранули, тритураційні таблетки

Просочені	Тверді та пружні тіла	Опodelьдоки, гліцеринові супозиторії на базі твердих мил
Спумоїди		
З рідким дисперсійним середовищем, зведеним до стану безперервної плівки	Досить концентровані суспензії та емульсії	1. Безформні – густі кашки; 2. Формовані – пігулки, болюси, палички із глиняних мас

Згідно із класифікацією за часом дії та характеру розподілу фармацевтичних субстанцій в організмі запропоновані:

I покоління – лікарські засоби короткочасного періодичного та, як правило, системного розподілу – це всі традиційні лікарські форми (порошки, розчини, мазі та ін.), які виявляють терапевтичну дію протягом декількох годин;

II покоління – лікарські засоби тривалої пролонгованої дії та системного розподілу – діють протягом тривалого часу від доби до декількох місяців. Використовують матричні (каркасні) таблетки, таблетки «Орос» – осмотичні насоси, трансдермальні терапевтичні системи (пластирі, очні плівки, ін'єкційні та імплантаційні терапевтичні системи – розчини, капсули, кульки);

III покоління – лікарські засоби тривалої та спрямованої дії – забезпечують не тільки тривалу, але і спрямовану дію на той або інший орган або тканину. Прикладом можуть бути ліпосоми, які мають вектор або обладнання, що націлює магнітокеруємі мікрокапсули.

Контрольні питання

1. Фармацевтична технологія аптечного виготовлення лікарських засобів як наука, її мета, завдання, диференціація, зв'язок з іншими науками.
2. Історія розвитку фармацевтичної технології аптечного виготовлення лікарських засобів.
3. Особливості розвитку вітчизняної фармацевтичної технології аптечного виготовлення лікарських засобів на сучасному етапі.
4. Фармацевтичні субстанції, їх класифікація. Групи лікарських засобів виготовляємих в аптеках. Головна характеристика лікарського засобу, що визначає його застосування в медичній практиці.
5. Допоміжні речовини, їх класифікація. Вимоги до допоміжних речовин. Застосування допоміжних речовин у фармацевтичній практиці.
6. Лікарські форми, їх класифікація. Вимоги до лікарських форм.

РОЗДІЛ 2. ДОЗУВАННЯ В ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Лікар, який призначає лікування усно або письмово (у **рецепті**), пропонує потрібну кількість лікарського засобу, тривалість і кратність його застосування. Головне завдання провізора та аптеки в цілому – видати пацієнтові ту кількість лікарського засобу, яку прописав лікар. Для реалізації

цього завдання необхідна операція дозування. В аптечній практиці застосовують три способи дозування: за масою, за об'ємом, краплями.

Певна кількість лікарського засобу, виражена у вагових, об'ємних або умовних (біологічних) одиницях або одиницях радіоактивності, називається дозою (грец. *dosis* – порція, доза).

Залежно від сили фармакологічної дії розрізняють дози: мінімальні, максимальні, середні терапевтичні (лікувальні), дробові (зменшені), токсичні, летальні.

Доза мінімальна (*Dosis minima*) – це найменша доза лікарського засобу, здатна викликати фармакологічну реакцію.

Доза максимальна (*Dosis maxima*) – це доза лікарського засобу, здатна викликати найбільшу, або граничну фармакологічну дію.

Середня терапевтична доза (*Dosis therapeutica seu curativa media*) – це доза лікарського засобу, що звичайно міститься в одиниці дозованої лікарської форми (порошок, таблетка, капсула) і широко використовується в лікувальній практиці. Середня терапевтична доза становить звичайно 1/2 або 1/3 від максимальної дози.

Дробова доза (*Dosis refracta*) – це зменшена доза лікарського засобу, призначена багаторазово, через визначені проміжки часу.

Дозування буває разовим і добовим. Дозу на одне приймання називають разовою (*pro dosi*). Уся кількість лікарського засобу, прийнята протягом доби (або за день), називають добовою дозою (*pro die*). Звичайно добова доза перевищує разову дозу в 3-5 разів.

Для наркотичних засобів, психотропних речовин, отруйних та сильнодіючих фармацевтичних субстанцій державними органами встановлюються вищі дози для разового та добового приймання для дорослих, окремо для дітей і одноразові дози для тварин. Ці дози визначені в державній і міжнародній фармакопєях у спеціальних таблицях і приватних статтях.

Токсична доза (*Dosis toxica*) – це доза лікарського засобу, що **викликає** реакцію організму і виходить за межі нормальних фізіологічних реакцій, та носить патологічні риси.

Летальна доза (*Dosis letalis*) – це доза, при прийманні якої токсичні явища можуть завершитися смертельним результатом.

У характеристиці токсичності за летальним ефектом найбільш значна середня смертельна доза (*LD₅₀*), що викликає загибель у 50 % піддослідних тварин при одноразовому введенні в шлунок або нанесенні на шкіру.

Діапазон між мінімальною та токсичною дозами називається терапевтичною широтою дії лікарського засобу. Чим більша терапевтична широта дії, тим легше підбирати дозу для індивідуального призначення пацієнтові, тим менша ймовірність прояву побічних ефектів.

Дозування для дорослих розраховане на пацієнтів у віці від 18 до 60 років. Пацієнтам старше 60 років, залежно від їхнього стану, призначають від 3/4 до 1/2 від дози дорослого. Це пов'язане з тим, що в старіючому організмі

процеси метаболізму та виведення фармацевтичних субстанцій з організму вповільнені, а в крові створюється лікувальна концентрація речовин при введенні їх зниженої дози.

Особливу обережність необхідно проявляти при дозуванні лікарських засобів дітям, маючи на увазі особливості дитячого організму, специфіку метаболізму та виведення лікарських засобів, підвищену чутливість дітей до ряду лікарських засобів, а також різну масу тіла дітей одного віку. З урахуванням цього складаються таблиці доз фармацевтичних субстанцій за віком або на 1 кг маси тіла. Крім того, є ряд формул для розрахунків дози для дітей, наприклад:

$$A = B - \frac{a}{a+12}; \quad A = B - \frac{4a+20}{100}; \quad A = B - \frac{\beta}{70},$$

де А – доза для дитини; В – доза для дорослого; а – вік дитини; β – маса тіла дитини, кг.

Для перевірки правильності виписування лікарем у рецепті дозування фармацевтичних отручних та сильнодіючих речовин, які відносяться до отруйних та сильнодіючих речовин, а також наркотичних засобів і психотропних речовин існують загальні принципи розрахунків і перевірки доз у різних лікарських формах.

Засоби виміру. Метрологічний контроль

Для визначення якості лікарських засобів використовуються засоби виміру – технічні засоби, прилади та устаткування, що мають нормовані метрологічні властивості.

Засоби виміру діляться на 2 класи: зразкові та робочі.

Зразкові засоби виміру – це вимірювальні прилади або перетворювачі, що існують і підтримуються в ідеальному стані в інститутах Держстандарту, регіональних центрах метрології. Вони служать для контролю правильності роботи робочих вимірювальних засобів – приладів, що перебувають на робочому столі в аптеці, лабораторії. Зразкові засоби вимірів періодично перевіряють за еталонами, які перебувають у національних інститутах метрологічного забезпечення.

Робочі засоби вимірів – це обладнання або прилади, пристосовані для вимірів протягом робочого часу.

Залежно від використаних фізичних принципів виміру розрізняють електричні, пневматичні, оптичні, фотоелектричні та інші засоби виміру.

Виготовлення безпечних і ефективних лікарських засобів удосконалення технологічних процесів неможливі без виміру параметрів їх якості.

Виміри проводять, по-перше, для встановлення дійсних параметрів лікарських засобів і виробів медичної техніки та відповідності їх

нормативним вимогам правовим актам, по-друге – для перевірки точності технологічного процесу і його удосконалення.

Метрологія – наука про виміри фізичних величин, методів і засобів забезпечення їх єдності.

Основні завдання метрології:

- розвиток загальної теорії вимірів;
- установлення одиниць фізичних величин і їх системи;
- розробка методів і засобів вимірів, а також методів визначення точності вимірів;
- забезпечення єдності вимірів, однаковості засобів і необхідної точності виміру;
- установлення еталонів і зразкових засобів вимірів;
- розробка методів передачі розмірів одиниць від еталонів або зразкових засобів вимірів робочим засобам вимірів і ін.

Метрологічний контроль – діяльність яку виконують органи державної метрологічної служби або метрологічною службою юридичною особою з метою перевірки дотримання встановлених метрологічних правил і норм.

Дозування за масою

Із усіх способів дозування найчастіше застосовують дозування за масою, тому що зважувати можна як тверді, так і рідкі речовини.

Дозування за масою – це технологічна стадія розподілу загальної маси лікарського засобу на дози, прописані лікарем. За масою дозують порошки, розчини твердих і рідких фармацевтичних субстанцій у в'язких і летких розчинниках, суспензії з концентрацією твердої фази 3 % і більше, емульсії, жирні та мінеральні масла, гліцерин, димексид, поліетиленгліколи (поліетиленоксиди), силіконові рідини, ефір хлороформ, ванілін (бальзам Шостаковського), дьоготь березовий, іхтіол, кислоту молочну, масла ефірні, скипідар, метилсаліцилат, пергідроль.

Загальні правила дозування за масою:

- правильний вибір устаткування для дозування;
- зважування повинно відбуватися при температурі її градування (звичайно при 20 °С) і при відсутності руху повітря;
- при зважуванні необхідно дивитися на гирі перед установкою їх на чашку вагів і після переміщення в пенал для зберігання, перевіряючи правильність набору маси;
- ваги необхідно зберігати в чистоті, обробляти не рідше 1 рази в 7-10 днів спирто-ефірною сумішшю та зберігати, накривши зверху кожухом з полімерної плівки.

Дозування за масою проводять звичайно на зважувальних вагах, які відносяться до групи технічних ваг II класу та показують масу в порівнянні з еталонними масами (гирями). Це аптечні ручні ваги типу ВР або ВСМ, тарирні ваги, технічні ваги аптечні ВА з максимальним навантаженням 1000 г. Для зважування великих мас застосовують настільні звичайні (ВНО)

або ваги Беранже і ін. У сучасних аптеках використовують електронні ваги різних виробників: BL-01 (Китай), ADAM серії Highland HCB (Великобританія), CAS серії MWP (Корея), МАСА-К серії ВК, Саргогом серії ВМК (Росія) і т.п. Ціна поділу таких ваг 0,001-0,005; найбільша межа зважування – 3000,0-5000,0 г. Електронні ваги призначені для високоточного зважування в умовах аптек і лабораторій.



Рис. 1 – Терези електронні аптечні

Пружинні ваги в аптечній практиці не застосовують, тому що на точність їх показань впливає географічна широта, а також зношуваність пружин.

При виготовленні лікарських засобів для дозування за масою сухих, густих і рідких речовин звичайно використовують тарирні ваги з межами припустимих навантажень від 50,0 г до 1 кг. Тарирні їх називають тому, що дозуванню за масою завжди передують операції тарування – зрівнозважування маси тари рівноцінною тарою (контейнер з контейнером).

Часто для виміру маси використовують ваги ручні аптечні. Ці ваги призначені для зважування сипучих матеріалів (ВСМ). ВСМ виготовляють чотирьох типорозмірів: ВСМ-1, ВСМ-5, ВСМ-20, ВСМ-100.

Для зважування великих кількостей фармацевтичних субстанцій використовують ваги 3-го класу: настільні, циферблатні, сотенні, електронні, широко застосовувані також у торгівлі і промисловості.

Будь-які ваги, використані у фармації, характеризуються наступними параметрами:

- найбільша межа зважування (НМЗ) – максимальна маса вантажу, що зважується, при якій можлива точність виміру в межах припустимої помилки зважування. При спробі зважити вантаж важче НМЗ прилад, швидше за все, покаже або неправильну вагу, або видасть повідомлення про помилку, або зруйнується;

- найменша межа зважування (НмМЗ) – обмеження на мінімальну масу, яку ваги можуть виміряти в межах припустимої помилки зважування;

- шкала вагів – діапазон між НМЗ і НмМЗ;

- ціна поділу шкали вагів – відрізок на числовій осі, дорівнює найменшій межі зважування.

Для забезпечення точного дозування, незалежно від конструкції, ваги повинні мати основні метрологічні властивості: **стійкість**, чутливість, вірність, сталість показань.

Стойкість – здатність вагів, виведених зі стану рівноваги, вертатися після декількох коливань до первісного положення. Стойкість прямопропорційна відстані від точки опори до центру тяжкості ваг. Стойкі ваги забезпечують швидкість зважування.

Чутливість – здатність вагів показувати наявність мінімальної різниці між вантажами, що лежать на чашках. Чутливість вагів залежить від довжини плеча коромисла, ваги коромисла, навантаження вагів, величини прогину коромисла.

Вірність вагів – здатність вагів показувати правильне співвідношення між масою тіла, що зважується, і масою стандартного вантажу - важка. Ваги вірні за умови рівноплечості коромисла, симетричності плечей коромисла, рівності ваги чашок. Але вірність вагів обмежена через неможливість забезпечення точної рівності плечей коромисла та тертя в опорних деталях коромисла при його коливанні. Тому для вагів установлені значення припустимих погрешностей.

Сталість показань вагів – здатність вагів показувати однакові результати при багаторазових визначеннях маси, проведених у тих самих умовах.

Ваги виготовляються промисловістю відповідно до Державних стандартів. Справність вагів контролюється один раз у рік представниками Центру метрології і стандартизації. При цьому на коромисло ваг наносять клеймо з позначенням року перевірки. Аналогічно перевіряють і таврують гирі.

У неробочому стані для запобігання призм від стирання ваги ВСМ зберігають на гачку на спеціальному штативі або закритій коробці. Ваги повинні прибиратися на штатив або в коробку із чисто витертими чашками, тобто в готовому для роботи вигляді.

При зважуванні на ВСМ їх тримають у руці у висячому положенні (лікоть руки опирається на стіл). Звичайно ваги беруть за кільце обоймиці великим і вказівним пальцями лівої руки таким чином, щоб обоймиця перебувала строго перпендикулярно площини стола та була вільною. Середній і підмізинний пальці лівої руки розташовують по обидва боки обоймиці, обмежуючи рух стрілки ваг.

Переконавшись в урівноваженості ваг і чистоті чашок, на ліву чашку за допомогою пінцета розміщують необхідний важок, на праву чашку ваг насипають зі штангласа лікарський засіб, що зважується, повертаючи штанглас таким чином, щоб порошок не попадав на шнурки ваг. Під час зважування необхідно притримувати стрілку ваг, не даючи їй суттєво відхилитися від обоймиці.

У випадку передозування порошку на праву чашку ваг, його надлишок відсипають за допомогою целулоїдного шкребка, згорнутого з паперу (тому

що ваги не мають рахункової шкали, момент рівноваги визначають по збігові вказівної стрілки із площиною симетрії вільно висячої обоймиці).

По закінченню зважування порошок із чашки ваг висипають на капсулу із простого канцелярського паперу, парафіновану або пергаментну, залежно від властивостей лікарського засобу, або в попередньо етикетований пакет.

Дозування сухих речовин у кількості від 50,0 г до 1000,0 г прийнято робити в паперові пакети, коробки та інші контейнери на тарирних вагах.

Зважування рідин на тарирних вагах складається із двох операцій: тарування порожнього контейнера та зважування рідини. На праву чашку терез розміщають контейнер, який тарується, на ліву – стаканчик із дробом. Шляхом додатка (зменшення) дробу за допомогою другого такого ж стаканчика домагаються рівноваги ваг. Потім на ліву чашку розміщують необхідний важок. У контейнер поступово наливають рідину, що зважується, зі штангласа. Горлечко штангласа не повинне торкатися до горлечка контейнера. Вказівний палець лівої руки повинен контролювати наближення стану рівноваги.

Якщо рідина призначена для реалізації в чистому вигляді, її відважують безпосередньо в контейнер для реалізації на тарирних вагах. Контейнер підбирають із урахуванням кількості та щільності рідини. Контейнер повинен бути чистим та сухим, що є обов'язковим при відпуску жирних та мінеральних олій ефіру, хлороформу та інших рідин, що не змішуються з водою. До контейнера повинна бути підібрана пробка (коркова, гумова або поліетиленова) залежно від властивостей рідини. Під коркову пробку, щоб уникнути забруднення рідини шматочками пробки, підкладають кружок з пергаменту.

Зважування мазеподібних лікарських засобів на тарирних вагах відбувається на папір (при зважуванні мазевої основи) або в широкогорлі контейнери (при зважуванні мазі за допомогою шпателя).

Для більш щільного укладання в'якого лікарського засобу в контейнер, у міру наповнення, його постукують долонею лівої руки або об кришку стола, покриту рушником. Після зважування горлечко контейнера витирають серветкою.

При зважуванні має першорядне значення правильний вибір терез. Неприпустимо переходити за межі найбільшого або найменшого навантаження ваг, зазначеного на коромислі, тому що погрішність зважування при цьому може перевищувати припустимі норми. Ваги малого розміру дають більшу точність зважування. На тих самих вагах найбільшу точність дає зважування наважок, близьких за значенням до найбільшого граничного навантаження. Щоб зробити правильний вибір ваг, найбільш підходящих для зважування певної кількості речовини, слід уміти обчислювати відносну помилку (в %) або точність зважування.

В аптечній практиці основною одиницею виміру маси субстанції є грам – тисячна частка кілограма. У рецепті слово «грам» або його позначення «г» опускається.

При дозуванні за масою використовують наступні назви мас і позначення:

- | | |
|-------------------|---------------------------|
| – грам-1,0; | – дециміліграм - 0,0001; |
| – дециграм - 0,1; | – сантиміліграм -0,00001; |
| – сантиграм-0,01; | – мікрограм-0,000001. |
| – міліграм-0,001; | |

Для зважування на зважувальних вагах застосовують гирі. Залежно від призначення розрізняють еталони, гирі загального призначення, зразкові гирі, гирі-рейтери, гирі, вбудовані у ваги, спеціальні гирі.

В аптечній практиці використовують тільки гирі загального призначення, які випускають масою від 1 мг до 2000 мг і, залежно від точності відтворення маси, виготовляють шести класів.

Для зручності роботи та зберігання гирі поєднують у набори, які називаються важками. Гирі в них підібрані так, щоб можна було зважити будь-яку необхідну масу, використовуючи мінімальну кількість гирь.

Справність ваг аптек контролюється представниками Комітету стандартів, вимірювань і вимірювальних приладів. Ваги всіх типів перевіряють 1 раз у рік, такі ж терміни встановлені для важків. При перевірці вагового господарства аптек видається документ установленого зразка, а на коромислах ваг і гирях, починаючи з 1 г і більше, вибивається клеймо із вказівкою двох останніх цифр року перевірки. Аналітичні ваги та важки тавруванню не підлягають.

Дозування за об'ємом та краплями

В аптечній практиці, поряд з дозуванням за масою, застосовується дозування рідких лікарських засобів за об'ємом.

Зважування рідин трудомістке, вимагає значних витрат часу, тому в практичній роботі застосовується дозування рідких лікарських засобів за об'ємом, або відмірювання. Відмірювання є відносно менш точним способом дозування в порівнянні зі зважуванням. На точність відмірювання впливає чистота мірних приладів, температура, природа рідини, діаметр вимірювального приладу, а також форма меніска. Можлива помилка дозування за рахунок зсуву рівня рідини залежно від положення очей працюючого – явище паралакса. Однак об'ємний метод дозування дає значну економію часу в порівнянні з ваговим методом. Дотримання відповідних умов роботи дозволяє звести до мінімуму дії негативних факторів на точність відмірювання та досягти високої продуктивності праці.

Для дозування рідких лікарських засобів вдома пацієнт використовує так само умовні методи, якими є чайна ложка – 5 мл, десертна ложка – 10 мл, столова – 15 мл.

При виготовленні рідких лікарських форм масо-об'ємним методом використовують мірний посуд, градуйовий на «налив» (мірні колби, циліндри, мензурки, градуйовані пробірки) і на «вилів» (аптечні бюретки, краплемір, піпетки) і відкалібрований. У першому випадку прилад повинен вмщати номінальний об'єм (тобто об'єм, зазначений на стінці приладу). У другому випадку із приладу повинен вилитися номінальний об'єм.

Об'єм рідини, що виливається із приладу залежить від способу витікання. Тому не слід прагнути вилити залишки рідини з піпетки видуванням, а після повного стікання рідини виждати 2-3 с. Вимірювання рідин за різницею поділів не допускається.

За допомогою мірних приладів рекомендується дозувати воду і рідину, що має однакову щільність. В'язкі та леткі рідини не вимірюють за обсягом щоб уникнути великої помилки дозування. Рівень прозорих і безбарвних рідин установлюють за нижнім краєм меніска, і забарвлених – за верхнім краєм меніска. Об'єм мірних приладів не повинен відрізнятись від об'єму дозуємої рідини.

Для виготовленні рідких лікарських форм масо-об'ємним способом використовують мірні колби, циліндри, піпетки, аптечні бюретки, мензурки та інші вимірювальні прилади.

Мірні колби – плоскодонні колби різної ємності, з кільцевою рисою на горловині. На колбі позначається число, що вказує ємність у мл. Число означає, що при даній температурі (20 °С) об'єм наливої в неї до мітки води точно відповідає зазначеній. Якщо спорожнити колбу, то об'єм вилитої з неї води буде трохи меншим позначеної, тому що частина рідини залишається на стінках. Тому мірна колба не придатна для виміру точного об'єму води, а служить для розведення розчинів до визначеного об'єму або для розчинення якої-небудь речовини в певному об'ємі при виготовленні ін'єкційних розчинів.

Мірні колби випускають місткістю від 10 мл до 2 л.

Мірні циліндри – скляний товстостінний циліндричний посуд з нанесеними на зовнішній стінці поділами, що вказують об'єм у мл. Їх призначення – вимірювати об'єм рідин, коли не потрібно особливої точності.

Піпетки – скляні трубки невеликого діаметра. Нижній кінець піпетки злегка відтягнутий і має діаметр близько 1 мм. У верхній частині піпетки є мітка, до якої набирається рідина (прості піпетки). На стінках піпетки може бути нанесена шкала (градуйовані піпетки). Піпетки призначені для точного вимірювання невеликих кількостей рідин.

Найчастіше в аптечній практиці використовують більш досконалу модель – аптечну піпетку. Вона складається із скляної градуйованої трубки, скляної кулі із двома тубусами (верхнім і бічним), гумового балончика, надягнутого на верхній тубус, гумової трубки з бусинкою або пробкою, надягнутої на бічний тубус. Піпетка кріпиться в горловині штангласа за допомогою гумового кільця. До кожної піпетки додається гумовий балончик.

Піпетки випускаються місткістю 3, 6, 10 і 15 мл, штангласи до них – 25 і 100 мл.

Бюретки (рис. 2) – це скляні градуйовані трубки. Вони випускаються ємністю 10, 25, 80, 100 і 200 мл. Довжина бюреток усіх об'ємів 450 мм при відповідно різному їх діаметрі 12-32 мм. Однакова довжина бюреток дає можливість змонтувати їх на вертушці таким чином, щоб середина шкали розподілу бюреток постійно перебувала на рівні очей працюючого сидячи.

Бюреточна установка з механічним приводом (рис. 3) складається з металевої вертушки на опорній стійці у вигляді триноги. По окружності вертушки розміщено 16 живильних посудин з поліетилену, 16 скляних трубок і градуйованих бюреток. Бюретка та живильна трубка кріпляться в гніздах відповідного крана. Кожний кран має два діафрагмених клапана. Клапанами управляють за допомогою двох механічних тросикових приводів із пружинними захватами, натискаючи на клавіші «наповнення» або «злив», змонтованих на підставі триноги.

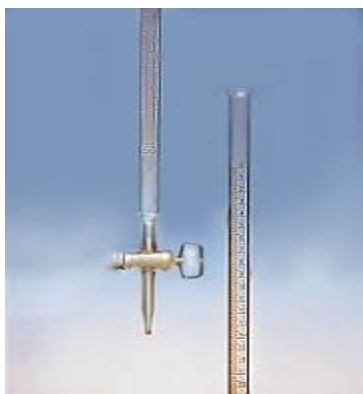


Рис. 2 – Бюретки

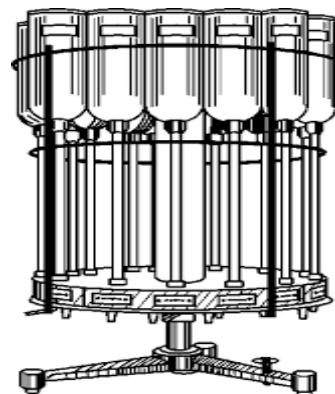


Рис. 3 – Бюреткова установка

Вертушку повертають і фіксують за допомогою спеціального фіксатора так, щоб штоки клапанів відповідної бюретки розташувалися напроти пружинних захватів ричажно-тросикових приводів.

При натисканні на клавішу «наповнення» один із пружинних захватів відтягає шток клапана наповнення. Шток відтягає діафрагму, відкриваючи з'єднання між бюреткою та живильною трубкою. Бюретка заповнюється рідиною до необхідного об'єму. При натисканні на клавішу «злив» інший пружинний захват відтягає шток діафрагми зливної клапана. Діафрагма відтягається, а рідина зливається в контейнер.

Малі кількості рідин і рідини, прописані в рецепті у вигляді певної кількості крапель, дозують краплями. ДФ України дозволяє для цієї мети використовувати стандартний краплевмір. Калібрування нестандартного краплевміра проводиться з використанням таблиць, наведених у Державній фармакопеї України.

Вага крапель залежить від розміру внутрішнього та зовнішнього діаметрів краплемерів, поверхневого натягу рідини, положення краплеміра, чистоти краплеутворюючої поверхні, температури.

При призначенні рідких лікарських засобів у краплях є крапля, яка утворюється при витисненні зі стандартного краплеміра.

Стандартні краплеміри виготовляють із безбарвного скла. Нижній кінець має круглий отвір, розташований в площині перпендикулярної осі. Стандартний краплемір відповідно до ДФ України дає 20 крапель води в 1 мл при 20 °С і має зовнішній діаметр 3 мм, а внутрішній 0,6 мм. Інші краплеміри (піпетки) можуть бути використані, якщо вони відповідають вимогам: двадцять крапель води при температурі 20 ± 1 °С, що вільно капають із краплеміра, утримуваного у вертикальному положенні, зі швидкістю 1 крапля/хв, повинні мати масу 1000 ± 50 мг.

Краплемір перед використанням повинен бути ретельно вимитий висушений. Проводять три визначення для кожного краплеміра. На вимогу ДФ України жоден з результатів не повинен відхилитися більш ніж на 5 % від середнього значення трьох визначень.

На практиці рідини відмірюють краплями за допомогою емпіричного краплеміра (очної піпетки), яку попередньо калібрують.

При цьому необхідно знати співвідношення розмірів краплі з емпіричного та стандартного краплемірів, точніше, яка кількість крапель із емпіричного краплеміру відповідає одній стандартній краплі. Це співвідношення повинне бути зазначене на етикетці контейнера, який змонтований з даним краплеміром. Крім того, на етикетці повинно бути зазначена кількість крапель, відповідно до об'ємної кількості лікарського засобу (1 мл або 0,1 мл). Це необхідно для відмірювання краплями лікарського засобу, коли він виписаний за обсягом у незначній кількості та відмірювання такої кількості не зручно.

Контрольні питання

1. Дозування в технології лікарських форм. Поняття про дози. Способи дозування, застосовані при виготовленні лікарських засобів в аптеках.

2. Засоби виміру. Метрологічний контролі.

3. Дозування за масою. Фактори, що впливають на точність дозування за масою. Правила дозування сипучих фармацевтичних субстанцій, рідин з високою та низькою щільністю.

4. Ваги, застосовані в аптечній практиці для дозування лікарських засобів. Важки. Догляд за аптечними вагами та важками. Метрологічні характеристики вагів.

5. Дозування за масою. Фактори, які впливають на точність дозування за масою. Характеристика аптечного мірного посуду. Правила роботи з мірним посудом.

6. Дозування краплями. Стандартний і нестандартний краплемір.

РОЗДІЛ 3. ТЕХНОЛОГІЯ ПОРОШКІВ

Давньою лікарською формою є порошки. Про них згадується в давньоєгипетських папірусах, у роботах Гіппократа, Діоскорида, Авіцени. Порошки (*putveres*) – тверда лікарська форма для внутрішнього, зовнішнього та ін'єкційного застосування, що представляють собою вільні всебічно дисперсні системи без дисперсійного середовища.

Порошки в порівнянні з іншими лікарськими формами мають ряд переваг:

- висока біологічна доступність фармсубстанцій;
- простота виготовлення;
- портативність при транспортуванні;
- універсальність складу (у порошках можуть прописуватися субстанції гідрофільні, гідрофобні, розчинні та нерозчинні у воді);
- можливість забезпечення як місцевої, так і загальної дії на організм;
- точність дозування;
- більша стійкість при зберіганні в порівнянні з рідкими лікарськими формами;
- можливості внутріньоаптечної заготовки та використання напівфабрикатів у технологічному процесі.

Поряд з перевагами, порошки мають і деякі недоліки:

- більш повільний у порівнянні з розчинами фармакологічний ефект через розчинення перед усмоктуванням;
- подразнювальна дія на слизові оболонки, наприклад, хлоралгідрату, бромідів, саліцилатів і ін.;
- незручність приймання порошків з гірким смаком, пахучими та барвними фармацевтичними субстанціями;
- недостатня стабільність окремих інгредієнтів при зберіганні внаслідок втрати кристалізаційної води, поглинання оксиду вуглецю (IV) і перетворення в інші сполуки, окиснення киснем повітря, поглинання води з повітря відсирювання.

Державна фармакопея України пред'являє до порошків наступні вимоги:

- сипкість;
- відповідність опису (зовнішній вигляд, колір, запах);
- однорідність змішування;
- ступінь дисперсності;
- припустимі норми відхилень у загальній масі, у масі окремих доз і їх кількостей, у масі вхідних інгредієнтів у пропису рецепта.

Порошки класифікують за способом застосування, складом, характером дозування.

Rp.: Talci 5,0

Amili 6,0
Zinci oxyli 8,0
Misce, fiat pulvis.
Da. Signa. Присипка

За способом застосування розрізняють порошки для орального застосування, зовнішнього застосування, ін'єкційного введення після розчинення у відповідному розчиннику.

За складом порошки поділяють на прості (*Pulveres simplex*), що складають із однієї фармацевтичної субстанції та складні (*Pulveres composita*), що складаються із декількох фармацевтичних субстанцій.

За характером дозування:

- недозовані порошки (перелічуються фармацевтичні субстанції та вказується їх кількість), наприклад:

- дозовані порошки, виписані розділовим способом (виписують масу фармацевтичної субстанції та допоміжної речовини на всі дози та вказують, на скільки доз слід розділити виписану в пропису рецепта масу порошку):

Rp.: Analgini 3,0
Sacchari 20,0
Misce, fiat pulvis.
Divide in partes aequales N 10
Da. Signa. Внутрішнє. По 1 порошок 2 рази в день.

- дозовані порошки, виписані розподільним способом (маси фармацевтичної субстанції та допоміжної речовини виписують із розрахунку на одну дозу та вказують, скільки таких доз слід виготовити):

Rp.: Analgini 3,0
Sacchari 2,0
Misce, fiat pulvis.
Da tales doses N 10
Da. Signa. Внутрішнє. По 1 порошок 3 рази в день.

Особливості технології виготовлення порошків

Технологія простих порошків включає допоміжні роботи (підготовка приміщень, устаткування, персоналу, допоміжних матеріалів, контейнерів і пакувальних засобів), виготовлення лікарської форми зводиться до розважування фармацевтичної субстанції відповідно до доз, зазначених у рецепті. При цьому дрібнодисперсні засоби (крохмаль, натрій гідрокарбонат, натрій сульфат) і призначені для розчинення самими пацієнтами перед уживанням реалізуються нездрібненими. Наприклад, за рецептом

Rp.: Natrii sulfatis 25,0
Da. Signa. Внутрішнє.

Розчинити в 1/2 склянці води.

зважують 25,0 г натрію сульфату та поміщають у скляний контейнер або паперовий пакет з основною етикеткою «Внутрішнє», додаткової – «Зберігати в сухому місці».

Здрібнювання зазнають лише кристалічні та тяжкорозчинні фармацевтичні субстанції. За рецептом

*Rp.: Streptocidi 0,5
Da tales doses N20
Signa. Внутрішнє. По 1 порошку 3 рази в день.*

зважують 10,0 г стрептоциду, подрібнюють у ступці № 5 з додаванням 50 крапель спирту етилового, розвішують на 20 доз у паперові капсули з етикетками «Внутрішнє» і «Зберігати в сухому місці».

Переважно в аптеці виготовляють складні порошки. Складні порошки можуть складатися з фармацевтичних субстанцій з різними фізико-хімічними властивостями. У складних порошках у широких межах варіюються кількісні співвідношення інгредієнтів. Тому при виготовленні таких порошоків використовують різні способи, що забезпечують максимальну однорідність і точність дозування суміші.

Етап 1 передбачає підготовку приміщень, апаратури та устаткування, персоналу та санітарно-гігієнічного одягу, допоміжних матеріалів і пакувальних засобів.

Етап 2 починається з фармацевтичної експертизи рецепта лікаря, яка полягає в перевірці правильності оформлення рецепта, наявності всіх необхідних печаток, штампів і підписів.

Перевірка разових і добових доз отруйних, сильнодіючих лікарських засобів відбувається для порошоків перорального застосування з урахуванням віку пацієнта та призначення лікаря, а також норми одноразової реалізації наркотичних засобів, психотропних речовин. Перевірка сумісності інгредієнтів відбувається з урахуванням фізико-хімічних властивостей фармацевтичних субстанції та допоміжних речовин і їх кількостей відповідно до таблиць несумісності.

На зворотньому боці паспорта письмового контролю проводяться необхідні розрахунки. Загальна маса, розважування та кількість вказується на лицьовій стороні паспорта письмового контролю. Технологія виготовлення представлена на рисунку 4.



Рис.4 – Технологія виготовлення порошоків

Етап 3 передбачає оцінку сипкості та однорідності порошкової суміші. На етапі 4 в аптеках виготовлення порошоків виготовляють у ступках з порцеляни, агату або латуні. Найчастіше в аптечній практиці застосовують порцелянові ступки. Зовні ступки покриті глазур'ю, внутрішня робоча поверхня ступок пориста і матова. Порцелянові ступки випускають семи номерів.

Характеристики аптечних ступок наведені в таблиці 2.

Таблиця 2 – Параметри аптечних ступок

№	Діаметр, мм	Робоча поверхня	Об'єм, см ³	Час подрібнення,	Максимальне завантаження,	Оптимальне завантаження,
---	-------------	-----------------	------------------------	------------------	---------------------------	--------------------------

		см ²	коэф.		с	Г	Г
1	50	45	1	20	60	1,0	0,5
2	75	90	2	80	90	4,0	1,5
3	86	90	2	80	90	4,0	1,5
4	110	135	3	160	120	8,0	3,0
5	140	225	5	320	150	16,0	6,0
6	184	450	10	960	210	48,0	18,0
7	243	765	17	2240	300	112,0	42,0

Загальна маса порошків повинна бути близька до оптимальної та не перевищувати максимальне завантаження. Номер ступки знаходять за її діаметром. Так, за прописом

<i>Rp.:</i>	<i>Atropini sulfatis 0,005</i>	0,05
	<i>Sacchari 0,2 2,0</i>	2,0
	<i>Misce, fiat pulvis</i>	m=2,0
	<i>Da tales doses N 10</i>	p=0,2
	<i>Signa. Внутрішнє. По 1 порошку 3 рази в день.</i>	

загальна порошкова маса 2,0 г. Для виготовлення порошку відповідно до таблиці 2 беруть ступку № 2 і підбирають до неї товкач.

Зважування розрахованої кількості інгредієнтів відбувається на ручних вагах ВР-1 і ВР-5. Субстанція, що подрібнюється в ступці першою (цукор), втрачається в порах і порах товкача. Кількість субстанції, що втрачається, залежить від структури. Враховуючи витрати при затиранні пор, у ступку першими вносять:

- допоміжну речовину або фармацевтичну субстанцію загального списку, а при їхній відсутності – ту субстанцію, яка прописана в більшій кількості в порівнянні з іншими інгредієнтами; якщо в рецепті прописано дві та більш фармацевтичні субстанції в рівних кількостях, пори ступки затирають субстанцією, що має найменші абсолютні втрати в ступці № 1 (табл. 3).

Таблиця 3 – Втрати фармацевтичних субстанцій при розтиранні в ступці № 1

Фармацевтична субстанція	Втрати, мг	Фармацевтична субстанція	Втрати, мг
Анальгін	22	Ксероформ	57
Анестезин	24	Левоміцетин	29
Антипірін	10	Магнію оксид	16
Барбаміл	41	Магнію сульфат	17
Барбітал	13	Ментол	17
Барбітал-Натрій	12	Метилурацил	10
Бромізовал	19	Натрію бензоат	20
Бромкамфора	15	Натрію гідрокарбонат	11

Вісмуту нітрат основний	42	Натрію саліцилат	23
Гексаметилентетрамін	26	Норсульфазол	22
Гексамідін	15	Папаверину гідрохлорид	10
Глина біла	14	Пентоксил	23
Глюкоза	7	Резорцин	27
Дібазол	18	Цукор	21
Залізо відновлене	11	Сірка очищена	24
Желізолактат	24	Сальсолін	8
Калію бромід	15	Синтоміцин	30
Калію йодид	21	Стрептоцид	23
Кальцію гліцерофосфат	25	Сульфадимезин	18
Кальцію карбонат	14	Танін	11
Кальцію лактат	12	Теобромін	18
Камфора	24	Темісал	37
Кислота аскорбінова	12	Теофілін	16
Кислота ацетилсаліцилова	33	Терпингідрат	15
Кислота бензойна	34	Фенілсаліцилат	24
Кислота нікотинова	15	Фенобарбітал	18
Кислота саліцилова	55	Фталазол	19
Кодеїн, кодеїну фосфат	7	Хінідіна сульфат	21
Кофеїн	15	Цинку оксид	36
Кофеїн-бензоат натрію	16	Етазол	18

-якщо інгредієнти в складі порошків прописані в різних кількостях, то змішування починають із субстанцій, що входять у більших кількостях, потім додаючи інші компоненти за принципом від меншого до більшого;

- якщо субстанції в даному варіанті відрізняються за розміром кристалів, здрібнювання починають із більш кристалічної субстанції;

- в інших випадках ураховують відносну втрату фармацевтичної субстанції.

Відносна втрата – це абсолютна втрата фармацевтичної субстанції в робочій ступці, виражена у відсотках. Вона розраховується за формулою:

$$x = \frac{a \times K \times 100}{m},$$

де а – абсолютна втрата фармацевтичної субстанції в ступці № 1, г; К – коефіцієнт робочої поверхні ступки (показує, у скільки разів робоча поверхня даної ступки більша, ніж ступки № 1), знаходиться в таблиці; m – маса фармацевтичної субстанції за прописом, г.

Першими після затирання пор у ступку розміщують субстанції, що важко подрібнюються: ментол, камфора, тимол і ін. Їх подрібнюють окремо з допоміжною рідиною (спирт фір діетиловий), кількість якої береться залежно від форми кристалів інгредієнтів. Звичайно на 1,0 камфори, ментолу, тимолу додають 10 крапель спирту етилового 96 % або 15 крапель ефіру діетилового. Для здрібнювання 1,0 борної кислоти, натрію тетраборату додають 5 крапель

спирту етилового 96 % або 8 крапель ефіру діетилового. За допомогою цих рідин подрібнюють також йод, саліцилову кислоту.

Для порошоків, до складу яких входять легкі субстанції, при виборі номера ступки маса легкого компонента теоретично подвоюється. Легкими субстанціями є лікоподій, магнію карбонат, темісал, тальк. Легкі субстанції мають високий ступінь дисперсності і тому їх можна додавати до подрібненої суміші кристалічних субстанцій без додаткового подрібнювання. Їх уводять у порошок суміш в останню чергу, щоб уникнути витрат при їх розпиленні.

Інші порошки в цьому випадку вводяться до випарювання спирту етилового або ефіру діетилового, щоб уникнути укрупнення часток.

Інгредієнти повністю додають в ступку та змішують один з одним, якщо їх співвідношення не перевищує 1:5. Якщо ж співвідношення більше, то зі ступки необхідно відсипати частину порошку, внести вхідні інгредієнти, дотримуючи правила «від меншої кількості до більшої».

Згідно ДФ України, порошки повинні бути однорідними при розгляді неозброєним оком і мати розмір часток не більш 0,160 мм, якщо немає інших вказівок у приватних статтях.

Фармацевтичні субстанції для присипок розтирають до розміру часток 0,10 мм. Для цього в аптеках можна використовувати кавомолки, апарат М.А. Ісламгулова.

На етапі 4 для упакування окремих доз порошоків використовують паперові капсули. Залежно від властивостей вхідних інгредієнтів використовують прості, парафіновані, пергаментні і желатинові капсули.

Поділ на дози простих і складних порошоків відбувається за масою за допомогою ручних аптечних ваг і за обсягом за допомогою дозаторів типу ТК-3 (рис. 5) або типу ДП-2 (рис. 6).

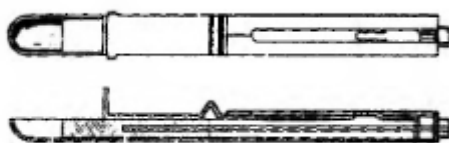


Рис. 5 – Прилад ТК-3 для фасовки порошоків

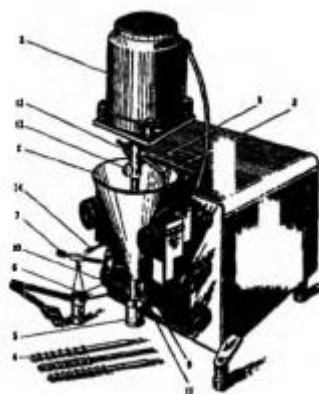


Рис. 6 – Дозатор ДП-2:1 – вертикальний бункер; 2 – електромотор; 3 – мішалка; 4 – шнеки; 5 – дозувальна чашка; 6 – чашка для важків; 7 – регулювальний мікрогвинт; 8 – бункер, електромотор і ваги, змонтовані на шасі; 9 – фотодатчик; 10 – освітлювач; 11 – прапорець; 12 – гвинт; 13 – муфта; 14 – механічний заспокоювач.

Реалізують порошки в контейнерах у вигляді коробок, пакетів або флаконів. Порошки оформляють залежно від призначення етикетками затверджених зразків: «Порошки», «Зовнішнє», «Внутрішнє», а потім попереджувальними етикетками з урахуванням властивостей фармацевтичних субстанцій: «Зберігати в захищеному від світла місці».

Термін зберігання порошоків в аптеці 10 діб відповідно до ДФ України.

Оцінка якості готової лікарської форми включає якісний і кількісний аналіз лікарської форми. При цьому оцінюється ступінь подрібненості, припустимі норми відхилень в загальній масі, у масі окремих доз і їх кількості, у масі вхідних пропис рецепта (вимог) речовин, відповідність опису (зовнішній вигляд, колір, смак).

Лікарські засоби наркотичні, психотропні та отруйні застосовуються в дозах порядку тисячних і десятитисячних часток грама, лікарські засоби сильнодіючі – у сотих і десятих частках граму.

Технологія порошоків з фармацевтичними субстанціями отруйних та сильнодіючих речовин. Тритюрації

При виготовленні порошоків з отруйними та сильнодіючими субстанціями, наркотичними засобами, психотропними речовинами в кількості менше 0,05 г на всю масу порошку згідно з вимогами нормативної документації застосовують тритюрацію.

Тритюрація – суміш наркотичного засобу, психотропної речовини, фармацевтичних субстанцій з отруйними та сильнодіючими речовинами та допоміжним наповнювачем (частіше з молочним цукром) у співвідношенні 1:10 або 1:100.

Тритюрація 1:10 містить 1 частину наркотичної, психотропної, отруйної та сильнодіючої речовини і 9 частин молочного цукру.

Вона використовується, як правило, коли в рецепті загальна кількість наркотичної, психотропної, отруйної та сильнодіючої речовини досягає сантиграмів. Тритюрації 1:100 містить 1 частину наркотичної, психотропної, отруйної та сильнодіючої речовини і 99 частин молочного цукру і використовується, як правило, тоді, коли загальна кількість наркотичної, психотропної, отруйної та сильнодіючої речовини у рецепті не перевищує тисячних часток грама. Тритюрації виготовляють в аптеці в кількості, достатній для забезпечення місячної потреби. Через 15 днів тритюрації знову перемішують в окремій ступці для зменшення розшаровування.

Тритюрації атропіну сульфату 1:100 відважують 4,95 г молочного цукру, поміщають в окрему ступку, ретельно подрібнюють, відсипають частину його на капсулу, залишивши в ступці приблизно 0,05 г. На спеціальних вагах із шафи «А» відважують 0,05 г атропіну сульфату, поміщають у ступку, ретельно розтирають до одержання однорідної суміші, потім в 7-9 додавань при ретельному перемішуванні додають решту молочного цукру, тритюрацію поміщають в невеликий штанглас із етикеткою:

*Trituratio Atropini sulfatis 1:100 cum Saccharo lactis
(0,001 Atropini sulfatis = 0,1 triturationis)
Дата Підпис особи, що виготовив тритюрацію.*

Цінність молочного цукру як розчинника полягає в тому, що він не гігроскопічний і має щільність (1,52 г), близьку до щільності солей алкалоїдів і інших субстанцій отруйних та сильнодіючих речовин. Якщо до складу рецепта, окрім субстанцій отруйних та сильнодіючих речовини вписаних у дозі менше 0,05 г (тобто при використанні тритюрації) входить цукор, то, щоб не збільшувати масу одного порошку, рекомендується зменшити кількість цукру на масу тритюрації. Якщо в рецепті відсутній цукор, то розважування порошку збільшиться за рахунок тритюрації.

Технологія порошоків з пахучими, фарбувальними фармацевтичними субстанціями та екстрактами.

Екстракти – концентровані витяжки з лікарської рослинної сировини. За консистенцією розрізняють густі, рідкі та сухі екстракти. У технології порошоків головним чином використовують екстракт та два екстракти беладони густої, що містить 1,4-1,6 % алкалоїдів у перерахунку на гіасциамін, і сухої, що містить 0,7-0,8 % алкалоїдів у перерахунку на гіасциамін.

Для зручності роботи в аптеках з екстракту густого виготовляють розчин 1:2 відповідно до фармакопейної статті. Для цього 100 частин екстракту густого розчиняють у суміші з 60 частин води, 10 частин спирту етилового та 30 частин гліцерину. Такі розчини густих екстрактів зберігають не більше 16 днів. На етикетках штангласів, де вони зберігаються, позначають назву розчину та число крапель, яке відповідає 0,1 г вихідного густого екстракту.

Якщо в рецепті немає точної вказівки про форму екстракту, то використовують екстракт густий. Сухий екстракт беладони та розчин густого екстракту застосовуються в подвійній кількості. Спосіб виготовлення з екстрактами залежить від консистентних властивостей екстракту, що входять до їхнього складу. Якщо до складу складних порошоків входить сухий екстракт 1:2, то виготовляють за загальними правилами виготовлення складних порошоків.

Перед початком роботи слід перевірити разову та добову дози екстракту беладони, як лікарського засобу списку сильнодіючих речовин.

Густі екстракти, мають в'язку консистенцію, погано розподіляються в загальній масі порошку та вимагають спеціальних умов при зважуванні. Вирізають із фільтрувального паперу два однакові круга діаметром близько 2 см, які кладуть на чашки однограмових ручних ваг і врівноважують. Наважку розміщують на середину круга фільтрувального паперу та додають або видаляють екстракт тільки після зняття круга із чашки ваг. Для відділення паперу зовнішню поверхню змочують декількома краплями розчинника спирту етилового 20 %.

Виготовляють порошкову суміш за правилами складних порошоків: у ступці залишають невелику кількість суміші або подвійну по відношенню наважки густого екстракту та густий екстракт беладони з голівки товчача переносять на частину порошку, що перебуває в ступці шляхом обережного, без сильного натиснення на товчач, обертання та розтирання.

Порошкову масу розтирають до рівномірного фарбування, а потім змішують із іншою масою порошку.

Розчин густого екстракту 1:2 відмірюють краплями рівномірно в порошкову суміш відповідно до вказівок на етикетці флакона-крапельниці.

При використанні сухого або розчину густого екстракту беладони маса одного порошку завжди буде більшою, ніж при використанні густого екстракту. Порошки з екстрактами реалізують у парафіновому або вощеному папері.

До барвних субстанцій відносяться акрихін, брильянтовий зелений, калію перманганат, метиленовий синій, рибофлавін, фурацилін, етакридина лактат і ін.

Виготовлення порошоків з барвними субстанціями повинно проводитися на спеціально відведеному столі, з використанням окремих ступки та ваг. Щоб уникнути втирання фарбувальних субстанцій у пори ступки та товчача, необхідно спочатку розтерти в ступці інші, незабарвлені інгредієнти. У незабарвлених субстанціях у ступці роблять лунку, розміщають барвну субстанцію, присипають зверху шаром незабарвлених і акуратно перемішують. Можливе розміщення фарбувальної субстанції між двома шарами незабарвленої, що дозволяє зменшити її втрати.

Наприклад, за рецептом

<i>Rp.: Riboflavini 0,001</i>	<i>0,06</i>
<i>Sacchari 0,2</i>	<i>12,0</i>
<i>Misce, fiat pulvis.</i>	
<i>Da tales doses N 60</i>	<hr/> <i>m = 12,06</i>
<i>Signa. Внутрішнє. По 1 порошку 2</i>	<i>p = 0,2</i>
<i>рази в день.</i>	

у ступку вносять 1,2 г цукру, розтирають і висипають на папір, залишивши невелику частину, приблизно 0,1 г. На спеціальних вагах зважують 0,06 г рибофлавіну, додають до залишеного в ступці порошку, зверху насипають шар розтертого цукру, змішують і в кілька прийомів при перемішуванні додають залишену кількість цукру.

Отриманий однорідний порошок розвішують на 6 пергаментних капсулах по 0,2 г. Аналогічно виготовляють порошки, до складу яких входять субстанції з різким стійким запахом (тимол, камфора, ментол, ксероформ і ін.).

Деякі пахучі та летючі лікарські засоби є важко подрібнюючі інгредієнти, тому їх доцільно подрібнювати в присутності допоміжних рідин.

Порошки з барвними, сильно пахучими або із субстанціями, що мають неприємний смак або подразнювальні властивості, призначають у желатинових капсулах, що дає можливість маскувати неприємний смак або запах, оберігати слизові оболонки від подразнення або фарбування. Порошки з барвними субстанціями реалізують у капсулах з пергаментного паперу або в желатинових капсулах.

Реалізують порошки в коробках, пакетах або скляних контейнерах. Порошки оформляють залежно від призначення основними етикетками затверджених зразків: «Порошки», «Зовнішнє», «Внутрішнє», а потім попереджувальними етикетками з урахуванням властивостей фармацевтичних субстанцій: «Зберігати в захищеному від світла місці». Термін зберігання порошоків в аптеці 10 діб.

На сьогоднішній день удосконалення технології порошоків здійснюється за наступними напрямками:

- розширення номенклатури впроваджуваних в аптечну практику засобів малої механізації;
- застосування сучасного пакувального матеріалу, що дозволяє підвищити термін зберігання порошоків і локалізувати їх дію;
- уведення до складу порошоків допоміжних речовин, що перешкоджають зволоженню та утворенню евтектичних сумішей.

Важливим напрямком удосконалення технології порошоків є використання напівфабрикатів порошоків. Напівфабрикати – це внутрішньоаптечні заготовки, що представляють собою суміш фармацевтичних субстанцій у тих же співвідношеннях, у яких вони найбільш часто зустрічаються в аптеці. При виготовленні напівфабрикатів ураховують сумісність компонентів пропису, встановлюють умови і термін зберігання.

При виготовленні складних порошоків в аптеках часто застосовують наступні напівфабрикати:

- кислота аскорбінова 0,1, цукор 0,25;
- цинку оксид, крохмаль порівну;
- цинку оксид, тальк, біла глина порівну;
- дімедрол 0,03, цукор 0,25;
- папаверину гідрохлорид, дибазол порівну.

Виготовлення напівфабрикатів здійснюють за правилами виготовлення складних порошків. Застосування напівфабрикатів значно підвищує продуктивність праці та прискорює реалізацію лікарських форм із аптек. Так, за рецептом

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,06
Dibazoli ana 0,002 0,06
Sacchari 0,2 6,0
Misce, fiat pulvis.
Da tales doses N 30
Signa. Внутрішнє. По 1 порошку 3 рази вдень.

спочатку перевіряють дози відповідно до віку пацієнта. У ступці № 5 розтирають 6,0 цукру, частину відсипають на капсулу, залишивши приблизно 0,12 г. Додають 0,12 г напівфабрикату папаверину гідрохлориду та дибазолу, перемішують, додають цукор після кожної порції перемішуючи масу.

Контрольні питання

1. Порошки як лікарська форма та дисперсна система, переваги та недоліки порошків. Вимоги, які пред'являють до порошків. Класифікація порошків.
2. Технологія виготовлення простих і складних порошків.
3. Технологія складних порошків з інгредієнтів, прописаних у рівних та різко відмінних кількостях, із сухими та густими екстрактами, з використанням розчинів-екстрактів.
4. Технологія складних порошків, що важко подрібнюються та легковагими фармацевтичними субстанціями, з барвними та пахучими фармацевтичними субстанціями, з фармацевтичними субстанціями отруйних та сильнодіючих речовин. Тритюрації.
5. Оформлення порошків до реалізації. Оцінка якості порошків. Зберігання порошків в аптеках.
6. Удосконалення технології порошків.

РОЗДІЛ 4. ТЕХНОЛОГІЯ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

З давніх часів широке поширення одержали різні рідкі лікарські форми. Лікарі та фармацевти обґрунтовували застосування розчинів фармацевтичних субстанцій наступною тезою: «*Contra non agunt nisi fluida*» («Тіла не діють один на одного, якщо вони не в рідкому стані»). У фармацевтичній практиці найбільш часто застосовували водяні розчини фармацевтичних субстанцій, потім спиртові та масляні. З іменем Леонардо Фіоравенті пов'язаний бальзам, що застосовували проти всіх хвороб (1571), розчин ацетату амонію автором якого був Р. Міцдерер (1570-1621), широко використовували в медицині за назвою Spiritus Mindereri, відомий був також фаулерів розчин (*Liquor Kalii*

arsenicosi) і ін. До давніх рідких лікарських форм відносяться юлепи, уксусомеди, соки, рооби, ароматні води, емульсії та ін.

Розчини лікарських речовин виготовляли на простій воді, потім її стали кип'ятити та відстоювати, а в X в. арабами вже використовували перегнану дистильовану воду (Абу Мансур Мівафак, 975).

У наш час ця група розчинів є найпоширенішою і для їх виготовлення застосовується очищена вода (*aqua purificata*).

Рідкі лікарські форми характеризуються наступними перевагам:

- висока біологічна доступність;
- фармацевтичні субстанції в рідких лікарських формах можуть бути в трьох агрегатних станах: твердому, рідкому, газоподібному;
- різноманітність способів призначення;
- простота та зручність застосування;
- зниження подразнювальної дії ряду субстанцій (броміди, іодіди);
- можливість маскування неприємного смаку.

Недоліки рідких лікарських форм:

- невисока стабільність;
- обмежений термін придатності (настої та відвари зберігають в аптеці 2 доби, емульсії, суспензії – 3 доби);
- багато субстанцій в розчинах піддаються гідролізу, окиснюються;
- часто це є сприятливим середовищем для розмноження мікроорганізмів;
- тому що використовується велика кількість контейнерів зі скла створюються труднощі при транспортуванні.

Класифікація рідких лікарських форм відбувається за ступенем подрібнення фармацевтичних субстанцій, складу, природі дисперсійного середовища, способом призначення.

За ступенем подрібнення фармацевтичних субстанцій рідкі лікарські форми є:

- істинні розчини низькомолекулярних і високомолекулярних сполук (ВМС – речовини з молекулярною масою від декількох тисяч до мільйона та більше, молекули ВМС мають лінійну, ниткоподібну будову, при стиканні з розчинником утворюють дійсні розчини);

- колоїдні розчини;
- суспензії;
- емульсії;
- комбіновані системи (табл. 4).

Істинні розчини це рідкі лікарські форми з іонним або молекулярним ступенем дисперсності. Вони гомогенні, їх компоненти неможливо відокремити один від одного. Істинні розчини зворотні, вони легко дифундують.

Істинні ВМС – це молекулярно-дисперсні системи. Як і дійсні розчини низькомолекулярних речовин, розчини ВМС – гомогенні системи. Їм властива зворотність.

Таблиця 4 – Класифікація та характеристика рідких лікарських форм

п/п	Характеристика системи	Дисперсна фаза	Розміри часток дисперсної фази	Приклади лікарських форм
1	Істинні розчини низькомолекулярних сполук	Іони, молекули	1 нм	Розчини глюкози, натрію хлориду, магнію сульфату
2	Істинні розчини ВМС	Макромолекули, макроіони	1-100 нм	Розчини пепсину, желатину, Na КМЦ
3	Колоїдні розчини	Міцели	1-100 нм	Розчини коларгола, протарголу
4	Суспензії	Тверді частки	0,1-150 мкм	Суспензії сірки, оксиду магнію, оксиду цинку
5	Емульсії	Частки рідин, що незмішуються з дисперсним середовищем	1-50 мкм	Емульсії касторового, персикового масел
6	Комбіновані	Будь-які комбінації з вищезгаданих	1 нм-150 мкм	Настої, відвари, мікстура з настоянками, екстрактами

Однак через великі розміри молекул ВМС їх розчини відрізняються рядом особливостей, які зближають їх із золями:

- мала швидкість дифузії, нездатність до діалізу;
- висока в'язкість;
- здатність світлорозсіювання (є опалесцентними або мутними);
- не підкоряються закону Вант-Гоффа, характеризуються невеликим за абсолютною величиною, але аномально високим осмотичним тиском.

Колоїдні розчини (золі) – це дисперсні системи, у яких кожна колоїдна частка є агрегат атомів і молекул, відділених від рідини фізичною поверхнею розділу. Їх характеризує:

- ультрамікрогетерогенність (колоїдні частки виявляються в електронному мікроскопі);
- агрегативна та термодинамічна нестійкість (стійкі тільки в присутності стабілізатора, який адсорбується на поверхні «частка-середовище», утворює сольватний шар і запобігає коагуляції часток);
- не мають властивості оборотності (на відміну від істинних розчинів, у процесі зберігання «старіють»);
- колоїдні частки мають великі розміри, повільно дифундують і не проходять через напівпроникні мембрани;
- здатні до світлорозсіювання, є опалесцентними або мутними у відображеному світлі;

- мають дуже низький осмотичний тиск.

Поперечник колоїдних часток значно менший пор звичайних фільтрів (4-120 мкм), тому дані розчини можна фільтрувати (за умови, що колоїдні частки не адсорбуються матеріалом фільтра).

Суспензії – системи, які складаються з твердої дисперсної фази, зваженої у рідкому дисперсійному середовищі. Це грубодисперсні системи, мутні рідини, їх частки видно під мікроскопом. Вони не проходять через напівпроникну мембрану та через пори паперового фільтра, не діалізують.

Емульсії дисперсні системи, у яких і дисперсна фаза, і дисперсійне середовище представлені рідинами, що не змішуються один з одним. Це грубодисперсні системи.

Комбіновані системи складаються з різних комбінацій речовин, що по-різному розподіляються в рідкому середовищі. Це водні витяжки з лікарської рослинної сировини, у яких речовини можуть перебувати у вигляді розчину (істинного або ВМС), тонкій суспензії або емульсії.

За складом рідкі лікарські форми бувають:

- прості (містять один лікарський засіб),
- складні (містять два та більше лікарських засобів).

За природою дисперсійні середовища рідкі лікарські форми бувають водні та неводні.

За способами призначення Державна фармакопея України виділяє кошти для орального застосування, зовнішнього застосування, вагінального застосування, інгаляції, зрошення, парентерального застосування, слизової оболонки порожнини рота, ока, носа, вуха, прямої кишки, а також на основі рослинної лікарської сировини.

До засобів для орального застосування, або мікстур (*mixture* – змішувати), відносять оральні розчини, емульсії, суспензії і краплі.

У якості дисперсійного середовища застосовують воду очищену.

Дозують ложками: столова – 15 мл, десертна – 10 мл, чайна – 5 мл.

Вони містять одну або більше діючих речовин у відповідному носії; можуть також складатися тільки з рідких інгредієнтів (оральні рідини). Деякі виготовляються розведенням рідких концентратів, порошків або гранул для виготовлення оральних розчинів, суспензій, оральних крапель, сиропів, використовуючи відповідний розчинник (вибирають виходячи із природи діючої речовини або речовин: він повинен забезпечувати органолептичні властивості лікарському засобу залежно від його призначення), можуть містити антимікробні консерванти, антиоксиданти та інші допоміжні речовини, які забезпечують диспергування, суспендування, а також загущувачі, емульгатори, речовини, призначені для створення або стабілізації рН, для забезпечення змочування та розчинності, стабілізатори, ароматизатори, смакові добавки та барвники, дозволені до медичного застосування.

Засоби для зовнішнього застосування включають різні за в'язкістю, призначені для місцевого або трансдермального вивільнення діючих речовин

(розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин у відповідному носії). Вони можуть містити допоміжні речовини – антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори та загущувачі.

Використовують у якості примочок, компресів, полоскань, промивань, змазувань, обтирань, крапель для носа.

Засоби для вагінального застосування (вагінальні розчини, емульсії та суспензії) призначені для лікування жіночих статевих органів з метою забезпечення місцевої дії, містять одну або більше діючих речовин у відповідній основі.

Засоби для інгаляції (розчини, дисперсії або тверді лікарські засоби), у які звичайно додають гарячу воду і гарячий пар вдихають.

До очних засобів відносять очні краплі, очні примочки.

Засоби для слизової оболонки порожнини рота (розчини для полоскання горла або полоскання порожнини рота, розчини для ясен, емульсії та суспензії для слизової оболонки порожнини рота, краплі) призначені для введення в порожнину рота або горла для одержання місцевого або системного ефекту. Багато лікарських засобів для слизової оболонки рота мають імовірність проковтування та абсорбції шлунково-кишковим трактом деякої кількості діючої речовини або речовин. Ці лікарські засоби можуть містити різні допоміжні речовини – антимікробні консерванти, диспергуючі, суспендуючі, загущувачі, емульгатори, буфери, агенти, що змочують, солюбілізатори, стабілізатори, ароматизатори та підсолоджувачі.

Засоби для ректального застосування (ректальні розчини, суспензії та емульсії) застосовують для введення в пряму кишку з метою одержання системного або місцевого ефекту, можуть бути використані для діагностичного ефекту.

Лікарські засоби на основі рослинної лікарської сировини – це настої, відвари та чаї.

Назальні лікарські засоби (назальні краплі та назальні промивання) призначені для введення в носову порожнину для одержання системної або місцевої дії, містять одну або більше діючих речовин, не повинні виявляти подразнювального та іншого несприятливого впливу на слизову носа. Водні назальні лікарські засоби звичайно ізотонічні та можуть містити допоміжні речовини для забезпечення в'язкості, або стабілізації рН, підвищення розчинності діючої речовини, забезпечення стабільності лікарського засобу.

Вушні лікарські засоби (вушні краплі та вушні промивання) використовують для закапування, розпилення або для промивання вуха.

Вони звичайно містять одну або більш фармацевтичних субстанцій в розчиннику, можуть містити допоміжні речовини для забезпечення необхідного осмотичного тиску, в'язкості, створення або стабілізації значення рН, збільшення розчинності діючих речовин антимікробних засобів. Допоміжні речовини у використаних концентраціях не повинні негативно

впливати на дію лікарського засобу, не повинні виявляти токсичної або небажаної місцевої подразнювальної дії. Лікарські засоби для парентерального застосування, зрошення, очні лікарські засоби повинні бути стерильні.

При виготовленні рідких лікарських форм використовують різні дисперсійні середовища, у тому числі розчинники – індивідуальні хімічні сполуки або їх суміші, здатні розчиняти різні речовини. У якості дисперсійного середовища використовують різні розчинники – вода очищена, ароматні води, спирт етиловий, гліцерин, жирні масла та інші.

До розчинників висувають наступні вимоги:

- висока розчинна здатність;
- хімічна та фармакологічна неактивність, біологічна нешкідливість;
- відсутність неприємного запаху і смаку;
- мікробіологічна чистота;
- доступність і економічність.

Найбільш широко при виготовленні рідких лікарських форм застосовують воду очищену та воду для ін'єкцій. Якщо в рецепті не зазначений розчинник, використовують воду очищену.

Вода очищена (*Aqua purificata*) – вода для виготовлення лікарських засобів, крім тих, які повинні бути стерильними та апірогенними, якщо немає інших вказівок і дозволу компетентного вповноваженого органа. Якість води очищеної визначається фармацевтичною статтею (ФС) Державної фармакопеї України «*Aqua purificata*».

Застосовується вода очищена для виготовлення не ін'єкційних лікарських засобів. Для виготовлення стерильних не ін'єкційних лікарських засобів, що виготовляються в асептичних умовах, воду необхідно стерилізувати. Воду очищену виготовляють з води питної різними методами:

- дистиляцією;
- іонним обміном;
- зворотним осмосом;
- комбінацією цих методів.

Якість води очищеної залежить від початкового складу питної води, особливостей апаратів для її одержання, умов збору та зберігання води.

Питна вода повинна бути безпечна в епідеміологічному та радіаційному відношенні, нешкідлива за хімічним складом, повинна мати гарні органолептичні властивості.

У випадку невідповідності показників води гігієнічним нормативам проводять заходи, спрямовані на поліпшення їх якості. Перед одержанням води очищеної може виникнути необхідність проведення водопідготовки, що припускає її звільнення від:

- зважених часток;
- колоїдних часток;
- розчинених органічних речовин;
- розчинених неорганічних солей (іонів);

- розчинених газів;
- мікроорганізмів;
- пірогенних речовин.

Для поліпшення якості води застосовують очищення, знезараження та спеціальні методи обробки. Очищення спрямоване на посвітління та знебарвлення води, знезараження – на знищення мікроорганізмів. Спеціальні методи обробки води приводять до поліпшення її окремих властивостей.

Очищення води здійснюється механічним, фізичним і хімічним методами. Механічне очищення проводиться шляхом відстоювання, фізичне – фільтрування, хімічне – коагуляцією. Відстоювання на водопровідних станціях здійснюється в спеціальних відстійниках горизонтального або вертикального типу протягом 2-8 год.

Фільтрація призводить до звільнення води від зважених часток. Для її здійснення використовують повільні та швидкі фільтри, кварцово-антрацитові фільтри, що виготовляють зі спеціального дрібнопористого матеріалу.

Коагуляція – це додавання до води коагулянту, у якості якого частіше використовують сульфат алюмінію, хлорид заліза (III), сульфат заліза (II). У процесі коагуляції утворюються гідроксиди, які адсорбують забруднювачі та швидко випадають в осад у вигляді пластівців, тим самим звільняючи воду від зважених часток, що не відстоюються і не фільтруються. Для полегшення та прискорення коагуляції застосовують флокулянти (поліакриламід, кремнієву кислоту).

Знезараження води проводиться хімічними, або реагентними методами та фізичними, або безреагентними методами. Основою хімічних методів є додавання до води різних хімічних речовин, що викликають загибель мікроорганізмів. Для знезараження води використовують хлор і його сполуки, озон, йод, перманганат калію, срібло.

Одним із самих надійних і випробуваних методів є хлорування за допомогою газоподібного хлору, хлорного вапна, гіпохлоритів натрію та кальцію, оксидом хлору. Розрізняють хлорування нормальними дозами, подвійне хлорування, хлорування спреамонізацією, перехлорування.

Безреагентні методи, на відміну від хімічних, не виявляють впливу на склад та властивості води, не погіршують її органолептичні властивості, мають більш широку бактерицидну дію. До них відноситься кип'ятіння, ультрафіолетове опромінення, використання імпульсного електричного розряду, ультразвук, іонізуючого випромінювання.

Знезаражування індивідуальних запасів води здійснюється за допомогою пантоцидних, персульфатних, бісульфатпантоцидних таблеток, перекисних сполук у комбінації із солями срібла та міді, йодорганічних сполук.

Спеціальні методи обробки води включають дезодорацію, дегазацію, зм'якшення, фторування, обезфторивування, обеззалізування, дезактивацію. Дезодорація приводить до видалення сторонніх запахів і

привкусів. Вона здійснюється за допомогою озонування, вуглевання, хлорування, аерації, обробкою перманганатом калію, водню пероксидом. Дегазація спрямована на видалення шкідливих газів і проводиться шляхом аерації води. Зм'якшення води це видалення катіонів кальцію та магнію, що здійснюється іонообмінним і термічним способами.

Опріснення або знесолення здійснюється дистиляцією, виморожувальним і електрохімічним способом.

Важливе значення надається обеззалізуванню води, яке здійснюється шляхом аерації з наступним відстоюванням, коагулюванням, вапнуванням, катіонуванням, фільтрацією. У біогеохімічних провінціях з підвищеним вмістом фтору у воді використовують обезфторування. Звільнення води від надлишкового фтору здійснюється найчастіше шляхом осадження.

Вода з підвищеним вмістом радіоактивних речовин зазнає дезактивації, тобто видаленню радіоактивних речовин відстоюванням, коагулюванням, хімічними способами.

Вода водопровідна, яка пройшла відповідну водопідготовку, все-таки містить достатню кількість солей, які при дистиляції можуть осідати на стінках випарника та електронагрівальних елементах, у результаті чого значно знижується продуктивність аквадистилятора та швидко виходять із ладу електронагрівальні елементи.

Стадія попереднього очищення питної води попереджує утворення накипу та продовжує термін експлуатації аквадистиляторів, а звільнення води від речовин колоїдного характеру зводить до мінімуму закупорку пор зворотньоосмотичних мембран.

Для попереднього очищення води застосовують також електромагнітну обробку. Під впливом магнітного поля змінюється характер кристалізації солей. Замість щільного осаду на стінках утворюються пухкі суспензії які утворюються і у товщі води (шлам). Недолік такого способу водопідготовки – необхідно щодня звільняти апарат від шламу.

У якості розчинника в рідких лікарських формах можуть використовуватися ароматні води – засоби, що містять у водному або водно-спиртовому розчині ефірні масла. Виготовлення ароматних вод було відоме ще в Прадавньому Єгипті, однак особливу популярність вони одержали в епоху арабської фармації, причому арабам, а пізніше європейським алхімікам вдавалося деякі ефірні масла відокремлювати від води. На Русі в XVII в. перегонкою з водою запашних рослин займалися в куховарнях і в аптеках.

Ароматні води були офіційними лікарськими засобами багатьох фармакопей, диспенсаторів і мануалів. У Російській фармакопеї 1798 р. описано 16 ароматних вод, а у виданні 1866 р. – 36 найменувань. Поступово номенклатура їх зменшувалася. Сьогодні використовують в аптечній практиці кропову та м'ятну ароматну воду.

Виготовлення ароматних вод проводиться в асептичних умовах. Для виготовлення м'ятної води беруть 0,05 г масла м'ятного, а для кропової – 0,44

г масла фенхелевого та енергійно змішують із 1 л води очищеної стерильної для розчинення протягом 1 хв.

Термін зберігання води кропової – 3 доби, води м'ятної у вигляді фасовки (200 мл) – 30 діб, а у напівфабрикату по 500 м і 1000 мл – 15 діб. Ароматні води дозують за масою.

Умови одержання, збору та зберігання води очищеної

Для технологічного процесу аптечного виготовлення лікарських форм необхідна велика кількість води очищеної та води для ін'єкцій. Одержання та зберігання води очищеної та води для ін'єкцій в аптеці відбувається в дистиляційній кімнаті в асептичних умовах на аквадистиляторі. Працює в дистиляційній спеціально підготовлений персонал, призначений для одержання води наказом завідувача аптеки.

В аптеках строго регламентовані:

- вимоги до приміщення, у якому одержують воду;
- підготовка апаратів і правил їх експлуатації;
- умови збору, зберігання води очищеної та для ін'єкцій;
- способи подачі води на робоче місце фармацевтичного працівника;
- правила експлуатації, мийки та дезінфекції трубопроводів з різних матеріалів, способи обробки скляних трубок і посуду;
- умови та термін зберігання;
- норми мікробіологічної чистоти нестерильної води;
- контроль якості води очищеної та для ін'єкцій.

Вода очищена та вода для ін'єкцій збирається в спеціальні збірники або в стерильні скляні балони. Збірники та балони виготовляються з матеріалів, стійких до миючих і дезінфікуючих засобів, і не впливають на якість води. Вони щільно закриваються стерильними пробками або кришками для захисту води від потрапляння механічних і мікробних забруднювачів і встановлюються на піддони або в балоноперекидачі. Збірники та балони для води потрібно зберігати в окремому приміщенні, а при його відсутності – у шаф, що щільно закривається яка виготовлена із матеріалу, що легко піддається мийці та дезінфекції матеріалів.

Вода очищена та вода для ін'єкцій на робочі місця подається через трубопроводи, причому подача води регулюється таким чином, щоб повітря не попадало в трубопровід і не утворювало повітряні пробки. Після закінчення роботи вода із трубопроводу повністю зливається. Воду можна також подавати на робочі місця в балонах або збірниках.

Миття та дезінфекція трубопроводів проводиться регулярно в процесі експлуатації 1 раз в 14 днів. В обов'язковому порядку обробка трубопроводів здійснюється при незадовільних результатах бактеріологічних досліджень. Для знезаражування скляних і металевих трубопроводів через них пропускається гостра пара від автоклава протягом 0,5 год. Трубопроводи з полімерних матеріалів і скла стерилізують 6 % розчином водню пероксида протягом 6 год з наступним промиванням водою очищеною.

Вода для ін'єкцій використовується свіжеперегнана, зберігається в асептичних умовах при температурі 5-20 °С, придатна до вживання не більш 24 год. Воду очищену можна зберігати не більш 3 діб.

У воді очищеній, використаній для виготовлення стерильних розчинів відразу ж після одержання або використаної після стерилізації для виготовлення очних крапель і концентрованих розчинів асептичним способом, допускається 10-15 непатогенних мікроорганізмів. Вміст кишкової палички та протея у воді очищеній та інших лікарських формах не допускається.

Технології одержання в аптеках води очищеної

Одержання води очищеної методом дистиляції відбувається у спеціальних апаратах – аквадистиляторах. Аквадистилятори відрізняються один від одного деякими особливостями конструкції, продуктивністю та способом нагрівання.

Всі дистилятори мають основні вузли: камеру випаровування з нагрівальним обладнанням, конденсатор і збірник. Воду в камері нагрівають до кипіння, у вигляді пари вона надходить у конденсатор, де знову перетворюється в рідину і звідти стікає в збірник. Всі нелетучі домішки води залишаються у випарнику.

Залежно від способу нагрівання аквадистилятори підрозділяють на: ДВ – вогневий; ДЕВ – електричний з водопідогрівом; ДЕВЗ – електричний водопідготовчий із збірником.

За конструкцією аквадистилятори є періодичної та безперервної дії (циркуляційні). У дистиляторах періодичної дії воду очищену одержують окремими порціями. У циркуляційних дистиляторах вода в камеру випаровування надходить безупинно з водопроводу.

Найчастіше в аптеках використовують аквадистилятори безперервної дії типу ДЕ: ДЕ-1, ДЕ-25. Дистилятор ДЕ-1 має продуктивність 4-5 л/год.

Дистилятор складається з випарника із трубчастими електронагрівальними елементами, конденсатора та зрівнювача для автоматичного наповнення камери водою. Надлишок води виводиться з апарата по внутрішній трубці зрівнювача. У корпусі конденсатора передбачений отвір для виходу надлишку пари. Це запобігає підвищенню тиску в апараті.

При роботі з аквадистилятором потрібно дотримуватися обережності. Необхідно, щоб злив води з апарата під час його роботи здійснювався безупинно. По закінченню роботи спочатку відключають електронагрів, потім припиняють подачу води в апарат.

Аквадистилятор ДЕ-25 має продуктивність 25 л/год. Апарат має відбивні екрани для сепарації пари. Сепаратори запобігають потраплянню в дистилат речовин, які залишаються у вихідній воді.

Для виготовлення малих об'ємів води очищеної рекомендується використання настільних дистиляторів, наприклад Meladeste65 фірми

MELAG, що дозволяє одержувати воду очищену, відповідно до вимог фармакопеї.

Продуктивність апарата 0,7 л/год; розміри – 23x38 см; потужність – 300 Вт. Основною перевагою приладу є його мала енергоємність і продуктивність, що дозволяє використовувати дистильатор для виготовлення тільки декількох рецептів.

Воду очищену збирають у збірники:

- типу З із нержавіючої сталі місткістю 6, 16, 40, 100 і 200 л. Збірники мають водомірне скло та зливальний кран;

- скляні балони. Їх щільно закривають кришками із двома отворами: один для зливальної трубки, інший – для хлоркальцієвої трубки у яку поміщають шматочок стерильної вати. Якщо збірників небагато їх нумерують.

Воду очищену одержують в асептичних умовах у спеціальних приміщеннях. Робити в них інші види робіт, не пов'язані з одержанням води, категорично забороняється.

Отриману очищену воду зберігають в асептичних умовах не більш 3 діб. Щодня з кожного балона воду очищену піддають аналізу на відсутність хлоридів, сульфатів і солей кальцію. Один раз у квартал воду направляють у контрольно-аналітичну лабораторію для повного хімічного аналізу.

Якщо в аптеці використовується велика кількість води очищеної для виготовлення лікарських форм, її подають на робоче місце фармацевта по трубопроводу.

Для знесолення (демінералізації) води застосовують іонний обмін, зворотний осмос і електродіаліз.

Іонний обмін проводять в іонообмінних установках які складаються зі стовпчиків, заповнених смолами (полімерами). Принцип даного способу полягає в тому, що рухливі іони H^+ і OH^- полімеру обмінюються на катіони і і аніони солей.

Промисловістю випускаються наступні іонообмінні смоли:

– іонообмінні катіоніти (КУ-2, КУ-2-8, СК-3), які здатні обмінювати свій H^+ на катіони Ca^{2+} , Mg^{2+} і ін.;

– іонообмінні аніони (АВ-17-8, АВ-17-10п), що обмінюють свій OH^- на аніони SO^{2-} , Cl^- і ін.

Контроль якості знесоленої води проводять за її електропровідність (чим нижче електропровідність, тим вища якість води). Надчиста вода має питому електропровідність (або питому електричну провідність) менше $0,5 \text{ мк} \times \text{см}/\text{см}^2$.

Катіоніти – смоли з кислотою групою (карбоксільною або сульфоною). Для їхньої регенерації застосовують 5 % розчин кислоти хлористоводневої.

Аніоніти – найчастіше продукти полімеризації амінів з формальдегідом. Для регенерації використовують 5 % розчин натрію гідрокарбонату або натрію гідроксиду.

Існує два типи колоночних іонообмінних апаратів: з роздільними та із змішаними шарами іонітів. Апарати 1-го типу складаються із двох послідовно розташованих стовпчиків, перший заповнюється катіонітами, а другий – аніонітами. Апарати 2-го типу складаються з одного стовпчика, заповненого сумішшю іонообмінних смол.

Питну воду подають у стовпчики знизу нагору, через шар катіоніта, потім на шар аніонітів, фільтрують від часток зруйнованих іонообмінних смол. Вода нагрівається в теплообміннику до 80-90 °С. Іонообмінні смоли можуть бути гранульованими, у вигляді волокон, губчатих смол, джгутів (стрічок), які послідовно переміщуються через сорбційну ванну, промивну ванну, потім через бак регенерації та відмивання. Іонообмінні волокна зношуються повільніше, чим гранульовані. Менше схильні до руйнування магнітні гранули.

Іонообмінна технологія забезпечує класичне знесолення води і є ошадливою, але має ряд недоліків:

- іонообмінні смоли вимагають періодичної регенерації;
- при тривалому використанні можуть стати субстратом для розвитку мікроорганізмів, тому потрібна періодична дезінфекція використовуваних смол.

Прямий осмос – це мимовільний перехід розчинника через напівпроникну мембрану в розчин. Осмотичний тиск $\Pi > P$ сольового розчину.

Зворотний осмос – перехід розчинника (води) з розчину через напівпроникну мембрану під дією зовнішнього тиску. Тиск сольового розчину в цьому випадку набагато більший осмотичного ($P > \Pi$).

Рушійною силою зворотного осмосу є різниця тисків, визначена за формулою:

$$P_n = P - \Pi,$$

де P_n – надлишковий робочий тиск; P – тиск сольового розчину; Π – осмотичний тиск.

Мембрани зворотного осмосу здатні очищати воду від різних часток, що втримуються в ній: колоїдів, мікроорганізмів, макромолекул, молекул невеликого розміру та іонів, а так само пірогенних речовин.

Для одержання надчистої води найчастіше використовуються комбінації зворотного осмосу та іонного обміну. Якщо зворотньоосмотична (ЗО) мембрана розташована перед деіонізатором, то мембрана затримує всі речовини неіонної природи та більшість іонів. Після проходження ЗО мембрани вода містить тільки 10 % речовин від первісного вмісту. Тим самим іонообмінні смоли охороняються від забруднення.

Установка більш економічна. Отримана вода є апірогеною і може використовуватися не тільки для приготування рідких форм для внутрішнього та зовнішнього застосування, але і для ін'єкційних розчинів. За

таким принципом працюють установки фірм Elga LTD (Великобританія), Ciba (Німеччина).

В аптеках України воду очищену найчастіше одержують методом дистиляції. Воду очищену для ін'єкцій одержують на установці АКВА 50 RO.

При електролізному методі демінералізації воду поміщають у ванну, розділену на три частини селективними іонообмінними мембранами. Мембрани, що мають негативний заряд (катіоніти), проникні для катіонів, але мають позитивний заряд (аніоніти) – для аніонів. Іонообмінні мембрани не збирають іони, а селективно пропускають їх.

Через ванну пропускають постійний електричний струм, усі іони солей, що перебувають у воді, починають пересуватися до мембран, що мають протилежний заряд; катіони – до катоду, аніони – до аноду.

Іони солей, вилучені з камери знесолення, концентруються відповідно в сусідніх камерах. Залишковий вміст становить 5-20 мг/л.

Згідно з вимогами Державної фармакопеї України вода очищена повинна бути безбарвною, прозорою, без запаху та смаку. Значення рН – у межах 5,0-7,0. Сухий залишок не повинен перевищувати 0,001 % (1 мг в 100 мл води). Вода не повинна містити речовин, що відновлюють (при кип'ятінні протягом 10 хв 100 мл води з 2 мл кислоти сірчаної розведеної і 1 мл 0,01 М розчину калію перманганату вода повинна залишатися пофарбованою в рожевий колір), нітратів, нітритів, хлоридів, сульфатів, кальцію, важких металів, вуглецю діоксину. Допускається лише наявність слідів аміаку (не більш 0,00002 %).

Мікробіологічна чистота води очищеної повинна відповідати вимогам на воду питну. Допускається вміст у ній не більш 100 мікроорганізмів в 1 мл при відсутності бактерій сімейств *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*.

Розчини, застосовані в медичній практиці. Способи позначення концентрації рідкого лікарського засобу

Розчини – це рідкі лікарські форми для внутрішнього, зовнішнього та ін'єкційного застосування дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем.

Розчини є одними з основних рідких лікарських форм, що виготовляються в аптеках.

Розчини одержують шляхом розчинення одного або декількох фармацевтичних субстанцій у відповідному розчиннику. Істинні розчини – це однофазні гомогенні системи, вони прозорі, проходять через ультрафільтри. Розчини мають властивість оборотності та здатності зберігати однорідність протягом тривалого часу.

У медичній практиці у вигляді розчинів застосовують тверді, рідкі та газоподібні речовини. Залежно від природи дисперсійного середовища розчини бувають водні та неводні.

У водних розчинах дисперсійним середовищем є вода очищена та ароматні води. До неводних розчинників відноситься вазелінове та жирні

масла, гліцерин, спирт етиловий, хлороформ, ефір етиловий, диметилсульфоксид, силіконові рідини. Відповідно до Державної фармакопеї України, якщо в рецепті (вимозі) не позначений розчинник, виготовляють водний розчин. За назвою «вода» при відсутності особливих вказівок розуміють воду очищену.

Розчини, використані в медичній практиці, виготовляють за масою, об'ємом та масо-об'ємним методом.

Для водних розчинів прийнятий масо-об'ємний метод виготовлення. Сушу речовину беруть за масою, а розчинник додають до необхідного об'єму.

При об'ємному способі виготовлення розчинну речовину, і розчинник беруть за об'ємом. Так виготовляють розчини спирту етилового різної концентрації та стандартні розчини. Неводні розчини на в'язких розчинниках виготовляють за масою. У цьому випадку і фармацевтичну субстанцію, і розчинник зважують.

Для позначення концентрації рідкого лікарського засобу, у тому числі розчину, використовують відсоток – це вміст речовини в 100 частинах рідкого лікарського засобу. Якщо рідкий лікарський засіб виготовляють масо-об'ємним методом – це вміст речовини в грамах в 100 мл розчину.

Якщо рідкий лікарський засіб виготовляють за масою то є це вміст речовини в грамах в 100 г рідкого лікарського засобу. Якщо розчин виготовляють за масою – це вміст речовини в мл в 100 мл розчину.

Існує кілька способів позначення концентрації фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин у рідких лікарських засобах, у тому числі в розчинах, у рецептах (вимогах).

Концентрацію рідкого лікарського засобу позначають у відсотках:

- a) *Rp.: Sol. Natrii bromidi 2% – 200 ml*
Coffeini-natrii benzoatis 0,5 Misc. Da. Signa
Внутрішнє. По 1 ст. ложці 3 рази в день.
- b) *Rp.: Sol. Camphorae oleosae 2 % – 50,0*
Misce. Da. Signa. Зовнішнє. Для компресів.
- c) *Rp.: Sol. Acidi hydrochlorici 2 % – 200 ml*
Misce. Da. Signa. Внутрішнє. По 1 ст. ложці 3
рази в день під час їжі.

Використовують роздільне перерахування субстанцій і рідкого лікарського засобу:

- a) *Rp.: Natrii bromidi 4,0*
Coffeini-natrii benzoatis 0,5
Aquae purificatae 200 ml
Misce. Da. Signa. Внутрішнє. По 1 ст. ложці 3
рази в день.
- b) *Rp.: Camphorae 1,0*

Olei Helianthi 49,0

Misce. Da. Signa. Зовнішнє. Для компресів.

c) *Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml*

Aquae purificatae 196 ml

Misce. Da. Signa. Внутрішнє. По 1 столовій ложці 3 рази під час їжі.

Перераховують субстанції із вказівкою рідкого лікарського засобу:

a) *Rp.: Natrii bromidi 4,0*

Coffeini-natrii benzoatis 0,5

Aquae purificatae ad 200 ml

Misce. Da. Signa. Внутрішнє. По 1 ст. ложці 3 рази на день.

b) *Rp.: Camphorae 1,0*

Olei Helianthi ad 50,0

Misce. Da. Signa. Зовнішнє. Для компресів.

c) *Rp.: Acidi hydrochlorici 4 ml*

Aquae purificatae ad 200 ml

Misce. Da. Signa. Внутрішнє. По 1 столовій ложці 3 рази під час їжі.

Показують співвідношення маси або об'єму субстанції, що розчиняється, і об'єму або маси рідкого лікарського засобу:

a) *Rp.: Sol. Natrii bromidi ex 4,0 – 200 ml*

Coffeini-natrii benzoatis 0,5

Misce. Da. Signa. Внутрішнє. По 1 ст. ложці 3 рази на день.

b) *Rp.: Sol. Acidi hydrochlorici ex 4 ml – 200 ml*

Misce. Da. Signa. Зовнішнє. Для компресів.

c) *Rp.: Sol. Camphorae oleosae ex 1,0 – 50,0*

Misce. Da. Signa. Внутрішнє. По 1 столовій ложці 3 рази під час їжі.

Концентрацію рідкого лікарського засобу позначають через співвідношення:

a) *Rp.: Sol. Natrii bromidi 1:50 – 200 ml*

Coffeini-natrii benzoatis 0,5

Misce. Da. Signa. Внутрішнє. По 1 ст. ложці 3 рази в день.

b) *Rp.: Sol. Camphorae oleosae 1:50 – 50,0*

Misce. Da. Signa. Зовнішнє. Для компресів.

c) *Rp.: Sol. Acidi hydrochlorici 1:50 – 200 ml*

Misce. Da. Signa. Внутрішнє. По 1 столовій ложці 3 рази

під час їжі.

Основні правила виготовлення рідких лікарських засобів викладені в главі «Екстемпоральні лікарські засоби» Державної фармакопеї України.

При виготовленні водних розчинів у підставку поміщають спочатку розчинник, потім – зважену фармацевтичну субстанцію.

При такому порядку змішування збільшується площа контакту між розчинником і розчинною субстанцією, і це сприяє більш швидкому розчиненню. При зворотньому порядку змішування можливе прилипання порошків до стінки посудини. Порядок розчинення субстанцій залежить від їх списку. Спочатку в підставку поміщають субстанцію отруйних та сильнодіючих речовин.

Розчинність фармацевтичних субстанцій. Фактори, що впливають на розчинність

Розчинність – це здатність речовин розчинятися у воді або інших розчинниках. Для позначення розчинності речовин ДФ України прийняті умовні терміни, які мають сенс у температурному інтервалі від 15 до 25 °С:

Умовні терміни для позначення розчинності

Умовні терміни	Необхідна кількість розчинника (мл), необхідна для розчинення 1 г субстанції
Дуже легко розчинний	До 1
Легко розчинний	Від 1 до 10
Розчинний	Від 10 до 30
Помірковано розчинний	Від 30 до 100
Мало розчинний	Від 100 до 1000
Дуже мало розчинний	Від 1000 до 10 000
Практично не розчинний	Більш 10000
Частково розчинний	Термін використовується для характеристики сумішей, що містять як розчинні, так і нерозчинні компоненти
Змішується з	Термін використовується для характеристики рідин, що змішуються із зазначеним розчинником у всіх співвідношеннях

Якщо в рецепті прописані речовини з різною розчинністю, першими розчиняють важкорозчинні речовини. Крім того, порядок розчинення залежить від фізико-хімічних властивостей речовин, насамперед від розчинності.

Більшість твердих речовин є кристалічними речовинами. Процес розчинення кристалічної речовини складається із двох процесів при яких одночасно протікають: сольватації (гідратації) часток і руйнування кристалічної решітки.

Для ефективності розчинення важливо, щоб сила зчеплення між молекулами розчинника та частками речовини, що розчиняється була більшою сили взаємного тяжіння цих часток між собою. Вода в порівнянні з

іншими розчинниками має велику полярність (найвище значення діелектричної сталої). Саме цими властивостями обумовлюється висока іонізуюча здатність води і її руйнівна дія на кристалічні решітки багатьох полярних сполук.

При розчиненні субстанцій спостерігається поглинання або виділення теплоти. Поглинання теплоти вказує на витрату енергії.

Пояснюється це тим, що на перехід речовини із твердого стану в рідкий, тобто на руйнування кристалічної решітки, обов'язково витрачається енергія. Після ж розчинення іони одержують можливість вільно рухатися усередині розчину, для чого необхідно збільшення їх кінетичної енергії. Збільшення відбувається за рахунок відібрання енергії в розчинника у формі тепла, у результаті чого відбувається охолодження розчину. Чим міцніше кристалічна решітка, тим значніше охолодження розчину.

Виділення тепла при розчиненні субстанцій завжди вказує на сольватацію, що активно протікає, тобто утворення сполук між розчинною речовиною та розчинником.

Кінцевий тепловий ефект розчинення (Q) потрібно розглядати як суму двох доданків – позитивного теплового ефекту сольватації (g) і негативного теплового ефекту руйнування кристалічної решітки ($-c$):

$$Q = g + (-c)$$

Знак теплового ефекту розчинення залежати від того, який доданок переважає. Якщо кристалічна решітка міцна, то доданок ($-c$) чисельно більший g ; у цьому випадку розчинення речовини буде відбуватися з поглинанням тепла. Навпаки, у речовин з неміцною кристалічною решіткою і сильно сольватируємих (гідратируємих) превалує доданок g при цьому розчинення буде проходити з виділенням тепла. Часто позитивний і негативний теплові ефекти розчинення є однаковими або дуже близькими один від одного у таких випадках при розчиненні ми не помічаємо охолодження або розігрівання розчину.

Для прискорення розчинення застосовують перемішування, нагрівання до 80-90 °С; розтирання в ступці під товкачем; комплексоутворення, солюбілізацію. Якщо субстанції легко розчинні у воді, їх розчиняють у порядку прописування в рецепті.

Проціджування та фільтрування розчинів

Проціджування (*colacio*) проводять через вату, деякі лікарські форми – через подвійний шар марлі (розчин крохмалю, емульсії), настої та відвари проціджують через подвійний шар марлі з підкладеним ватним тампоном. При проціджуванні розчини звільняються від найбільш великих зважених у розчині часток.

Фільтрування (*filtratio*) здійснюють крізь фільтрувальний папір. При цьому розчин звільняється від всіх зважених у розчині часток.

Для фільтрування застосовують також скляні фільтри. Залежно від розміру пор існують 10 номерів скляних фільтрів.

Для дуже грубого фільтрування використовують фільтри № 250 (160-250 мкм) і № 500 (250-500 мкм); для грубого фільтрування використовують фільтри № 160 (100-160 мкм); для тонкого фільтрування фільтри № 100 (40-100 мкм).

Для виготовлення концентрованих розчинів, ін'єкційних розчинів, очних крапель використовують фільтрувальний папір, а також тонке фільтрування через скляний фільтр. Вата для проціджування повинна бути знежирена, довговолокниста, не повинна містити кислих, лужних або речовин, що відновлюються. Солі кальцію, хлориди, сульфати допускаються в мінімальних кількостях. Цим вимогам задовольняє вата медична очна не нижче 1 сорту. Грудочка вати для проціджування не повинна бути великою. Велика кількість вати викликає втрату розчину. Якість проціджування залежить від правильності виготовлення та ступеню стиску фільтра в гирлі лійки.

Для виготовлення фільтра грудочку вати товщиною 3-5 мм поміщають центром на вказівний палець лівої руки. Волоски вати пригладжують марлевым тампоном від центру до периферії. Потім вносять в устя лійки. Для закріплення вати лійку попередньо споліскують водою очищеною. Потім ватну грудочку злегка стискають. Ватний фільтр для вживання повинен бути промитий водою очищеною; при цьому видаляються не закріплені у фільтрі волоски вати. Лійку з ватою поміщають у горлечко скляного контейнера.

Необхідно стежити, щоб кінчик трубки лійки перебував нижче внутрішнього краю горлечка. Якщо вузька частина лійки прилягає до горлечка, між лійкою і горлечком посудини поміщають згорнуту в кілька шарів смужку паперу, зігнуту під кутом (щоб уникнути падіння в посудину).

Існують особливості технології виготовлення розчинів фенолу, фураципіна, натрію тіосульфату, з повільно розчинних речовин, з використанням комплексоутворення, з фармацевтичних субстанцій, що мають окисні властивості.

Технологічна схема виготовлення розчинів в аптеці. Особливі випадки технології виготовлення розчинів

Виготовлення розчинів темісалу. Темісал легко розчиняється у воді, утворюючи прозорі лужні розчини. Темісал – це суміш еквімолекулярних кількостей натрію теоброміну та натрію саліцилату.

Технологічна схема виготовлення розчинів в аптеці містить у собі наступні етапи (рис. 7).

При виготовленні розчинів темісалу важливою умовою є використання води, що не містить оксиду вуглецю (IV), тобто свіжеперегнаної. При дотриманні цієї умови темісал розчиняється без утруднень.

При наявності не повністю розчиненої фармацевтичної субстанції її обливають полуторною кількістю свіжеперегнаної гарячої води очищеної і отриманий розчин прохолоджують. При виділенні осаду розчиняють обережним додаванням по краплях 15 % розчин натрію гідроксида, уникаючи надлишку. Отриманий розчин розбавляють до необхідної концентрації свіжеперегнаною водою, проціджують і реалізують щільно закупореним з етикеткою «Перед уживанням збовтувати».

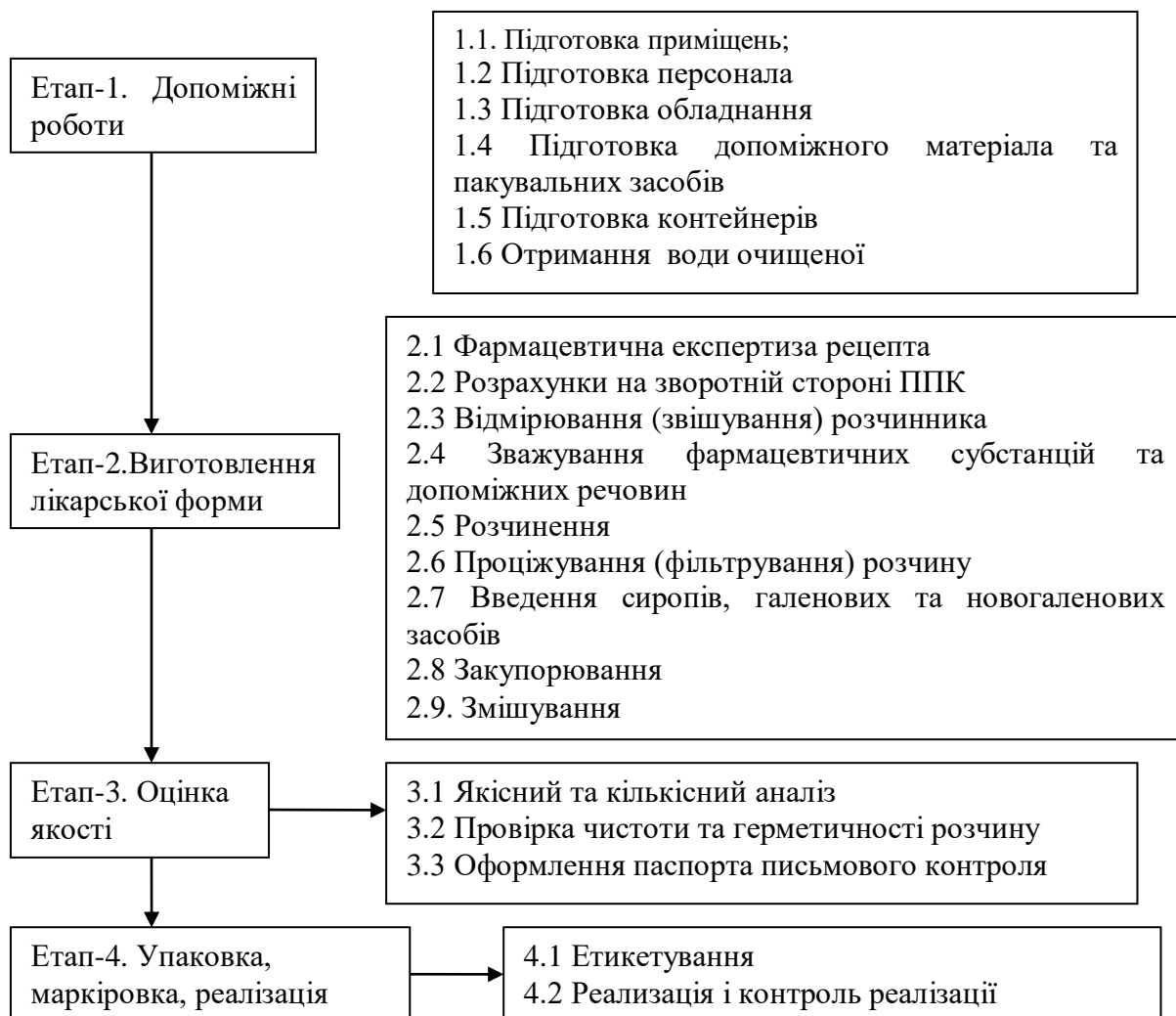


Рис. 7 – Технологічна схема виготовлення розчинів в аптеках

Виготовлення розчинів фенолу. Фенол кристалічний відноситься до засобів, повільно розчинних у воді. Для виготовлення водних розчинів користуються фенолом рідким. Він являє собою суміш 100 частин розплавленого кристалічного фенолу і 10 частин води. Тому при заміні в рецепті кристалічного фенолу рідким його збільшують на 10 %. Фенол рідкий відмірюють краплями за допомогою попередньо відкаліброваної піпетки. За рецептом

Rp.: Phenoli puri 2,0

| 2+0,2=2,2

<p><i>Aguae purificatae 150 ml</i> <i>Misce. Da. Signa. Для дезінфекції</i> <i>інструментів</i></p>	<p>150</p>
---	------------

рідкого фенолу слід брати 2,2 г (2,0+0,2). Якщо піпетка відкалібрована так що 1 мл рідкого фенолу становить 24 краплі, то слід відміряти 53 краплі фенолу рідкого. До 150 мл води очищеної у відпускний контейнер додають краплеміром 53 краплі фенолу рідкого, закупорюють.

Виготовлення розчинів фурациліну. Розчин для зовнішнього застосування з малорозчинної у воді субстанцією (1:4200). Розчини фурациліну виготовляють на ізотонічному розчині натрію хлориду (0,9 %).

Rp.: Sol. Furacillini 1:5000 – 500 ml
Da. Signa. Для полоскання горла

У колбу з термостійкого скла відмірюють 500 мл води очищеної (сухих субстанцій менш 3 %), додають 4,5 г натрію хлориду та 0,1 г фурациліну. Вміст колби нагрівають до повного розчинення фурациліну та проціджують у контейнер для реалізації.

Виготовлення розчину натрію тіосульфату за Дем'яновичем № 1 для лікування корости – це єдиний водний розчин, у якому концентрація виражена не в масо-об'ємних відсотках, а у відсотках за масою. Розрахунки на 100 мл: натрію тіосульфату 60,0 г, води очищеної 40 мл. Згідно рецепта

Rp.: Sol. Natrii thiosulfatis 60 % - 100,0
Da. Signa. Змазувати уражені ділянки шкіри
(розчин №1 за Дем'яновичем)

виготовлення розчину масо-об'ємним методом шляхом розчинення 60 г натрію тіосульфату і доведення водою очищеною до об'єму 100 мл забороняється, тому що в цьому випадку маса розчину збільшиться на 29,4 г (маса розчину – 100 г; об'єм розчину – 70,6 мл

$$(40+(60 \times 0,51_{\text{кво}}));$$

концентрація за масою замість 60% буде 46,37 %

$$(100 \times 60 : 129,4).$$

Для виготовлення 100 мл розчину в масо-об'ємній концентрації необхідно взяти 85 г натрію тіосульфату.

$$70,6 - 60,0$$

$$X = \frac{100 \times 60}{70,6} = 85$$

100 мл – x

В мірному посуді у очищеній воді розчиняють 85,0 г натрію тіосульфату, доводять об'єм розчину до 100 мл і проціджують у відпускний контейнер. При відсутності мірного посуду, об'єм води розраховують за допомогою коефіцієнта збільшення об'єму:

$$100 - (85 \times 0,51) = 57 \text{ мл}$$

Виготовлення розчинів з повільно розчинних речовин

Після охолодження розчин переносять у циліндр, перевіряють об'єм і проціджують через промитий ватяний тампон у скляний контейнер для реалізації. Контейнер оформляють етикетками. Перевіряють якість.

Теж відбувається при виготовленні розчинів натрію тетрабората, кальцію глюконата. Розчини свинцю ацетату, алюмокалієвих квасців, міді сульфату, натрію сульфату та магнію сульфату виготовляють шляхом попереднього здрібнювання в ступці під товкачем, а потім розчиняють у воді очищеній.

Кальцію глюконат звичайно прописують у рецептах 5-10 % концентрації. Його розчинність при 20 °С становить 1:50. Однак при нагріванні він може утворювати стійкі перенасичені розчини.

Для очищення в розчин додають активоване вугілля в кількості 3-5 % від маси кальцію глюконата. Так, за рецептом

Rp.: Sol. Calcii gluconatis 10 % - 200 ml

Da. Signa. По 1 ст. ложці 3 рази в день

у підставку відмірюють 190 мл води очищеної ($200 - (0,5 \times 20) = 190$ мл), поміщають 20,0 г кальцію глюконата, додають 1 г активованого вугілля. Розчин кип'ятять на слабкому вогні 10-15 хв, періодично перемішуючи. Отриманий розчин фільтрують у гарячому стані через паперовий фільтр у мірний циліндр. Після охолодження доводять об'єм розчину до 200 мл і переносять у контейнер для реалізації.

Виготовлення розчинів з використанням комплексоутворення

Йод кристалічний розчиняється у воді 1:5000. Для виготовлення його розчинів використовується здатність йоду утворювати легкорозчинні у воді комплексні сполуки з йодидами.

Для внутрішнього застосування виготовляють розчин йоду 5 % і для зовнішнього застосування 1 % розчин за прописом Люголя. Так, згідно рецепта

Rp.: Solutionis Lugoli 50 ml

Da. Signa. По 5 капель 3 рази в день на молоці

розчин Люголя для внутрішнього споживання готується 5 % концентрації. Калію йодиду беруть в 2 рази більше відносно йоду.

Розрахунки на 100 мл: йоду 5,0 г, калію йодиду 10,0 г, води очищеної до 100 мл.

Розчинність калію йодиду у воді 1:0,75. В 8-10 мл води очищеної розчиняють 10,0 г калію йодиду. У цьому концентрованому розчині розчиняють 5,0 г йоду, розбавляють водою, переносять у мірний циліндр, доводять водою до 100 мл. Проціджують через скляний фільтр № 1 або ватяний тампон, промитий гарячою водою. Реалізують у відпускному контейнері з помаранчевого скла.

Розчини йоду для зовнішнього застосування виготовляють 1 % концентрації. Більш концентровані розчини можуть викликати опіки слизової оболонки. Розрахунки: йоду 1,0; калію йодиду 2,0; води очищеної до 100 мл. Так, за рецептом

Rp.: Solutionis Lugoli 100 ml

Da. Signa. Для змазування горла

для виготовлення концентрованого розчину калію йодиду беруть 2 мл води очищеної. Переносять розчин у циліндр, доводять об'єм до 100 мл.

Проціджують через скляні фільтри № 1 або № 2 у контейнер для реалізації з жовтогарячого скла. Закупорюють поліетиленовою пробкою (коркові під дією йоду швидко руйнуються).

Виготовлення водних розчинів з фармацевтичних субстанцій, що мають окиснювальні властивості – срібла нітрат і калію перманганат. Їх проціджують через скляні фільтри або через тампон вати, ретельно промитий гарячою водою очищеної. Воду для виготовлення розчинів використовують свіжеперегнану, прокип'ячену.

Виготовлення концентрованих розчинів для бюреточної установки. Технологія мікстур

Концентровані розчини (концентрати) – заздалегідь виготовлені розчини субстанцій більш високої концентрації, чим ті які вписуються в рецептах. До концентратів відносять також концентровані екстракти з деяких лікарських рослин, виготовлені на фармацевтичних підприємствах, наприклад екстракти (концентрати) валеріани, горицвіту, пустирника та інші. Концентрати призначені для швидкого і якісного виготовлення рідких лікарських засобів.

Застосування концентрованих розчинів має ряд переваг у порівнянні з виготовленням мікстур із сухих субстанцій:

- сприяють підвищенню якості готових лікарських засобів, тому що концентровані розчини піддають кількісному аналізу при необхідності його зміцнюють або розбавляють;

- полегшують роботу фармацевта;
- прискорюють реалізацію лікарських засобів пацієнтам, тобто підвищують продуктивність праці.

Рекомендується виготовляти концентрати з речовин гігроскопічних, що вивірюються на повітрі, що містять значну кількість кристалізаційної води. Номенклатуру концентрованих розчинів визначають запитами індивідуальної рецептури аптек (табл. 5).

Таблиця 5 – Перелік рекомендованих для використання в аптеці концентрованих розчинів і рідких лікарських засобів, рекомендованих для відмірювання з бюреток

Найменування	Концентрація, % (розведення)	Термін придатності (доба) при температурі зберігання	
		не вище 25°C	від 2°C до 8°C
Амонію хлорид	20	15	-
Гексаметалентетрамін	10, 20, 40	20	-
Глюкоза безводна	5	2	-
Глюкоза безводна	10, 20, 40, 50	4	10
Димексид	-	*	*
Калію бромід	20	20	-
Калію йодид	20	15	-
Кальцію хлорид гексагідрат	5, 10, 20	10	-
Кальцію хлорид гексагідрат	50	30	-
Кислота аскорбінова	5	5	-
Кислота хлористоводнева	10(1:10)	30	-
Кофеїн-бензоат натрію	5	7	15
Кофеїн-бензоат натрію	20	20	-
Магнію сульфат	10, 25, 50	15	-
Натрію бензоат	10	20	-
Натрію бромід	20	20	-
Натрію гідрокарбонат	5	4	10
Натрію саліцилат	40	20	-
Настойка валеріани	-	*	*
Настойка календули	-	*	*
Настойка беладони	-	*	*
Настойка конвалії	-	*	*
Настойка конвалії і валеріани порівну	-	*	*
Хлоралгідрат	10	5	-
Хлоралгідрат	20	15	-
Екстракт (концентрат) валеріани	(1:2)	*	*
Екстракт (концентрат) горицвіт	(1:2)	*	*
Екстракт (концентрат) пустирника	(1:2)	*	*
Вода очищена	-	3	-
Вода м'ятна	-	15	30
Вода кропова	-	30	-

При виготовленні концентрованих розчинів уникають одержання концентрацій, близьких до насичених, тому що при зниженні температури розчину можливе випадання в осад розчиненої субстанції. У зв'язку з тим, що розчини виготовляють в об'ємах більших, ніж потрібно за рецептом, їх зберігають якийсь час в аптеці. Щоб уникнути розмноження мікроорганізмів розчини необхідно виготовляти в асептичних умовах на свіжеперегнаній воді очищеній, використовуючи стерильні вимірювальні прилади. Усі допоміжні матеріали та посуд для зберігання розчинів повинні бути стерильний. Виготовляють розчини в міру потреби, з урахуванням об'єму роботи аптеки і терміну їх придатності.

Концентровані розчини виготовляють масо-об'ємним методом з використанням мірного посуду, з урахуванням коефіцієнта збільшення об'єму, з урахуванням щільності розчину.

При використанні мірного посуду в мірну колбу з половинною кількістю свіжоприготовленої води очищеної поміщають зважену кількість порошкоподібного лікарського засобу, розчиняють його, а потім доливають свіжоприготовленою водою до потрібного об'єму.

За методом з урахуванням коефіцієнта збільшення об'єму в підставку відмірюють розраховану за формулою кількість свіжоприготовленої води очищеної

$$V_{H_2O} = V_{\text{общ}} - (m_{\text{сух}} \times K_{\text{УО}}),$$

де $V_{\text{заг}}$ – загальний об'єм виготовленого концентрованого розчину; $M_{\text{сух}}$, – маса сухої прописаної субстанції, а потім розчиняють у ній зважену кількість порошкоподібної фармацевтичної субстанції.

Державна фармакопея України наводить перелік розрахованих коефіцієнтів збільшення об'єму (табл. 6).

Таблиця 6 – Перелік розрахованих коефіцієнтів збільшення об'єму

Речовина	Водні розчини	Спиртові розчини		Водні суспензії
	КЗО, мл/г	КЗО, мл/г	Концентрація спирту етилового, % (про/про)	КЗО, мл/г
Кислота амінокапронова	0,79	-	-	-
Хлорид амонію	0,72	-	-	-
Кислота аскорбінова	0,61	-	-	-
Кислота ацетилсаліцилова	-	0,72	90	-
Кислота бензойна	-	0,87	70, 90, 96	-
Бензокаїн (анестезин)	-	0,85	70, 90, 96	-
Натрію бензилпеніцилін	0,68	-	-	-

Кислота борна	0,68	0,65	70, 90, 96	-
Бромкамфора	-	0,80	70	-
Вісмуту нітрат головний	-	-	-	0,19
Гексаметилентетрамін	0,78	0,79	70, 90	-
Глюкоза безводна	0,64	-	-	-
Глюкоза моногідрат	0,69	-	-	-
Кислота глютамінова	0,62	-	-	-
Дібазол	0,82	0,86	30	-
Дифенгідраміна гідрохлорид (дімедрол)	0,86	0,87	70, 90, 96	-
Желатин	0,75	-	-	-
Іоніазид	0,72	-	-	-
Йод	0,231	0,22	70, 90, 96	-
Калію бромід	0,27	0,36	70	-
Калію йодид	0,25	-	-	-
Калію перманганат	0,36	-	-	-
Калію хлорид	0,37	-	-	-
Кальцію гліцерофосфат	-	-	-	0,46
Кальцію глюконат	0,50	-	-	-
Кальцію карбонат	-	-	-	0,38
Кальцію лактат	0,67	-	-	-
Кальцію хлорид гексагідрат	0,58	-	-	-
Камфора	-	1,03	70,90,96	-
Каолін важкий (глина біла)	-	-	-	0,39
Кофеїн-бензоат натрію	0,65	-	-	-
Крохмаль картопляний	0,68	-	-	0,67
Кислота лимонна моногідрат	0,62	-	-	-
Магнію оксид	-	-	-	0,34
Магнію сульфат гептагідрат	0,50	-	-	-
Ментол	-	1,10	70, 90, 96	-
Метамізол натрію (анальгін)	0,68	0,67	30	-
Метилурацил	-	-	-	0,692
Метилцелюлоза	0,61	-	-	-
Натрію аміносаліцилат дигідрат	0,64	-	--	-
Натрію ацетат тригідрат	0,71	-	-	-
Натрію ацетат (безводний)	0,52	-	-	-

Натрію бензоат	0,60			-
Натрію бромід	0,26	0,30	70	-
Натрію гідрокарбонат	0,30	-	-	-
Натрію гідроцитрат	0,46	-	-	-
Натрію йодид	0,38	-	-	-
Натрію нітрат	0,38	-	-	-
Натрію нітрит	0,37	-	-	-
Натрію нуклеїнат	0,55	-	-	-
Натрію саліцилат	0,59	-	-	-
Натрію сульфат декагідрат	0,53	-	-	-
Натрію тетраборат	0,47	-	-	-
Натрію тіосульфат	0,51	-	-	-
Натрію хлорид	0,33	-	-	-
Натрію цитрат	0,48	-	-	-
Папаверину гідрохлорид	0,77	0,81	30	-
Пепсин	0,61	-	-	-
Пілокарпіну гідрохлорид	0,77	-	-	-
Піридоксина гідрохлорид	0,71	-	-	-
Повідон (полівінілпіролідон)	0,81	-	-	-
Полівініловий спирт	0,77	-	-	-
Прокаїна гідрохлорид (новокаїн)	0,81	0,81	70, 90	-
Прокаїнаміда гідрохлорид (новокаїнамід)	0,83	-	-	-
Резорцин	0,79	0,77	70, 90, 96	-
Саліцилова кислота	-	0,77	70, 90, 96	-
Свинцю ацетат	0,30	-	-	-
Сірка для зовнішнього застосування	-	-	-	0,483
Срібла нітрат	0,18	-	-	-
Протеїнат срібла (протаргол)	0,64	-	-	-
Срібло колоїдне для зовнішнього застосування (коларгол)	0,61	-	-	-
Стрептоміцину сульфат	0,58	-	-	-
Сульфаніламід (стрептоцид)	-	-	-	0,69
Сульфацетамід натрію (сульфацил натрію)	0,62	0,65	70	-

Тальк	-	-	-	0,34
Танін	0,65	0,60	70, 90, 96	-
Теофілін-етилендіамін (суфілін)	0,70	0,71	12	-
Терпінгідрат	-	0,77	96	-
Тетракаїна гідрохлорид (дикаїн)	0,86	-	-	-
Тіаміну бромід	0,61	-	-	-
Тимол	-	1,01	70, 90, 96	-
Тримекаїн	0,89	-	-	-
Фенілефріна гідрохлорид (мезатон)	0,77	-	-	-
Фенол	0,90	-	-	-
Хініну гідрохлорид	0,81	-	-	-
Хлоралгідрат	0,76	0,59	70, 90, 96	-
Хлорамфенікол (левоміцетин)	-	0,66	70, 90, 96	-
Цинку оксид	-	-	-	0,21
Цинку сульфат гептагідрат	0,41	-	-	-
Екстракт (концентрат) горицвіта сухий стандартизований 1:1	0,60	-	-	-
Екстракт (концентрат) алтея сухий стандартизований 1:1	0,61	0,61	12	-
Ефедріна гідрохлорид	0,84	-	-	-

У випадку урахування щільності розчину необхідно розрахувати не тільки кількість необхідної порошкоподібної фармацевтичної субстанції, але і кількість свіжоприготовленої води. Дані для виготовлення 1 л концентрованого розчину, у тому числі щільність розчинів, наведено в таблиці 7.

Таблиця 7 – Дані для виготовлення 1 л концентрованого розчину, у тому числі щільність розчину

Найменування концентрованого розчину	Концентрація, %	Щільність розчину, г/мл або г/см ³	Кількість:	
			субстанції, г	води очищеної, мл
Розчин амонію хлориду	20	1,055	200,0	855
Розчин гексаметилентетраміна	10	1,021	100,0	921
Розчин гексаметилентетраміна	20	1,042	200,0	842

Розчин гексаметилентетраміна	40	1,088	400,0	688
Розчин глюкози	5	1,018	50,0*	968
Розчин глюкози	10	1,034	100,0*	934
Розчин глюкози	20	1,068	200,0*	868
Розчин глюкози	40	1,150	400,0*	749
Розчин глюкози	50	1,186	500,0*	685
Розчин калію броміду	20	1,144	200,0	944
Розчин калію йодиду	20	1,148	200,0	848
Розчин кальцію глюконату	10	1,044	100,0	944
Розчин кальцію хлориду	5	1,020	50,0	970
Розчин кальцію хлориду	10	1,041	100,0	941
Розчин кальцію хлориду	20	1,078	200,0	878
Розчин кальцію хлориду	50	1,207	500,0	707
Розчин кислоти аскорбінової	5	1,018	50,0	968
Розчин кислоти борної	3	1,008	30,0	978
Розчин кислоти борної	4	1,010	40,0	970
Розчин кофеїн-натрію бензоату	10	1,034	100,0	934
Розчин кофеїн-натрію бензоату	20	1,073	200,0	873
Розчин магнію сульфату	10	1,048	100,0	948
Розчин магнію сульфату	20	1,093	200,0	893
Розчин магнію сульфату	25	1,116	250,0	866
Розчин магнію сульфату	50	1,221	500,0	721
Розчин натрію бензоату	10	1,038	100,0	938
Розчин натрію броміду	20	1,149	200,0	949
Розчин натрію гідрокарбонату	5	1,033	50,0	988
Розчин натрію саліцилату	10	1,030	100,0	940
Розчин натрію саліцилату	20	1,083	200,0	883
Розчин натрію саліцилату	40	1,160	400,0	760

Розчин сульфацилу натрію	20	1,072	200,0	872
Розчин сульфацилу натрію	30	1,108	300,0	808

*у перерахунку на глюкозу безводну.

Для виготовлення концентрованого розчину розраховують масу самого розчину, віднімають із неї масу сухої субстанції і знаходять масу свіжеприготовленої очищеної води для виготовлення потрібного концентрованого розчину:

$$\rho = \frac{m_{\text{розчину}}}{V}; \rightarrow m_{\text{розчину}} = \rho \times V;$$

$$m_{\text{H}_2\text{O}} = m_{\text{розчину}} - m_{\text{сх}}; m_{\text{H}_2\text{O}} = \rho \times V_{\text{розчину}} - m_{\text{сх}}$$

Оскільки $\rho(\text{H}_2\text{O}) = V(\text{H}_2\text{O})$ у підставку відмірюють або відважують розраховану за формулою кількість свіжеприготовленої води очищеної і потім розчиняють у ній відважену кількість порошкоподібної фармацевтичної субстанції.

Концентровані розчини виготовляють із урахуванням кристалізаційної води у фармацевтичній субстанції. При виготовленні 50 % розчину глюкози в асептичних умовах у стерильному мірному посуді глюкозу беруть у більшій кількості з урахуванням того, що знаходиться в ній кристалізаційна вода. Розрахунки відбуваються за формулою:

$$m = \frac{a \times 100}{100 - b},$$

де m – кількість глюкози, яку необхідно брати для виготовлення концентрованого розчину; a – кількість безводної глюкози, зазначеної в рецепті; b – процентний вміст води в речовині (глюкоза – 9 % кристалізаційної води).

Після виготовлення всі концентровані розчини піддають повному хімічному аналізу, який включає визначення кількісного вмісту речовини. Визначають згідно з вимогами Державної фармакопеї України. Кількісний аналіз проводиться титриметричним або рефрактометричним методом.

Припустимі відхилення концентрації в розчинах, що містять субстанції до 20 % включно, становлять ± 2 % від позначеної концентрації; у розчинах, що містять понад 20 % субстанцій, не більш ± 1 %. Так, припустимі відхилення для 10 % розчину від 9,8 до 10,2 % для 30 % розчину від 29,7 до 30,3 %.

Якщо вміст речовин не укладається в норми припустимих відхилень, проводять розведення або збільшення концентрації розчинів. Так, якщо

розчин виявився міцнішим необхідного, то потрібно додати очищеної води для одержання розчину потрібної концентрації. Розрахунки ведуть за формулою:

$$X = \frac{A \times (C - B)}{B},$$

де X – кількість води очищеної свіжоприготовленої, необхідної для розведення приготовленого розчину в мл; A – об'єм отриманого розчину в мл; B – необхідна концентрація розчину в %; C – фактична концентрація розчину в %.

Якщо концентрований розчин виявився слабкішим необхідного, то слід додати субстанцію для одержання розчину необхідної концентрації. Розрахунки відбуваються за формулою:

$$X = \frac{A \times (B - C)}{100 \times \rho - B},$$

де X – кількість фармацевтичної субстанції, яку слід додати, у грамах; A – об'єм виготовленого розчину, у мл; B – необхідна концентрація розчину, в %; C – фактична концентрація розчину, в %; ρ – щільність розчину, г/мл.

Концентровані розчини, після їх розведення або зміцнення, повторно аналізують. Виготовлені концентровані розчини фільтрують. В аптечній практиці при фільтруванні передбачається звільнення рідкого середовища від усіх зважених часток, включаючи і дрібні. Фільтрування відбувається через дрібнопористі фільтруючі матеріали. Основним фільтруючим матеріалом в умовах аптеки є фільтрувальний папір вищих сортів, що виготовляється із чистої клітковини вільної від вилуговування неорганічних солей і кислот, крохмалю, деревини. Дуже зручні скляні фільтри.

Фільтрування відбувається за допомогою скляних лійок різного типу. З метою прискорення фільтрації застосовують складчасті (листочкові) фільтри. Для таких фільтрів зручні лійки з кутом 45° при вершині конічної частини. Для запобігання прориву фільтра в горло лійки вкладають невеликий шматочок вати. Паперові фільтри також потребують попереднього промивання, щоб не забруднювати призначений для реалізації лікарський засіб дрібними волосками, що пристають до стінки контейнера. Першу стадію фільтрування доцільно проводити в підсобній підставці, і тільки після того, як рідина стане прозорою, фільтрувати її в контейнер для зберігання. Вату і паперовий фільтр не можна промивати водою це приведе до розведення концентрованого розчину. Оскільки ватний тампон і паперовий фільтр змочують рідиною, неминуча втрата деякої кількості лікарського засобу. Розмір втрат тим більший, чим більше взято вати для тампона або

паперу для фільтра. Тому кількість вати і розмір паперу повинні бути мінімальними. При фільтруванні рідин у кількості, що перевищують 100 мл, втрати за рахунок фільтра укладаються у встановлені норми.

Фільтрування через дрібнопористі скляні фільтри (№ 3, № 4) вимагають розрідження, що легко досягається за допомогою вакуум-насосів.

Термін придатності концентрованих розчинів наведено в таблиці 6. Концентровані розчини зберігають відповідно до фізико-хімічних властивостей фармацевтичних субстанцій які входять до їх складу добре закриваючих штангласах у захищеному від сонячних променів місці, при температурі не вище +25 °С або при температурі холодильника (3-5 °С).

На штанглас із концентрованим розчином прикріплюють етикетку із вказівкою найменування і концентрації розчину, номера серії, дати виготовлення та номера аналізу. Зміна кольору, помутніння, появи пластівців, нальотів є ознаками непридатності розчинів.

Відповідно до Державної фармакопеї України при виготовленні рідких лікарських форм із метою запобігання або вповільнення процесів взаємодії фармацевтичних субстанцій у концентрованих розчинах у розрахованій кількості води очищеної розчиняють сухі субстанції, залежно від списку та розчинності, проціжують у відпускний контейнер. Потім додають концентровані розчини і інші рідкі лікарські засоби в наступній послідовності:

- водні нелетючі і непахучі рідини;
- інші нелетючі рідини, що змішуються з водою;
- водні летючі рідини;
- рідкі лікарські засоби, що містять спирт етиловий, у порядку зростання його концентрації;
- летючі і пахучі і рідини.

Якщо в аптеці є концентровані розчини всіх фармацевтичних субстанцій, прописаних у рецепті, технологія виготовлення рідкого лікарського засобу зводиться до відмірювання води очищеної та концентрованих розчинів у відпускний контейнер.

Проціжування лікарських форм не потрібно, тому що концентровані розчини в процесі виготовлення були відфільтровані.

Кальцію хлорид надзвичайно гігроскопічний, розпливається в повітрі. Після розкриття упакування з нього відразу виготовляють 50 % (1:2) концентрований розчин. Так, за рецептом

<i>Rp.: Sol. Calcii chloridi 5 % - 200 ml</i>	<i>10</i>	<i>1:2 - 20 ml</i>
<i>Glucosi 60,0</i>	<i>60</i>	<i>1:2,5-150</i>
<i>Natrii bromidi 3,0</i>	<i>3</i>	<i>1:5 -15 ml</i>
<i>Misce. Da. Signa. Внутрішнє. По</i>		<i>H₂O -15 ml</i>
<i>1 ст ложці 3 рази в день.</i>		<i>V мікстури=200 мл.</i>

у відпускний контейнер відміряють 15 мл води очищеної та концентровані розчини хлориду кальцію 1:2 10 мл, глюкози 1:2,5 150 мл натрію броміду 1:5 15 мл.

При оформленні зворотної сторони паспорта письмового контролю необхідно розрахувати кількість концентрованого розчину та води очищеної. Вміст речовини в концентрованому розчині може бути виражений як у відсотках, так і співвідношенням субстанції до об'єму розчину. Так, розчин натрію броміду 20 % відповідає розчину натрію броміду 1:5. При розрахунках зручно користуватися розведенням концентрату. При цьому кількість фармацевтичної субстанції множать на її розведення. Наприклад:

*Rp.: Natrii bromidi 6,0
Adonizidi 5 ml
Aquae purificatae 200 ml
Misce. Da. Signa. Внутрішнє.
По 1 столовій ложці 3 рази в день.*

за рецептом кількість концентрованого розчину натрію броміду 1:5 дорівнює $6,0 \times 5 = 30$ мл.

Кількість води, зазначена в рецепті, зменшується на об'єм використаного концентрату або суму об'ємів, якщо прописано небагато субстанцій. Можна об'єм води, що додається, розраховувати шляхом вирахування із загального об'єму мікстури об'ємів використаних концентратів і інших рідких інгредієнтів, якщо вони прописані в рецепті.

За наведеним рецептом $V_{\text{води}} = 200 \text{ мл} - 30 \text{ мл} = 170 \text{ мл}$.

Якщо розчинником у мікстурі є ароматні води, то застосування концентрованих розчинів не допускається. Сухі субстанції розчиняють у прописаному об'ємі ароматної води, без урахування коефіцієнта збільшення об'єму.

Виготовлення розчинів відбувається у мірному посуді. У випадку точно вказаного об'єму води ароматної в прописі рецепта зміну об'єму при розчиненні твердих субстанцій урахують при контролі виготовленого лікарського засобу. При розрахунках загального об'єму використовують значення КУО фармацевтичних субстанцій.

При виготовленні рідких лікарських форм за допомогою бюреточної системи необхідно правильно визначити загальний об'єм лікарського засобу, об'єми концентрованих розчинів і води. Визначення загального об'єму рідкої лікарської форми відбувається за загальними правилами, тобто проводиться підсумовування об'ємів усіх рідких інгредієнтів пропису. Розрахунки кількості концентрованого розчину зручніше проводити, якщо концентрація розчину виражається співвідношенням 1:20 (5 % розчин), 1:10 (10 % розчин), 1:5 (20 % розчин); 1:2 (50 % розчин) і т.д. При цьому маса субстанцій, виписана в рецепті, множить на його розведення. Кількість води очищеної,

зазначена в рецепті, відповідно зменшується на суму об'ємів використаних концентрованих розчинів.

При виготовленні рідких лікарських форм, поряд з використанням концентрованих розчинів, відбувається розчинення сухих субстанцій, звертають увагу на їх процентний вміст (до 3 %, 3 % і більш 3 %). Концентровані розчини додають до водного розчину фармацевтичних субстанцій, концентровані розчини яких в аптеці відсутні. Спочатку концентрати субстанцій, що відносяться до отруйних та сильнодіючих речовин, а потім інші в порядку їх прописування в рецепті.

Виготовлення рідких лікарських форм із використанням концентрованих розчинів складаються з наступних послідовних операцій:

- підготовка відпускнуго контейнера та укупорочних засобів;
- розрахунки кількостей води та концентрованих розчинів;
- відмірювання води, концентрованих розчинів і їх змішування;
- оцінка якості рідкої лікарської форми;
- упакування та оформлення до реалізації.

Якщо лікарська форма виготовляється з використанням концентрованих розчинів, то в заздалегідь підготовлений контейнер для реалізації відмірюють у першу чергу розраховану кількість води очищеної, а потім концентровані розчини та змішують їх. Якщо ж у пропис крім концентрованих розчинів входять сухі субстанції, то їх відважують на ручних вагах, розчиняють у розрахованій кількості води в підставці, проціжують у відпускну контейнер і потім додають концентровані розчини.

Рідкі лікарські форми, виготовлені з використанням концентрованих розчинів, реалізують із аптек у контейнерах з безбарвного або помаранчового скла відповідної місткості та закупають за загальними правилами. Оформлення готової лікарської форми проводять із урахуванням використання фізико-хімічних властивостей вхідних фармацевтичних субстанцій.

Оцінку якості виготовленого лікарського засобу проводять за тими же показникам, що і розчинів: аналіз документації, правильність упакування та оформлення, органолептичний контроль, відсутність механічних включень, відхилень в об'ємі.

При виготовленні рідких лікарських засобів, якщо є в наявності концентровані розчини виписаних у рецепті речовин, у першу чергу відмірюють у контейнер розраховану кількість води очищеної, до неї додають концентровані розчини фармацевтичних субстанцій, а потім інші водні непахучі та нелетючі рідини. Настойки, рідкі екстракти, а також спиртові розчини додають після водяних розчинів у порядку збільшення концентрації спирту етилового. В останню чергу додають пахучі та летучі рідини.

Якщо для частини фармацевтичних субстанцій концентровані розчини відсутні, то спочатку в підставку додають розраховану кількість води, потім розчиняють сухі субстанції з отруйними та сильнодіючими речовинами і в

останню чергу субстанції загального списку. Якщо їх небагато, то розчиняють у порядку прописування в рецепті. Потім розчин проціжують у контейнер для реалізації, додають концентровані розчини субстанцій, які є в наявності.

Якщо їх небагато, то додають у порядку прописування в рецепті. Потім додають інші водні непахучі та нелетучі рідини.

Настойки, рідкі екстракти, а також спиртові розчини додають після водяних розчинів у порядку збільшення концентрації спирту етилового. В останню чергу додають пахучі та летучі рідини.

Якщо розчинником є ароматна вода, то її дозують за об'ємом. При розчиненні твердих фармацевтичних субстанцій об'єм води ароматної, виписаний у рецепті, не зменшують на величину зміни об'єму. У випадку точно вказаного об'єму води ароматної в прописі рецепта зміну об'єму при розчиненні твердих фармацевтичних субстанцій ураховують при контролі якості виготовленої лікарської форми, використовуючи значення КУО фармацевтичних субстанцій. При виготовленні мікстур, у яких основним дисперсійним середовищем є вода ароматна, концентровані розчини фармацевтичних субстанцій не використовують.

Стандартні розчини. Розведення стандартних фармакопейних рідин

Стандартні розчини – це водяні розчини деяких фармацевтичних субстанцій певної концентрації, затвердженою фармакопеею. Їх називають ще фармакопейними, або офіційними розчинами. Стандартні розчини виготовляють у заводських умовах, в аптеку вони надходять у готовому вигляді. Усі фармакопейні розчини легко змішуються з водою, тому технологія їх виготовлення проста та не викликає ускладнень. Є особливості в розрахунках для розведення стандартних розчинів. При цьому існує різний підхід для розрахунків кількості води та розчину для різних фармакопейних розчинів.

Для зручності роботи стандартні розчини прийнято ділити на 3 групи.

До I групи відносяться розчин хлористоводневої кислоти 8,3 % (8,2-8,4 %) – *Solutio Acidi hydrochloride* 8,3 %, а також кислота хлористоводнева 25 % (24,8-25,2 %) – *Solutio Acidi hydrochloride* 25 %.

Представниками II групи є розчини аміаку 10 % (9,5-10,5 %) – *Liquor Ammonii caustici. Ammonium causticum solutum* і концентрований (25-30 %) – *Ammoniae solution concentrate*, а також розчини оцтової кислоти 30 % – *Acidum aceticum dilutum* і крижаної – *Acedum aceticum glaciata*, (містить не менш 99 % і не більш 100,5 % кислоти оцтової).

III група включає стандартні розчини, що мають дві назви, під якими вони можуть виписуватися в рецепті: умовне (фармакопейне) і хімічне. Класифікація стандартних розчинів представлена в таблиці 8.

Таблиця 8 – Стандартні розчини III групи

Умовні	Хімічні
Рідина Бурова Liquor Burovi	Розчин алюмінію ацетату основного 7,6-9,2 % Solutio Aluminium subacetatis 7,6-9,2 %
Пергідроль Perhydrolum	Розчин водню пероксида концентрований 29,0-31,0 % (30 %) Solutio Hydrogenii peroxidi concentrate 29,0-31,0 % (30 %)
Формалін Formalinum	Розчин формальдегіду 34,5-38,0 % (35 %) Solutio Formaldehydi 34,5-38,0 % (35 %)

Відповідно до Державної фармакопеї України, якщо в рецепті прописана хлористоводнева кислота без позначення концентрації, то реалізують кислоту хлористоводнневу з концентрацією 8,3 %.

*Rp.: Acidi hydrochlorici 3 ml
Aguae purificatae 100 ml
Misce. Da. Signa. Внутрішнє. По 20 крапель перед їжею.*

У даному рецепті концентрація кислоти в прописі не позначена, беруть 100 мл води очищеної та 3 мол кислоти хлористоводневої 8,3 %.

Якщо прописана кислота з позначенням концентрації, то при розрахунках кислоту хлористоводневу 8,3 % беруть за одиницю (100 %). Так, за рецептом

*Rp.: Sol. Acidihydrochlorici 2% – 100 ml
Da. Signa. Внутрішнє. По 20 крапель перед їжею.*

для виготовлення лікарської форми необхідно взяти 98 мл води очищеної та 2 мл кислоти хлористоводневої розведеної.

У приміщеннях виготовлення лікарських засобів аптек забороняється зберігати кислоту хлористоводневу концентрації 8,2-8,4 % (сильна кислота, при зберіганні «димить», усі розташовані поруч контейнери покриваються білим нальотом). Для зручності виготовляють робочий розчин кислоти хлористоводневої розведеної 1:10 з концентрацією газу хлороводню 0,83 %. Тому за першим рецептом необхідно взяти 30 мл робочого розчину кислоти 1:10 і 73 мл води очищеної, за другим рецептом – 80 мл води очищеної та 20 мл робочого розчину.

Кислоту хлористоводневу з концентрацією 25 % (24,8-25,2 %) використовують у тих випадках, коли в прописі рецепта є відповідна вказівка. Без додаткової вказівки 25 % розчин кислоти хлористоводневої використовується при виготовленні розчину № 2 за Дем'яновичем. При розрахунках кислоту хлористоводневу 25 % вважають за одиницю:

*Rp.: Sol. Acidi hydrochlorici 6 % – 200 ml 12 ml
Da. Signa. Зовнішнє. Розчин 200-12=188 ml
за Дем'яновичем.*

Для виготовлення розчину необхідно взяти 188 мл води очищеної та 12 мл кислоти хлористоводневої.

Якщо в аптеці відсутня кислота хлористоводнева з концентрацією 24,8-25,2 %, лікарську форму можна виготовити з кислоти розведеної. Беруть її в 3 рази більше, ніж кислоти хлористоводневої.

$$12 \times 3 = 36 \text{ мл}$$

$$200 \text{ мл} - 36 \text{ мл} = 164 \text{ мл води очищеної}$$

При виготовленні розчину № 2 за Дем'яновичем не можна використовувати робочий розчин кислоти хлористоводневої розведеної, тому що в прописі концентрація хлороводню становить 1,5 %. Концентрація робочого розчину 0,83 % не ефективна.

$$6 \text{ мл} - x$$

$$100 \text{ мл} - 25$$

$$X = \frac{25,6 \cdot 6}{100} = 1,5\%$$

Розчини аміаку та кислоти оцтової виготовляють виходячи з фактичного вмісту речовини в стандартному фармакопейному розчині. Для розрахунків використовують формулу розведення:

$$V = \frac{V_1 \cdot C_1}{C}$$

де V – об'єм стандартного фармакопейного розчину, мл; V_1 – необхідний об'єм розчину, що виготовляється, мл; C_1 – необхідна концентрація розчину, %; C – концентрація стандартного фармакопейного розчину, %.

Rp.: Ammonii caustici 6 % – 200 ml

120 мл

Da. Signa Для вдихання.

200-120=80 мл води

$$X = \frac{6 \cdot 200}{10} = 120 \text{ мл}$$

До 80 мл води очищеної необхідно додати 120 мл розчину аміаку 10 %.

Rp.: Sol. Acidiacetici 20 % – 200 ml

Da. Signa. Зовнішнє. Для протирання ніг.

$$X = \frac{200 \cdot 20}{98} = 40,8 \text{ мл}$$

Кількість води: $200 - 40,8 = 160,2 \text{ мл}$

Якщо в рецепті не позначена концентрація розчину аміаку або кислоти оцтової, використовують розведені розчини. За рецептом

Rp.: Sol. Acidi acetici 15 ml
Aquae purificatae ad 100 ml
Misce. Da. Signa. Зовнішнє. Для протирання ніг.

для виготовлення лікарської форми беруть 100 мл води очищеної і 15 мл кислоти оцтової 30 %.

При виготовленні розчинів III групи звертають увагу, під якою назвою вписаний стандартний розчин. Якщо стандартна рідина вписана під умовною назвою, при розрахунках її приймають за одиницю (як при розведенні розчинів I групи). За рецептом

Rp.: Sol. Perhydroli 2 % – 200 ml
Da. Signa. Зовнішнє. Для обробки ясен.

відмірюють 94 мл води очищеної, відважують 6 г розчину водню пероксида 30 %, оскільки у відповідності Державною фармакопеею України пергідроль дозують за масою, перемішують.

Якщо розчин III групи вписаний під хімічною назвою, при розрахунках виходять із фактичного вмісту речовини в розчині, тобто розрахунки проводять, як і для розчинів II групи. Так, за рецептом

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxydi 5 % – 30 ml
Da. Signa. Зовнішнє. Для зупинки кровотечі.

за формулою розраховують кількість розчину $X = \frac{5 \cdot 30}{31} = 4,9_{мл}$

і до нього додають 30 мл води очищеної. Крім пергідролу, є ще один фармакопейний розчин водню пероксида – 3 %. Якщо в рецепті концентрація водню пероксида не позначена, завжди використовують 3 %. За рецептом

Rp.: Formalini 5,0
Aquae purificatae 50 ml
Da. Signa. Зовнішнє. Для протирання взуття.

Для виготовлення лікарської форми змішують 50 мл води очищеної та 5 мл формаліну (розчину формальдегіду 35 %). За рецептом

Rp.: Sol. Formaldehydi 5% – 100 ml
Da. Signa. Зовнішнє.

За формулою розраховують кількість розчину $X = \frac{100 \cdot 5}{35} = 14_{мл}$ і до нього додають $V_{води} = 100 - 14 = 86$ мл води очищеної.

Формалін може надходити в аптеку зі зниженим вмістом формальдегіду, наприклад, 25 %. У цьому випадку об'єм його за формулою $X = \frac{100 \cdot 5}{25} = 20_{мл}$ і до нього додають $V_{води} = 100 - 20 = 80$ мл води очищеної.

Якщо стандартний розчин виписаний під умовною назвою, його кількість розраховується за допомогою поправочного коефіцієнта, який показує відношення фармакопейної концентрації до істинної

Спочатку розраховується кількість лікарського засобу із установленою фармакопейною концентрацією. За рецептом

Rp.: Sol. Formalini 5 % – 50 ml
Da. Signa. Зовнішнє.

для виготовлення лікарської форми необхідно взяти 2,5 мл формаліну з концентрацією формальдегіду 35 %. З урахуванням поправочного коефіцієнта, розрахованого за формулою $K = \frac{35}{25} = 1,4$, формальдегіду необхідно взяти $2,5 \times 1,4 = 3,5$ мл і додати $V_{води} = 50 - 3,5 = 46,5$ мл води очищеної.

Якщо концентрація в пропису рецепта або у вимозі не зазначена, то відпускають 35 % розчин формальдегіду, тобто формалін.

Технологія неводних розчинів

Крім водних розчинів, у медичній практиці широко використовують спиртові, гліцеринові, масляні та інші розчини. Тобто, розчини на неводних розчинниках. Найчастіше їх застосовують як лікарські засоби для зовнішнього застосування.

Неводні розчини розділяють на:

- неводні розчини на летючих розчинниках;
- неводні розчини на нелетючих розчинниках;
- неводні розчини на комбінованих розчинниках.

До летючих розчинників відносяться спирт етиловий, хлороформ, ефір діетиловий, бензин, скипидар.

При виготовленні неводних розчинів на летючих розчинниках в окрему групу виділяють спиртові розчини. Це пов'язано з особливостями розведення та дозуванням спирта етилового.

Спирт етиловий (*Spiritus aethylicus* – C_2H_5OH) – прозора безбарвна рідина з характерним запахом і пекучим смаком, легко запалюється. Температура кипіння 95% спирту етилового – 78,4 °С, щільність – 0,78927. В аптеки надходить спирт у концентрації 95-96,9 %. У фармацевтичній

практиці на виробництві спирт використовується як розчинник і як екстрагент. Він добре розчиняє йод, ефірні масла, органічні кислоти, алкалоїди та ін. Гарний екстрагент при одержанні різних галенових засобів. Спирт етиловий добре змішується з органічними розчинниками (хлороформ, ефіром діетиловим, гліцерином і ін.) та водою. У суміші з водою 70:30 має бактерицидні та бактериостатичні властивості. LD₅₀ спирту етилового становить 50 г для дорослої людини.

В аптеку, як правило, надходить спирт етиловий із вмістом безводного спирту понад 96 % (96,1 %, 96,2 %, 96,3 % і т.п.).

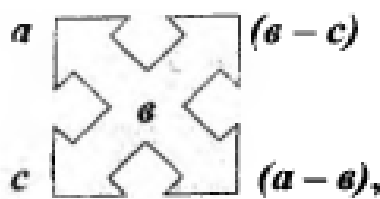
Далі міцний спирт етиловий розбавляють водою до потрібної концентрації. При цьому необхідно пам'ятати, що при змішуванні спирту з водою спостерігається явище контракції (стиску) – зменшення об'єму суміші в порівнянні із сумою об'ємів вихідних рідин.

Одночасно виділяється тепло, температура суміші підвищується. Часто виписують у рецептах спирт етиловий 40 %, 70 %, 90 %. Для виготовлення спирту концентрації від 30 до 95 % з 96,6 % рекомендується використовувати таблиці Державної фармакопеї України, що вказують у цілих числах об'ємні (мл) кількості спирту етилового різної концентрації при 20 °С та води очищеної, які необхідно змішати, щоб одержати 1 л спирту етилового міцністю 30-95 %.

Наприклад, треба одержати 30 % спирт із 95 %. Для цього до 1 л 95 % треба додати 2239 мл води.

Проте, усі наявні таблиці не можуть вичерпати всього різноманіття випадків з розрахунками по виготовленню водно-спиртових розчинів різної концентрації. Тому, іноді користуються розрахунками за правилом змішування та за формулою.

Розрахунки за правилом змішування здійснюють за наступною схемою:



де a – вміст спирту етилового (за масою) у вихідному водно-спиртовому розчині; b – вміст спирту етилового (за масою) у водно-спиртовому розчині необхідної концентрації; c – найменша концентрація розчину; $(b-c)$ – кількість розчину більшої концентрації; $(a-b)$ – кількість розчину меншої концентрації.

Розрахунки необхідної концентрації спирту етилового відбуваються за формулою:

$$X = D \frac{B}{A},$$

де X – необхідна кількість (за масою) вихідного водно-спиртового розчину; D – необхідна кількість (за масою) водно-спиртового розчину необхідної концентрації; B – вміст спирту етилового (за масою) у водно-спиртовому розчині, який необхідно виготовити; A – вміст спирту етилового (за масою) у кінцевому водно-спиртовому розчині.

За формулою можна здійснювати розрахунки в об'ємних або вагових відсотках. Головна вимога – усі показники повинні бути виражені в єдиній системі вимірів. При розведенні спирту етилового потрібно враховувати явище контракції, тобто об'єм роботи при нормальній температурі.

Концентрацію спирту етилового можна визначити за щільністю або за методикою ДФ України за допомогою пікнометра. Щільність розраховують за формулою:

$$\rho_{20} = \frac{(m_2 - m) \times 0,99823}{m_1 - m} + 0,0012,$$

де ρ_{20} – щільність у г/см³ при 20 °С; m – маса порожнього пікнометра, г; m_1 – маса води очищеної з пікнометром, г; m_2 – маса спиртоводного розчину з пікнометром, г; 0,99823 – щільність води при 20 °С; 0,0012 – щільність повітря при 20 °С і барометричному тиску (1013 гПа = 760 мм. рт. ст.).

Розраховане значення щільності використовують для визначення міцності спирту за алкаголетричною таблицею ДФ України.

Взята для виготовлення лікарського засобу кількість спирту етилового вказується на звороті рецепта або вимоги в грамах. Для цього за спеціальною таблицею об'єм використаного розчинника зазначеного в рецепті переводять у грами спирту етилового.

Хлороформ – *Chloroformium* (трихлорметан – CHCl_3) – безбарвна, прозора, рухлива рідина з характерним запахом і солодким пекучим смаком. Добре розчинний в органічних розчинниках: етанолі, ефірі, жирних маслах, але мало розчинний у воді та не змішується із гліцерином. У хлороформі добре розчиняються фармацевтичні субстанції, нерозчинні або мало розчинні у воді: бензойна кислота, камфора, левоміцетин, ментол і інші. Хлороформ має наркотичні та дезінфікуючі властивості, відноситься до сильнодіючих речовин. У неводних розчинах хлороформ звичайно прописують у комбінації з яким-небудь основним розчинником: спиртом етиловим, жирними маслами. Дозують хлороформ за масою. Зберігають у добре закупорених ємностях у прохолодному захищеному від світла місці.

Ефір – *Aether* (ефір діетиловий $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC}_2\text{H}_5$) – безбарвна, прозора, летюча рідина, займиста із своєрідним запахом і пекучим смаком. Добре змішується із спиртом етиловим, жирними та ефірними маслами, розчинний в 12 частинах води. За розчинною здатністю порівнюємо із хлороформом. Ефір діетиловий має наркотичну дію, відноситься до сильнодіючих речовин.

У неводних розчинах використовується досить рідко і тільки в комбінації з іншими розчинниками, дозують його за масою. Зберігають ефір діетиловий у добре закупорених ємностях у прохолодному та захищеному від світла місці, віддалено від вогню.

Во избежание потерь изготовление неводных растворов необходимо производить быстро

При виготовленні розчинів із застосуванням зазначених розчинників необхідно враховувати можливість значних втрат розчинника та збільшення у зв'язку цим концентрації розчину. Щоб уникнути втрат при виготовленні неводних розчинів необхідно їх виготовляти швидко. Небажані такі стадії та операції, як нагрівання, фільтрування або проціджування. Особливо великі втрати при проціджуванні ефіру діетилового. Проціджування зазначених розчинів відбувається лише в самому крайньому випадку. При цьому використовують маленьку грудочку вати, лійку прикривають пластинкою або склом.

До нелетучих розчинників відносять: гліцерин, жирні масла, масло вазелінове, димексид, макроголи (поліетиленоксиди), есилон- 4, есилон-5.

Гліцерин – (*Glyceroli* C₂H₅(OH)₃) – безбарвна сиропоподібна рідина солодкого смаку без запаху. У фармацевтичній практиці застосовують не абсолютний гліцерин, а 85 % водяний розчин із щільністю 1,223-1,233, тому що безводний гліцерин дуже гігроскопічний і має подразнювальні властивості. Гліцерин у всіх співвідношеннях змішується з водою, майже не розчиняється в ефірі та жирних маслах.

У гліцерині легко розчиняються: борна кислота, натрію тетраборат, натрію гідрокарбонат і інші субстанції.

Масла жирні – *Olea pinqia* – суміш тригліцеридів вищих жирних кислот. Прозорі, звичайно більш-менш зафарбовані маслянисті рідини без запаху або зі слабким характерним запахом. Одержують пресуванням з насіння і плодів. В аптечній практиці використовують масла: мигдальне – *Oleum Amygdalarum*, персикове – *Oleum Persicorum*, абрикосове – *Oleum Armeniaceae*, маслинове – *Oleum Olivarium*. У Державну фармакопею України включена стаття на соняшникове масло рафіноване – *Helianthi annui oleum raffinatum*.

Якість масла регламентується Державною фармакопеею України за: величиною відносної щільності, кислотному числу, перекисному (пероксидному) числу, вмісту неомилених речовин, лужних домішок і ін.

Соняшникова олія не змішується з водою та спиртом етиловим, легкокорозивний в ефірі діетиловому та хлороформі. Широко застосовується в якості розчинника неполярних і малополярних субстанцій: камфори, ментолу, кислоти бензойної, фенолу, тимолу та деяких вітамінів.

Парафін рідкий (вазелінове масло) – *Parafinum liquidum (Oleum Vaselini)* – продукт переробки нафти, представляє собою суміш граничних вуглеводнів від C₄H₁₀ до C₁₅H₃₂. Безбарвна прозора масляниста рідина без смаку та запаху. Масло вазелінове характеризується великою хімічною

інертністю, не розчинне у воді та спирті етиловому, але змішується з ефіром діетиловим, хлороформом, маслами рослинними, окрім касторового. За розчинною здатністю масло вазелінове порівняне з маслами рослинними. Однак багато субстанцій розчиняються в ньому значно гірше ніж у маслах рослинних. Через шкіру та слизові оболонки масло вазелінове не всмоктується та сповільнює резорбцію лікарських засобів. Крім того, при нанесенні на шкіру масла вазелінового, значною мірою перешкоджається газо- і теплообмін, що при запальних процесах небажано.

Диметилсульфоксид (димексид) – Dimethylsulfoxidum (Dimexidum) – $SO_4(CH_3)_2$ – сіркоорганічна сполука, похідні оксиду сірки (IV), у молекулі якого один атом кисню заміщено двома метильними групами. Безбарвна прозора рідина або безбарвні кристали зі специфічним запахом, дуже гігроскопічний. Димексид добре змішується зі спиртом етиловим, ацетоном, гліцерином, хлороформом, ефіром діетиловим, маслом касторовим. З водою змішується у всіх пропорціях, у співвідношенні 2:1 утворює з водою гідрат, що супроводжується значним виділенням тепла. У димексиді легко розчиняються субстанції різної хімічної природи. Димексид має високу розчинну здатність, а також швидко проникає через ушкоджені тканини. Крім того, димексид має знеболюючу, протизапальну та жарознижуючу дію, має антимікробну активність.

Технологічна схема виготовлення неводних розчинів практично складається з тих же технологічних етапів, що і водних. Однак є і цілий ряд істотних відмінностей:

- неводні розчини, за винятком спиртових, виготовляють за масою, тобто, і суху фармацевтичну субстанцію, і розчинник зважують.

- при виготовленні неводних розчинів у більшості випадків відсутня стадія проціджування. Із цієї причини неводні розчини виготовляють не в підставці, а у відпускному контейнері.

- контейнер повинен бути сухим, тому що жирні та вазелінове масло не змішуються з водою; при змішуванні з водою відбувається зміна концентрації спирту етилового та гліцерину, що може викликати погіршення розчинності лікарських засобів.

- першим у відпускний контейнер поміщають фармацевтичну субстанцію, що розчиняється. Пухкі, об'ємні субстанції вносять у контейнер за допомогою лійки. Потім додають розчинник. При зворотному порядку змішуванні мають великі втрати сухих фармацевтичних субстанцій. При використанні в'язких розчинників внесення сухого порошку в контейнер через його вузьке горлечко може виявитися зовсім неможливим.

При виготовленні розчинів на спирті етиловому враховують, що виписана в рецепті кількість спирту етилового відповідає об'ємним одиницям виміру. Якщо концентрація спирту етилового в рецепті не позначена, то застосовують 90 % спирт етиловий. Виключенням є стандартні спиртові розчини, перелік яких надає Державна фармакопея України.

Виготовлення спиртових розчинів відрізняється від водних. Так, при виготовленні лікарських засобів спирт етиловий дозують за масою не зменшуючи об'єм, вказаний у рецепті або вимозі, на кількість його збільшення при розчиненні субстанцій. Виключенням є стандартні спиртові розчини. Загальний об'єм враховують при контролі якості лікарського засобу. Зміна об'єму при розчиненні речовин, що враховується при контролі, розраховують, використовуючи КУО фармацевтичних субстанцій.

При розчиненні фармацевтичних субстанцій у спирті з концентрацією до 70 % розчин нагрівають тільки якщо буде потреба із дотриманням запобіжних заходів. При використанні спирту з концентрацією вище 70 % нагрівання розчинів не допускається.

Розчини, що містять летючі речовини нагрівають при температурі не більш 40-45 °С, але не нагрівають рідини, що містять ефір діетиловий і його суміші із спиртом етиловим. Наприклад, за рецептом

*Rp.: Acidi borici 0,3
Spiritus aethylici 70% – 10 ml
Misc. Da. Signa. По 3 краплі в праве вухо 3 рази в день.*

у чистий сухий відпускний контейнер з добре підбраною пробкою всипають 0,3 г кислоти борної, відмірюють 10 мл 70 % спирту етилового та додають у контейнер. Щільно закупорюють, збовтують, оформляють етикеткою «Зовнішнє» і сигнатурою.

Спирт етиловий перебуває в аптеці на предметно-кількісному обліку. Тому рецепт залишається в аптеці, пацієнтові видається сигнатура. Спирт етиловий враховується в аптеці за масою в перерахуванні на спирт етиловий тієї концентрації, яка є в аптеці. Для обліку спирту Державна фармакопея України приводить алкоголеметричні таблиці.

Норми одноразової реалізації спирту етилового для лікарських засобів, виготовлених в аптеці, або при його реалізації в чистому вигляді (табл. 9).

Таблиця 9 – Норми одноразової реалізації спирту етилового для лікарських засобів, виготовлених в аптеці, або при його реалізації в чистому вигляді

Спосіб застосування етилового спирту, зазначений у рецепті лікаря	Кількість спирту етилового в грамах і мілілітрах яка дозволена для виписки в одному рецепті лікаря
Спирт етиловий для виготовлення лікарських засобів в аптеці в суміші з іншими лікарськими засобами	100 грамів розраховуючи на 96 % спирт етиловий
Спирт етиловий у чистому вигляді із вказівкою в рецепті лікаря наступних способів застосування: - для накладення компресів - для обробки шкіри	100 мілілітрів (спирт етиловий різної концентрації) 100 мілілітрів (70 % спирт етиловий)

При роздільному виписуванні фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин у пропису рецепта (вимозі) загальну масу рідкого лікарського засобу визначають підсумовуванням мас усіх компонентів вхідних у пропис.

*Rp.: Phenoli 0,1
Olei Helinths 10,0
Misce. Da. Signa. Вушні краплі.*

Загальна маса рідкого лікарського засобу дорівнює сумі фенолу та масі масла соняшникового і становить 10,1 г.

Загальна маса рідкого лікарського засобу може бути зазначена в прописі рецепта (вимозі), наприклад «ad 200,0», «- 200,0», «1:20 – 200,0». Наприклад, у рецепті

*Rp.: Natrii tetraboratis 20,0
Glyceroli ad 80,0
Misce. Da. Signa. Для змазування ясен.*

загальна маса рідкого лікарського засобу позначена і становить 80,0 г.

Нелетючі розчинники мають значну в'язкість. Дифузія і розчинення в цих середовищах протікають повільно. Тому для прискорення процесу розчинення неводні розчини з нелетючими розчинниками підігрівають на водяній бані. Через високу в'язкість розчинників є великі втрати розчинів при перемішуванні і особливо при проціжуванні. Такі розчини проціжують дуже рідко, використовуючи для цього сухий фільтруючий матеріал (вата, марля та ін.), які підбирають із урахуванням в'язкості та летючості розчинника, дотримуючи запобіжних заходів для зниження втрат, пов'язаних з випарюванням. Так, відповідно до рецепта,

*Rp.: Natrii tetraboratis 2,5 2,5
Glyceroli ad 15,0 12,5 m = 15,0
Misce. Da. Signa. Для змазування ясен.*

у сухий відпускний контейнер розміщують 2,5 г натрію тетраборату. Скляний контейнер тарують і відважують 12,5 г гліцерину. Щільно закупорюють. Підігрівають на водяній бані при $t = 50-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ до повного розчинення порошку. Етикетка «Зовнішнє».

Гліцеринові розчини кислоти борної та натрію тетрабората в результаті утворення кислоти гліцеринборної мають кислу реакцію середовища. Для нейтралізації кислоти в розчині може бути прописаний натрій гідрокарбонат. Додають його до розчину в останню чергу невеликими порціями, тому що

реакція нейтралізації проходить бурхливо, може відбуватися розбрикування розчину.

Досить часто в рецептурі аптек зустрічається гліцериновий розчин йоду і йодиду калію (розчин Люголя на гліцерині). Наприклад,

Rp.: Iodi 3,0
Kalii iodidi 6,0
Glyceroli 100,0
Misce. Da. Signa Для змазування тампонів при вульвовагініті.

Існує три способи виготовлення гліцеринових розчинів Люголя. Перший спосіб раціональний, якщо виготовляють велику кількість розчину. При незначних кількостях розчину занадто великі втрати. Розчинність йоду в гліцерині 1:200, калію йодиду – 1:2,5. Відважують гліцерин 85 % у відпускний контейнер. У ступці товкачем в 15,0 г гліцерину розчиняють 6,0 г калію йодиду, у концентрованому розчині розчиняють йод. Додають вроздріб гліцерин, перемішують у ступці та переливають у відпускний контейнер.

У відповідності із другим способом, у сухий контейнер через лійку гіркою насипають йод. Зверху нашаровують калій йодид. Контейнер тарують і відважують гліцерин, щільно закупорюють, не збовтують і не перемішують. Розміщують на водяну баню. На межі розчинник – суха речовина утворюється концентрований розчин калію йодиду у гліцерині. У ньому розчиняється йод.

Третій спосіб – часто застосовують в аптечній практиці. Для розчинення калію йодиду використовують воду очищену, враховуючи, що вода та гліцерин змішуються один з одним у будь-яких співвідношеннях. Для розчинення калію йодиду у воді 1:0,75, використовують рівну кількість води. Неводні розчини виготовляють за масою і зменшують кількість гліцерину на кількість узяті води. У відпускний контейнер в 6 мл води очищеної розчиняють 6,0 г калію йодиду. До отриманого концентрованого розчину додають 3,0 г йоду. Після його розчинення контейнер тарують і відважують $100 - 6 = 94$ г гліцерину. Використовують контейнер жовтогарячого скла. Етикетка «Зовнішне».

У рецептурі аптек також зустрічаються неводні розчини фенолу. При виготовленні масляних розчинів використовують тільки чистий фенол. Фенол рідкий не змішується з маслом. Тому що фенол – пахуча субстанція, міняють порядок змішування компонентів.

Наприклад, за рецептом

Rp.: Phenoli 0,2
Olei Helinths 10,0
Misce. Da. Signa. Вишні краплі.

спочатку в сухий контейнер відважують 10,0 г соняшникової олії. Потім на кружечок пергаментного паперу відважують 0,2 г фенолу. Фенол не можна торкати руками – викликає сильні опіки, тому використовують пінцет, який потім ретельно миють водою очищеної. Фенол вносять у контейнер, щільно закупорюють і нагрівають на водяній бані до повного розчинення фенолу. При концентрації розчинів фенолу вище 5 % лікарські форми реалізують із етикеткою «Користуватися обережно».

Необхідно пам'ятати, що фенол не розчинний у вазеліновому маслі, а з рослинних – у касторовому. Можна отримати розчинення при нагріванні, але при зниженні температури кристали фенолу випадуть в осад. При закапуванні у вухо може бути перфорація барабанної перетинки. При виготовленні гліцеринових розчинів фенолу можна використовувати фенол чистий і фенол рідкий (останнього беруть на 10 % більше).

У технології неводних розчинів на комбінованих розчинниках враховують розчинність речовин у відповідних розчинниках, а також в'язкість і летючість самих розчинників. У відповідності із властивостями вибирають раціональну технологію лікарської форми. Так, за рецептом

Rp.: Resorcini

Acidi salicylici aa 3,0

Aetheris 30,0

Sol. Acidi borici 3 %

Spiritus aethylici 70 % ana 50 ml

Misce. Da. Signa Протирати шкіру ранком і ввечері.

порівняємо розчинність прописаних субстанцій: резорцин дуже легко розчинний і у воді, і в спирті етиловому, а кислота саліцилова малорозчинна у воді (1:500), але легко розчинна в 70 % спирті етиловому (1:5,5). Ці субстанції необхідно розчиняти в спирті етиловому. Кислота борна має розчинність у спирті етиловому 1:25, у холодній воді 1:25, а в киплячій – 1:3. Значить краще розчиняти в гарячій воді. Спирт етиловий і особливо ефір діетиловий летючі, тому спочатку виготовляється водний розчин, потім спиртовий, потім додають ефір діетиловий.

Таким чином, у підставці в 49 мл гарячої води розчиняють 1,5 г кислоти борної, охолоджують, доводять об'єм розчину до 50 мл і проціжують у відпускний контейнер. В іншу підставку розміщують 3,0 г резорцину та кислоти саліцилової і розчиняють в 50 мл 70 % спирту етилового. Доливають у відпускний контейнер. Контейнер тарують і відважують 30,0 г ефіру діетилового. Етикетка «Зовнішне». Сигнатура. На звороті рецепта роблять відмітку:

50 мл 70 % = 29,31 г 96,3 %.

До неводних розчинів відносять також і евтектичні сплави. Вони утворюються в результаті взаєморозчинення декількох твердих субстанцій, що мають низьку температуру плавлення. Температура плавлення суміші

буде нижчою температури плавлення кожного з компонентів. Відповідно до рецепта,

*Rp.: Mentholi 1,0
Camphorae
Chlorali hydrati aa 1,5
Misce. Da. Signa. Зубні краплі.*

прописані фармацевтичні субстанції відважують у сухий контейнер для реалізації, щільно закупорюють і поміщають на водяну баню ($t = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) до повного розчинення. Етикетки «Зовнішнє», «Перед уживанням збовтувати».

При виготовленні неводних розчинів на летючих розчинниках необхідно пам'ятати, що міцний спирт етиловий, ефір діетиловий і бензин украй вогнебезпечні потрібно дотримуватися запобіжних заходів при роботі з ними.

Спирт етиловий повинен зберігатися в чистих бідонах або скляних контейнерах, добре закупорених, у прохолодному місці, подалі від вогню. Щоб уникнути пошкодження скляних контейнерів їх розташовують в спеціальні ящики, дерев'яні решетування або кошики.

Хлороформ зберігають у добре закупорених ємностях, у прохолодному захищеному від світла місці. Ефір діетиловий зберігають у добре закупорених ємностях у прохолодному і захищеному від світла місці, подалі від вогню. Розчини гліцерину в концентрації 25 % і більше не зазнають мікробної контамінації, більш розведені розчини є гарним живильним середовищем мікроорганізмів. У вигляді високої гігроскопічності гліцерин зберігають у добре закупорених ємностях. Олія соняшникова нешкідлива, фармакологічно індиферентна, але має невисоку хімічну стабільність. Присутність ненасичених жирних кислот є причиною прогоркання рослинної олії. При цьому в результаті окиснення і гідролізу жирів утворюються пероксидні сполуки, альдегіди та інші продукти.

Олія набуває неприємний смак і запах. Світло, кисень, а також волога і різні мікроорганізми підсилюють ці процеси. Тому олію соняшкову слід зберігати в добре закритих, наповнених доверху ємностях у прохолодному, захищеному від світла місці.

Масло вазелінове зберігають у закритих ємностях у захищених від світла місці. Димексид зберігають у щільно закритих ємностях у захищеному від світла місці.

Розчини високомолекулярних сполук

Високомолекулярні сполуки (ВМС) можна використовувати в технології лікарських форм в якості лікарських засобів (розчин желатину, крохмальний клейстер) і допоміжних речовин (загущувачі, плівкоутворювачі, пролонгатори). ВМС (полімери) залежно від спорідненості до розчинника здатні утворювати як дійсні розчини, так і колоїдні розчини. Істинний розчин

ВМС – гомогенна, термодінамічно стійка система, утворена шляхом асоціації молекул полімеру та розчинника в сольватировані групи.

Колоїдний розчин ВМС – система із гранично високою дисперсністю за умови збереження поверхні між дисперсійним середовищем і дисперсною фазою.

Особливістю ВМС є наявність 2 типів зв'язків:

- хімічні (міцні стійкі зв'язки уздовж основного ланцюга);
- фізичні (слабкі зв'язки між ланцюгами), які забезпечують специфічні властивості: набрякання; плівкоутворення; драглеутворення.

Спосіб виготовлення розчинів ВМС залежить від їх властивостей: являються вони обмежено або необмежено набухаючими субстанціями.

Розчинення необмежено набухаючих ВМС нічим не відрізняється від розчинення низькомолекулярних сполук. Методики виготовлення розчинів, що обмежено набухають ВМС індивідуальні. Як правило, потрібно виконання додаткових операцій, що забезпечують перехід стадії набрякання в стадію повного розчинення (нагрівання та перемішування набряклого желатину або уливання суспензії крохмалю в киплячу воду). Розчини ВМС проціджують через марлю.

Технологія розчинів ВМС залежить від будови їх молекул.

До високомолекулярних відносяться субстанції, що мають молекулярну масу від декількох тисяч до мільйона і більше. ВМС класифікують за джерелами одержання

- природні – білки, полісахариди;
- синтетичні – полівініловий спирт, полівінілпіролідон;
- напівсинтетичні – похідні целюлози (метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза).

ВМС природного походження мають свої недоліки, а саме:

- мінливість складу
- схильність обсіменіння мікроорганізмами,
- через присутність ферментів – здатність викликати гідроліз деяких лікарських засобів.

ВМС класифікують також за застосуванням як фармацевтичні субстанції (пепсин, трипсин, панкреатин) і допоміжні речовини які використовують у виробництві різних лікарських форм – основи для мазей, плівкоутворювачі, стабілізатори, суспензій і емульсій.

За здатність до розчинення розрізняють ВМС, що обмежено набухають і ВМС, що необмежено набухають.

Класифікація, що передбачає форму молекул розрізняють ВМС:

- зі сферичними (ізодіаметричними) молекулами (гемоглобін, глікоген, пепсин, трипсин, панкреатин) – звичайно це порошки які при розчиненні практично не набухають. Їх розчини мають високу в'язкість. Вони підлягають законам дифузії і осмотичного тиску Ванг-Гоффа;

- з лінійними (анізодіаметричними) молекулами, довжина яких значно більша поперечника (довжина молекули целюлози 400-500 нм, а поперечник

– 0,3-0,5 нм). Розчини таких ВМС мають подібність як з дійсними розчинами низкомолекулярних сполук, так і з колоїдними розчинами. Як і істинні, розчини ВМС – гомогенні системи. Їм властива зворотність. З колоїдними розчинами розчини ВМС зближує нездатність до діалізу, мала швидкість дифузії, здатність до світлорозсіювання.

Всі ВМС нелетючі і не переганяються з водною парою, тому що мають більшу молекулярну масу. По цій же причині ВМС досить чутливі до дії зовнішніх факторів (розкладаються під дією кисню, при нагріванні розм'якшуються і не мають певної температури кипіння).

Поряд із природними ВМС широко застосовують напівсинтетичні і синтетичні:

- МЦ – метилцелюлоза розчинна (*methylcellulosum solubile*);
- NaKML (натрій-карбоксиметилцелюлоза (*methylcellulosum-natrium*);
- полівінілпіролідон (*polyvinylpirrolidonum*);
- полівініловий спирт (*polyvinolum*).
- макроголи (поліетиленоксиди) – Macrogolas (*Polyaethilenoxidy*)

Гігантські ланцюговоподібні молекули ВМС неоднорідні. Окремі ланки складаються з атомних груп, що мають полярний характер:

- COOH⁻ групи можуть утримувати 4 молекули води;
- CON⁻ і C⁻ групи можуть утримувати 3 молекули води;
- OH⁻ група може втримувати 2 молекули води.

Ці радикали добре взаємодіють із водою, як з полярною рідиною – це гідрофільні групи. Крім того, молекули ВМС містять неполярні (гідрофобні) радикали (CH₃, C₂H₅ і ін.). Ці групи можуть сольватувати неполярними рідинами (бензол, петролейний ефір). Таким чином, молекула ВМС дифільна. Однак у ній завжди значно переважають гідрофільні групи. Тому при зіткненні з водою молекули ВМС поведуться як високо гідрофільні субстанції. І чим більше в молекулі ВМС гідрофільних ділянок, тим краща її розчинність у воді.

Розчиненню ВМС передують набрякання. Це явище характерне тільки для ВМС і ніколи не спостерігається в низкомолекулярних сполук. Процес набрякання протікає в 2 стадії. На першій стадії молекули низкомолекулярної рідини-розчинника проникають у вільні простори між макромолекулами ВМС. Полярні групи гідратуються, утворюється мономолекулярний шар розчинника.

Перша стадія характеризується надлишком вільної енергії та виділенням тепла молекулами ВМС у великих кількостях. Відбувається значне збільшення об'єму в 10-15 раз. Це необхідно враховувати при підборі посуду для виготовлення розчину.

Набрякання ВМС може бути:

- обмеженим – процес набрякання обмежено набухаючих ВМС закінчується утворенням холодної (желатин, похідні целюлози при кімнатній температурі; при нагріванні желатину холодець переходить у розчин).

- необмеженим – необмежено набухають субстанції процес набрякання закінчується розчиненням. Зв'язок між молекулами послаблюється настільки, що вони дифундують у воду та утворюється розчин.

Так відбувається процес розчинення ВМС сферичної структури. Виготовлення таких розчинів мало відрізняється від технології виготовлення розчинів низькомолекулярних сполук.

На величину набрякання впливають наступні фактори:

- форма макромолекул ВМС (з ізодіаметричними макромолекулами при розчиненні набухають незначно, а з асиметричними макромолекулами – при кімнатній температурі тільки набухають);

- температура (для одержання розчину в желатині та крохмалю необхідно підвищення температури, що сприяє переходу нерозчинного при кімнатній температурі холодно у розчин, а для одержання розчину метилцелюлози (МЦ) необхідне зниження температури);

- наявність у пропису електролітів і водовіднімаючих субстанцій, що є фармацевтичними субстанціями (при цьому величина набрякання зменшується); ступінь подрібнення ВМС (попереднє подрібнення збільшує швидкість набрякання).

До ВМС відноситься пепсин – протеолітичний фермент, одержаний із слизової оболонки шлунка свині. Молекулярна маса 35000. Він легко розчиняється у воді, утворюючи безбарвні, злегка опалісцируючі розчини слабкої кислотної реакції. Протеолітичну активність пепсин виявляє тільки в кислому середовищі. Оптимум активності спостерігається при рН 1,0-2,0. Тому в рецепті пепсин прописується в концентрації 2, 4 і 6 % у комбінації з кислотою хлористоводневою.

Кислота також стабілізує пепсин (у невідкислених і лужних розчинах пепсин дуже швидко руйнується).

Пепсин згортається при нагріванні, осаджується міцним спиртом етиловим, солями важких металів, дубильними речовинами.

Інактивується пепсин під дією світла. Руйнують його концентровані кислоти. Тому при виготовленні мікстур пепсину з кислотою хлористоводневою має значення порядок змішування компонентів пропису. Наприклад, за рецептом

<i>Rp.:</i>	<i>Pepsini</i>	2,0	2,0
	<i>Acidi Hydrochlorici 2 % – 200 ml</i>	4 мл	1:10-40
	<i>Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день під час їжі.</i>	196 мл	160 мл

спочатку виготовляють підкислену воду і розчиняють у ній пепсин. Прощують розчини пепсину якщо буде потреба тільки через пухкий ватний тампон. Фільтрувальний папір адсорбує значну кількість пепсину. Реалізують мікстури з пепсином у контейнерах жовтогарячого скла з додатковою етикеткою «Зберігати в прохолодному місці».

Сухі та густі екстракти, поряд з низькомолекулярними сполуками, містять ВМС. Більшість екстрактів розчинні у воді з утворенням темнозбарвлених мутнуватих розчинів. При розчиненні екстрактів у підставці розчинення затримується. Густі екстракти утворюють концентровані, дуже в'язкі, важкодифундуючі розчини. Сухі порошки легко компактіруються і теж повільно розчиняються у воді. Тому розчинення густих і сухих екстрактів зручніше за все відбувається в ступці під товкачем при поступовому додаванні води. В аптечній практиці використовують стандартизовані сухі екстракти-концентрати кореня алтея та трави термопсіса.

Желатин одержують шляхом часткового гідролізу колагена, що є в сполучній тканині шкіри, хрящах, кістках тварин. Нездрібнений желатин це безбарвні або жовтуваті листочки які просвічуються. Порошок має білий або жовтуватий колір. Молекули желатину мають ниткоподібну будову. Між зближеними сегментами молекул утворюються водневі містки, що зшиваються.

З'являється єдина безперервна сітка. Тому в присутності води при температурі нижче 22 °С желатин обмежено набухає як холодець. Набрякання сухого желатину супроводжується значним поглинанням води. Первісний об'єм субстанції збільшується при цьому в 14 раз.

При нагріванні водневі зшиваючі містки між молекулами желатину розриваються. Пружний желатиновий холодець плавиться і перетворюється в розчин. Теплий желатиновий розчин зміщується в будь-яких співвідношеннях з водою та гліцерином.

При зниженні температури желатинові розчини поступово втрачають плинність і утворюють холодець. Не перетворюються в холодець тільки розчини з концентрацією желатину меншою 0,9 %. Плавлення желатинового холодоцю може повторюватися необмежену кількість раз. В аптечній практиці розчини желатину виготовляють при одержанні желатино-гліцеринових мазей і супозиторіїв. Водні желатинові розчини використовують для внутрішнього та ін'єкційного застосування для зупинки кровотеч. Так, по рецепту

Rp.: Sol. Gelatini 1 0 % – 200 ml | 20,0
Da. Signa. Для клізми.

20,0 г тонкоподрібненого желатину розміщують у порцелянову чашку, заливають 80 мл (4-х кратна кількість) води очищеної і залишають для набрякання на 1,5-2 год. Потім до набряклого желатину додають решту води очищеної та нагрівають на водяній бані при температурі 40-50 °С до повного розчинення желатину, при необхідності розчин проціджують через подвійний шар марлі у відпускний контейнер.

Крохмаль на холоді лише злегка набухає, не утворюючи розчинів.

У гарячій воді, набухаючи, крохмаль утворює слизуватий розчин – клейстер. Фармакопейними є пшеничний, кукурудзяний, рисовий і картопляний крохмаль. Температура клейстеризації у різних крохмалів неоднакова (62-72 °С). За хімічною структурою крохмаль є комбінацією двох полісахаридів – амілози та амілопектина. Молекули амілози мають ниткоподібну будову. Амілоза розчинна в гарячій воді утворює прозорий розчин. При охолодженні розчину вона випадає в осад. Амілопектин має розгалужені ланцюги. Його вміст у крохмалі становить 10-20 %. У гарячій воді він дуже набухає, утворюючи при цьому неміцні холодці. У крохмальному клейстері амілопектин виконує роль стабілізатора, утримуючи молекули амілози в розчині.

При обробці гарячою водою ненабряклого крохмалю він склеюється в грудки. Вони дуже погано розподіляються у воді. Тому спочатку крохмаль змішують із холодною водою, потім обробляють киплячою.

Розчин (слиз) крохмалю готується 2 % концентрації, для чого 2,0 г крохмалю взмучують з 8 мл холодної води очищеної. Отриману суспензію вливають у киплячу воду (воду нагрівають до кипіння на плитці). Кип'ять 0,5-1 хв до прояснення розчину. Якщо буде потреба проціджують через подвійний шар марлі, перевіряють масу, і, якщо буде потреба, доводять до 100,0 г.

Розчин крохмалю швидко «старіє», виділяючи драглистий осад. Легко обсіменюється мікроорганізмами. Тому лікарську форму реалізують із попереджувальними етикетками «Зберігати в прохолодному місці» і «Перед вживанням збовтувати».

При додаванні до розчинів ВМС інших речовин під впливом факторів зовнішнього середовища можуть спостерігатися явища висолювання, коацервації, желатинування, синерезис.

Висолювання – погіршення розчинності ВМС при зниженні температури і додаванні електролітів. При висолюванні головну роль відіграє гідратованість іонів. За спадною активністю висолюючої дії аніони можна розташувати в наступний ряд:

сульфат→цитрат→ацетат→хлорид→нітрат.

З катіонів значну висолюючу дію мають іони натрію та калію. Висолюючу дію мають також спирт етиловий і гліцерин. Для попередження висолювання зазначених речовин їх попередньо розчиняють у воді і у вигляді водного розчину додають до розчину ВМС.

Коацервація – розшаровування системи на 2 шари – концентрований розчин ВМС у розчиннику і розведений розчин ВМС у розчиннику. Відбувається під дією тих же факторів, що й висолювання.

Желатування (застуднювання) – це перехід розчину із вільнодисперсного стану у зв'язанодисперсний (гель). Перехід супроводжується повною втратою плинності. Спостерігається при впливі низьких температур.

Синерезис – процес застуднювання самого гелю, коли з холодною виділяється вода.

При нагріванні розчинів систему можна відновити, наприклад, розчин желатину відновлює свою плинність. У даному рецепті

*Rp.: Mucilaginis Amyli 100,0
Chlorali hydrati 1,0
Natrii bromidi 2,0
Misee. Da. Signa. На 2 клізми.*

З розчином крохмалю прописані електроліти. Додавання їх до розчину допоможе привести до висолування. Розчин при цьому каламутніє, міняється його в'язкість. Щоб уникнути явища висалювання електроліти попередньо розчиняють у воді і у вигляді водяного розчину доливають до розчину ВМС. Якщо концентрація електроліту менше 1 %, висалювання не спостерігається.

Хлоралгідрат – субстанція сильнодіючої речовини. Перевіряють дозу. При нагріванні він розкладається. Тому розчин хлоралгідрату і броміду натрію доливають до охолодженого розчину ВМС. 2,0 г крохмалю взмучують з 8 мл холодної води очищеної. 45 мл води доводять до кипіння на електроплитці. Вливають суспензію крохмалю, кип'ятять до прояснення, охолоджують. В 45 мл води розчиняють 1,0 г хлоралгідрату і 2,0 г натрію броміду, проціжують у розчин крохмалю. Реалізують у контейнери із помаранчового скла, тому що хлоралгідрат і крохмаль – світлочутливі субстанції.

Технологія колоїдних розчинів залежно від сполуки міцел

Колоїдні розчини (від гр. *kolia* – клей і *eidos* – вид) – термодинамічно нестійкі системи, стабілізовані фізичною взаємодією молекул речовини, полімеру і розчинника на межі фаз. Колоїдні розчини звичайно називаються золям і це рідка лікарська форма, що є ультрамікрогетерогенною системою, структурною одиницею якої є міцели. Розмір часток перебуває в межах 1-100 нм (0,1 мкм). З погляду дисперсологічної класифікації, колоїдний розчин – це вільнодисперсна система з рідким дисперсійним середовищем, дисперсною фазою якої є міцели.

Міцела – це агрегат атомів і молекул, відділених від рідини фізичною поверхнею. До складу міцели входять: ядро кристалічної структури або аморфної будови, подвійний електричний шар з гідратованих іонів, дифузійна частина подвійного шару із протиіонів. На поверхні ядра міцно адсорбовані іони, які визначають характер заряду частки (потенціалвизначаючі іони). За шаром потенціал визначаючих адсорбованих іонів шар протиіонів, який складає адсорбційну оболонку (середовище) міцели. Ядро з адсорбційною оболонкою називається колоїдною часткою або гранулою, тому що має конкретну фізичну поверхню і забезпечує гетерогенність колоїдних розчинів.

Остання кількість протиіонів розташовується в зовнішній частині міцели. Ці протиіони здатні дифундувати в дисперсійне середовище, утворюючи дифузійну оболонку – сферу. У цілому міцела електронейтральна, хоча гранула завжди має заряд.

У фармацевтичній практиці використовуються 2 групи захищених колоїдів – гідрофільні та гідрофобні. Існують колоїдні розчини, що містять гідрофільний шар молекул водорозчинного полімеру, який «захищає» гідрофобну систему від дестабілізуючого впливу електролітів. Це забезпечує агрегативну та седиментаційну стійкість. Такі системи називають «захищеними колоїдами». У якості захисних полімерів найчастіше використовують білки (желатин, яєчний альбумін), синтетичні полімери (полівінілпіролідон, полівініловий спирт).

Отже, захищені колоїди – складні системи, що містять колоїдний компонент і ВМС, що має поверхнево-активні властивості. Завдяки ВМС поверхня колоїдно-розчинного компонента гідрофілізуються. Механізм даного процесу полягає в адсорбції ВМС на більших частках колоїдно-розчинного речовини.

Захищені колоїди здатні необмежено набухати і мимовільно перетворюватися в розчини. Колоїди не проходять через діалізируючу мембрану.

Особливості колоїдних розчинів:

- ультрамікрогетерогенність;
- агрегативна і термодинамічна нестійкість;
- необоротність процесів, що відбуваються;
- при зберіганні змінюють властивості – «старіють»;
- практично відсутній осмотичний тиск;
- броунівський рух виражений слабо;
- здатність до світлорозсіювання, опалісціруються не тільки при бічному освітленні, але і у проходячому світлі, дають конус Тіндаля.

Кінетична (седиментаційна) стійкість – це здатність часток дисперсної фази перебувати у зваженому стані, тобто не осідати під дією сили ваги. Швидкість осідання записується формулою Стокса:

$$V = \frac{2r^2(d_m - d_a) \cdot g}{9\eta},$$

У свою чергу, стійкість – це величина обернено пропорційна швидкості осідання, записується формулою:

$$U = \frac{1}{V},$$

де V – швидкість осідання часток; U – стійкість; r – радіус часток; d_m – щільність фази; d_a – щільність середовища; g – прискорення вільного падіння; η – в'язкість середовища.

З формули Стокса маємо, що швидкість осідання часток знижується, якщо:

- різниця щільностей дисперсної фази і дисперсійного середовища мінімальна (однак, в умовах аптеки цей фактор змінити неможливо, тому що і середовище, і фаза позначені прописом рецепта);

- в'язкість дисперсійного середовища збільшується (для цього доцільно вводити в пропис субстанції з високою в'язкістю – гліцерин, сироп цукровий);

- розмір часток дисперсної фази зменшується (при цьому спостерігається максимальний терапевтичний ефект).

Зменшення розміру часток приводить до збільшення сумарної поверхні отже збільшується вільна поверхнева енергія:

$$\Delta F = \Delta S \times \sigma,$$

де ΔF – зміна вільної поверхневої енергії; ΔS – зміна сумарної поверхні; σ – поверхневий натяг.

З формули маємо чим більша поверхня між фазами, тим більша її надлишкова поверхнева енергія. Згідно II закону термодинаміки така система стає термодинамічно нестійкою і буде переходити в стійкий стан шляхом зменшення запасу вільної поверхневої енергії.

Це можливо або за рахунок зменшення величини поверхні (S), або за рахунок зменшення поверхневого натягу (<T). Якщо зниження запасу вільної поверхневої енергії відбудеться за рахунок зменшення сумарної поверхні – це приведе до злипання часток (агрегації).

Такий процес швидко закінчується розшаруванням системи на дві окремі фази з мінімальною поверхнею, що приводить до руйнування всієї системи.

Агрегативна (конденсаційна) стійкість – це здатність часток дисперсної фази протистояти злипанню. При виготовленні лікарської форми завданням технолога є забезпечення агрегативної стійкості системи, тому що це сприяє максимальному контакту фармацевтичної субстанції із тканинами організму і максимальному терапевтичному ефекту.

Агрегативна стійкість може бути забезпечена:

- наявністю заряду на поверхні часток (дисоціація часток, адсорбція одноіменних іонів);

- сольватним шаром, оболонкою із ВМС, ПАР.

Тому що міцели є складними електронейтральними агрегатами, стійкість колоїдних розчинів є наслідком взаємодії трьох факторів: типу поверхневої енергії, заряду часток і ступеню їх ліпофільності.

Діаметр міцели 1-100 нм, що значно менше пор звичайних фільтрів (4-120 мк), тому колоїдні розчини можна фільтрувати, але тільки за умови, що колоїдні частки не адсорбуються матеріалом фільтра.

У фармацевтичній практиці колоїдні розчини мають обмежене застосування, що пов'язано з їх високою лабільністю. Часто використовують лікарські засоби захищених колоїдів, що складаються із високодисперсного колоїдного компонента і високо гідрофільного ВМС-стабілізатора. Це – протаргол, коларгол (штучно створені захищені колоїди) і іхтіол (природний захищений колоїд).

Втрата агрегативної стійкості колоїдних розчинів називається коагуляцією. Відбувається укрупнення часток (втрата конденсаційної стійкості) і утворення пластівців, що випадають в осад або які впливають (втрата седиментаційної стійкості).

Виходячи із цього, коагуляцію класифікують на приховану і явну.

Прихована коагуляція полягає у втраті агрегативної стійкості і злипанні часток, явна – у випаданні злиплих часток (агрегатів) в осад або спливанні. Прихована коагуляція не завжди переходить у явну, цей процес може тривати тривалий час.

У початковій стадії процес коагуляції може бути зворотнім.

Щоб одержати стійкі колоїдні розчини, необхідно знати фактори, що викликають коагуляцію:

- наявність і кількість у пропису низькомолекулярних електролітів і неелектролітів (цукровий і фруктові сиропи, гліцерин, спирт етиловий);
- зміна температури;
- механічний вплив;
- різні види випромінювання (світло).

Протаргол – це колоїдний оксид срібла (його вміст становить 8 %), захищений лужним альбуміном, за зовнішнім виглядом це жовтий, коричнювато-жовтий або коричневий легкий порошок без запаху, слабо-гіркого і злегка в'язкого смаку. При виготовленні розчинів протарголу використовують його здатність до набрякання: у широкогорлу підставку відмірюють воду очищену на поверхню тонким шаром насипають протаргол і дають відстоятися на 10-15 хв (при збовтуванні протаргол злипається, а піна, що утворюється, обволікає частки лікарського засобу і перешкоджає процесу розчинення, це явище називається імплікацією). Розчини протарголу можна проціджувати через ватний тампон, скляні фільтри № 1, № 2, беззольний папір (звичайний фільтрувальний папір містить іони заліза, кальцію, магнію, які викликають коагуляцію аніонних колоїдів – протарголу і коларгола).

Протаргол – світлочутливий, під дією світла оксид срібла руйнується, окиснюючи захисний колоїд, і перетворюється в металеве срібло. Тому розчини протарголу на світлі швидко темніють, їх реалізують у контейнерах з помаранчового скла. Протаргол несумісний із солями важких металів (утворюються нерозчинні альбумінати), із солями алкалоїдів (що мають

лужну реакцію протаргол витісняє основи алкалоїдів і їх солей, і вони випадають в осад).

Коларгол містить 70 % металевого срібла, захищеного натрієвими солями лізапбінової і протальбінової кислоти. За зовнішнім виглядом це зеленуваті або чорні, синювато-чорні дрібні пластинки з металевим блиском. Для прискорення розчинення коларгол подрібнюють у ступці з невеликою кількістю води, а потім розбавляють залишком розчинника, проціджують, як розчини протарголу. Коларгол несумісний з пероксидом водню, антибіотиками і сильними електролітами. Розчин коларгола стабілізує луги.

Іхтіол – суміш сульфідів, сульфатів і сульфонатів, отриманих із продуктів сухої перегонки бітумінозних сланців, в'язка сироподібна темно-бура рідина з характерним бітумінозним запахом, частково розчинний у спирті етиловому і ефірі діетиловому, у будь-яких співвідношеннях змішується з водою і гліцерином, але через значну в'язкість процес розчинення відбувається повільно. Для прискорення розчинення виготовлення іхтіолових розчинів здійснюють у порцелянових чашках під товкачем. Розчини іхтіолу несумісні із сильними електролітами.

Технологічна схема виготовлення колоїдних розчинів складається з чотирьох етапів. На етапі 1 проводиться підготовка приміщень, одягу і персоналу, апаратури і устаткування, пакувального і допоміжного матеріалу. Крім того підготовлюють контейнери і одержують воду очищену.

Етап 2 починається з фармацевтичної експертизи рецепта і оформлення зворотної сторони ППК. Далі роблять вимірювання або зважування розчинника, зважування фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин, розчинення їх у розчиннику і проціджування (фільтрування) розчину, закупорювання.

Етап 3 передбачає якісний і кількісний аналіз, перевірку чистоти і герметичності закупорювання і оформлення паспорта письмового контролю.

На етапі 4 роблять етикетування і контроль при реалізації.

У технології розчинів захищених колоїдів на стадії розчинення є істотні особливості, що залежать від їх фізико-хімічних властивостей які потребують використання додаткових приймань (наприклад, попереднє розтирання із частиною розчинника, розчинення під товкачем).

Фільтрація (проціджування) захищених колоїдів відбувається через пухкий тампон вати, марлю, скляний фільтр № 1 і № 2. При фільтрації захищених колоїдів не рекомендується користуватися фільтрувальним папером (окрім беззольного), тому що відбувається адсорбція макромолекул субстанцій на фільтрувальному папері, що викликає зміну концентрації фармацевтичної субстанції в розчині.

Захищені колоїди несумісні із солями сильних електролітів і особливо з фосфатами, тому що спостерігається утворення нерозчинних осадів фосфатів відповідних іонів металів.

Розчини захищених колоїдів несумісні з розчинами водовідімаючих засобів: спиртом етиловим і цукровим сиропом. Розчини захищених колоїдів

несумісні із солями цинку, міді і іншими з більш високим електрохімічним потенціалом.

Колоїдні розчини не підлягають стерилізації, тому що температура руйнує захисний шар і коагулює білки. Стерилізація фільтруванням також неможлива, тому що розмір часток перевищує розмір пор фільтра, що стерилізують, – 0,22 мкм.

Розчини напівколоїдів – це системи, у яких субстанція перебуває одночасно як в істинно розчиненому, так і в колоїдному стані. Більшість напівколоїдів – електроліти, здатні утворювати при розчиненні прості і асоційовані іони. До напівколоїдів, використаних у фармації, відносяться мила, засоби дубильних речовин і ін.

Впакування захищених колоїдів відбувається у контейнерах безбарвного або жовтогарячого скла (для світлочутливих субстанцій). Закривають пластмасовими або гумовими пробками, що загвинчується.

Оформлення захищених колоїдів: попереджувальні написи: «Зберігати в прохолодному місці» (легко обсіменяються мікроорганізмами), «Перед вживанням збовтувати» (для забезпечення точності дозування гетерогенних систем), «Берегти від дітей».

Оцінка якості захищених колоїдів відбувається за наступними показниками: аналіз документації, правильність упакування і оформлення, органолептичний контроль, відсутність механічних включень, відхилення в об'ємі (масі). Колоїдні розчини здатні коагулювати під дією світла, охолоджуватись при тривалому зберіганні. Тому їх зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці. Відповідно до вимог Державної фармакопеї України термін зберігання в аптеці 10 діб.

Технологія суспензій

Суспензії (*Suspensiones*) – рідка лікарська форма для внутрішнього (мікстури-суспензії), зовнішнього (примочки, спринцювання, полоскання, краплі, лініменти) і парентерального застосування (частіше з метою пролонгування терапевтичного ефекту), що містять у якості дисперсної фази одну або небагато подрібнених порошкоподібних фармацевтичних субстанцій, розподілених у рідкому дисперсійному середовищі. Розмір твердих часток дисперсної фази варіює в межах 0,1-1 мкм (тонкі суспензії) і великі 1 мкм (фубодисперсні суспензії). У медичній практиці часто застосовують суспензії, що є суспензіями порошкоподібних фармацевтичних субстанцій у воді, водних витяжках з лікарської рослинної сировини, гліцерині або жирних маслах. Суспензії утворюються в наступних випадках:

- прописані субстанції, нерозчинні в рідкому дисперсійному середовищі. Наприклад, такі субстанції, як сірка та камфора не розчинні у воді;

- завищена межа розчинності субстанцій, наприклад, у воді – кислоти борної в концентрації більше 5 %, натрію тетраборат – більше 8 %;

- призначені субстанції, самі по собі легко розчинні у воді, але утворюють при взаємодії нерозчинні сполуки. Наприклад, при взаємодії цинку сульфату та свинцю ацетату в розчині утворюється нерозчинна сполука – сульфат свинцю у вигляді дрібного порошку;

- у результаті заміни розчинника, наприклад, додавання в мікстури галенових і новогаленових засобів.

Застосування фармацевтичних субстанцій у формі суспензії має ряд переваг:

- велика сумарна поверхня твердої фази забезпечує гарний терапевтичний ефект;

- швидше, чим у істинних розчинів, досягається хімічна стабільність. Це особливо важливо при виготовленні лікарських форм з антибіотиками;

- можливість одночасного застосування як розчинних, так і нерозчинних субстанцій;

- змінюючи розмір часток, можна регулювати тривалість дії;

- у деяких випадках знижується негативний вплив шлункового соку на діючу речовину;

- менш інтенсивний смак суспензій, чим у розчинах. Крім того, є можливість корекції смаку лікарських засобів шляхом введення сиропів, ароматизаторів;

- зручність лікарської форми для пацієнтів, особливо для дітей, які не можуть ковтати таблетки або капсули;

- можливість реалізації у вигляді сухого напівфабрикату.

Недоліками суспензій є:

- фізична нестійкість: осадження (седиментація), з'єднання і збільшення розмірів часток (агрегація) і з'єднання твердої і рідкої фази (конденсація). Дані фізичні явища приведуть до осадження або до вспливання твердої фази. Порушується принцип однорідності дозування;

- необхідність пацієнтові перед застосуванням інтенсивно перемішувати суспензії для відновлення однорідного стану;

- незадовільно малий термін придатності.

Суспензії – всебічно вільні дисперсні системи. Для них характерні наступні властивості:

- це мутні системи не тільки при бічному освітленні, але і у проходячому освітленні. Вони дають конус Тіндаля;

- осмотичний тиск відсутній;

- броунівський рух виражений слабо, дифузія не виявляється.

Суспензії є непрозорі рідини з розміром частин які не проходять через паперовий фільтр і видимі під звичайним мікроскопом (більше 0,1 мкм). Ступінь мутності визначається концентрацією частин дисперсної фази і ступенем їх дисперсності. Наявність цих зважених частин визначає іншу особливість суспензій – їх нестійкість. Як мікрогетерогенні системи суспензії характеризуються кінетичною (седиментаційною) і агрегативною (конденсаційною) нестійкістю.

Седиментаційна стійкість суспензій, виражається в осіданні зважених частин дисперсної фази під дією сили тяжіння. При цьому розрізняють суспензії агрегативно стійкі (тобто частки осідають не слипаючись) і суспензії агрегативно нестійкі (частини під впливом молекулярних сил зчеплення утворюють агрегати-пластівці). Швидкість седиментації залежить від ступеня дисперсності і деяких інших факторів і в загальному вигляді визначаються законом Стокса, згідно з яким швидкість седиментації прямо пропорційна квадрату діаметра часток, різниці щільності частин і дисперсного середовища в 18 раз обернено пропорційна в'язкості середовища.

Із закону Стокса маємо: чим вища ступінь подрібнення частин і велика в'язкість середовища, тим вища седиментаційна стійкість суспензій. Крім того, стійкість суспензій залежить від ступеня спорідненості фармацевтичних субстанцій до дисперсійного середовища, наявності електричного заряду часток. У суспензіях частки твердої фази при смочуванні дисперсійним середовищем покриті сольватними оболонками, які перешкоджають коалесценції (об'єднанню) часток (суспензії субстанцій з гідрофільними властивостями). Тому введення поверхнево-активних речовин (ПАР) не потрібно. При поганому смочуванні сольватні оболонки не утворюються, у результаті чого відбувається осадження або спливання твердих часток (суспензії субстанцій з різко вираженими гідрофобними властивостями).

Для підвищення стійкості суспензій з гідрофобними субстанціями використовують загущувачі і стабілізатори.

Загущувачі – речовини, що мають незначну поверхневу активність, але, забезпечують стабільність суспензії за рахунок підвищення в'язкості системи.

Розрізняють загущувачі:

- природні (камеді, альгінати, карагенани, гуарова смола, желатин);
- синтетичні (метилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза);
- неорганічні (аеросил, бентоніт, магнію алюмосилікат).

Стабілізатори – ПАР, що знижують міжфазний поверхневий натяг на межі фаз (теїни, жирощукри, пентол, емульгатор Т-2 і ін.).

У таблиці 10 представлені стабілізатори і їх концентрації, використані для виготовлення суспензій гідрофобних субстанцій.

Для стабілізації суспензії сірки для зовнішнього застосування рекомендують використовувати мило медичне в кількості 0,1-0,2 г на 1,0 г сірки. З медичної точки зору додавання мила доцільно, тому що воно розпушує пори шкіри, будучи ПАР, і сприяє глибокому проникненню сірки, яку використовують при лікуванні корости та інших шкірних захворювань. Слід мати на увазі, що мило як стабілізатор сірки рекомендується застосовувати тільки за вказівкою лікаря.

Якщо в рецепті прописані солі двовалентних металів, то кількість мила збільшують до 0,3-0,4 г на 1,0 г сірки. Одночасно рекомендується проводити стерилізацію сірки в суспензіях спиртом етиловим і гліцерином.

Таблиця 10 – Стабілізатори суспензій

Стабілізатор	Кількість стабілізатора (г) на 1,0 г фармацевтичної субстанції	
	з різко вираженими гідрофобними властивостями	нерізко вираженими гідрофобними властивостями
Желатоза	1,0	3,5
Твін-80	0,2	0,1
Крохмаль	1,0-5 % гелю	3,5-5 % гелю
Метилцелюлоза	1,0-5 % гелю	

Для стабілізації фармацевтичних субстанцій з різко вираженими гідрофобними властивостями використовують желатозу в співвідношенні 1:1, а з нерізко вираженими властивостями – 1:0,5. Виключення: суспензія сірки.

Відповідно до загальної статті Державної фармакопеї України «Суспензії» правила виготовлення суспензій зведені до наступного:

- якщо вміст субстанцій до 3 %, то виготовляють масо-об'ємним методом, якщо 3 % і більш, то виготовляють за масою;

- суспензії не проціжують і не фільтрують, якщо в пропису рецепта (вимозі) є присутні рідина, виписана за обсягом. Її масу визначають із врахуванням щільності: $m = V \times \rho$, наприклад:

*Rp.: Plumbi acetatis
Ammonii chloridi ana 3,0
Glyceroli 25,0
Spiritus aethylici 95 % – 25 ml
Sulfuris praecipitali 4,0
Aquae purificatae 180 ml
Misc. Da. Signa. Втирати в шкіру голови.*

загальна маса рідкого лікарського засобу дорівнює сумі мас усіх субстанцій і масі 24 мл спирту етилового 95 % ($m = 25 \times 0,8114 = 20,29$) і становить 235,29 г ($3 + 3 + 25 + 20,29 + 4 + 180$).

- при виготовленні суспензій використовують допоміжні речовини, що збільшують в'язкість дисперсійного середовища – ПАР, корегенти, консерванти, антиокислювачі, барвники та інші, дозволені до медичного застосування;

- суспензії можуть бути готовими до застосувань також у вигляді порошків або гранул для суспензій, до яких перед застосуванням додають воду або інший розчинник. Кількість води або іншої рідини повинна бути зазначена в приватних статтях.

Існує два методи виготовлення суспензій: дисперсійний і конденсаційний. Технологічна схема виготовлення суспензій дисперсійним методом – процес багатостадійний і складається з етапів 1, 2, 3, 4 (рис. 9).

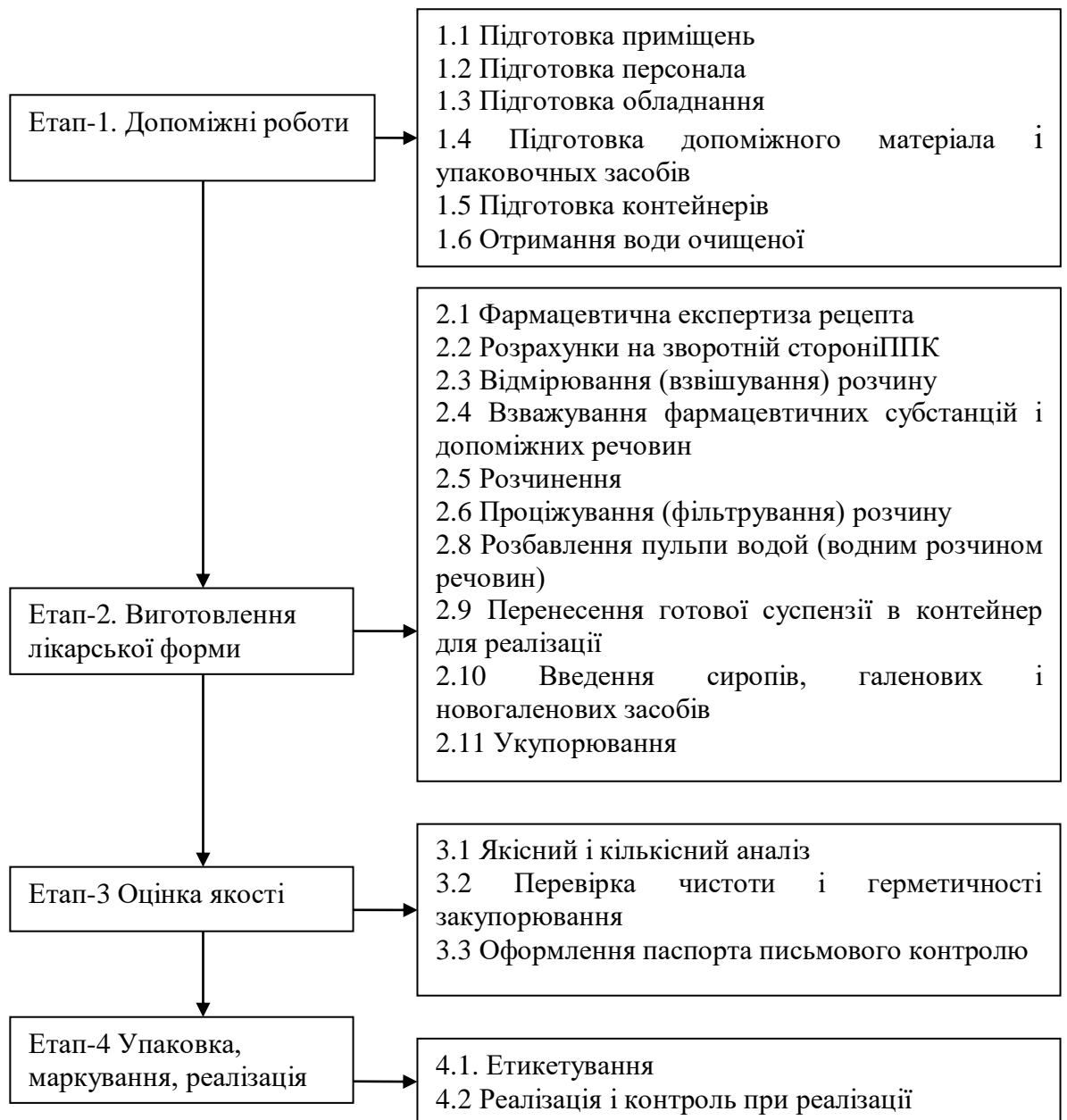


Рис. 9 – Технологічна схема одержання суспензій дисперсійним методом

На етапі 1 проводиться підготовки приміщень, одягу і персоналу, апаратури і устаткування, пакувального і допоміжного матеріалу. Крім того підготовляють контейнери та одержують воду очищену.

Етап 2 починається з фармацевтичної експертизи рецепта і оформлення зворотнього боку ППК. Далі роблять вимірювання або зважування розчинника, зважування фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин, розчинення їх у розчиннику та проціджування (фільтрування) розчину.

Наступна стадія – одержання концентрованої суспензії (пульпи) з подальшим розведенням її водою (водним розчином субстанцій), у тому числі фракціонування (змучування і відстоювання). Дана стадія обов'язкова

для суспензій з фармацевтичних субстанцій, що мають гідрофільні властивості, і не обов'язкова для суспензій субстанцій, що мають гідрофобні властивості. Це пояснюється седиментаційною нестійкістю перших і агрегатною нестійкістю – інших.

Етап змішування: включає введення інших фармацевтичних субстанцій у вигляді розчинів. Особливістю даної стадії є необхідність перевірки сумісності як фармацевтичних субстанцій, так і їх впливу на седиментаційну стійкість суспензій. Сильні електроліти і полярні сполуки різко погіршують стабільність суспензій.

Якщо до складу суспензії входять неорганічні солі, то концентровану суспензію краще виготовляти, розтираючи з водою очищеною, потім додавати стабілізатор, а потім розчини солей у порядку зростання концентрації.

Готову суспензію переносять у контейнер для реалізації. При необхідності вводять сиропи, галенові та новогаленові засоби, закупорюють.

Для одержання концентрованої суспензії застосовують операцію подрібнювання в середовищі рідини. Введення рідини сприяє більш тонкому подрібнюванню часток за рахунок дії, що розколює, сили поверхневого натягу (ефект Ребіндера).

Вперше розклинювальну дію рідини і зниження міцності твердих тіл внаслідок зазначеного впливу досліджені ученим П.А. Ребіндером в 1928 р. Ефект Ребіндера заснований на руйнуючій дії різниці сил поверхневого натягу рідини усередині тріщини твердого тіла (рис. 10).

Ефект визначається структурою твердого тіла (наявність дислокацій, тріщин), властивостями рідини (в'язкість) і її кількістю. У результаті дії сил поверхневого натягу відбувається багаторазове падіння міцності, підвищення крихкості твердого тіла. Це полегшує і поліпшує механічне подрібнювання різних матеріалів. Б.В. Дерягін досліджував впливи ефекту Ребіндера на подрібнювання фармацевтичних порошків. Ним було визначено оптимальне співвідношення маси рідини до маси твердого тіла, яке приблизно рівно 1/2.

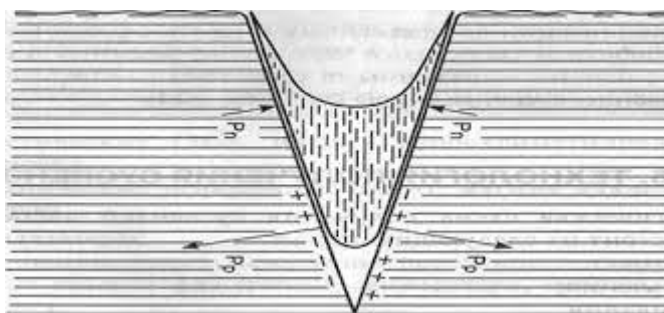


Рис. 10 – Ефект Ребіндера

Для одержання тонко подрібнених фармацевтичних субстанцій рекомендується спочатку одержувати концентровану суспензію шляхом розтирання суспендіруємих субстанцій у воді, розчинах фармацевтичних

субстанцій або іншої допоміжної рідини, взятої в кількості 1/2 від маси, що подрібнює фармацевтичні субстанції (правило Б.В. Дерягіна, засноване на ефекті Ребіндера).

З точки зору виготовлення суспензій, фармацевтичні субстанції класифікують у такий спосіб (табл. 11).

Таблиця 11 – Фармацевтичні субстанції, які нерозчинні у воді

Гідрофільні		Гідрофобні	
що не набухають	що набухають	з нерізко вираженими властивостями	з різко вираженими властивостями
гідроксид алюмінію; нітрат вісмуту основний; глина біла; оксид магнію; карбонат магнію основний; карбонат кальцію; тальк; цинку оксид.	танальбін; теальбін.	терпінгідрат; фенілсаліцилат; стрептоцид; норсульфазол; сульфадимезин; сульфадиметоксин.	камфора; ментол; тимол; сірка.

Метою операції є одержання розведеної суспензії, у тому числі фракціонування (змучування і відстоювання) і одержання часток розміром меншими за 50 мкм. Частки даного розміру утворюють суспензії, що зберігають однорідний стан протягом 2-3 хв, тобто того часу, який необхідно на дозування і приймання лікарської форми пацієнтом.

Після одержання концентрованої суспензії додають воду в кількості, що перевищує в 10-20 раз дисперсну фазу. Потім суспензію інтенсивно перемішують і відстоюють протягом 2-3 хв із метою фракціонування часток.

Дрібні частки перебувають у зваженому стані, великі частки осідають на дно. Тонку суспензію зливають, осад повторно подрібнюють і змучують з новою порцією рідини. Операцію повторюють, поки весь осад не перейде в тонку суспензію. Так, за рецептом

*Rp.: Amyly
Bismuthi subnitratiss ana 3,0
Aquae purificatae 200 ml
Misc. Da. Signa. Протирати шкіру людини*

у підставку відмірюють 200 мл води очищеної. У ступці подрібнюють 3,0 г крохмалю і 3,0 г вісмуту нітрату основного з 3 мл води (правило Б.В. Дерягіна), додають 60-90 мл води, суміш взмучують і дають відстоятися 2-3 хв. Тонку суспензію обережно зливають із осаду у відпускний контейнер.

Залишок у ступці додатково розтирають товкачем, змішують із новою порцією води, зливають.

Подрібнювання та змучування повторюють, поки всі великі частки не перетворяться в тонку суспензію.

При виготовленні суспензій гідрофобних субстанцій з різко вираженими властивостями необхідне додавання спирту етилового як при диспергуванні важко подрібнюючих субстанцій. Наприклад, за рецептом

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 0,5 % – 120 ml
Camphorae 1,0
Coffeini-natrii benzoatis 0,5
Misce. Da. Signa По 1 столовій ложці 3 рази в день.

у підставку відмірюють 112 мл води очищеної, 5 мл розчину кофеїну-натрію бензоата (1:10) і 3 мл розчину натрію броміду (1:5). У ступці розтирають до розчинення 1,0 г камфори з 10 краплями 95 % спирту етилового, додають 1,0 г желатози та 1 мл виготовленого розчину фармацевтичних субстанцій, змішують до одержання тонкої пульпи. Переводять пульпу у відпускний контейнер з розчином кофеїну-натрію бензоата та натрію броміду, додаючи його частинами.

При виготовленні суспензій, що містять фармацевтичні субстанції в концентрації 3 % і більш, їх виготовляють за масою, тому в паспорті письмового контролю обов'язкова вказівка маси тари та маси виготовленої суспензії. Відповідно до рецепта

Rp.: Zinci oxydi
Talci ana 5,0
Aquae purificatae 100 ml
Misce. Da. Signa. Протирати шкіру
обличчя.

у ступці змішують 5,0 г цинку оксиду та 5,0 г тальку спочатку в сухому вигляді, потім додають приблизно 5 мл води очищеної (правило Б.В. Дерягіна), розтирають до утворення кашоподібної маси. До тонкої пульпи додають воду очищену, перемішуючи товкачем, переносять у відпускний контейнер і оформляють.

Суспензії не фільтрують і не проціджують.

В основі конденсаційного методу лежить принцип з'єднання молекул у більші частки – агрегати, що мають розміри, типові для суспензій.

Він також включає метод заміни розчинника та метод хімічного диспергування.

Метод заміни розчинника передбачає утворення суспензії при додаванні до водних розчинів настоек, рідких екстрактів, інших галенових засобів, спиртових розчинів, лікарських засобів, що містять ефірні олії. При

додаванні спиртових розчинів до водних розчинів відбувається виділення нерозчинних у воді речовин.

Екстракційні засоби додають в останню чергу. Заміна розчинника здійснюється у великому об'ємі розчину, відбувається різка зміна концентрації спирту етилового, у результаті чого утворюється багато центрів кристалізації. Виходить мілкодисперсна суспензія, яка довгостроково перебуває у зваженому стані, легко дозується.

За методом заміни розчинника отримують більш тонкі суспензії, чим при механічному диспергуванні. Зовні це каламуть (розмір часток 0,1-1 мкм).

Виготовлення суспензій цим методом включає стадії: виготовлення розчину сухих фармацевтичних субстанцій, проціджування в контейнер для реалізації, додавання спиртовмісних рідких лікарських засобів у наступній послідовності – усі водні не пахучі і нелетючі рідини; спиртовмісні в міру збільшення міцності спирту етилового.

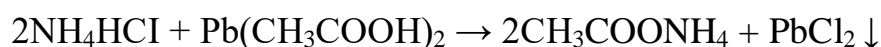
Метод хімічного диспергування – заснований на реакції хімічної взаємодії двох і більше субстанцій, добре розчинних у воді, а при спільній присутності в розчині утворюють сполуки, нерозчинні у воді.

Розрізняють два способи виготовлення суспензій цим методом.

Перший спосіб полягає в тому, що розчинник ділять на рівні частини, розчиняють субстанції окремо і ці розчини проціджують у контейнер для реалізації через різні фільтри. Наприклад, за рецептом

*Rp.: Ammonii chloridi
Plumbi acetatis aa 2,0
Spiritus aethylici 10 ml
Aquae purificatae 150 ml
Misc. Da. Signa. Для втирання в шкіру голови.*

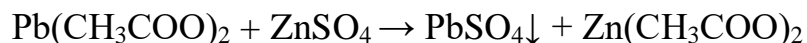
При спільному розчиненні свинцю ацетату і амонію хлориду спостерігається азонування саду свинцю хлориду:



За другим способом в ступку поміщають субстанції, додають мінімальну кількість розчинника. суспензію, що утворилася, розбавляють водою та переносять у відпускний контейнер. Попередження кристалізації і збільшення ступеню дисперсності досягаються шляхом розтирання субстанцій.

*Rp.: Zinci sulfatis
Plumbi acetatis aa 0,25
Aquae purificatae 180 ml
Misc. Da.
Signa. Для спринцювання сечівника.*

При порушенні даної технології спостерігається утворення осаду свинцю сульфату:



На етапі 3 суспензію піддають якісному та кількісному аналізу. Оцінка якості суспензій проводиться за наступними показниками: аналіз документації, правильність впакування та оформлення, органолептичний контроль, відхилення в об'ємі (масі).

Специфічними показниками якості для суспензій є:

– ресуспендіруемість (суспензія відновлює рівномірний розподіл часток за всим об'ємом при збовтуванні протягом 15-20 с після 24 год зберігання і при 40-60 °С 3 доби зберігання);

- однорідність часток дисперсної фази (не повинно бути неоднорідних великих часток дисперсної фази, відхилення діючих речовин в 1 г (мл) суспензії не повинно перевищувати $\pm 10\%$).

Етап 4 включає оформлення лікарської форми етикетками, контроль при реалізації і реалізацію суспензії з аптеки. Впакування і маркування суспензій до реалізації відбувається залежно від фізико-хімічних властивостей інгредієнтів. Реалізують суспензії в контейнерах безбарвного або жовтогарячого скла відповідні до об'єму суспензії. Контейнер щільно закупорюється пластмасовою пробкою з кришкою яка нагвинчується. На контейнер наклеюється основна етикетка «Внутрішнє» або «Зовнішнє» із вказівкою № аптеки, № рецепта, П.І.Б. пацієнта, способу застосування, дати (число, місяць, рік), ціни і попереджувальні етикетки «Перед уживанням збовтувати», «Зберігати в прохолодному місці».

При зберіганні суспензії нестійкі, тому перед вживанням суспензії збовтують протягом 1-2 хв. При прописуванні в рецепті субстанцій отруйних та сильнодіючих речовин у кількості більшій разової дози лікарський засіб виготовленню не підлягає. Виключення становить той випадок, коли кількість субстанції, виписаної в рецепті, не перевищує разову дозу. Суспензія, виготовлена в аптеці, зберігається 3 доби. Підвищити термін придатності суспензій можна шляхом додавання стабілізаторів, ПАР, консервантів.

Технологія емульсій

Термін «емульсія» вперше зустрічається в Оксфордському енциклопедичному словнику 1612 р. видання і відноситься до фармацевтичної емульсії із солодкого мигдалю. У матеріалах Англійського Королівського суспільства за 1674 р. описані способи виготовлення масляних емульсій для лікувальних цілей. У фармакопеї Квінси (1718 р.) описано 24 найменування емульсій, у тому числі із солодкого мигдалю та масляні, причому останні пропонувалося виготовляти за допомогою гуміарабіка і

ячного жовтка. У Російській фармакопеї (1798 р.) описано 2 емульсії, а у Військовій фармакопеї 1840 р. – 6 найменувань. Дослідження Вуда і Лумса (1927 р.) показали можливість одержання медичних емульсій за допомогою ультразвуку. Виготовлення емульсій поступово перейшло на фармацевтичні підприємства і в інші галузі народного і 963 лікарських засоби, що є емульсії.

Емульсії – рідкі лікарські форми, що є дисперсні системи, і містять дві або небагато взаємонерозчинних рідин. Це гетерогенні системи з розміром часток 0,1-50 мкм. Емульсії можуть бути призначені для внутрішнього, зовнішнього і ін'єкційного застосування.

Внаслідок істотної різниці в показниках переломлення фаз, емульсії непрозорі. За зовнішнім виглядом нагадують молоко. Від цієї подібності виникла назва лікарської форми: від латинського *emulgere* – доїти, *emulsum* – видоєне.

Емульсії можуть бути типу «масло у воді» і «вода у маслі». Емульсії «масло у воді» називаються емульсіями 1 роду або прямого типу. Емульсії «вода в маслі» – 2 роду або зворотного типу (табл. 12).

Таблиця 12 – Типи емульсій

Дисперсна фаза	Дисперсійне середовище	Типи емульсій
Масло	Вода	Масло у воді (М/В). Емульсії першого роду – прямі
Вода	Масло	Вода в маслі (В/М). Емульсії другого роду – зворотні

Прямі емульсії головним чином застосовували у фармації для отримання стійких сумішей рідин які не змішуються. І при цьому досягалося: поліпшення біодоступності, корекція смаку (якщо фармацевтична субстанція розчинна в маслі).

Емульгування масла дозволяє отримати лікарські засоби парентерального харчування (внутрішньовенне введення масла), зовнішнє застосування у вигляді рідких кремів, лосьонів. У фармації як систему фармацевтичних субстанцій застосовують емульсії:

У діазепама – усуває біль через кристалізацію розчиненої фармацевтичної субстанції після розчинення в кровотоці;

У амфотеріцина Б – зменшує токсичність і біль;

У барбітурата – здійснює пролонгування анестезуючого ефекту через уповільнене вивільнення фармацевтичної субстанції з масляної фази;

У 5-фторурацила – поліпшення доставки фармацевтичної субстанції до регіональних лімфатичних вузлів;

У фторзаміщених вуглеводнів: використовуються в якості штучного замітника крові.

Зворотні емульсії (вода в маслі) звичайно добре сумісні зі шкірою. Їх утворюють емульгатори, розчинні в масляній фазі і нерозчинні у воді. Для одержання зворотних емульсій іноді використовують емульгатори: лецитин і холестерол, ефіри пентаеритрита, сорбіту, похідні ланоліну. Однією з гарних

якостей зворотних емульсій є їх відносна стійкість до впливу мікроорганізмів. Істотним недоліком зворотних емульсій на основі традиційних емульгаторів є їх надмірна жирність і липкість, вміст масляної фази в них часто досягає 60-70 %.

Зворотні емульсії використовують як основу емульсійних мазей і лініментів.

Емульсії відрізняються рядом позитивних властивостей:

- прискорення дії лікарських засобів, розчинених у диспергованій масляній фазі;
- посилення терапевтичного ефекту жирних масел. Наприклад, при призначенні у вигляді емульсій касторового масла активніше відбувається його розщеплення до рицинолового мила. Проносний ефект виражений більше;
- корекція неприємного смаку жирних і ефірних масел (наприклад, касторового);
- полегшення приймання в'язких масел, зручність їх дозування;
- зм'якшення подразнювальної дії на слизову оболонку шлунка деяких лікарських засобів.

Недоліком є фізична нестійкість (агрегативна і конденсаційна), тому пацієнт повинен перед застосуванням сильно перемішувати емульсію для відновлення однорідного стану, а також мікробіологічної нестійкості.

Як дисперсним системам з розвинутою поверхнею розділу фаз, що має надлишок вільної поверхневої енергії, емульсіям властива термодинамічна нестійкість. Тому одержання стійких концентрованих емульсій без участі ПАР (емульгаторів) неможливе. Емульгатори, знижуючи поверхневий натяг, накопичуються на поверхні розподілу, утворюючи адсорбційну плівку.

Причому молекули емульгатора розташовуються на межі розподілу фаз небезладно: полярною частиною до водної фази, а неполярною до масла. Тип емульсії, що утворюється, визначається властивостями емульгатора. Якщо емульгатор краще розчиняється у воді, ніж у маслі, то зовнішньою фазою стає вода. У випадку кращої розчинності в маслі – зовнішньою фазою стає масло.

У якості емульгаторів використовують аніонні і неіоногенні ПАР (мила, твін-80), деякі гідрофільні природні речовини (желатоза, камеді, крохмаль, пектин), напівсинтетичні (МЦ, Na-КМЦ), синтетичні (емульгатор Т-2), інші ПАР і полімери, дозволені до медичного застосування. Якщо буде потреба до складу емульсії вводять консерванти (ніпагін, ніпазол, сорбінова кислота і ін.), дозволені до медичного застосування (табл. 13).

Таблиця 13 – Співвідношення кількості емульгатора і масляної фази для одержання емульсії

Емульгатор	Кількість емульгатора (г) на 10,0 г масляної фази
Желатоза	5,0
Емульгатор Т-2	1,5

Твін-80	2,0
Метилцелюлоза	1,0 (у вигляді 2 % розчину)
Крохмаль	5,0 (у вигляді 10 % клейстеру)
Сухе молоко	10,0
Бентоніти	1,75
Камеді, у тому числі: акації, гуари	3,0-5,0
Ячний жовток (порошок)	5,0

Технологічна схема виготовлення емульсій складається із чотирьох стадій (рис. 11).



Рис. 11 – Технологічна схема одержання емульсій дисперсійним методом

Як і у випадку виготовлення суспензій, на етапі 1 проводиться підготовка приміщень, одягу і персоналу, апаратури і устаткування, пакувального і допоміжного матеріалу. Крім того підготовляють контейнери і одержують воду очищену. Використовується для емульсій на основі синтетичних ПАР і в'язких масел. Жиророзчинні компоненти розчиняють у маслі; водорозчинні – у воді.

Відповідно Державної Фармакопеї України, усі емульсії, незалежно від концентрації, виготовляють за масою.

Воду для утворення первинної емульсії беруть у кількості, рівній 1/2 від суми маси масла і емульгатора. Фармацевтичні субстанції вводять до складу емульсії з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей. Фармацевтичні субстанції, не розчинні у воді і маслах добавляють у тонко подрібненому вигляді. Сиропи, настойки, рідкі екстракти, новогаленові засоби додають до готової емульсії у відпускний контейнер.

Для зниження в'язкості розчини нагрівають до 70 °С. З'єднують і емульгують за допомогою міксера або гомогенізують продавлюванням через голку шприца.

При відсутності вказівок про концентрацію для виготовлення 100,0 г емульсії беруть 10,0 г масла, емульгатора 5,0 г, тобто 1/2 від маси масла. Так, за рецептом

Rp.: Olei Ricini 10,0
Aquae purificatae ad 100,0
Misce ut fiat emulsium
Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

крохмаль беруть у кількості 1/2 від маси масла – 5,0 г виготовляють 10 % розчин, який має оптимальну емульгуючу дію.

До 50,0 г 10 % розчину крохмалю, нагрітого до 70 °С, додають 10,0 г касторового масла і 50 мл води – частинами; емульгують за допомогою міксера. Залежно від кількості, що виготовляється, застосовують ступки, міксери або гомогенізатори.

Виготовлення корпусу емульсії: Корпус емульсії складається з масла, оптимальної кількості емульгатора і води (табл. 14).

Таблиця 14 – Склад корпусу емульсії

Найменування емульгатора	Кількість масла, г	Кількість емульгатора, г	Кількість води, г
Аравійська камедь (гуміарабік)	10	5	7,5
Желатоза	10	5	7,5
Абрикосова камедь	10	3	10

Декстрин	10	10	10
Сухе молоко	10	10	10
Згущене молоко	10	1	-
Крохмаль	10	5	45 (10 % p-p)
Емульгатор Т-2	10	1,5-2	15-20
Твін-80	10	2-3	2,2
Метилцелюлоза	10	20 г	5 % p-p
Ячний жовток	10	2 шт	-

Первинну емульсію можна одержати, змішуючи емульгатор, масло і воду в різній послідовності:

- емульгатор ретельно подрібнюють, перемішують із маслом і при безперервному розтиранні додають воду, у ступці розтирають емульгатор з водою і змішують із маслом, яке краще додавати невеликими порціями;

- емульгатор ретельно подрібнюють, доливають суміш масла і води до утворення в'язкої молочно-білої маси. Масло і воду зважують у порцеляновій чашці або широкогорлій підставці (спочатку воду, потім масло).

При емульгуванні необхідно швидко і енергійно обертати товкачем по спіралі в одному напрямку. Товкач слід тримати між великим, вказівним і середнім пальцями, щоб забезпечити максимальне зіткнення між поверхнями товкача і ступки.

При перемішуванні масу кілька раз збирають целулоїдною пластинкою зі стінок ступки і товкача. Коли з'являється потріскування, необхідно провести пробу на готовність первинної емульсії. Крапля води, додана обережно по стінці ступки, повинна розтікатися по поверхні емульсії, що вказує на відсутність вільної поверхні масла. Після емульгування первинну емульсію відстоюють 5 хв для руйнування емульсії, що утворюється, потім перемішують ще раз.

Розведення корпусу емульсії водою здійснюють невеликими порціями, поступово. За даним рецептом виписана масляна емульсія. Вміст масла в рецепті не позначено.

Rp.: Emulsi Olei Ricini 100,0

Da. Signa. По 1 чайній ложці через кожні 3 год.

Отже, для виготовлення 100 г емульсії необхідно взяти 10 г касторового масла. Для виготовлення корпусу емульсії беруть 20,0 г 5% розчину метилцелюлози. Кількість води для розведення корпусу емульсії: $100 - (10 + 20) = 70$ г (мл).

У ступку поміщають 20 г 5 % розчину метилцелюлози. По краплях додають 10,0 г касторового масла і ретельно перемішують.

Готову первинну емульсію розбавляють 70 мл води (воду додають вроздріб). Емульсію проціджують через подвійний шар марлі. Етикетки «Внутрішнє», «Перед уживанням збовтувати».

При використанні в якості емульгатора крохмального клейстеру технологія емульсії зводиться до наступного: крохмалю для стабілізації емульсії беруть 5,0 г. З нього виготовляють 10 % крохмальний клейстер: $100,0 \text{ г} - (10,0 \text{ г} + 5,0 \text{ г} + 5,0 \text{ г} + 40,0 \text{ г}) = 40,0 \text{ г}$, або 40 мл.

Для цього в підставку відмірюють 40 мл води очищеної і доводять до кипіння. 5,0 г крохмалю взмучують з 5 мл холодної води і додають у киплячу воду. Кип'ятять 1-2 хв. До остиглого клейстера додають по краплях 10,0 г масла, ретельно емульгують. Первинну емульсію розбавляють водою що залишилися.

Фармацевтичні субстанції емульсії, що входять до складу, додають залежно від їхньої розчинності в полярних і неполярних розчинниках. Субстанції, розчинні у воді, розчиняють у частині води, призначеної для розведення первинної емульсії. Субстанції, розчинні в маслах (камфора, ментол, жиророзчинні вітаміни, гормональні засоби), розчиняють у маслі до виготовлення первинної емульсії. При цьому розрахунки кількості емульгатора роблять на масляний розчин субстанцій.

Нерозчинні субстанції вводять у вигляді дрібних порошків шляхом ретельного розтирання із частиною готової емульсії. У вигляді суспензій вводять до емульсії бензонафтол, незважаючи на те, що ця субстанція розчинна в маслі. Його дія заснована на гідролізі в шлунково-кишковому тракті. З масляного розчину гідроліз відбувається повільніше і послаблюється терапевтичний ефект.

Гідрофобні субстанції вводять із додаванням того ж стабілізатора, який використовують для виготовлення емульсії. Наприклад, за рецептом

Rp : Emulsii ex oleis 200,0
Olei Menthae piperitae gtts XX
Mentholi 0,1
Extracti Belladonnae 0,15
Rhenylii Salicylalis 2,5
Bismuthi subnitratris 1,0
Sirupi simplicis 10 ml
Misce. Da. Signa По 1 столовій ложці 3 рази в день.

перевіряють дози екстракту беладони аналогічно перевірці доз у мікстурах. Дози не завищені. Емульсію виготовляють у концентрації за масою. Маса емульсії – 200,0 г; маса лікарського засобу на основі емульсії = $[200,0 + 0,4 \text{ (маса 20 крапель м'яти перцевої)} + 1,0 + 0,3 \text{ (маса сухого екстракту беладони 1:2)} + 2,1 + 1,0 + 13,0 \text{ (маса 10 мл сиропу цукрового із щільністю 1,3 г/мл)}] = 217,7 \text{ г}$.

Якщо масло для виготовлення емульсії в прописі не зазначена, можна використовувати соняшникову. Концентрація емульсії також не зазначена, тому виготовляють 10 % масляну емульсію:

маса масла – 20,0 г;

маса масляного розчину = $[20,0 + 1,0 \text{ (ментолу)} + 0,4 \text{ (маса 20 крапель ефірного масла)}] = 21,4 \text{ г};$

маса желатози = $[10,7 \text{ (1/2 від маси масляного розчину)} + 1,0 \text{ (для стабілізації суспензії фенілсаліцилата)}] = 11,7 \text{ г};$

маса води очищеної для одержання корпусу емульсії = $[(21,4 + 10,7)/2] = 16,0 \text{ г};$

маса води очищеної для розведення корпусу емульсії = $(200,0 - 20,0 - 11,7 - 16) = 152,3 \text{ г}.$

Емульсію оформляють до реалізації етикетками «Внутрішнє», «Перед уживанням збовтувати», «Зберігати в прохолодному місці».

Масляна емульсія, до складу якої входить розчинна в маслі субстанція камфора. З погляду виготовлення суспензій ця субстанція з різко вираженими гідрофобними властивостями. Потрібне додавання стабілізатора в кількості 1/2 від маси масляного розчину. За рецептом

Rp.: Emulsi oleosi 100 ml

Camphorae 1,0

Misce. Da. Signa. По 1 чайній ложці 3 рази в день.

у порцеляновій чашці на водяній бані при температурі 40-50 °С нагрівають 10,0 г масла соняшникового і розчиняють у ньому 1,0 г камфори. У ступці ретельно розтирають 5,5 г желатози, додають при розтиранні 8,25 мл води очищеної і розчин камфори в маслі. Отриману первинну емульсію розбавляють до необхідної маси (101,0 г) кількістю води, що залишилася. Переносять все у відпускний контейнер, закупорюють і наклеюють етикетки: «Перед уживанням збовтувати», «Зберігати в прохолодному місці».

Для одержання емульсії із крохмалем беруть його у половинній кількості від маси масла і готують 10 % розчин. Так, за рецептом

Rp.: Olei Ricini 10.0

Amyli quantum satis, ut fiat emulsum 100 ml

Misce. Da. Signa. По 1 десертной ложці 3 рази в день.

з 5,0 г крохмалю (половина маси масла) готують 10 % розчин. У порцелянову чашку відмірюють 45 мл води очищеної, нагрівають до кипіння і додають суміш із 5,0 г крохмалю з 5 мл холодної води. Отриману суміш нагрівають при постійному помішуванні до кипіння. До напівостиглої маси додають порціями при ретельному розтиранні 10,0 г масла. Первинну емульсію розбавляють кількістю води, що залишилася. Переносять у відпускний контейнер, закупорюють і наклеюють етикетки: «Перед уживанням збовтувати», «Зберігати в прохолодному місці».

Якщо до складу емульсій входять спиртові розчини, настойки, цукровий сироп, їх вводять в емульсії, попередньо розбавивши частиною

води, призначеної для розведення корпусу емульсії. Емульсії виготовляють *ex tempore*.

На етапі 3 суспензію піддають якісному і кількісному аналізу. Оцінку якості емульсій проводять за наступними показниками:

- однорідність часток дисперсної фази – розмір часток емульсії не повинен перевищувати показників, зазначених у приватних статтях;

- час розшарування – визначають центрифугуванням. Емульсію вважають стійкою, якщо не спостерігають розшарування в центрифугі з 1500 об/хв;

- термостійкість – емульсія вважається стійкою, якщо витримує температуру нагрівання без розшарування 50 °С;

- в'язкість – визначають за допомогою віскозиметрів. Показник особливо важливий для емульсій парентерального застосування.

Відповідно до Державної Фармакопеї України, перевіряють відхилення, припустимі в масі емульсій і масі наважки окремих фармацевтичних субстанцій.

Етап 4 включає оформлення лікарської форми етикетками, контроль при реалізації і реалізацію суспензії з аптеки. Реалізують із етикетками «Перед уживанням збовтувати», «Зберігати в прохолодному місці». Термін зберігання емульсій в аптеці 3 доби.

Пацієнта слід попередити, що зберігання емульсій при підвищеній і низькій температурі прискорює їх розшарування.

Перспективи розвитку емульсій як лікарської форми:

- застосування вискоефективних емульгаторів;

- використання засобів малої механізації, що дозволяють одержати мінімальний розмір часток дисперсної фази (змішувач емульсій і суспензій СЕС-1);

- виробництво комбінованих емульсій типу В/М/В.

Технологія крапель для внутрішнього та зовнішнього застосування

Краплі (*Guttae*) – рідка лікарська форма, що містить одну або кілька активних речовин, розчинених, суспендірованих або емульгованих у відповідному розчиннику, і дозовані краплями. Краплі мають усі якості властиві рідким лікарським формам. Вони більш біодоступні ніж порошки, таблетки, пігулки, зручні для застосування, відносно прості у виготовленні.

Краплі вигідно відрізняються від мікстур своєю компактністю, портативністю. В.А. Тихоміров в «Курсі фармації» (1900) писав, що за давніх часів краплі називалися *Mixturae contractae* («стислі мікстури»). У першу Російську фармакопею (1886) входили Гофманські краплі (суміш етанолу з ефіром), Клапротові краплі (етанольно-ефірний розчин заліза ацетату), краплі Бестужева (етанольно-ефірний розчин заліза хлориду), еліксир Галлера (розчин кислоти сірчаної в етанолі 90 %) і ін.

Через більш високу концентрацію лікарських речовин у порівнянні з мікстурами в краплях відносно частіше зустрічаються хімічні несумісності.

Краплі характеризуються невеликими об'ємами рідини, що становлять 10-30 мл. Фармацевтичні субстанції в них дані в такій концентрації, що для разового приймання досить небагато крапель. У формі крапель прописуються водні, масляні, гліцеринові, спиртові розчини фармацевтичних субстанцій (настойки, рідкі екстракти або їх суміші). Як дисперсні системи краплі представляють собою розчини істинні, розчини колоїдні, суспензії, емульсії. В екстемпоральній рецептурі аптек краплі займають близько 15 %, а в рецептурі рідких лікарських засобів 25-30 %.

Краплі виготовляються як *ex tempore*, так і в порядку внутрішньоаптечних заготовок, тому що деякі їхні прописи мають масовий характер. Галузь застосування крапель дуже широка, оскільки краплі призначаються як усередину, так і зовнішньо.

Перевагами крапель у порівнянні з іншими лікарськими формами є:

- більш висока біодоступність у порівнянні з порошками, таблетками;
- компактність, портативність у порівнянні з мікстурами;
- простота у виготовленні;
- зручність у застосуванні.

Недоліками крапель для внутрішнього застосування є:

- підтримка необхідного рівня стабільності (фізико-хімічної, мікробіологічної), тому що краплі використовуються в умовах часто відкриваючої упаковки;

- необхідність ретельного аналізу хімічної сумісності через більш високу концентрацію фармацевтичних субстанцій у порівнянні з мікстурами;

- короткочасність терапевтичної дії крапель для зовнішнього застосування. Для пролонгування дії фармацевтичних субстанцій, застосованих зовнішньо, рекомендується вводити до складу крапель синтетичні полімери: 1 % метилцелюлозу або оксипропілметилцелюлозу.

Краплі призначаються для внутрішнього застосування, для зовнішнього застосування, вушні, очні (виготовляють в асептичних умовах), для носа, зубні. Для зовнішнього застосування призначають звичайно від 2 до 10 крапель, а для внутрішнього використання – до 30 крапель.

Технологія крапель як лікарської форми має свої особливості, пов'язані з відносно малим об'ємом прописаних розчинів і великою концентрацією фармацевтичних субстанцій. Спосіб виготовлення крапель залежить від властивостей прописаних фармацевтичних субстанцій, природи розчинника і об'єму розчину.

При виготовленні крапель для внутрішнього застосування (*Guttae pro usu intemo*) фармацевтичні субстанції розчиняють у половинній кількості води очищеної розчин, що утворилася, проціджують або фільтрують через фільтр, попередньо промитий водою очищеною. Розчинник, що залишився, проціджують або фільтрують через той же фільтр до одержання прописаного

об'єму крапель. Такий спосіб виготовлення забезпечує точність концентрації фармацевтичних субстанцій у прописаному об'ємі крапель.

Водні розчини солей доцільно фільтрувати через скляні фільтри. При цьому відпадає необхідність розчиняти субстанцію в половинній кількості розчинника.

Якщо фармацевтична субстанція в прописаній в рецепті кількості води очищеної не розчиняється, тоді її розчиняють у повному обсязі (концентрація інгредієнтів до 3 %) і проціджують через сухий фільтр кілька раз доти, поки не будуть втримуватися механічні включення (підставка-циліндр). У цьому випадку концентрація субстанцій у розчині не зменшується, але об'єм зменшується на кількість необхідну для змочування фільтра. Щоб цього не відбулося, наприкінці пропускають чистий розчинник через цей же фільтр, доводячи до потрібного об'єму.

При призначенні в краплях фармацевтичних субстанцій отруйних та сильнодіючих речовин у кількості менше 0,05 г використовують заздалегідь виготовлені розчини (аналогічно концентратам, застосовуваним при виготовленні мікстур за допомогою бюреточної системи).

Якщо краплі складаються з настоек, новогаленових засобів, інших рідин і твердих фармацевтичних субстанцій, спосіб їх виготовлення зводиться до розчинення твердих фармацевтичних субстанцій у відповідних розчинниках, виходячи з розчинності речовин або до змішування рідин за правилами, наведеними при технології рідких лікарських форм (ураховують концентрацію спирту етилового в спиртових рідинах і властивості – летючі і пахучі).

При виготовленні спиртових розчинів, що містять ряд інгредієнтів, розчинних або у воді, або в спирті етиловому, спирт етиловий необхідної концентрації не беруть заздалегідь, а виготовляють у процесі виготовлення крапель, з метою розчинення вхідних інгредієнтів, з урахуванням їх розчинності.

Краплі для носа (*Gutiae rhinologicae. Rhinoguttae*) – рідка лікарська форма, призначена для інстиляції в носову порожнину. Вони є водні або масляні розчини або суспензії і гелі фармацевтичних субстанцій.

Перевагами інтраназального введення лікарських засобів є поступове потрапляння лікарських засобів у кровотік і відсутність взаємодії їх з елементами крові. Внутрішня поверхня носової порожнини багата кровоносними судинами, тому інтраназальна аплікація лікарських засобів практично біоеквівалентна ін'єкційному введенню. Тому перспективними є інтраназальні лікарські форми інсуліну, глюкагона, прогестерона, пропранолола і болезаспокійливих засобів.

Недоліками інтраназальних лікарських форм є:

- руйнування багатьох лікарських засобів ферментами слизової оболонки носа;
- втрати лікарських засобів через зворотний (що виштовхує) дію вій епітелію носової порожнини;

- порушення функції епітелію вій;
- можливість ковтання засобу – в результаті при назальному прийманні лікарський засіб може потрапити усередину, що супроводжується порушенням дозування.

Не рекомендується закапувати в ніс розчини срібла нітрату, кокаїну гідрохлориду, кислоти борної вище 1 % концентрації, натрію гідрокарбонату – вище 3 %, ефедрина гідрохлориду – вище 1-2 % і деякі інші.

Найбільш сприятливі ізотонічні розчини і розчини із значенням рН 6,4-9,0. Прийнятні розчини з осмотичним тиском, відповідним до розчинів натрію хлориду в концентрації від 0,3-4,0 %. У більшості випадків оториноларингологи виписують краплі для носа, осмотичний тиск яких перебуває в зазначених межах. У той же час багато крапель мають кислу реакцію середовища.

Дози фармацевтичних субстанцій отруйних та сильнодіючих речовин у краплях для носа звичайно не перевіряють, тому що вони призначаються для місцевої дії і у невеликих кількостях. Слід урахувати можливість усмоктування фармацевтичних субстанцій з порожнини носа і, отже, загальної і токсичної дії. За рецептом

*Rp.: Furacilini 0,002
Dimedroli 0,05
Ephedrini hydrochloridi
Novocaini aa 0,1
Solutionis Natrii chloridi 0,9 % 10 ml
Misce. Da. Signa. По 2 краплі в ніс 3 рази в день.*

осмотичний тиск розчину фармацевтичних субстанцій відповідає 1,5 % розчину натрію хлориду. Хімічні властивості димедролу, ефедрину гідрохлориду і новокаїну, які є солями слабких основ і сильних кислот, обумовлюють слабо кислу реакцію всього розчину.

Звичайно 0,02 % розчин фурациліна в 0,9 % розчині натрію хлориду є внутрішньоаптечною заготовкою. В 5 мл цього розчину розчиняють димедрол, ефедрина гідрохлорид і новокаїн. Розчин проціджують через ватний тампон, попередньо промитий розчином фурациліна. Через цей же тампон проціджують інші 5 мл розчину фурациліна.

У рецептурі крапель для носа зустрічаються масляні розчини і суспензії. Їх виготовляють за правилами технології розчинів на неводних нелетучих розчинниках, гомогенних і суспензійних лініментах.

*Rp.: Ephedrini hvdrochloridi
Acidi borici ana 0,3
Norsullasoli
Streptocidi ana 0,5
Dimedroli 0,03*

Olei Eucalypti gtt. X
Olei Persicorum 20,0
Misce. Da. Signa По 3 краплі в ніс 2 рази в день.

Тверді фармацевтичні субстанції ретельно подрібнюють у ступці із половиною від їх маси олії персикової, додають при перемішуванні решту олії персикової, наважку переносять у сухий відпускний контейнер, додають 10 крапель олії евкалиптової.

У вигляді вушних крапель (*Guttae otologicae. Otoguttae*) застосовують водні, неводні і комбіновані розчини. Наприклад краплі водяного розчину димексида. За рецептом

Rp.: Sol. Dimexidi 20 % 20 ml
Da. Signa. Змочену турунду вводити в слуховий прохід 2-3 рази в день (при гострому запаленні зовнішнього слухового проходу).

розчиняють 4,0 г димексида в 10 мл води, об'єм розчину доводять водою до 20 мл.

Водно-гліцеринний розчин натрію гідрокарбонату застосовують для розм'якшення сірчаних пробок. Так, за рецептом

Rp.: Natrii hydrocarbonatis 0,5
Glycerini 5,0
Aquae purificatae 5 ml
Misce. Da. Signa. Закапувати в слуховий прохід по 7-10 крапель 3 рази в день.

розчин виготовляють при нагріванні на водяній бані при температурі 60-70 °С.

Комбінація спирту етилового, гліцерину і димексида в якості розчинника сприяє підвищенню проникності барабанної перетинки для рідкої частини ексудата, з одного боку, і для фармацевтичних субстанцій – з іншого.

Перевірка доз фармацевтичних субстанцій отруйних та сильнодіючих речовин у краплях: щільність водяних розчинів субстанцій отруйних та сильнодіючих речовин крапель близька до одиниці. Тому при перевірці доз цих субстанцій прийнято вважати, що в 1 мл таких розчинів знаходиться 20 крапель (за стандартним краплеміром).

При перевірці доз фармацевтичних субстанцій отруйних та сильнодіючих речовин необхідно розрахувати кількість крапель в повному обсязі водяного розчину, для чого множать об'єм розчину в мілілітрах на 20;

- число прийомів, на яке розраховані краплі. Для цього кількість крапель, що втримується в повному обсязі розчину, ділять на число крапель, які зазначені в рецепті як одноразове приймання;

- разову і добову дози фармацевтичних субстанцій отруйних та сильнодіючих речовин.

Разову дозу розраховують шляхом поділу виписаної кількості фармацевтичної субстанції на число прийомів. Добову дозу розраховують, множачи разову дозу на число прийомів на протязі доби. Отримані разові і добові дози порівнюють із вищими дозами даної фармацевтичної субстанції.

Для перевірки доз фармацевтичних субстанцій отруйних та сильнодіючих речовин у суміші настоек і інших рідких галенових і новогаленових засобів необхідно враховувати число крапель в 1 мл цих рідин, зазначених в «Таблиці крапель». Схема розрахунків така ж, як при перевірці доз у краплях – водяних розчинах.

Зубні краплі (*Guttae dentalis* або *Tincturae odontalgicae*) – зовнішній лікарський засіб, використовують для припинення зубного болю.

Зубні краплі, як правило це суміш (у різних комбінаціях) болезаспокійливих, протигнільних і в'язких засобів.

Болезаспокійлива дія зубних крапель залежить від анестезуючих субстанцій, що входять до складу застосованого засобу, а також від припікальної дії, яку має, наприклад, кислота карболова.

Раніше в аптеках виготовляли зубні краплі наступного складу:

Rp.: Chlorali hydrati,
Camphoeae tritae aa 7,25,
Morphii sulfurici 1,75,
Chloroformii 3,75
Misce. Da. Signa. Зубні
краплі.

Rp.: Cocaini hydrochlorici 1,0,
Aether acetici 50,0
Misce. Da. Signa. Зубні
краплі.

Rp.: Olei Caryophyllor 0,01.
Olei Menthae piperitae
Kreosoti aa 3,0
Misce. Da. Signa. Зубні
краплі.

Rp.: Acidi carbolici 2,0,
Chloroformii 10,0
Misce. Da. Signa. Зубні
краплі.

Спосіб застосування зубних крапель зводиться до того, що необхідно змочити невелику кількість гігроскопічної вати зубними краплями, покласти її в дупло хворого зуба, накласти на ясна, або змазати.

Здебільшого в продаж зубні краплі надходять під умовними назвами «Анодін», «Одонталь», «Одонтин» і т.д.

До зубних крапель відносяться також евтектичні суміші, що отримують у результаті взаєморозчинення двох твердих фармацевтичних субстанцій,

одна з яких (або обидві) мають високі криоскопічні постійні або низьку температуру плавлення.

Виготовлення евтектичних сумішей, зводиться до того, що інгредієнти вносять у сухий контейнер, щільно закупорюють і поміщають у теплу воду (40° С) до розчинення фармацевтичних субстанцій.

Зубні краплі раніше широко використовувало населення для самолікування, причому бували випадки отруєння. Зубні краплі, що містять, наприклад, креозот приводили до псування і руйнування зубів.

Проте, у заводських умовах виготовляються «Краплі зубні» – комбінований лікарський засіб, застосований в стоматології для лікування різних захворювань порожнини рота і зняття зубного болю. Зубні краплі випускають наступного складу:

- хлоралгідрат – 33,3 г, камфора – 33,3 г, спирт етиловий – до 100 мл;
- масло м'ятне – 3,1 г, камфора – 6,4 г, настойка валеріани – до 100 мл;
- масло м'ятне – 3,1 г, камфора – 6,4 г, спирт етиловий – 33,5 г, настойка валеріани – до 100 мл; ментол – 0,06 г, тимол – 0,06 г, фенілсаліцилат – 0,75 г, гліцерин – 2,5 г, спирт етиловий – 25,0 г

Краплі реалізують у контейнерах безбарвного або жовтогарячого скла відповідної ємності, закупорюють за загальними правилами.

Оформлення готової лікарської форми відбувається із урахуванням застосування гетерогенності системи і фізико-хімічних властивостей вхідних інгредієнтів основними етикетками: «Краплі», «Краплі в ніс», «Зовнішнє» і попереджувальними етикетками з урахуванням властивостей фармацевтичних субстанцій.

Малі об'єми і значна концентрація крапель висуває особливі вимоги до їх виготовлення. Дуже важливо, щоб після фільтрування або проціджування концентрація розчинів і їх кількість не зменшувалась більше, ніж це допускається нормами відхилень, затвердженими Державною фармакопеею України.

Оцінка якості крапель відбувається за наступними показниками:

- безпечний рівень мікробної контамінації для крапель (не більш 1000 бактерій і 100 дріжджових і цвілевих грибів в 1 мл крапель зовнішнього застосування, не більш 100 мікроорганізмів в 1 мл (г) для приймання всередину);

- стерильність очних крапель;
- сумісність фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин, що входять до складу крапель;
- точність концентрації фармацевтичних субстанцій і об'єму (маси);
- стабільність хімічна і фізична;
- відсутність механічних включень.

Крім того, якість виготовлених крапель оцінюють так само, як і інших лікарських форм: перевіряють документацію (рецепт, паспорт письмового контролю, копію рецепта), оформлення, упакування, колір, запах.

Технологія водних витяжок з лікарської рослинної сировини

Водні витяжки з лікарських рослин є однією із самих давніх лікарських форм. У Віденському положенні була особлива стаття, присвячена водним витягам, які були тоді відомі за назвою «*addition*».

Термін «*decoctum*» зустрічається вперше в Нюрнберзькій фармакопеї (1668 р.), а термін «*infusum*» – в Единбургській (1758 р.).

Згідно із вказівками, інфузи виготовляли настоюванням при кімнатній температурі протягом 4 год, а відвари одержували розпарюванням водних витяжок, отриманих гарячим методом.

Нормування кількісного співвідношення сировини до витягів уперше зустрічається у фармакопеях кінця ХІХ ст., у яких вказується, що з однієї частини сировини повинні отримати 10 частин витягів. У Російській фармакопеї 1798 р. описано одну настоянку і три відвари, а у Військовій фармакопеї 1818 р. уже 32 настоянки і 30 відварів.

З 1785 р. відомий настій наперстянки, докладно описаний доктором В. Вітеритом з Бірмінгема.

У деяких стародавніх фармакопеях згадуються також концентровані настої і відвари. Однак ці концентровані витяги надалі виключені з офіційних керівництв.

До останнього десятиліття ХІХ ст. автори робіт в загальному дослідженні процесу екстракції лікарської сировини прагнули зберегти в отриманих речовинах лікарської сировини складові речовини в незмінному вигляді і, по можливості, усі повністю. Звідси, наприклад, у фармакопеях і посібниках виникло поняття «баластові речовини» – тобто речовини, непотрібні з погляду терапевтичного застосування даного матеріалу.

Водні витяги – це рідкі лікарські форми (РЛФ) водні витяги з лікарської рослинної сировини (ЛРС), а так само водняні розчини сухих або рідких екстрактів-концентратів. За дисперсологічною класифікацією водні витяги із ЛРС – це вільнодисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем. За своєю фізико-хімічною природою водні витяги є комбінаціями істинні, колоїдних розчинів і розчинів ВМС, витягнутих з рослинної сировини, а також емульсії і суспензії. Водні витяги є палідисперсні системи, що повинно бути враховано при додаванні до них фармацевтичних субстанцій.

До лікарських засобів на основі ЛРС відносяться настої, відвари, чаї.

Рослинні чаї складаються з одного або більш подрібненого (рідше цільного) ЛРС і призначені для виготовлення рідких лікарських засобів орального застосування після виготовлення водних витягів. ЛРС, що входить до складу чаю, повинно відповідати вимогам загальної і приватної статті. Рослинні чаї повинні витримувати вимоги статей «Лікарська рослинна сировина цільна або подрібнена фасована» і «Збори».

Збір це суміші декількох видів подрібненого (рідше цільного) фасованого ЛРС, іноді з додаванням солей, ефірних масел з певною дією,

призначені для застосування в лікувальних цілях після виготовлення водних витягів.

Збір – найстаріша найбільш проста форма використання лікарських рослин, що припускає в домашніх умовах виготовлення з них різних «чаїв» (настоїв і відварів), полоскань, припарок, ванн.

Раніше номенклатура використаних зборів була великою. Однак внаслідок бурхливого підйому фармацевтичної промисловості галузь застосування зборів з деякого часу стала помітно звужуватися.

У виробництві збору також відбулися зміни. Збір здавна був лікарською формою аптечного виготовлення. Тепер же він в основній масі виробляється на фармацевтичних підприємствах. Виробництво збору на великих фармацевтичних підприємствах у значній мірі полегшило роботу аптек, тому що при всій простоті виготовлення збору подрібнення лікарських рослин є трудомісткою операцією. Крім того, на заводському виробництві є всі можливості для подальшого вдосконалення цієї лікарської форми у відношенні як якості різання і однорідності змішування, так і усунення основного недоліку збору – неточності дозування при застосуванні.

Збір – недозована лікарська форма. Відповідальність за дозування збору (відмірювання ложкою) покладається на самого пацієнта.

Тому до складу зборів ніколи не вводять лікарські рослини з отруйними та сильнодіючими речовинами. Частини лікарських рослин вводять у збори: у цілому це дрібні квітки і квіткові кошики (наприклад, ромашки, бузини, деревію), а також деяке насіння і ягоди; у порізаному або подрібленому вигляді все коріння і кореневища, кора, трава, велике листя і деякі квіти (липовий цвіт); у стовченому або крупноподрібненому вигляді – плоди, насіння, а також деякі дрібні і тендітні листи (наприклад, мучниця). Ступінь здрібнювання рослинного матеріалу залежить від виду збору, для якого він призначений.

Частини рослин, що входять до складу чаїв або зборів, які служать для виготовлення настоїв або відварів для внутрішнього споживання або для полоскання горла, повинні бути здрібнені відповідно до особливостей рослинної сировини, а вхідні до складу зборів для ванн і пом'якшувальних зборів для припарок – повинні мати шматочки розміром не більше 2 мм. Необхідний ступінь здрібнювання досягається за допомогою ситових механізмів. При всіх ступенях здрібнювання пил відсівають крізь сито з розміром отворів 0,2 мм.

Здрібнювання рослинних матеріалів відбувається ручним способом: у невеликих млинах або в металевих ступках.

Основні труднощі у виготовленні зборів – рівномірне змішування складових частин, оскільки шматочки їх мають різну величину, форму, вагу і тому мають явно виражену схильність до розшаровування. Для однорідного перемішування компонентів збори змішують на великому аркуші глянцевого паперу за допомогою шпателя.

Для однорідного змішування збору з ефірними маслами або фармацевтичними субстанціями необхідне введення у вигляді розчинів води або спирту етилового з наступним сушінням. Після видалення розчинника введені субстанції у вигляді дрібних кристалів досить міцно втримуються в складках листків і квітів, між волосками, якими часто покрита поверхня листків, квітів і стебел, у тріщинах шматочків коріння, цим попереджується розшарування збору.

У тих випадках, коли здрібнені частини рослини не можуть механічно утримувати на своїй поверхні кристалики солей внаслідок відсутності опушення на листах або кожистості (листи сени і ін.), застосовують спосіб просочування здрібнених частин водяним розчином солі з наступним висушуванням вологої маси в сушарці.

Збір реалізують у картонних коробках, викладених усередині пергаментним папером або в подвійних паперових пакетах 50; 100; 150 і 200 г. На етикетці вказують склад збору і спосіб вживання.

Оцінку якості зборів проводять за вимогами фармакопеї. Зберігають збори в сухому місці.

Технологія водних витягів з рослинної сировини, що містять алкалоїди, серцеві глікозиди, ефірні масла.

Використання водних витяжок при різних захворюваннях почалося в далеку давнину. Ще Клавдій Гален (близько 1800 років тому), який заперечував думку Гіппократа про існування в природі лікарських засобів у готовому вигляді, стверджував, що в рослинах поряд з діючими речовинами є і баластові, які можуть впливати на організм. Уже в ті часи прагнули шляхом найпростішої обробки рослинного матеріалу одержати більш зручну для застосування форму. Особливо наполегливо захищав ідею заміни рослинного матеріалу витягами з них Парацельс, що презирливо називав цільну траву «супною приправою».

У сучасній медичній практиці настої і відвари знаходять досить широке застосування. Вони використовуються як самі по собі, так і в складі складних лікарських форм у комбінації з різноманітними фармацевтичними субстанціями. Їх призначають усередину у вигляді мікстур і зовнішньо – у якості примочок, полоскань, ванн. Особливостями даних лікарських форм є те, що вони застосовуються для лікування уповільнених хронічних захворювань не використовуються для надання першої медичної допомоги, в сучасній рецептурі аптек водні витяги становлять 10-20 %.

Настої, відвари і чаї характеризуються рядом переваг:

- більш рідке і легке за характером побічної дії;
- більш дешеві в порівнянні з іншими лікарськими формами
- порівняно швидка і проста технологія, що не вимагає складного устаткування і, отже, доступна будь-якій аптеці.

Проте, водні витяги із ЛРС мають ряд недоліків:

- спостерігається велика варіація за вмістом біологічно активних речовин у лікарських рослинах і в отриманні з них лікарських засобів;

- нестійкі при зберіганні внаслідок вмісту великої кількості живильних речовин (цукор, крохмаль, слиз, протеїни), що є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів;

- у придатних витяжках може відбуватися коагуляція ВМС і колоїдів, хімічне руйнування деяких фармацевтичних субстанцій;

- неможливість проведення аналітичного контролю виготовленого настою, відвару і чаю.

Екстрагування (екстракція) – процес поділу суміші рідких або твердих речовин за допомогою вибору (селективних) розчинників (екстрагентів). Фізична сутність екстракції полягає у переході витягнутої (екстрагуємої) речовини з однієї фази (рідкої або твердої) у фазу рідкого екстрагента при їхньому взаємному стиканні.

Екстракція включає наступні основні операції:

- приведення в контакт (змішування) вихідної суміші речовин і екстрагента,

- механічний поділ, що утворює 2 фази,

- віддалено і регенерацію екстрагента з кожної фази.

Застосований екстрагент повинен мати селективність і хімічну інертність, можливо меншою летючістю, нетоксичністю, доступністю і низькою вартістю.

Перевагами процесу екстракції є низькі робочі температури, рентабельність витягу коштовних компонентів, відносна простота апаратури і доступність.

Умовно процес екстракції має 3 стадії:

- змочування рослинного матеріалу і проникнення екстрагента усередину нього (ендоосмос);

- утворення «первинного соку» – наповнення клітин екстрагентом, розчинення цільових речовин;

- перехід речовин з рослинного матеріалу в рідке середовище (масообмін).

Екстракція є масообмінним процесом. Ефективність масообмінних процесів визначається рівнянням Фіка-Щукарева:

$$ds/(dt) = -D \times F \times dc/(dx),$$

де $ds/(dt)$ – швидкість дифузійного процесу, м/с; D – коефіцієнт молекулярної дифузії, м²/с; F – площа дифузійного обміну (сумарна площа здрібної рослинної сировини), м; $dc/(dx)$ – градієнт концентрації (зміна концентрації речовини на відстані dx); знак (-) означає, що дифузійний процес спрямований в сторону зменшення концентрації.

Аналіз рівняння Фіка-Щукарева показує, що ефективність витяжки біологічно активних речовин ЛРС прямопропорційна коефіцієнту дифузії,

різниці концентрацій речовини в сировині і розчині та поверхні масообмінна, тобто подрібнення сировини.

Математичне рівняння коефіцієнта дифузії було дано Енштейном:

$$D = \frac{RT}{6\pi \cdot \eta \cdot r \cdot N_A},$$

де R – газова постійна 8,32 Дж/(град.моль); T – абсолютна температура; N – число Авогадро (6,06 10²³); η – в'язкість, у н/(с·м); r – радіус часток, що дифундують, у м.

З наведеного рівняння маємо, що коефіцієнт дифузії збільшується з підвищенням температури і зменшується зі збільшенням в'язкості середовища і розміру часток речовини.

На практиці чисельні значення коефіцієнтів молекулярної дифузії беруть із довідників або спеціально розраховують. Якість водних витяжок із ЛРС залежить від стандартності ЛРС, ступеню її подрібнення, співвідношення сировини і екстрагента, фізико-хімічного складу сировини, режиму екстракції (температура і режим настоювання), рН екстрагента і його природи, мікробіологічної чистоти ЛРС, різниці концентрацій.

Для виготовлення витягів із ЛРС необхідно використовувати стандартну сировину. Стандартною називається сировина яка відповідає вимогам нормативних документів. Склад і концентрація водних витягів, сила і характер дії на організм залежать насамперед від вихідної сировини і, зокрема, від вмісту в ній біологічно активних речовин. Кількість останніх у рослинних матеріалах коливається залежно від умов і місця проростання рослини, часу збору, режиму сушіння і інших причин.

Найчастіше мова йде про сировину яка містить алкалоїди і серцеві глікозиди. Вміст алкалоїдів у лікарській рослинній сировині висловлюють у відсотках. Сировина, що містить серцеві глікозиди, зазнає біологічної стандартизації. Її активність висловлюється в одиницях дії (котячих, жаб'ячих, голубиних).

Жаб'яча одиниця дії (ЖОД) – найменша доза лікарського засобу, що викликає в піддослідних жаб протягом 1 год зупинку серця в систолі. Рослинні матеріали, що надходять на склади, повинні супроводжуватися аналітичним паспортом, у якому є дані про кількість біологічно активних речовин, що знаходяться в даній сировині.

Для виготовлення водних витягів потрібно використовувати тільки стандартну сировину або сировину підвищеної кондиції. При використанні сировини з підвищеним вмістом біологічно активних речовин її слід брати в менших кількостях з урахуванням поправочного коефіцієнта:

$$X = \frac{A \times B}{B},$$

де X – кількість сировини підвищеної кондиції; A – прописана кількість рослинної сировини; B – фактичний вміст глікозидів або алкалоїдів в 1 г сировини; B – стандартний вміст глікозидів або алкалоїдів в 1 г сировини.

Сировину з меншим вмістом біологічно активних речовин, чим закладено за стандартом для виготовлення витягів, застосовувати не дозволяється.

Для збільшення поверхні зіткнення між частинами лікарської рослинної сировини і екстрагента, необхідно подрібнити сировину. У зборі ступінь здрібнювання ЛРС встановлюється з урахуванням морфологічних особливостей сировини, що переробляється, і хімічної природи біологічно активних речовин. Листя, квітки, трави подрібнюють до розмірів часток не більш 5 мм (листя мучниці і інші шкірясті листи – не більш 1 мм) стебла, кору, кореневища, коріння – не більше 3 мм, плоди і насіння – не більш 0,5 мм. Сировина повинна бути відсіяною від пилу, тому що у воді баластові речовини набухають, маса буде склеюватися, обволікатися повітрям і погано змочуватися.

У процесі настоювання навколо часточок сировини поступово підвищується вміст речовин, що витягують. Якщо екстрагент нерухливий, навколо частки утворюється простір із високою концентрацією екстрагованих речовин. Тому виготовлення витяжок із ЛРС необхідно проводити при частому перемішуванні.

Особливістю розрахунків і виготовлення водних витягів є те, що сировина при настоюванні на водяній бані поглинає певну кількість води, яка втримується в ній навіть після віджимання. Тому, щоб виготовити прописаний об'єм водної витяжки, воду розраховують використовуючи коефіцієнт водопоглинання (K_v) або за допомогою видаткового коефіцієнта (K_p , тільки для коріння алтею). K_v показує, яку кількість екстрагента (мл) маємо з 1,0 ЛРС після віджимання (табл. 15).

Таблиця 15 – Коефіцієнти водопоглинання лікарської рослинної сировини

Найменування сировини	K_v	Найменування сировини	K_v
Кора дуба	2,0	Листя мучниці	1,4
Кора калини	2,0	Листя шавлії	3,3
Кора жостеру	1,6	Плоди горобини	1,5
Коріння лепухи	2,4	Плоди шипшини	1,1
Коріння істода	2,2	Трава горицвіту	2,8
Коріння солодки	1,7	Трава звіробою	1,6
Кореневища зміювика	2,0	Трава конвалії	2,5
Кореневища з корінням валеріани	2,9	Трава полиню	2,1
Кореневища з корінням родовика	1,7	Трава пустирника	2,0

Кореневища перстачу	1,4	Трава сухоцвіту	2,2
Листя брусниці	1,5	Трава хвоща польового	3,0
Листя кропиви	1,8	Трава череди	2,0
Листя мати-і-мачухи	3,0	Квітки липи	3,4
Листя м'яти	2,4	Квітки ромашки	3,4
Листя подорожника	2,8	Шишки хмелю	3,2
Листя сени	1,8		

Якщо Кв для сировини відсутній, рекомендується використовувати наступні значення:

- для кореню та корневищ – 1,5 мл/г;
- для кори, трави і квіток – 2,0 мл/г;
- для насіння – 3,0 мл/г;
- для брикетів – 2,3 мл/г.

Кількість води, яка використовується для одержання настоїв, відварів і чаїв повинна забезпечувати повноту витягу біологічно активних речовин. Оптимальні кількості екстрагента регламентуються прописами. У Державній фармакопеї України всі настої, відвари і чаї за співвідношенням сировини (зважені частини) і готові витяги (об'ємні частини) діляться на три групи:

- настої, відвари і чаї з несильнодіючого рослинного матеріалу: при відсутності вказівок кількості лікарської рослинної сировини одержують із 10 вагових частин сировини 100 об'ємних частин настою, відвару і чаю;

- настої, відвари і чаї з лікарської рослинної сировини – трави горицвіта і кореневища з корінням валеріани виготовляють у співвідношенні 1:30. У співвідношенні 1:30 виготовляють також водні витяги мильнянки, морської цибулі, сенегі, коріння і кореневищ синюхи;

- настої, відвари і чаї з рослин групи сильнодіючих виготовляють у співвідношенні 1:400.

Температура і режим екстракції значно впливають на якісний і кількісний склад водних витягів. Підвищення температури збільшує швидкість дифузійного обміну і тому прискорює екстракцію біологічно активних речовин.

Однак у рослинній сировині часто залишаються термолабільні речовини, які руйнуються при тривалому впливі високої температури. У деяких випадках нагрівання небажане внаслідок значного переходу до витягу баластових речовин.

Тому для одержання водних витягів використовують кілька способів екстрагування. Відповідно до цих способів розрізняють чотири групи витяжок:

- настої, виготовлені холодним способом;
- настої, виготовлені гарячим способом;
- відвари;
- чаї.

При виготовленні водних витягів потрібно дотримуватися регламентованого Державною фармакопеєю України режиму екстракції.

Здрібнений рослинний матеріал поміщають у підігріту інфундирку, заливають розрахованою кількістю води очищеної кімнатної температури і продовжують настоювати на киплячій водяній бані (при періодичному перемішуванні): відвари – протягом 30 хв. настої – протягом 15 хв. Після закінчення посудину знімають із водяної бані і продовжують настоювати при кімнатній температурі: відвари – протягом 10 хв, настої – не менш 45 хв, після чого проціджують (віджимаючи залишок рослинного матеріалу) і додають воду до запропонованого об'єму витягу. Повне охолодження витягу відбувається не раніше, чим через 4 год. Тому встановлений фармакопеею час охолодження є мінімальним і не повинний порушуватися. У цей час відбувається додатковий витяг біологічно активних речовин, а 15-хвилинного настоювання недостатньо для повного їхнього витягу. Для деяких витягів (з листків наперстянки) термін охолодження важливий тому, що глікозид дигітоксин краще розчинний у холодній воді, ніж в гарячій. Водні витяги з листків сени також слід максимально остудити, тому що в процесі охолодження відбувається самоочищення рідин від деяких баластових речовин (смолисті речовини, що викликають біль в шлунку), що мають меншу розчинність в холодній воді.

Час охолодження відварів коротший, ніж настоїв – 10 хв. Це пояснюється більш тривалим настоюванням на киплячій водяній бані (30 хв.), а також тим, що відвари містять значну кількість високомолекулярних компонентів, розчини яких після охолодження згущуються і важко проціджуються.

Для виготовлення чаїв зазначену кількість здрібненої лікарської рослинної сировини заливають зазначеною кількістю киплячої води і витримують протягом зазначеного проміжку часу.

Підготовка устаткування полягає в прогріванні інфундирки на киплячій водній бані протягом 15 хв. Технологічну схему виготовлення водних витягів з лікарської рослинної сировини в аптеках представлено на рис.12.



Рис. 12 – Технологічна схема виготовлення водних витягів з лікарської рослинної сировини в аптеках

Загальна технологія настоїв: подрібнену ЛРС заливають водою кімнатної температури, взятої з урахуванням Кв (якщо наважка сировини до 1,0, то Кв не використовується), настоюють в інфундирному апараті або у відповідній ємності на киплячій водянній бані при частому помішуванні протягом 15 хв, потім настоюють при кімнатній температурі 45 хв, проціджують, у підставку, віджимають рослинну сировину, переносять у мірний циліндр і доводять до необхідного об'єму.

Фармацевтичні субстанції повинні вводитися в зовсім готові, проціджені і охолоджені витяги, отримані розчини знову проціджують.

При виготовленні водних витягів безпосередньо з рослинної сировини використання концентрованих розчинів фармацевтичних субстанцій

забороняється, тому що в цьому випадку витяги потрібно було б готувати на зменшеній кількості води.

Настойки, рідкі екстракти, сиропи додають до мікстур, що містять настої і відвари, в останню чергу Нерозчинні субстанції вводять у водні витяги шляхом суспендування або емульгування.

Водні витяги з ЛРС, що містять алкалоїди виготовляються із трави термопсіса, трави беладони, трави білени, трави дурману.

Із заниженим вмістом біологічно активних речовин сировина не використовується. При використанні сировини з підвищеним вмістом алкалоїдів проводиться перерахунок.

На процес витягу впливає рН екстрагента. Алкалоїди в сировині можуть утримуватися у вигляді солей і у вигляді основ Алкалоїди – солі у воді розчинні, а алкалоїди-основи – ні. Щоб їх розчинити, екстрагент необхідно підкислити. Підкислення здійснюють додаванням 0,83 % розчину кислоти хлористоводневої або 0,1 % розчину кислоти лимонної. Кислоти беруть за вагою стільки, скільки маємо алкалоїдів у чистому вигляді. Якщо сировина нестандартна, то кількість кислоти хлористоводневої не зміниться. Виключення:

- при одержанні водного витягу із трави термопсіса, підкислення екстрагента не здійснюють, тому що алкалоїди перебувають у вигляді солей.

- ріжки спориню настоюють на водяній бані 30 хв і охолоджують штучно, тому що вони термолабільні.

Водні витяги із ЛРС, що містять глікозиди виготовляють із листя наперстянки, листя конвалії, трави адонісу.

Використовується сировина яка за біологічною активністю відповідає вимогам нормативним правовим актам, або роблять перерахунки. Активність сировини вказується в робочому прописі.

При настоюванні необхідно дотримувати режиму екстракції. Якщо збільшати час або температуру при екстракції, то серцеві глікозиди будуть руйнуватися, тому що вони містять ефірне угруповання.

Водні витяжки із ЛРС, що містять ефірні масла виготовляють із кореневищ із кореню валеріани, листків м'яти, шавлії, квіток ромашки і ін.

Із цієї сировини виготовляють тільки настої. Виготовляють у щільно закритій інфундирці (щоб не випаровувалися ефірні масла). Необхідно перемішувати не відкриваючи інфундирну склянку (деколятор). Настій проціжують після охолодження 45 хв при кімнатній температурі, щоб не відбулась втрата біологічно активних речовин.

Виготовлення настоїв і відварів відбувається у спеціальних апаратах, названих інфундирними (від латинського *infundo* – настоювати). Він має водяну баню у яку занурюють інфундирку із залитою водою рослинною сировиною. Інфундирка представляє собою склянку з ручкою та кришкою.

Інфундирки можуть бути емальовані, з нержавіючої сталі і порцелянові. Інфундирки повинні виготовлятися з матеріалів, які не

взаємодіють з речовинами рослинної сировини, які мають достатню теплопровідність і механічну міцність.

Дозволено використовувати інфундирки порцелянові, емальовані, з нержавіючої сталі.

Порцелянові інфундирки погано прогріваються, тому необхідно їх попередньо підігріти протягом 15 хв. Інфундирка повинна перебувати на висоті 5-8 см над поверхнею води, температура всередині інфундирки повинна скласти 97-98 °С. Не рекомендується застосовувати інфундирки з дюралюмінію для виготовлення відварів з дубильними речовинами, алкалоїдами, органічними кислотами (настоянку кореню і кореневищ валеріани).

Нагрівання інфундирок проводиться на спеціальних водяних (парових) банях – інфундирних апаратах, розрахованих на 2-3 інфундирки. У цей час в аптеках є кілька марок інфундирних апаратів, що відрізняються по конструкції, ємності і кількості інфундирних склянок.

Апарат інфундирний з електричним нагріванням АИ-3 складається з корпусу, у нижній частині якого розташовані електронагрівачі, а на кришці перебувають 3 конфорки для розміщення порцелянових інфундирних склянок (рис. 14).

Інфундирні склянки мають сітчасті кошики з рухливо змонтованим всередині віджимним диском. Місткість великої інфундирної склянки 500 мл, а 2 малих – по 300 мл

Швидке нагрівання води на водяній бані здійснюється при установці ручки перемикача в положення 1000 Вт. Після закіпання води у водяній бані ручку перемикача встановлюють у положення 500 Вт і встановлюють інфундирні склянки у відповідні конфорки.

Забороняється включати апарат у мережу при незаповненою водою водяній бані. У процесі роботи рівень води не повинен опускатися нижче рівня нижньої контрольної риски водомірного скла.

Апарат інфундирний АИ-3000 (рис. 15) призначений для виготовлення з лікарської рослинної сировини настоїв і відварів об'ємом до 3000 мл.



Рис. 14 – Інфундирний апарат з електропідігрівом АИ-3

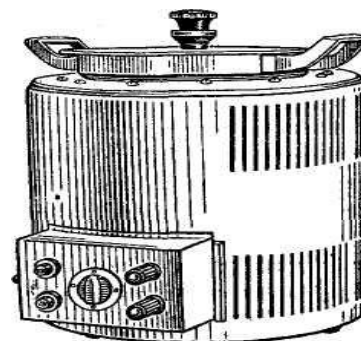


Рис. 15 – Інфундирний апарат АИ-3000

Апарат складається із циліндричного корпусу, зробленого у вигляді водяної бані з водомірним склом і електронагрівачами з максимальною потужністю 1200 Вт.

Корпус закритий металевим кожухом, на якому закріплена панель керування з перемикачем електронагрівачів, сигнальними лампами і запобіжниками. В інфундирній посудині розміщена перфорована склянка з віджимним обладнанням, яке представляє собою перфорований диск зі штоком і рукояткою, рухливо змонтованою в кришці інфундирної посудини. За допомогою віджимного обладнання можна здійснювати перемішування настою (відвару) і відокремлювати рідку фракцію шляхом віджимання.

У перфоровану склянку поміщають зважену лікарську рослинну сировину. Водяну баню наповнюють водою очищеною до мітки на водомірному склі, конфорку закривають кришкою і включають апарат у мережу, установивши перемикач потужності в положення «3», відповідне до максимальної потужності (1200 Вт). Після закіпання води у водяній бані в конфорку встановлюють інфундирну посудину з лікарською рослинною сировиною, розміщену у перфоровану склянку і залиту розрахованою кількістю води очищеної. Після повторного закіпання у водяній бані перемикають потужність апарата на режим підтримки кипіння (положення перемикача «2» або «1», що відповідає 600 або 300 Вт). Після закінчення експозиції настоювання апарат відключають від мережі, інфундирну посудину виймають із конфорки водяної бані, а настій або відвар прохолоджують, після чого віджимають вміст перфорованої склянки. По закінченню роботи деталі апарата очищають від залишків рослинної сировини, промивають водою із застосуванням мийного засобу, потім обполіскують водою очищеною і сушать. Необхідно постійно стежити за рівнем води у водяній бані і доливати її до мітки на водомірному склі. При експлуатації інфундирного апарата слід дотримуватися вимог електробезпечності які викладені в інструкції. Апарат випускається серійно і рекомендується для використання у великих виробничих аптеках і аптеках організацій охорони здоров'я.

Апарат інфундирно-стерилізаційний з нагріванням призначений для одержання водних витягів із рослинної лікарської сировини, а також для стерилізації текучою парою лікарських засобів. Основною частиною апарата є водяна баня із кришкою, що має отвір для інфундирних склянок місткістю 0,25 і 0,5 л. В середині бані є сітка для розміщення для стерилізації предметів. Водяна баня виготовлена з алюмінію. Її нагрівання можна проводити на газовій плиті, електроплитці. У комплект апарата входять інфундирні склянки.

Конструкція апарата застаріла, але він використовується ще в багатьох аптеках.

Апарат інфундирно-стерилізаційний з електричнимнаого теплоелектронагрівача.

У наш час досить актуальним є питання про індивідуалізацію способів виготовлення водних витягів у залежності від фізико-хімічних властивостей біологічно активних речовин.

Важливою умовою при виготовленні водних витягів є апаратура, що забезпечує певну потужність нагрівання інфундирного апарата, що впливає на температуру рідини в інфундирці і повноту витягів діючих речовин. Це особливо важливо для технології великих об'ємів витягів до 1000-3000 мл. Доцільно мати універсальний апарат з перемикачем потужності нагрівання відповідно до одержуваного об'єму витягів.

Удосконалення технології настоїв і відварів відбувається за наступними напрямками:

- замість рослинної сировини використання відповідних екстрактів-концентратів;
- розширення асортименту екстрактів-концентратів, удосконалення їх виготовлення і якості;
- підвищення антимікробної стабільності настоїв і відварів шляхом додавання консервантів;
- удосконалення апаратури яку використовують при виготовленні водних витяжок.

Водні витяги – швидкопсувні продукти, тому при реалізації на контейнерах повинні бути етикетки «Зберігати в захищеному від світла місці», «Зберігати в прохолодному місці при температурі 8-15 °С» і «Перед вживанням збовтувати». Етикетки «Мікстура» – для внутрішнього застосування і для зовнішнього застосування «Зовнішнє». Термін зберігання водних витягів в аптеці – 2 доби.

Технологія водних витягів з рослинної сировини, що містять сапоніни, дубильні речовини, антраглікозиди, феноглікозиди.

За дисперсологічною класифікацією відвари є вільні всебічно-дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем. Виготовляють відвари із грубої в гістологічному відношенні сировини (кора, кореневища, плоди, шкірясте листя). Виготовлення настоїв і відварів здійснюється екстрагуванням ЛРС водою при певному режимі настоювання. Динаміка співвідношення сировини і екстрагенту залежить від ряду факторів: ступеню подрібненості ЛРС, режиму настоювання, фізико-хімічної природи біологічно активних речовин, величини рН, а також від якості використаної апаратури. Дотримання встановленого режиму гарантує доброякісність настоїв і відварів, що залежить від повноти витягу біологічно активних речовин і їх незмінності. Технологія відварів має свої особливості.

Для виготовлення відварів, що містять сапоніни використовують наступне ЛРС: кореневище і корінь синюхи, корінь істода, корінь сенеги, солодковий корінь і ін. Виготовляють завжди відвари. Повні витяжки сапонінів утворюються при злегка лужній реакції. У зв'язку із цим, якщо у відвар, наприклад, синюхи, за прописом буде введений гідрокарбонат натрію,

деяка кількість його (1,0 г натрію гідрокарбонату на 10,0 сировини) необхідно буде додавати в інфундирку перед настоюванням.

Для виготовлення відварів, що містять дубильні речовини використовують кору дуба, корінь і кореневища перстачу, кореневища змійовика.

Виготовляють тільки відвари, які проціжують у гарячому вигляді після зняття інфундирки з водяної бані. Це пояснюється кращою розчинністю дубильних речовин у гарячій воді. Охолодження витягу протягом 10 хв може привести до того, що біологічно активні речовини при проціжуванні залишаться на ватному тампоні.

Для виготовлення відварів, що містять антриглікозиди використовують корінь ревеню, кору жостеру, плоди жостеру, листя сени. Виготовляють відвари, тому що форма настою внаслідок морфолого-анатомічних особливостей сировини і властивостей біологічно активних речовин не забезпечує їх повного переходу у витяг. Однак надмірне подовження терміну нагрівання (більш 30 хв) викликає розщеплення оксиметилантрахінонів. Відвари кореня ревеню, кори жостеру, плодів жостеру необхідно проціджувати негайно після зняття з водяної бані, тому що антраценпохідні добре розчинні в гарячій воді і погано в холодній. Відвари листя сени проціжують після охолодження. У якості супутніх речовин листя сени містять смоли. При попраплянні в шлунок викликають сильне подразнення слизової та біль. Після повного охолодження витягу смолисті речовини випадають в осад.

Для виготовлення відварів, що містять феноглікозиди використовують листя мучниці і листя брусниці. Основним інгредієнтом є глікозид – арбутин. Листи щільні, шкірясті. Тому їх подрібнюють до розміру не більше 1 мм. При більшому подрібненні листків мучниці у витяг переходить лише 50 % арбутина. З листків мучниці виготовляють тільки відвари, навіть якщо в рецепті прописаний настій. У якості супутніх речовин мучниця містить дубильні речовини.

Тому відвари проціджують негайно після зняття з водяної бані. А якщо ні, то дубильні речовини випадуть в осад, і на них може адсорбуватися арбутин.

Настої і відвари часто призначають у складі лікарських засобів разом з іншими фармацевтичними субстанціями. Останні повинні вводитися в зовсім готові проціджені і охолоджені витяги. При введенні в настої і відвари розчинних субстанцій отримані розчини повинні бути ще раз проціжені. При екстремальному виготовленні настоїв і відварів з рослинних матеріалів використання бюреточної системи стає неможливим, тому що в цьому випадку витяжку потрібно виготовляти на зменшеній кількості води, що є неприпустимим.

Виготовлення мікстур з настоями на бюреточних установках можливо тільки при наявності відповідних концентратів. При цьому концентрат спочатку слід розбавляти водою і лише після цього змішувати з

концентрованими розчинами солей. У випадку безпосереднього змішування концентрованих розчинів солей з концентратами настоїв можливе випадання осаду або утворення каламуті. Настойки, екстракти, рідкі сиропи додають до мікстур, що містять настої або відвари, в останню чергу, звичайно безпосередньо в контейнер для реалізації. Нерозчинні субстанції вводять у мікстури шляхом суспендування або емульгування. Деякі водні витяжки мають властивості захисних ПАР. Настої, що містять сапоніни, мають виражені емульгуючі властивості.

Водні витяги з лікарської рослинної сировини виготовляються близько 2 годин, непостійні за складом (залежність процесу витягу від багатьох факторів), хімічно нестійкі і схильні до мікробної контамінації при зберіганні. Тому питання стабілізації водних витяжок є актуальними.

Водні витяжки за своєю природою піддаються інтенсивному мікробному обміненню, оскільки є гарним живильним середовищем мікроорганізмів. У зв'язку із цим запропоновані різні способи їх антимікробної стабілізації:

- асептичний спосіб виготовлення з наступною (при можливості) стерилізацією;

- додавання до витягів нешкідливих для організму консервантів (10 % спирту етилового, 0,1 % натрію бензоата, 0,05-0,1 % кислоти сорбінової, 0,1 % ніпагіна і ніпазола, ефірних масел).

Відвари, як і інші водні витяги, у відповідності із Державною фармакопеею України в аптеках зберігаються не більш 2 діб, тому що є швидкопсувними продуктами. При реалізації на контейнерах повинні бути етикетки «Зберігати в захищеному від світла місці», «Зберігати в прохолодному місці при температурі 8-15 °С» і «Перед уживанням збовтувати». Етикетки «Мікстура» для внутрішнього застосування і для зовнішнього застосування «Зовнішне».

Технологія водних витяжок з рослинної сировини, що містить слиз із екстрактів-концентратів. Водні витяжки, що містять слиз, відрізняються від настоїв високою в'язкістю яка обумовленею перехід витягнення слизу із ЛРС. Водні витяжки, що містять слиз прописуються як для внутрішнього застосування, так і для зовнішнього застосування у вигляді клізм. Їх призначають як обволікаючі і пом'якшувальні засоби, тому з ними реалізують різні фармацевтичні субстанції які подразнюють слизові оболонки (хлоралгідрат, солі кислоти бромистоводневої, антипірін і ін.). Слиз несумісний із спиртовими, кислими і лужними рідинами. Їх виготовляють розчиненням камеді у воді або витягу слизових компонентів, що знаходяться в ЛРС (алтейний корінь, насіння льону і ін.).

Методи виготовлення водних витягів, що містять слиз залежать від гістологічної будови сировини і наявності в ній супутніх речовин, а також від фізико-хімічних властивостей. Методом холодного екстрагування в аптеках виготовляють тільки настій з кореня алтею, інші види сировини в аптеках відсутні. Якщо в рецепті прописаний настій, відвар або слиз кореня

алтейного, то виготовляється настій. Корінь алтея містить до 35 % слизу, 37 % крохмалю і цукор.

Крохмаль – баластовий інгредієнт. Щоб у витяжку переходила тільки слиз, настоювання ведеться при кімнатній температурі.

Настій алтейного кореня виготовляють холодним способом – настоюванням рослинного матеріалу при кімнатній температурі на протязі 30 хв, без наступного віджимання сировини. Слиз за властивостями краще розчинний в гарячій воді, отже, його вихід буде більшим при гарячому способі настоювання. Настої кореня алтея при відсутності вказівок про кількість сировини, виготовляють у співвідношенні 1:20, тобто з 5,0 г кореня алтея виготовляють 100 мл настою. Враховуючи, що витяжку виготовляють без наступного віджимання сировини, використовують видатковий коефіцієнт.

Видатковий коефіцієнт – це величина, що показує скільки слід збільшати кількість кореня алтея і води, щоб одержати прописану в рецепті кількість настою алтея. При настоюванні 5,0 г кореня алтея з 100 мл води виходить близько 77 мл готової витяжки без віджимання кореня. Таким чином, 5,0 г кореня алтея втримує 23 мл витяжки, а 1,0 г – відповідно 4,6 мл. Звідси видатковий коефіцієнт:

$$K_{\text{видат}} = \frac{100}{100 - (5 \cdot 4,6)} = \frac{100}{77} = 1,3;$$

Таким чином, для одержання 5 % настою кореня алтея сировини необхідно брати 6,5 г (5x1,3) і води 130 мл (100x1,3). Видаткові коефіцієнти для настоїв кореня алтея при інших співвідношеннях:

1:100-1,0; 5 2:100-1,10; 3:100-1,15; 4:100-1,20; 5:100-1,30

Виготовлення багатокомпонентних водних витягів із сировини, що містить ту саму групу біологічних активних речовин, незалежно від гістологічної структури виготовляють одночасно.

Наприклад, при виготовленні мікстури Кватера

Rp.: Infusi rizomatis cum radicibus Valerianae ex 10,0
Infusi foliorum Menthae ex 4,0 200 ml
Coffeini-natrii benzoatis 0,4
Amidopyrini 0,6
Nalrii bromidi 3,0
Magnii sulfatis 0,8
Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

витягу з кореневищ і кореню валеріани (Кв – 2,9) і листків м'яти (Кв = 2,4) виготовляють одночасно. Води в цьому випадку беруть:

$$200 + (10,0 \times 2,9) + (4,0 \times 2,4) = 238,6 \text{ мл.}$$

Після доведення настою до заданого об'єму (200 мл) розчиняють вписані інгредієнти і настій проціджують у контейнер для реалізації.

Якщо прописано витяг з лікарської рослинної сировини різного режиму, що вимагає настоювання, витяг виготовляють роздільно з максимальною кількістю води, не меншим 10-кратної кількості відповідно до сировини з урахуванням коефіцієнта водопоглинання. Наприклад:

Rp.: Infsiradicis Althaeae ex 10,0
Infusi herbae Leonuri
Infusi foliorum Farfarae ana 20,0
Decocti cortic is Viburni ex 2,5 1000 ml
Misce. Da. Signa. По 2 столові ложки 4 рази в день.

Застосування концентратів значно прискорює реалізацію лікарських засобів, підвищує продуктивність праці фармацевта і дозволяє використовувати бюреточну систему. Фармацевтична промисловість випускає сухі екстракти-концентрати 1:1 (термопсис, горицвіт, алтейний корінь) і рідкі 1:2 (валеріана, пустирник, горицвіт). Концентрати 1:1 беруть у кількості, рівній масі ЛРС, прописаній в рецепті; концентрати 1:2 – у подвійній кількості.

Виготовлення багатокомпонентних водних витяжок із ЛРС, що містять ту саму групу біологічних активних речовин, незалежно від гістологічної структури дозволено виготовляти в одній інфундирній склянці.

Якщо прописано витяг із ЛРС що вимагає різного режиму настоювання, витягу виготовляють роздільно з максимальною кількістю води, не меншим 10-кратної кількості стосовно сировини з урахуванням коефіцієнта водопоглинання.

Сухі концентрати спочатку розтирають у ступці, а потім поступово змивають розчинником у підставку, а рідкі концентрати додають наприкінці виготовлення мікстури. При цьому інші тверді фармацевтичні субстанції можна додаватися у вигляді концентрованих розчинів за допомогою бюреток або піпеток. При необхідності розчинення солей (відсутні у вигляді концентрованих розчинів) розчиняють після розчинення екстрактів-концентратів і розведення розчину. При необхідності розчинення більших кількостей солей (електролітів), з метою запобігання висолувального ефекту ВМС і коагуляції колоїдних часток з розчинів екстрактів-концентратів, необхідно розчинник ділити на 2 частини. В одній частині розчиняти екстракт-концентрат, у другий – солі. Потім розчини об'єднати, довести до потрібного об'єму в циліндрі (сухих субстанцій більш 3 %) і процідити через невеликий фільтр у відпускний контейнер.

«Сухі» мікстури від кашлю для дітей і дорослих екстракти-концентрати з лікарської рослинної сировини, розбавляють у домашніх умовах відповідною кількістю води. Слиз і водні витяги, у відповідність із Державною фармакопеею України в аптеках зберігаються не більш 2 діб,

тому що є швидкопсувними продуктами. При реалізації на контейнерах повинні бути етикетки «Зберігати в прохолодному місці при температурі 8-15° С» і «Перед уживанням збовтувати». Етикетки «Мікстура» – для внутрішнього застосування і для зовнішнього застосування – «Зовнішнє».

Контрольні питання

1. Рідкі лікарські форми, їх характеристика і класифікація. Розчинники.
2. Водопідготовка. Устаткування для одержання води очищеної. Умови одержання збору, зберігання води очищеної. Контроль якості води очищеної.
3. Розчини, вимоги до них. Способи позначення концентрації розчинів фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин у рецептах.
4. Розчинність фармацевтичних субстанцій. Технологічна схема виготовлення водних розчинів в аптеках.
5. Фільтрування і проціжування розчинів. Фільтруючі матеріали і вимоги до них.
6. Технологія виготовлення розчинів з повільно розчинних речовин, розчинів з використанням комплексоутворення, з фармацевтичних субстанцій, що мають окисні властивості.
7. Концентровані розчини для бюреточної установки їх характеристика. Технологія рідких лікарських засобів з використанням концентрованих розчинів. Фільтрування і зберігання концентрованих розчинів.
8. Класифікація стандартних фармакопейних розчинів.
9. Технологія розчинів I і II груп, розчинів, що мають дві назви.
10. Характеристика неводних розчинів, їх класифікація.
11. Летючі і нелетючі розчинники застосовані в аптечній практиці, їх характеристика. Способи дозування летучих і нелетучих розчинників.
12. Технологічна схема виготовлення неводних розчинів в аптеках. Нормативні правові акти, що регламентують реалізацію спирту етилового в суміші і чистому вигляді з аптек, норми одноразової реалізації.
13. Технологія виготовлення розчинів на гліцерині, маслах, спирті етиловому, ефірі діетиловому і інших неводних розчинниках. Фактори, що прискорюють одержання розчину на нелетючих розчинниках.
14. Впакування і оцінка якості розчинів. Зберігання.
15. Класифікація і властивості високомолекулярних сполук (ВМС), застосованих у фармації їх характеристика.
16. Характеристика процесу розчинення ВМС. Технологія виготовлення розчинів ВМС, що необмежено набухають у воді, що обмежено набухають ВМС. Випадки несумісності в розчинах ВМС і шляхи подолання.
17. Зберігання і реалізація розчинів ВМС.
18. Визначення колоїдних систем. Властивості колоїдних розчинів. Будова міцели.
19. Види стійкості дисперсних систем. Визначення седиментаційної (кінетичної), агрегативної і конденсаційної стійкості.

20. Характеристика золей, використаних у фармації. Колоїдний захист. Явище коагуляції. Фактори, що впливають на коагуляцію.
21. Технологія колоїдних розчинів, особливості їх фільтрування і проціджування. Випадки несумісності в колоїдних розчинах.
22. Впакування, маркування, зберігання і реалізація колоїдних розчинів.
23. Характеристика суспензій, вимоги до суспензій. Випадки утворення суспензій.
24. Характеристика фармацевтичних субстанцій, використаних у технології суспензій яка визначає необхідність їх стабілізації.
25. Методи одержання суспензій. Технологічна схема виготовлення суспензій в умовах аптек. Стадії дисперсійного методу виготовлення суспензій. Технологія суспензій гідрофільних субстанцій. Конденсаційний метод виготовлення суспензій.
26. Оцінка якості суспензій. Впакування. Зберігання.
27. Характеристика емульсій, переваги і недоліки емульсій. Типи емульсій.
28. Емульгатори, використані в технології масляних емульсій, їх класифікація. Механізм стабілізуючої дії емульгаторів.
29. Фактори, що впливають на стійкість емульсій. Значення агрегативних, кінетичних, конденсаційних видів стійкості для стабільності емульсій при зберіганні.
30. Технологія виготовлення масляних емульсій. Апаратура і устаткування, використана при виготовленні емульсій. Введення фармацевтичних субстанцій до складу емульсій.
31. Оцінка якості емульсій. Зберігання, реалізація. Перспективи розвитку емульсій як лікарської форми.
32. Краплі для внутрішнього і зовнішнього застосування. Класифікація і характеристика крапель залежно від застосування.
33. Технологія виготовлення крапель. Перевірка доз фармацевтичних субстанцій отруйних та сильнодіючих речовин у краплях. Особливості фільтрування і проціджування крапель-розчинів.
34. Упакування, реалізація і зберігання крапель.
35. Характеристика водних витягів з лікарської рослинної сировини (ЛРС), позитивні якості і недоліки.
36. Механізм витягу біологічно активних речовин із ЛРС. Фактори, що впливають на повноту і швидкість витягу діючих речовин при виготовленні водних витягів із ЛРС. Коефіцієнт водопоглинання.
37. Технологічна схема виготовлення водних витяжок із ЛРС в умовах аптек. Технологія витягів із ЛРС, що містить алкалоїди, серцеві глікозиди, ефірні олії який утримує сапоніни, дубильні речовини, антраглікозиди, фенолглікозиди, слиз. Особливості введення фармацевтичних субстанцій у водні витяги із ЛРС.

38. Відвари з лікарської рослини сировини як лікарська форма і дисперсна система. Характеристика і склад ЛРС, використаної в технології відварів. Виготовлення настоїв і відварів з рідких і сухих екстрактів-концентратів, водного витягу з кореня алтея. Можливість підвищення стійкості водних витягів.

39. Виготовлення багатокомпонентних водних витягів із сировини, що містить ту саму групу біологічних активних речовин, незалежно від гістологічної структури.

40. Апаратура, яка використовується при виготовленні водних витягів. Напрямок вдосконалення якості і технології водних витягів. Оформлення, реалізація і зберігання рідких лікарських засобів, що містять водні витяги із ЛРС.

РОЗДІЛ 5. ТЕХНОЛОГІЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

М'які лікарські форми відносять до найдавніших, про них згадується в папірусі Єберса, працях Гіппократа, Галена. Своє значення вони зберегли дотепер

М'які називають такі лікарські форми для зовнішнього застосування, які при кімнатній температурі мають м'яку консистенцію, а при температурі 35-37 °С плавляться. Залежно від застосування і консистенції розрізняють лініменти, мазі, креми, пасти, гелі, пластири. Як правило, вони призначені для місцевого або трансдермального вивільнення фармацевтичних субстанцій. Крім того, м'які лікарські форми можуть бути зм'якшувальною або захисною дією.

В екстемпоральній рецептурі аптек сьогодні м'які лікарські форми займають 10-15 %. Багато лініментів, мазей, супозиторіїв випускаються фармацевтичними підприємствами і надходять в аптеку в готовому вигляді.

Для м'яких лікарських форм характерно те, що займаючи за своїми фізичних властивостях проміжне положення між рідкими і твердими лікарськими формами, вони мають пружність, в'язкість і пластичність.

М'які лікарські форми широко застосовуються при лікуванні дерматологічних захворювань, у проктологічній, хірургічній, оториноларінгологічній, гінекологічній, офтальмологічній практиці, як засіб захисту шкіри від несприятливого впливу навколишнього середовища та у косметології.

Перевагою м'яких лікарських форм є те, що в них прописані фармацевтичні субстанції, що відносяться практично до всіх фармакологічних груп: гормони, місцеві анестетики, вітаміни, антибіотики, антисептики, анальгетики, геліміні засоби і т.п.

Істотним недоліком м'яких лікарських форм є те, що в аптечних умовах є деякі складності їх хімічного контролю, існує небезпека вторинної контамінації слизових оболонок, раневих поверхонь при нанесенні, важко визначити якість технологічних показників. Усе це визначає особливу

відповідальність на провізора для забезпечення якості виготовленої лікарської форми.

Технологія лініментів

Лініменти – це густі рідини або холодцеподібні маси, що плавляться при температурі тіла. Одержали свою назву від латинського слова *Linire* – втирати, що вказує на спосіб їх застосування – втирання в шкіру. Лініменти відносяться до м'яких лікарських форм для місцевого застосування. По суті, лініменти – це рідкі мазі.

Лініменти класифікують за медичним призначенням на:

- протизапальні (лінімент синтоміцину);
- подразнювальні (лінімент летучий);
- знеболюючі (паста Розенталя);
- протипаразитарні (лінімент бензилбензоатний, лінімент полісульфідний);
- стимулятори регенерації тканин (лінімент алое).

За типом основи розрізняють:

- жирні лініменти або олініменти (*Olinimenta sett Linimenta pingvia*) – це основна група лініментів, основою яких можуть бути жирні масла, рідше камфорне масло, нафта нафталанська;
- вазоліменти (*Vasolimenta*), основою яких є масло вазелінове;
- сапоніменти (*Saponimenta*) – як основу використовують мильний гель;
- спиртові лініменти (*Linimenta spirituosa*), у яких використовуються лікарські спирти, їх суміші, а також різні приготовлені в міру потреби спиртові розчини фармацевтичних субстанцій.

Дисперсологічна класифікація передбачає розподіл лініментів на гомогенні і гетерогенні (суспензійні, емульсійні, комбіновані).

Гомогенні лініменти (лініменти-розчини) є рідкі прозорі суміші жирних масел з ефірними маслами, хлороформом, скипидаром, метилсаліцилатом. Виготовляють їх за загальними правилами розчинення і змішування рідин: тверді розчинні субстанції попередньо розчиняють у тій рідині, у якій вони краще розчиняються, виготовлення відбувається у відпускному контейнері, пахучі і летючі інгредієнти вводять у лініменти в останню чергу. Так, за рецептом:

Rp.: Chloroformii 10,0
Olei Helianthi
Olei Terebinthinae aa 20,0
Misce. Da. Signa Для втирання.

прописаний лінімент-розчин. До складу входять летючі субстанції – скипидар і хлороформ. У тарований сухий контейнер для реалізації відважують 20,0 г соняшникової олії, додають 20,0 г скипидару і в останню чергу 10,0 г хлороформу. Контейнер щільно закупорюють і збовтують. Етикетка «Зовнішне», «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці», «Перед уживанням збовтувати».

До лініментів-розчинів відносяться йодно-парафінові лініменти. Їх прописи можуть варіювати. Наприклад, у рецепті:

Rp.: Iodi 1,5
Parafini 10,0
Spiritus aethylici 95 % 15 ml
Chloroformii 75,0
Misce, fiat linimentum
Da. Signa. Наносити крапками на шкіру
голови при облісінні

виписаний лінімент-розчин. Йод кристалічний розчинний у спирті етиловому (1:10) і хлороформі при нагріванні. На зворотному боці паспорта письмового контролю виконують розрахунки: маса 15 мл 95 % спирту етилового – 12,17 (щільність спирту етилового дорівнює 0,8114 г/мл). Загальна маса лініменту:

$$1,5 + 10,0 + 12,17 + 75,0 = 98,65 \text{ г.}$$

Тарують скляний контейнер, зважують у ньому 75,0 г хлороформу, щільно закривають пробкою і злегка нагрівають на водяній бані.

На кружку пергаментного паперу на спеціальних вагах зважують 1,5 г йоду кристалічного і при збовтуванні розчиняють його в хлороформі. До нагрітого розчину додають стружку парафіну, зважену на вагах ВР-100. Контейнер закупорюють і збовтують до одержання однорідної маси. Додають 15 мл спирту етилового, закупорюють і збовтують. Крім етикетки «Зовнішнє» необхідна додаткова етикетка «Перед уживанням підігріти» і сигнатура. У даний лінімент не можна вводити новокаїн, дикаїн, солі алкалоїдів через несумісність із йодом кристалічним.

Відомий авторський пропис лініменту, що одержала назву «Паста Розенталя». Застосовують даний лікарський засіб як безпечний при радикуліті. При температурі 55-60 °С лінімент є розчин який охолоджуючись утворює гелеподібну консистенцію. Наприклад,

Rp.: Iodi 1,0
Mentholi
Novocaini aa 2,0
Spiritus aethylici – 10 ml
Chloroformii 25,0
Parafini 10,0
Misce fiat linimentum.
Da. Signa. Наносити на шкіру крапками.

у тарований контейнер відважують йод, парафін у вигляді стружки і хлороформ. Контейнер щільно закупорюють корковою пробкою і обережно нагрівають на водяній бані до розчинення йоду і розплавлення парафіну. У

підставці в 10 мл 90 % спирту етилового розчиняють 2,0 г новокаїну і 2,0 г ментолу (концентрація спирту етилового в рецепті не позначена, тому використовують 90 %). Спиртовий розчин доливають у відпускний контейнер, збовтують до одержання однорідної маси.

При реалізації необхідно попередити пацієнта, що перед вживанням лінімент необхідно обережно підігріти на водяній бані при температурі 55-60 °С, щоб не відбулося викиду вмісту контейнера. Етикетки «Зовнішнє» і додаткова «Перед уживанням підігріти».

Суспензійні лініменти є суспензії нерозчинних у воді, гліцерині, маслах і інших рідинах субстанції (сульфаніламідів, ксероформу, цинку оксиду, крохмалю, білої глини).

При їх виготовленні фармацевтичні субстанції розтираються в дрібний порошок, а потім змішуються з одним з наявних у пропису найменш в'язким і нелетючим розчинником. Суспензійні лініменти характеризуються невисокою седиментаційною стійкістю, для її підвищення можна використовувати загущувачі (аеросил у кількості 3-5 % від загальної маси). Прикладом суспензійного лініменту є лінімент Вишневського:

Rp.: Picis liquidae
Xeroformii ana 3,0
Olei Ricini 94,0
Misce. Da. Signa. Для пов'язок (лінімент по Вишневському).

У ступку поміщають 3,0 г ксероформу і ретельно розтирають у найтонший порошок. Зважують дьоготь на пергаментний папір, який обжимають на пробці контейнера. Додають до ксероформу половину кількості дьогтю, розтирають. Додають останній дьоготь, змішують.

Частинами вносять у ступку 94,0 г масла касторового, постійно перемішуючи масу. Переносять у широкогорлий контейнер для реалізації. У пропис лініменту Вишневського замість ксероформу іноді вводять дерматол або йод, замість касторового масла – риб'ячий жир.

При зберіганні лініменту ксероформ осідає на дно і при збовтуванні важко розподіляється в основі. Для підвищення седиментаційної (кінетичної) стійкості лініменту Вишневського в процесі зберігання до його складу вводять аеросил (оксил) – 5,0 г, зменшивши кількість основи. У цілому лінімент має наступний склад:

Rp.: Picis liquide
Xeroformii ana 3,0
Oxyli 5,0
Olei Ricini 89,0

За рецептом в ступці розтирають 3,0 г ксероформу з половинною кількістю дьогтю, відсувають отриману пульпу на стінку ступки. Потім, у зв'язку з високою розпилюваністю оксиду, змішують 5,0 г з 2,5 г касторового масла і ретельно розтирають, поєднують із суспензією ксероформу. Решту касторового масла додають в 2-3 прийома при перемішуванні до одержання однорідного лініменту. Етикетка «Зовнішнє», «Перед уживанням збовтувати», «Зберігати в прохолодному, захищеному від світла місці».

Емульсійні лініменти є емульсії типу «масло/вода» або «вода/масло». Емульсійний лінімент потребує використання емульгаторів, які вводяться додатково до двох фаз, що незмішуються, або утворюються в результаті взаємодії інгредієнтів прикладом лініменту типу «масло/вода» є летючий лінімент *Linimentum volatile*, або аміачний *L. ammoniatum*. Наприклад, виписаний рецепт:

Rp.: Olei Helianthi 74,0
Sol. Ammonii caustici 25 ml
Acidi oleinici 1,0
Misce. Da. Signa. Для втирань.

У відпускний контейнер жовтогарячого скла зважують 74,0 г олії соняшникової, додають 1,0 г кислоти олеїнової (кислоту дозують краплями), збовтують до повного розчинення. Додають 25 мл 10 % розчину аміаку, щільно закупорюють і енергійно збовтують – одержують густу емульсію білого кольору. Етикетка «Зовнішнє», «Перед уживанням збовтувати», «Зберігати в прохолодному, захищеному від світла місці». Амонію олеат відіграє роль емульгатора, який утворюється в результаті взаємодії олеїнової кислоти і аміаку. Якщо до складу лініменту входять інші компоненти, то їх вводять у лінімент залежно від розчинності: жиророзчинні субстанції розчиняють у маслі, водорозчинні – у розчині аміаку. Масло для виготовлення лініменту повинно мати кислотне число не вище, ніж 2,5.

Летючий лінімент може бути виготовлений в умовах аптек при відсутності кислоти олеїнової.

У цьому випадку використовують згірклу соняшкову олію з кислотним числом вищим ніж 2,5. Емульгатором будуть амонійні солі вищих жирних кислот, які вивільнились в результаті гідролізу тригліцеридів.

У процесі зберігання аміак улетючується, спостерігається розшарування емульсії (тому що амонієві солі вищих жирних кислот не є сильними емульгаторами) і обернення фаз емульсій (тому що при взаємодії вищих жирних кислот і аміаку можуть утворюватися аміди кислот, які стабілізують емульсії другого роду). Тому лінімент летючий виготовляють тільки *ex tempore*. Для підвищення стабільності лініменту замість соняшникової олії можна вводити кремній органічні сполуки есилон-4, що збільшує термін придатності лініменту до 2 років. Так, за рецептом:

*Rp.: Camphorae 1,0
 Olei Hyoscyami 20,0
 Sol. Ammonii caustici 5 ml
 Chloroformii 5,0
 Misce. Da. Signa. Розтирання для гомілки.*

лінімент повинен бути виготовлений у сухому тарированому контейнері, тому що масло не змішується з водою і розчинність камфори при цьому знижується. Камфору і масло білене зважують у контейнері, закупорюють, злегка нагріваю на водяній бані (не більш 40 °С) і збовтують до розчинення камфори. До отриманого розчину після охолодження додають 5 мл розчину аміаку, збовтують до утворення емульсії яскраво-жовтого кольору. Таруючи контейнер з емульсією на вагах, відважують 5,0 г хлороформу і перемішують до утворення однорідного лініменту. При розрахунках кількості розчину аміаку використовують значення щільності. Контейнер з лініментом щільно закупорюють, наклеюють етикетки: етикетка «Зовнішне», «Перед уживанням збовтувати», «Зберігати в прохолодному, захищеному від світла місці».

Комбіновані лініменти це комбінації двох і більше систем – розчин, суспензія, емульсія. За рецептом

*Rp: Streptocidi 4,0
 Olei Ricini 10,0
 Dimexidi 20,0
 Emulgatori T-2 6,0
 Aquae purificatae 40,0
 Misce, fiat linimentum
 Da. Signa. Змазувати уражені ділянки.*

стрептоцид вводять у лінімент за типом суспензії. Інші компоненти – емульсійно. Емульгатор Т-2 у підігрітій ступці сплавають із касторовим маслом, додають частинами розчин діметоксида у воді. Емульгують. В іншій ступці розтирають стрептоцид з виготовленою емульсією (беруть 1/2 від його маси). Суспензію поступово розбавляють і переносять у відпускний контейнер. Етикетка «Зовнішне», додаткова «Перед уживанням збовтувати».

Лінімент бензилбензоату. Застосовується для лікування корости, для дорослих 20 %, для дітей до 3 років 10 % концентрації (табл. 16). У якості емульгатора доцільно використовувати зелене мило, тому що воно розпушує шкіру і підсилює фармакологічний ефект бензилбензоату, однак термін зберігання такого лініменту 5-7 днів.

Таблиця 16 – Склад лініменту бензилбензоату

Компонент	Для дорослих	Для дітей
Бензилбензоату	20,0	10,0

Мила зеленого	2,0	2,0
Води очищеної	78,0	78,0

Наприклад, за рецептом:

Rp.: Linimenti Benzylibenzoatis 100,0

Da. Signa. Утирати в уражені ділянки шкіри.

технологія виготовлення лініменту зводиться до відмірювання у відпускний контейнер 78 мл води очищеної, розчиненню 2,0 г мила зеленого, додаванню 20,0 г бензилбензоата і ретельному збовтуванню.

Для підвищення стабільності запропоновано замінити 1,0 г зеленого мила на 1,0 г емульгатора Т-2. Технологія виготовлення лініменту з емульгатором Т-2 наступна: відмірюємо в підставку 76 мл води очищеної і розчиняємо 1,0 г мила зеленого. У підігрітій ступці розплавляємо 1,0 г емульгатора Т-2, додаємо 2 мл гарячої води і емульгуємо до потріскування, розбавляємо водним розчином мила, додаючи його частинами і енергійно перемішуючи, потім частинами додаємо до отриманої суміші емульгаторів 20,0 г бензилбензоата і перемішуємо.

Готовий лінімент є білий із злегка жовтуватим відтінком, схожий на молоко, емульсію. Реалізують із етикеткою «Зовнішнє», «Зберігають у прохолодному місці», «Перед вживанням збовтувати». При використанні лініменту необхідно пам'ятати, що його не можна втирати в шкіру голови, шиї.

Відповідно Державної фармакопеї України оцінка якості лініментів відбувається за кольором і запахом інгредієнтів, відхилення загальної маси і маси окремих інгредієнтів, які повинні укладатися в норми припустимих відхилень. Зберігають лініменти в прохолодному, захищеному від світла місці. Термін зберігання в аптеці 10 діб.

Характеристика мазей

Мазі – це м'яка лікарська форма, призначена для місцевого вивільнення фармацевтичних субстанцій, а також для зм'якшуючої або захисної дії. Мазі складаються з основи і фармацевтичних субстанцій, рівномірно в ній розподілених.

За зовнішнім виглядом вони однорідні. До складу мазей як допоміжні речовин можуть входити стабілізатори, антимікробні консерванти, антиоксиданти, емульгатори, згущувачі, агенти, що підсилюють резорбцію фармацевтичних субстанцій, дозволених до медичного застосування.

Мазі здатні утворювати на поверхні шкіри або слизової оболонки, рівну суцільну плівку. При кімнатній температурі мазі внаслідок високої в'язкості зберігають форму і втрачають її при підвищенні температури, перетворюючись у густу рідину.

За дисперсологічною класифікацією мазі відносяться до вільних всебічно-дисперсних безформених систем з еластично- і пружнов'язким

середовищем. Від типових рідин вони відрізняються помітною в'язкістю, від твердих – легкою деформованістю.

Мазі повинні:

- мати м'яку консистенцію, яка забезпечила б зручність нанесення їх на шкіру і слизові оболонки і утворення на поверхні рівної суцільної плівки;
- бути стабільними, їх склад не повинен змінюватися при використанні і зберіганні;
- фармацевтичні субстанції і допоміжні речовини в мазях повинні бути максимально дисперговані і рівномірно розподілені за всією масою мазі для досягнення необхідного терапевтичного ефекту;
- концентрація інгредієнтів і маса мазі повинні відповідати вписаним у рецепті;
- не повинні містити механічних включень.

Існує кілька класифікацій мазей: за призначенням, за місцем застосування, за типом дисперсних систем, за характером дії і за консистенцією. За фармакологічними групами розрізняють мазі антисептики, місцеві анестетики, гормональні, вітамінні, протигрибкові, анальгетики з антибіотиками.

За використанням мазі класифікують на:

- дерматологічні, застосовуються шляхом нанесення на уражену поверхню шкіри тонким шаром, звичайно за допомогою стерильного тампона або пластмасової лопаточки з метою досягнення терапевтичного ефекту;
- косметичні, які застосовують шляхом нанесення тонкого шару на шкіру з метою досягнення косметичного ефекту;
- стоматологічні, які наносять на ясна (мазі з антисептичними властивостями наносять після чищення зубів за допомогою тампона або м'якої зубної щітки);
- ректальні і вагінальні мазі вводять за допомогою попередньо просоченого маззю тампона;
- паразитарні мазі втирають у шкіру волосяної частини голови, потім пов'язують її бавовняною тканиною;
- для лікування ран, що є, як правило, багатокомпонентні сполуки, створені на гідрофільних полімерних основах, у кожному з яких закладені властивості, максимально відповідні до певної фази раневого процесу;
- очні мазі і гелі, які обережно закладають об'ємом з горошину спеціальною скляною лопаткою (попередньо прокип'яченою), відтягнувши нижню повіку біля внутрішнього кута ока;
- для лікування опіків;
- для носа;
- вушні.

За призначенням мазі можуть бути лікувальні, захисні, косметичні (гігієнічні, лікувально-профілактичні і декоративні). Захисні мазі і пасти застосовують для профілактики професійних шкірних захворювань при роботі в агресивному середовищі. Їх наносять перед початком роботи на

чисто вимиті руки в кількості, необхідній для утворення тонкої плівки, і рівномірно розподіляють по поверхні кисті рук. Після висихання нанесеного шару приступають до роботи.

Як різновиди захисних мазей можна розглядати покривні, що охороняють шкіру від впливу несприятливих атмосферних факторів (УФ-радіації, обвітрювання), і електродні мазі і пасти – для реєстрації біострумів при електрокардіографії, енцефалографії. Ця група мазей поліпшує контакт між шкірою, слизовою оболонкою і електродами.

За типом дисперсних систем розрізняють мазі гомогенні (сплави розчини, екстракційні мазі), у яких фармацевтичні субстанції розподілені в основі за типом розчину і гетерогенні (суспензійні, емульсійні і комбіновані), які характеризуються наявністю міжфазної поверхні між фармацевтичними субстанціями і основою.

За характером дії розрізняють мазі, що мають місцеву дію, а також мазі резорбтивної дії.

Залежно від консистенції виділяють мазі, пасти, креми, гелі, лініменти.

Державна фармакопея України класифікує мазі в такий спосіб:

- гідрофобні мазі, які можуть адсорбувати лише невелику кількість води. Основи, використані для виготовлення таких мазей є тверді, рідкі і легкі рідкі парафіни, рослинні олії, тваринні жири, синтетичні гліцериди, віск і рідкі поліалкілсілоксани;

- водоемульсійні мазі можуть адсорбувати велику кількість води і утворюють емульсії типу «вода/масло» або «масло/вода» залежно від природи емульгатора. Емульсії «вода/масло» утворюються при використанні таких емульгаторів, як спирти шерстного воску, складні ефіри, моногліцериди і жирні спирти. Емульсії «масло/вода» утворюються при використанні таких емульгаторів, як жирні спирти, полісорбати, ефір цетостеариловий макрогола або складні ефіри жирних кислот з макроголами. Основа цих мазей така ж, як при виготовленні гідрофобних мазей;

- гідрофільні мазі це лікарські засоби, що мають основу, яка змішується з водою. Як основу найчастіше використовують суміші рідких і твердих макроголів (поліетиленгліколей). Ці мазі можуть містити деяку кількість води.

Розрізняють наступні способи нанесення мазей:

- звичайна аплікація у вигляді тонкого або більш товстого шару;
- аплікація у вигляді декількох шарів (при наявності декількох лікарських форм), наприклад спочатку наносять шар гелю, а потім шар мазі;
- аплікація мазі після попередньої обробки проблемної ділянки (проста гідратація, обробка ПАР, летючими розчинниками, пероксидом водню, розчинами антисептиків, видалення некротичних ділянок);
- активне втирання мазі в шкіру, в область суглобів, м'язів або інші проблемні ділянки;
- аплікація у вигляді попередньо просочених маззю серветок або тампонів;

- у вигляді окклюзивної пов'язки;
- аплікація з наступним застосуванням різних приладів (електрофорез), що підсилюють провідність фармацевтичних субстанцій;
- аплікація за допомогою шприца (катетера) і ін.

Мазеві основи

Для виготовлення мазей використовують дозволені до медичного застосування основи. Класифікація основ представлена на рис. 16.

Основи для мазей забезпечують необхідну масу мазі і належну концентрацію інгредієнтів, м'яку консистенцію, впливають на стабільність мазей. Ступінь вивільнення фармацевтичних субстанцій, швидкість і повнота їх резорбції залежать від природи і властивостей основи.

До основ пред'являють наступні вимоги:

- м'яка консистенція (необхідна для зручності нанесення на шкіру і слизові оболонки);
- фізико-хімічна стабільність (основа повинна бути інертна стосовно введених у неї фармацевтичних субстанцій, не повинна змінюватися під дією зовнішніх факторів: повітря, світла, вологи, температури);
- біологічна нешкідливість (відсутність алергену, подразнюючої і сенсibiliзуючої дії);
- антимікробна стабільність (щоб виключити повторне інфікування запаленої шкіри і слизової, а також знизити активність інгредієнтів і змінити консистенцію мазей);
- відповідність мазей за призначенням; нейтральна реакція (для збереження первісної рН шкіри);
- легкість при видаленні з місця нанесення. Основи для поверхнево діючих мазей не повинні сприяти глибокому усмоктуванню фармацевтичних субстанцій. Основи для мазей резорбтивної дії, навпаки, повинні забезпечувати усмоктування фармсубстанцій через роговий шар шкіри, волосяні фолікули і потові залози. Основи для захисних мазей повинні висихати і щільно прилягати до поверхні шкіри. Основи для мазей класифікують як ліпофільні, гідрофільні і дифільні.

Ліпофільні (гідрофобні) основи представлені жировими основами (тваринні жири, рослинні жири, гідрогенізовані жири, гідрожир або «саломас», комбіжир, віск), углеводневими основами (вазелін, парафін, вазелінове масло, озокерит, церезин, нафталанська нафта, поліетиленові або поліпропіленові гелі) і силіконовими основами (їх обов'язковим компонентом є поліорганосилоксанові рідини – есилон-4 або есилон-5).

Гідрофобні (водорозчинні основи) мають здатність розчинятися у воді або практично необмежено змішуватися з нею. Дана група основ класифікується за здатністю взаємодіяти з водою, здатністю до набрякання з наступним розчиненням у воді (ПЕО, ефіри целюлози, крохмаль, желатин) і основи які здатні до набрякання і нерозчинні у воді (фітостерин). Гідрофобні основи розрізняють за походженням як гелі високомолекулярних вуглеводів і

білків (крохмаль, ефіри целюлози, желатин, колаген), гелі синтетичних ВМС (ПЕО, РАП) і гелі неорганічних сполук (бентоніти).

Класифікація гідрофобних основ базується на їхній фізико-хімічній природі. Розрізняють системи типів гелів, а також студні і колоїдні системи, які характеризуються меншою структурною міцністю і здатні розріджуватися при механічному впливі.



Рис. 16 – Класифікація мазевих основ

Дифільні мазеві основи – це штучно створені системи, що мають одночасно гідрофільні і гідрофобні властивості.

Дифільні основи діляться на 2 групи – абсорбційні і емульсійні.

Абсорбційні основи мають здатність інкорпорувати воду з утворенням емульсійної основи типу «вода/масло».

В аптечній практиці часто зустрічаються композиції з ланоліном. При виготовленні очних мазей використовується основа сполук: 90 г вазеліну «для очних мазей», 10 г ланоліну безводного.

При виготовленні мазей з антибіотиками (якщо немає додаткових вказівок) використовується основа сполук: 60 г вазеліну, 40 г ланоліну безводного.

Ці основи виготовляють шляхом сплавки, фільтрування в розплавленому стані і стерилізації.

Необхідно запам'ятати, якщо в рецепті прописаний ланолін, то відпускають ланолін водний, що складається з 70 частин ланоліну безводного і 30 частин води.

При додаванні до абсорбційної основи води, утворюються емульсійні основи. Залежно від природи основи, фізико-хімічних властивостей і величини гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ), емульсійні основи ділять на дві групи:

– емульсійні основи I роду типу «масло/вода», які утворюються при певних співвідношеннях гідрофільних компонентів ПАР (ГЛБ = 13-45) з водою. Наприклад, основи, що містять емульгатори твін-80, емульгатор № 1, мила одновалентних металів.

- емульсійні основи II роду типу «вода/масло» – складаються з гідрофобних речовин з ПАР (ГЛБ=3:6) і води. Наприклад, основа Кутумової, що складається з вазеліну, мульгатора Т-2 і води в співвідношенні 6:1:3; сплав вазеліну з ланоліном водним; емульсійна основа з пентолом, що складається з 38,0 г вазеліну, 2,0 г пентода і 60,0 г води.

Приклади емульсійних мазевих основ:

- консистентна емульсія вода/вазелін має склад: 60 частин вазеліну, 10 частин емульгатора Т-2, 30 частин води очищеної. Вазелін з емульгатором Т-2 сплавляють на водяній бані, додають гарячу воду. Застосовують для мазей сіркової, скипідарної, а також мазі з калію йодидом;

- 168 частин ланоліну безводного, 240 частин вазеліну, 72 частин води очищеної;

- основа, що має склад: 38 % вазеліну, 60 % води очищеної і 2 % пентола, рекомендована для виготовлення мазей з натрію сульфацілом, сульфадимезином, стрептоцидом, анестезином;

- склад: 47,5 % вазеліну, 50 % води і 25 % сорбитан олеата – для мазі дерматолової;

- 1 % лаурилсульфата натрію, 12 % пропіленгліколя, 25 % стеаринового спирту, 25 % пегролата, 37 % води очищеної;

- 12 % білого воску, 12,5 % спермацету, 56 % вазелінового масла, 0,5 % тетрабората натрію, 19 % води очищеної.

У якості емульгаторів використовують ПАР:

- неіоногенного типу (широко застосовуються) – високомолекулярні аліфатичні жирні спирти і їх похідні, ефіри багатоатомних спиртів, жиросукри;

- лауриловий, цетиловий спирти, вводять в основу в кількості 5-10 %, дозволя інкорпорувати до 50 % води.

Використовують також наступні емульгатори:

- натрію лаурилсульфат;

- емульгатор № 1 – суміш 70-73 % високомолекулярних спиртів кашалотового жиру з 27-30 % натрієвої солі сульфоефірів тих же спиртів (додається в кількості 10-20 % до основи);

– спирти шерстного воску – неомилена фракція ланоліну є суміш аліфатичних спиртів, містить не менше 30 % холестерину, цим і пояснюється висока емульгуюча здатність, що значно перевершує ланолін і не виявляє подразнювальної і алергенної дії на шкіру;

- поліоксиетипирований ланолін – продукт приєднання етилена оксиду до ефірів ланоліну;

- водлан-45, водлан-60, водлан-92,5 – водорозчинний ланолін, застосовується у виробництві косметичних засобів, гідролін – гідрогенізований ланолін;

- емульгатор Т-1 – суміш моно- і дистеарата дигліцерина;

- емульгатор Т-2 – продукт етерифікації кислоти стеаринової тригліцерином;

- сорбітанолеат – похідні ангідрсорбіта і кислоти олеїнової;

- пентол – похідні пентаеритрита і кислоти олеїнової;

- спени – ефіри вищих жирних кислот із шестиатомним спиртом сорбітаном – спен-20, спен-40, спен-60, спен-80; твіни – поліоксиетильні похідні спенів;

- жиросуцри – неіонні складні ефіри вищих жирних кислот і сахарози, використовуються у виробництві косметичних засобів.

Порівняльна характеристика основ для мазей представлена в таблиці 17.

Таблиця 17 – Порівняльна характеристика основ для мазей

Найменування основи	Ліпофільна	Абсорбційна	Емульсійна		Водорозчинна
			вода/ масло	масло/вода	
Сполука	Ліпофільна основа	Ліпофільна основа + в/м ПАВ	Ліпофільна основа + вода (<45% в/в) + в/м ПАР (ГЛБ < 8)	Ліпофільна основа + вода (>45% в/в) + м/в ПАР (ГЛБ > 9)	Поліціленгліколь
Вміст води	Безводна	Безводна	Водна	Водна	Безводна і водна
Відношення до води	Гідрофобна	Гідрофобна	Гідрофільна	Гідрофільна	Гідрофільна
Розтирання	Складно	Складно	Нормально	Легко	Нормально
Змиваемість	Важко	Важко	Нормально	Легко	Легко
Стабільність	Масел - погано; вуглеводнів - добре	Масел - погано; вуглеводнів - добре	Розшаровується з лужними агентами, солями, колоїдами	Розшаровується з лужними агентами, солями, колоїдами	Стабільно
Здатність до введення фармацевтичних субстанцій	Тверді у вигляді суспензії або жиророзчинні в розчині	Тверді, жиророзчинні і водяні розчини (маленькі кількості)	Тверді, жиророзчинні і водяні розчини (маленькі кількості)	Тверді, жиророзчинні і водяні розчини (маленькі кількості)	Тверді і водяні розчини

Біодоступність фармацевтичних субстанцій з основи*	Погано	Погано	Краще	Краще	Добре
Застосування	Захисні мазі, основа для гідролізуючих фармацевтичних субстанцій	Захисні мазі, основа для водних розчинів твердих і негідролізуючих фармацевтичних субстанцій	Косметика, креми, що очищають, основа для водних розчинів твердих і негідролізуючих фармацевтичних субстанцій	Косметика, креми, що очищають, основа для водних розчинів твердих і негідролізуючих фармацевтичних субстанцій	Тільки лікарські засоби
Торговельні найменування основ	Парафін White Petrolatum White Ointment	Hydrophlic Petrolatum, Aquabas Aquaphor * Polisorb® Безводний ланолін	Gold Cream type. Hy - drous Lanolin, Rose Water Ointment, Hydrocream™, Eucerin. Nivea*	Hydrophilic Ointment Dermabase Velvachol®, Unibase *	PEG Ointment Polybase™

**Змінюється залежно від складу мазі і відносної полярності включеного лікарського засобу.*

Технологія гомогенних, емульсійних, суспензійних і комбінованих мазей

Технологічна схема виготовлення мазей в умовах аптек складається з наступних стадій (рис. 17):

Деякі зауваження про виготовлення мазей:

- мазі виготовляють за масою, при цьому маса мазі визначається як сума кількостей інгредієнтів, що входять у пропис;
- якщо основа в пропису не позначена, то мазь виготовляють залежно від того є вона офіційна чи ні (табл. 18);
- розчиняють компоненти основи, якщо маса мазі до 30,0 г, можна в підігрійтій ступці. Якщо маса мазі більш 30,0 г, то компоненти розплавляють у випаровувальній чашці на водяній бані. Розплавлення починають із найбільш тугоплавких компонентів;
- при відсутності вказівок концентрації фармацевтичної субстанції слід виготовити мазь 10 %, крім мазей з отруйними та сильнодіючими речовинами.

Таблиця 18 – Особливості виготовлення мазей

Основа в прописі не позначена		
Мазь офіційна (включена в ДФ, ФС)	Мазь не офіційна	
виготовляють на основі, яка вказана у нормативній документації	мазь	основа
	очна мазь	стерильний сплав вазеліну «сорту для очних мазей» з ланоліном безводним 9:1

	мазь із антибіотиками	стерильний сплав вазеліну з ланоліном безводним 6:4
	інша мазь	основу підбирають із урахуванням фізико-хімічної сумісності компонентів мазі



Рис. 17 – Технологічна схема виготовлення мазей в аптеках

Спосіб введення фармацевтичних субстанцій у мазі залежить від характеру розподілу їх в основі і воді, а також враховуючи виписані кількості.

Розрізняють фармацевтичні субстанції:

- розчинні в основі;
- нерозчинні в основі, але розчинні у воді (солі алкалоїдів, етакридина лактат, коларгол, протаргол, новокаїн, гексаметилентетрамін, калію йодид і ін.);
- нерозчинні ні в основі, ні у воді (цинку оксид, тальк, крохмаль, дерматол, ксероформ, сірка, стрептоцид і ін.).

При виготовленні мазей, необхідно запам'ятати, що протаргол, коларгол, танін – обов'язково розчиняють у рівній кількості води (до протарголу для полегшення розчинення можна додати 1-2 краплі гліцерину і

потім розтерти з водою); резорцин, цинку сульфат вводять у мазі (крім очних) по типу суспензій; антибіотики – вводять у мазі по типу суспензій; густі і сухі екстракти розчиняють у рівній кількості спирто-водо-гліцеринової суміші (1:6:3).

При виготовленні емульсійних мазей використовують воду. Вода може бути:

- у пропису рецепта, або прописаний водний розчин інших субстанцій. У цьому випадку фармацевтичні субстанції розчиняють у прописаному розчині;

- у складі ланоліну. Якщо в рецепті не зазначено, який ланолін, використовують водний. У такому випадку водний ланолін міняють на безводний, а у воді розчиняють субстанції;

- якщо вода зовсім не міститься в пропису рецепта, її беруть мінімальну кількість, необхідну для розчинення фармацевтичної субстанції. При виготовленні емульсійних мазей на вазеліні, що не містять у своєму складі, емульгатор води беруть до 5 % (вазелін здатний інкорпорувати до 5 % води).

Технологія суспензійних мазей залежить від процентного вмісту фармацевтичних субстанцій:

- при вмісті субстанції до 5 %, її розтирають із половинною кількістю рідини, спорідненій основі (тобто для вуглеводневих основ – це вазелінове масло, для жирових – жирні масла, для гідрофільних – вода, спирт етиловий, гліцерин);

- якщо вміст сухих субстанцій від 5 до 25 %, їх розтирають із половинною кількістю (від маси субстанцій) розплавленої основи;

- при вмісті сухих субстанцій у суспензійних мазях 25 % і більш (пасти) розтирають спочатку з половинною кількістю розплавленої основи, а потім частинами вводять розплавлену основу, що залишилася.

Летючі фармацевтичні субстанції вводять до складу мазей в останню чергу при температурі не вище 40 °С (у напівостиглу основу).

Стандартні прописи мазей, що часто зустрічаються

Мазі гомогенні	Мазі-сплав
Мазь іхтіолова: Іхтіолу 10,0 або 20,0 Вазеліну 90,0 або 80,0	Мазь нафталанна: Нафти нафталанської рафінованої – 70,0 Парафіну – 18,0 Петролатуму – 12,0
Мазь-розчин	
Мазь камфорна: Камфори – 10,0 Вазеліну – 60,0 Ланоліну безводного – 30,0	Мазь гліцерінова: Гліцерину – 93,0 Крохмалю – 7,0
Мазі гетерогенні	
Мазь-суспензія	
Мазь цинкова:	Мазь ксероформна:

Цинку оксиду дрібного порошку – 10,0 Вазеліну – 90,0	Ксероформу – 10,0 Вазеліну – 90,0
Мазь-емульсія	
Мазь із йодидом калію: Калію йодиду – 50,0 Натрію тіосульфату – 1,0 Води очищеної – 44,0 Ланоліну безводного – 135,0 Жиру свинячого очищеного або емульсійної основи – 270,0	Мазь аміказолова: Аміказолу – 5,0 Ефіру моноетилового Етиленгліколю Ланоліну безводного 10,0 Емульгатора Т-2 – 30,0 Спирту коричневого – 0,15 Натрію тетрабората – 1,5 Води 48,85

Комбіновані мазі – це багатозфазні системи, що представляють собою комбінації різних типів дисперсних систем (розчинів, емульсій, суспензій). У таких мазях одночасно прописуються фармацевтичні субстанції з різними фізико-хімічними властивостями.

Для виготовлення комбінованих мазей використовують мазеві основи, що відносяться до різних груп (гідрофобні, водорозчинні, абсорбційні, водозмивні).

Існують деякі загальні зауваження про виготовлення комбінованих мазей:

- для виготовлення комбінованих мазей можуть використовувати мазеві основи, що відносяться до різних груп;
- введення фармацевтичних субстанцій у мазеві основи проводиться з урахуванням їх розчинності в компонентах основи;
- якщо в мазях для носа не позначена основа або виписаний вазелін, використовують основу вазелін-ланолін безводний у співвідношенні 9:1, тому що чистий вазелін погано розподіляється по вологих слизових оболонках.

Наприклад, за прописом

Rp.: Mentholi 0,1
Streptocidi
Ephedrini hydrochloridi aa 0,2
Vaselini 10,0
Misce. Da. Signa. Мазь для носа.

випарювальній чашці сплавляють 9,0 г вазеліну і 1,0 г ланоліну безводного. У ступці розтирають 0,2 г стрептоциду в сухому вигляді, потім у присутності 1 краплі спирту етилового і, не чекаючи його зникнення додають близько 0,1 г основи, перемішують. У декількох краплях води очищеної розчиняють 0,2 г ефедрина гідрохлориду, додають невелику кількість основи і емульгують. Поєднують суспензійну і емульсійну мазі, перемішують. В

основі, що залишилася, охолодженою до температури 40 °С, розчиняють ментол. Додають частинами мазь-розчин у ступку і перемішують.

Фармацевтичні субстанції вводять у комбіновані мазі, враховуючи їх розчинність в основі і воді, а також враховуючи виписані кількості:

- фармацевтичні субстанції, розчинні в основі вводяться в мазеві основи за правилами виготовлення гомогенних мазей;

- фармацевтичні субстанції, нерозчинні ні у воді, ні в основі вводяться в мазеві основи за правилами виготовлення мазей-суспензій;

- фармацевтичні субстанції, розчинні у воді розчиняють у воді, навіть у тих випадках, коли основа мазі є ліпофільною;

- воду, для розчинення фармацевтичних субстанцій, можна брати з ланоліну водного (у ньому втримується 30 % води), із прописаного водного розчину фармацевтичних субстанцій, а також дозволено брати додатково 3 % води від загальної маси мазі.

При виготовленні комбінованих мазей дотримуються наступного порядку: спочатку сплавляють компоненти основи (мазь-сплав), потім розчиняють в основі субстанції (мазь-розчин), виготовляється мазь-суспензія і в останню чергу – мазь-емульсія. Якщо фармацевтична субстанція, що утворює мазь-розчин, є пахучою і летючою, необхідно ввести її в останню чергу.

При виготовленні складного пропису мазей можна використовуватися напівфабрикати і концентрати. До мазевих концентратів і напівфабрикатів відносяться суміші, що попередньо заготовлюють в аптеках за прописами, що часто зустрічаються в рецептурі. У вигляді мазевих концентратів і напівфабрикатів можна заготовляти не всі суміші, а тільки ті які не змінюються при зберіганні.

При використанні концентратів і напівфабрикатів проводяться відповідні розрахунки. Наприклад, при надходженні в аптеку рецепта на мазь, пропис якого подібний з наявним мазевим напівфабрикатом, дану мазь не виготовляють заново, а використовують напівфабрикат, до якого додають відповідно до рецепта тільки інгредієнти, що не знаходяться в напівфабрикаті або, що знаходяться але в меншій кількості. При виготовленні мазі за рецептом:

Rp.: Unguenti Acidi borici 5 % – 20,0

Da. Signa. У якості антибактеріального і антисептичного засобу.

беруть 10,0 г напівфабрикату сполуки, кислоти борної 10,0 г і вазеліну 90,0 г, до якого і домішують 10,0 г вазеліну.

При використанні напівфабрикатів повинні повністю дотримуватися відповідні вимоги до виготовлення мазей, установлені нормативними правовими актами.

Технологія паст

Пасти суспензійні мазі, що містять порошкоподібні фармацевтичні субстанції в кількості понад 25 %. Вони характеризуються більш щільною і густою у порівнянні зі звичайними суспензійними мазями консистенцію.

При температурі людського тіла пасти лише розм'якшуються, не плавлячись, і в силу цієї обставини можуть тривалий час перебувати на шкірі. Застосовуються пасти при лікуванні різних шкірних захворювань, а також у стоматології.

Залежно від призначення пасти підрозділяють на: дерматологічні (лікувальні і захисні), стоматологічні, зубні.

Фармацевтичні субстанції поміщають у теплу ступку і, керуючись правилом виготовлення складних порошоків, розтирають у дрібний порошок. Здрібнювання порошоків продовжують із частиною розплавленої основи (приблизно 1/2 від маси твердої фази), потім додають решту розплавленої основи, продовжують здрібнювання і одночасне змішування до повного охолодження мазі. Так, у пропису

*Rp: Anaesthesini 5,0
Zinci oxydi
Amyli tritici ana 20,0
Vaselini 100,0
Misc. Da. Signa. Для пов'язок на хвору ногу.*

концентрація суспендуємих субстанцій більша 25 %. У підігріту ступку поміщають крохмаль (втрати на затирання мінімальні), потім (за принципом від меншого до більшого) – подрібнюють анестезин потім додають цинку оксид, перемішують. До фармацевтичних субстанцій додають близько 15,0 г розплавленого вазеліну (правило Дерягіна), ретельно диспергують до одержання однорідної маси без видимих окремих часток.

Потім додають розплавлений вазелін, що залишився, і перемішують до охолодження, періодично знімаючи шкребком пасту зі стінок ступки і товкача.

Дерматологічні пасти відповідно до вказівок Державної фармакопеї виготовляють шляхом змішування порошкоподібних фармацевтичних субстанцій з розплавленою основою. Додавання рідин для розтирання фармацевтичних субстанцій уникають, тому що це приводить до розм'якшення пасти.

Нерозчинні тверді фармацевтичні субстанції пасти, що входять у пропис, розтирають у дрібний порошок, змішують у нагрітій ступці і поступово, при помішуванні, додають розплавлену основу. Якщо кількість що входять складу пасти порошоків занадто велика, то може спостерігатися явище фаз, що проявляється розсипанням суміші внаслідок того, що жир перестає бути суцільною фазою і перетворюється у дрібні частки, що

прилипають до часток порошку, який перетворюється з дисперсної фази в дисперсійне середовище. Наприклад, за рецептом,

Rp.: Acidi salicylici subtilissimi 2,0
Zinci oxydi 25,0
Amyli 25,0
Vaselini flavi 48,0
Misce, fiat pasta
Da. Signa. Паста саліцилово-цинкова.

розтерті в дрібний порошок кислота саліцилова і цинку оксид, ретельно змішують у нагрітій порцеляновій ступці з невеликою кількістю розплавленого вазеліну, домішують крохмаль і решту злегка підігрітого вазеліну. Ретельно перемішують до одержання однорідної маси. За рецептом

Rp.: Acidi borici
Natrii tetraborates aa 7,0
Acidi salicylici 1,4
Zinci oxydi 30,0
Talci 28,0
Hexamethylentetramini
Formalini aa 3,5
Plumbi acetatis 0,13
Glycerini 12,0
Adde: 01
Menthae 0,3
Aquae purificatae 7,0
Misce, fiat pasta
Da. Signa. При нейродерміті.

кислоту борну, натрію тетраборат, кислоту саліцилову, цинку оксид, тальк, гексаметилентетрамін і свинцю ацетат, ретельно розтерті в дрібні порошки, змішують за правилом змішування. До отриманої порошкоподібної суміші поступово невеликими порціями додають суміш формаліну, води і гліцерину і розтирають до одержання пасти однорідного складу. До готової пасти додають м'ятне масло і ретельно розтирають.

Стоматологічні пасти – це суміш порошкоподібних субстанцій, до яких додана рідина, до консистенції пасти. Застосовують зуболікарські пасти в стоматологічній практиці для введення в порожнину хворих зубів, іноді для пломбування каналів. З рідин застосовують, як правило, гліцерин або гвоздикове масло, рідше інші рідкі інгредієнти. Наприклад, згідно рецепта

Rp.: Anaesthesini 0,5
Camphorae 0,3

Norsulfazoli
Streptocidi Amidopyrini aa 0,75
Misce, fiat pulvis
Adde: 01
Camphorati 10% 3,0 ut fiat pasta
Da. Signa. Для лікування пульпітів.

прописана зуболікарська паста на основі камфорної рослинної олії. Виготовляють суміш усіх порошкоподібних інгредієнтів, яку потім ретельно розтирають із камфорним маслом. При цьому анестезин і камфора частково розчиняються.

Зубні пасти – гігієнічний засіб для догляду за порожниною рота. Містять в основному (як і зубні порошки) кальцію карбонат, часто з домішкою магнію карбонату основного і водний гліцерогель (трагакант, агар-агар і т.п.). Для поліпшення запаху і смаку додають м'ятне масло, іноді з іншим ефірним маслом і ментолом. Порошки вводять у пасту в найтоншому вигляді, щоб при використанні не ушкодити зубну емаль.

Упакування мазей повинно забезпечувати їх стабільність протягом установленого терміну придатності. В умовах аптеки мазі упаковують у скляні контейнери місткістю 10,0-100,0 г. Контейнери закупорюють закручуючими кришками. На кришку, що закручується підкладають прокладку з пергаментного паперу.

Для упаковки мазей застосовують також пластмасові контейнери з полістиролу. Однак у них не реалізують мазі з дьогтем, метилсалі-цилатом, скипідаром, камфорою, фенолом, ефірними маслами. Найбільш сучасним і зручним упакованням для мазей є туби з металу або полімерних матеріалів. Для наповнення туб в умовах аптеки використовують настільні тубонаповнювальні машинки. Вони складаються з корпусу з нержавіючої сталі або твердого полімерного матеріалу. У середині корпусу перемішається поршень зі штоком, що виштовхує мазь у тубу через мундштук.

Залежно від кількості мазей, що виготовляються, в аптеці використовуються ступки, скло зі шпателем, аптечні міксери. Контейнери і упакування мазей (рис. 18, 19):



Рис. 18 – Мазеві контейнери і контейнери-аплікатори для очних, назальних, інтравагінальних мазей



Рис. 19 – Напівавтоматичне та ручне обладнання для запаювання пластикових і закручування алюмінієвих туб

Контроль якості мазей проводиться в основному так само, як і інших лікарських засобів. Здійснюється контроль окремих стадій (повнота розчинення, однорідність змішування), а також оцінка готової мазі за технологічними показниками.

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України, перевіряють:

- відповідність записів у паспорті письмового контролю і пропису в рецепті, що свідчать про правильність перевірки сумісності інгредієнтів і зроблених розрахунків;
- упакування (ємність контейнера повинна відповідати масі мазі, слід звертати увага на закупорку);
- оформлення (перевіряється наявність основної етикетки із попереджувальними написами);
- колір, запах, відсутність механічних включень, а, крім того, і розшаровування – візуальне;
- відхилення в масі відповідно до вимог Державної фармакопеї України (табл. 19, 20):

Таблиця 19 – Відхилення, припустимі в загальній масі мазей

Прописана маса, г	Відхилення, %
до 5	±15
понад 5 до 10	±10
понад 10 до 20	±8
понад 20 до 30	±7
понад 30 до 30	±5
понад 30 до 100	±3
понад 100	±2

Таблиця 20 – Відхилення, припустимі в масі наважки окремих фармацевтичних субстанції в мазях, при виготовленні за масою з використанням як концентрованих розчинів, так і фармацевтичних субстанцій

Прописна маса, г	Відхилення, %
до 0,1	±20
понад 0,1 до 0,2	±15

понад 0,2 до 0,3	±12
понад 0,3 до 0,3	±10
понад 0,3 до 0,8	±8
понад 0,8 до 1	±7
понад 1 до 2	±6
понад 2 до 10	±5
понад 10	±3

На контейнер наклеюють основну етикетку «Зовнішнє. Мазь» і попереджувальні «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в темному місці».

Особливістю контролю на однорідність змішування і відсутність механічних включень є те, що оцінка цих показників проводиться в ступці до розфасовки мазі в контейнери.

На паспорті письмового контролю обов'язкова вказівка контейнера – маси порожнього контейнера із кришкою. Це необхідно для контролю маси мазі провізором-аналітиком.

Мазі зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці. Перепади температури, світло, волога впливають на якість мазей. При високих і низьких температурах емульсійні мазі розшаровуються, у суспензійні – відбуваються процеси седиментації твердої фази. Мазі, виготовлені в аптеці, зберігають не більш 10 діб.

Виділяють наступні напрямки вдосконалення технології мазей:

- розширення асортиментів мазевих основ і їх цілеспрямований вибір для мазей поверхневої і глибокої дії, для дітей і геріатричних пацієнтів;
- підвищення фізичної стійкості суспензійних і емульсійних мазей шляхом розширення асортиментів емульгаторів і загущувачів;
- підвищення мікробіологічної стійкості мазей за рахунок введення консервантів;
- удосконалення технології мазей, особливо суспензійних і комбінованих;
- розробка і впровадження засобів малої механізації при виготовленні мазей (для одночасного виготовлення мазей масою до 3 кг використання установок типу УПМ-1, для наповнення туб – настільних тубонаповнювачів, малогабаритних обладнань для фальцювання і таврування туб);
- розробка об'єктивних методів оцінки якості мазей.

Контрольні питання

1. М'які лікарські форми, їх характеристика, класифікація, переваги і недоліки.
2. Характеристика лініментів, їх класифікація. Технологія гомогенних, суспензійних, емульсійних і комбінованих лініментів.
3. Мазі як лікарська форма і як дисперсна система. Вимоги, запропоновані до мазей, класифікація. Способи нанесення мазей.

4. Мазеві основи, вимоги до них, класифікація. Характеристика липофільних, водорозчинних, абсорбційних і водозмивних основ.

5. Технологічна схема виготовлення мазей в аптеках. Правила введення фармацевтичних субстанцій у мазі.

6. Технологія виготовлення різних типів мазей: мазь-сплав, мазь-розчин, мазь-емульсія, мазь-суспензія, комбінована мазь.

7. Мазеві напівфабрикати і концентрати, їх застосування.

8. Пасты, їх класифікація, застосування. Технологія дерматологічних, зуболікарських і зубних паст.

9. Устаткування для виготовлення мазей в аптеках.

10. Оцінка якості, оформлення до реалізації і зберігання лініментів, мазей і паст.

11. Напрямки вдосконалення лініментів, мазей і паст.

РОЗДІЛ 6. ТЕХНОЛОГІЯ СУПОЗИТОРІЇВ

Супозиторії займають проміжне положення між пружнов'язкими пластичними системами (мазями) і твердими лікарськими формами (порошками). У супозиторіях, як і інших складних системах, можуть бути представлені різні види дисперсних систем (розчини, сплави, суспензії, емульсії). Супозиторії, як правило, складаються з однієї або декількох фармацевтичних субстанцій, допоміжних речовин і основи субстанції.

Основа як і в мазах, не просто наповнювач, але і носій фармацевтичної субстанції, вона забезпечує необхідний фармакологічний ефект. Рациональним добром основ можна скоротити використані в інших лікарських формах терапевтичні дози фармацевтичних субстанцій, забезпечуючи тим самим максимальний терапевтичний ефект, порівняльний з ін'єкційним введенням субстанції.

Характеристика супозиторіїв

Супозиторії – тверді однодозові лікарські засоби, які містять одну або більш діючих речовин, розподілених у підходящій основі, яка розчиняється у воді або плавиться при температурі тіла. Форма, об'єм і консистенція повинні відповідати застосуванню (рис. 20, 21).



Рис.20 – Форма супозиторію

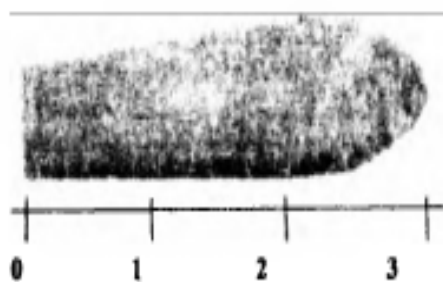


Рис.21 – Розмір супозиторію

До складу супозиторіїв можуть входити різні допоміжні речовини: розріджувачі, адсорбенти, поверхнево-активні і змашувальні речовини, антимікробні консерванти, барвники, дозволені до медичного застосування.

З погляду дисперсологічної класифікації, супозиторії, одержані викачуванням або випилюванням є вільні всебічно дисперсні системи із пластично- або пружно-в'язким середовищем. Супозиторії на гліцеринових і деяких інших холодцеподібних основах є пов'язнодисперсні системи.

На початку ХХ в. С.Ф. Шубін визначив супозиторії як тверді лікарські форми, призначені для:

- введення у пряму кишку – ректальні супозиторії (*Suppositoria rectalia*);

- песарії – вагінальні супозиторії (*Suppositoria vaginalia*) – лікарські форми, що вводяться у піхву;

- палички (*bacilli*) – лікарські форми, що вводяться у вузькі канали.

Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра із загостреним кінцем або іншу форму з максимальним діаметром 1,5 см.

Маса одного ректального супозиторію повинна бути в межах від 1,0 г до 4,0 г. Маса одного супозиторію для дітей повинна бути від 0,5 г до 1,5 г.

Вагінальні супозиторії можуть бути сферичними (кульки – *globuli*); яйцеподібними (овули – *ovuli*); у вигляді плоского тіла із закругленим кінцем (песарії) – *pessaria*. Маса їх повинна бути в межах від 1,5 до 6 г.

Палички мають форму циліндра із загостреним кінцем і діаметром не більш 1 см. Маса палички повинна бути від 0,5 до 1 г.

Супозиторії застосовують для надання загальної і місцевої дії. Супозиторії місцевої дії застосовують головним чином для полегшення дефекації, для зняття болю, з метою місцевого впливу лікарського засобу на запальний процес. В останні десятиліття супозиторії широко застосовують для загального впливу діючих інгредієнтів на організм. У прямій кишці добре всмоктуються фармацевтичні субстанції, що належать практично до всіх фармакологічних груп. Слід зазначити, що швидкість всмоктування при цьому порівняна з підшкірним і внутрішньом'язовим введенням і значно перевищує пероральне введення. Значна частина лікарських засобів надходить у кров, минаючи печінку. При цьому при призначенні у вигляді супозиторію засобів отруйних та сильнодіючих речовин необхідно перевіряти дози. Дози в цьому випадку порівнюють із вищими разовими і добовими дозами для внутрішнього застосування. Застосування супозиторіїв особливо актуально в педіатричній і геріатричній практиці.

До супозиторіїв пред'являють наступні вимоги:

- концентрації фармацевтичної субстанції і маса супозиторію повинні відповідати вписаним у рецепті;

- повинні мати однорідну масу і однакову форму;

- повинні мати твердість, що забезпечує зручність застосування;

- рівномірний розподіл і максимальне диспергування фармацевтичної субстанції;

- відсутність механічних включень.

Однорідність визначають візуально на повздовжньому зрізі за відсутністю вкраплень, на зрізі допускається наявність повітряного стрижня або воронкоподібного поглиблення.

Середню масу визначають згідно нормативних правових актів.

Супозиторні основи

Для виготовлення супозиторіїв використовують дозволені для медичного застосування основи. Супозиторні основи класифікують на ліпофільні– нерозчинні у воді, гідрофільні – розчинні у воді і дифільні які мають гідрофільну і ліпофільну фази.

Вимоги до основ:

- повинні плавитися або розчинятися при температурі тіла, щоб забезпечити максимальний контакт фармацевтичної субстанції із слизовою оболонкою; процес переходу від твердого стану до рідкого повинен бути швидким, минаючи стадію розм'якшення;

- повинні мати достатню твердість у момент введення, щоб подолати опір м'язів;

- повинні добре сприймати фармацевтичні субстанції, і не перешкоджати їх вивільненню;

- фізико-хімічна стабільність;

- антимікробна стабільність.

Технологія супозиторіїв

Існують деякі загальні зауваження в технології супозиторіїв:

- якщо в рецепті не зазначена маса ректального супозиторію, то свічки виготовляють масою 3,0 г;

- якщо в рецепті не зазначена маса вагінального супозиторію, то свічки виготовляють масою не менш 4,0 г;

- при призначенні фармацевтичних субстанцій отруйних та сильнодіючих речовин обов'язкова перевірка доз. Дози в цьому випадку порівнюють із вищими разовими і добовими дозами для внутрішнього застосування;

- супозиторії виготовляють методами викачування, виливання, пресування, екструзії.

Метод викочування (рис. 22) застосовують у тих випадках, коли маса має пластичність. Як основу використовують масло какао або сплави, що містять не менш 30 % масла какао.

При введенні фармацевтичних субстанцій у супозиторії керуються тими же принципами, що і при виготовленні мазей, тобто враховують розчинність в основі у воді і прописано кількості.

Виготовлення супозиторної маси здійснюється в порцелянових ступках шляхом змішування субстанцій зі здрібненою основою.

Спочатку перемішування здійснюють без натиску на товкач. Потім масу ретельно уминають. Якщо маса недостатньо пластична, додають безводний ланолін – скільки буде потрібно (*quantum satis*) – орієнтовно 1,0 г на 30,0 г супозиторної маси. Надлишок ланоліну робить масу липкою і м'якою. Необхідно врахувати, що при виготовленні в холодному приміщенні ланоліну потрібно більше, ніж у теплому. Готова маса повинна легко відставати від стінок ступки і товкача. За допомогою пергаментного паперу готову масу стискають у грудку і зважують. Результат позначають на звороті рецепта і у паспорті письмового контролю. Масу переносять на скло пілюльної машинки, де здійснюють виготовлення бруска (рис. 23).



Рис. 22 – Технологічна схема виготовлення супозиторіїв методом викачування.

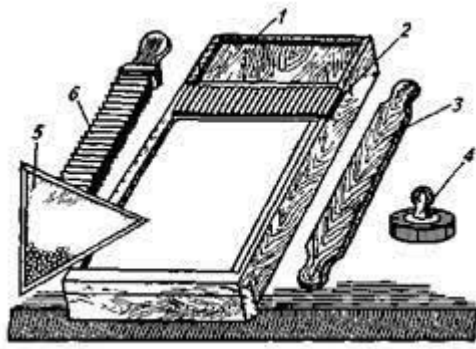


Рис. 23 – Пілюльна машинка (1 – пілюльна машинка; 2 – нижній різак; 3 – дощечка ; 4 – ролик; 5 – рахунковий трикутник; 6 – верхній різак)

За допомогою дощечки викочують циліндр або формують квадратний брусок. Скло і дощечку попередньо загортають у пергаментний папір. Під час виготовлення бруска масу необхідно притримувати і повертати. Це слід робити тільки за допомогою паперу.

Доторкатися до маси руками неприпустимо. У середині бруска не повинно бути порожнечі. Якщо порожнина утворилася, її усувають шляхом постукування по бруску дощечкою при одночасному поверненні.

Довжину бруска встановлюють за числом поділів різака пілюльної машинки. Число поділів різака повинні бути кратні кількості супозиторіїв. Готовий брусок повинен точно укладатися в задані розміри і мати по всій довжині однакову товщину.

Готовий брусок укладають на нижню частину різака і злегка притискають дощечкою, тим самим здійснюючи дозування супозиторіїв. На бруску залишаються відмітки. За допомогою скальпеля за відмітками брусок розрізають на рівні частини.

Далі з кожної порції за допомогою дощечки пілюльної машинки викочують кульки, тобто формують супозиторії. Якщо супозиторії ректальні, то з кульки одержують конус або циліндр із загостреним кінцем.

Метод виливання (рис. 24) полягає в розливанні розплавленої супозиторної маси в спеціальні форми. Виливанням можна виготовити супозиторії, кульки і палички практично на будь-якій основі.

При виготовленні супозиторіїв методом виливання використовують спеціальні форми з металу або полістиролу. Число гнізд 30, 50, 200 і більш, об'єм гнізда 1; 1,5; 2; 3; 4 мл. Форма складається з роз'ємних елементів, що щільно стягаються між собою металевою струбциною або гвинтом. У площині роз'єму елементів у два ряди розташовані торпедоподібні або іншої форми гнізда. Перед складанням гнізда протирають марлевым тампоном, змоченим стерильним вазеліновим маслом (якщо основа гідрофільна) і мильним спиртом (якщо основа гідрофобна).

Зібрані форми охолоджують у морозильній камері 30-40 хв. Залежно від кількості виготовлених супозиторіїв використовуються штамповані і

фрезеровані форми. Форми виготовляють із нержавіючої сталі, алюмінію або пластмас (рис.25, 26).

У технології супозиторіїв для розрахунків кількості основи використовують замісний коефіцієнт (Еж) – це така кількість фармацевтичної субстанції, яка займає такий же об'єм, що і 1,0 г основи. Зручніше користуватися зворотним коефіцієнтом заміщення (1/Еж) – це така кількість основи, яка займає такий же об'єм, що і 1,0 г фармацевтичної субстанції (табл. 21).



Рис. 24 – Технологічна схема виготовлення супозиторіїв методом виливання

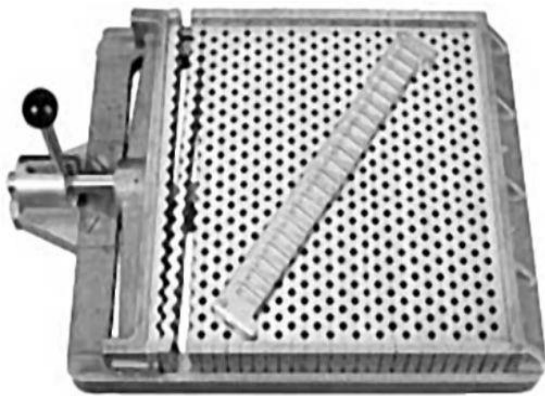


Рис. 25 – Штампована форма для виливки супозиторіїв

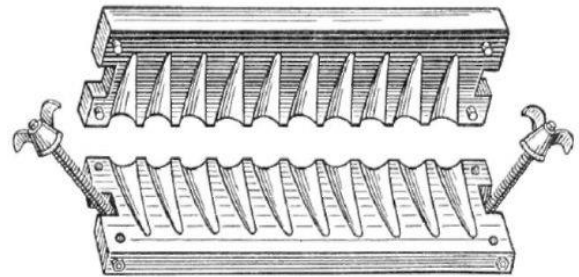


Рис. 26 – Фрезерована форма для виливки супозиторіїв

Таблиця 21 – Замісні коефіцієнти і зворотні коефіцієнти заміщення для деяких фармацевтичних субстанцій за маслом какао

Лікарська речовина	Замісний коефіцієнт	Зворотний коефіцієнт заміщення
Анальгін	1,27	0,79
Барбітал-натрій	1,81	0,55
Вісмут нітрат основний	4,80	0,21
Дерматол	2,60	0,38
Іхтіол	1,10	0,91
Камфора	0,98	1,02
Борна кислота	1,60	0,625
Ксероформ	4,80	0,63
Левоміцетин	1,59	0,63
Натрію гідрокарбонат	2,12	0,47
Новокаїн	1,40	0,71
Осарсол	1,45	0,69
Папаверину гідрохлорид	1,59	
Протаргол	1,40	0,71
Фенобарбітал	1,40	0,71
Хлоралгідрат	1,50	0,67
Цинку оксид	4,00	0,25
Еуфілін	1,25	0,89

Наприклад, за рецептом:

<i>Rp.: Dermatoli</i>	3,0
<i>Ichtioli aa 3,0</i>	3,0
<i>GXM5T quantum satis utfiantsuppositoriae N 20</i>	
<i>Da. Signa. 1 свічку в пряму кишку на ніч.</i>	<hr/> 60,0

дерматол Еж= 2,6

1/Еж = 0,38

іхтіол $E_{ж} = 1,1$		$1/E_{ж} = 0,91$	
За замісним коефіцієнтом		За зворотнім коефіцієнтом заміщення	
<u>дерматол</u>			
2,6 - 1,0		1,0 - 0,38	
3,0 - x	x=1,15	3,0 - x	x=1,14
<u>іхтіол</u>			
1,1-1,0	x=2,73	1,0-0,91	x = 2,73
3,0 - x		3,0 - x	
60 - (1,15 + 2,73) = 56,12 г основи			

При розрахунках кількості основи використовують також фактор заміщення, що показує кількість основи, яка витісняється фармацевтичною субстанцією. За своїм значенням він близький зворотньому коефіцієнту заміщення.

Якщо в таблиці відсутній фактор заміщення для фармацевтичної субстанції, його можна визначити експериментально. Для цього розплавляють густу основу, заливають у гнізда, після застигання виймають із форм і зважують (P). Потім ще раз зважують основу в кількості, необхідній для заповнення всіх гнізд форми. Розплавляють приблизно 80 % взятої основи і при перемішуванні додають попередньо зважену і здрібнену фармацевтичну субстанцію. Отриману масу розливають у підготовлені форми.

Основи яка залишилася, розплавляють і заливають у форми до країв. Надлишки знімають шпателем. Заповнені форми охолоджують у морозильній камері 15 хв. Застиглі супозиторії виймають і зважують. Фактор заміщення розраховують за формулою:

$$\Phi = \frac{P - Q}{A}$$

де Φ – фактор заміщення; P – маса супозиторію із чистої основи; Q – маса супозиторію з фармацевтичною субстанцією; A – кількість фармацевтичної субстанції.

Розрахунки кількості основи, необхідної для виготовлення супозиторіїв з урахуванням фактора заміщення, відбуваються за наступною формулою:

$$X = P - \Phi \times A,$$

де X – кількість основи, необхідна для виготовлення супозиторіїв з урахуванням фактора заміщення, г; Φ – фактор заміщення; A – кількість фармацевтичної субстанції

Н.Н. Старковою запропоновано розрахунковий метод визначення фактора заміщення за формулою:

$$\Phi_3 = \frac{1}{E_{жс}} = \frac{0,95}{1,0 \cdot \rho_в}$$

де $\rho_в$ щільність фармацевтичної субстанції.

Введення фармацевтичної субстанції в основу здійснюють за тими же правилами, що і за методом викачування. Особливо зручний метод виливання для субстанцій, розчинних в основі. Білі субстанції не змішуються з основою, тому в рідкому середовищі вони можуть розділитися. Це приводить до порушення дозування. Тому необхідно, щоб консистенція розплавленої основи була густою, розливання проводилося швидко з постійним перемішуванням маси, форми негайно охолоджувались.

Методом виливання виготовляють і супозиторії на гідрофільних основах. Якщо основа має іншу щільність, ніж жирова (масло какао), то її масу збільшують множенням маси жирової основи на фактор щільності. Фактор щільності показує відношення щільності основи до щільності жирової основи (масла какао). Для основи желатино-гліцеринової він дорівнює 1,25, для поліетиленгліколя – 1,21.

Наприклад, по рецепту

p.:	<i>Ichthyoli</i>	2,5	$E_{жс} = 1,1$
R	<i>Acidi borici aa 0,25</i>	2,5	$E_{жс} = 1,6$
	<i>Massae gelatinosae quantum satis</i>		$M_{жс} = 36,17$
	<i>ut fiat globulus</i>		$M_г = 43,76$
	<i>Da tales doses N 10</i>		
	<i>Signa По одній кульці 2 рази в день.</i>		$M = 40,0$

желатино-гліцерінова основа має щільність 1,15 (жирова основа 0,95). Тому при виготовленні супозиторіїв гідрофільної основи необхідно брати більше. Спочатку розраховують кількість жирової основи і множать на фактор щільності 1,21 (1,15:0,95).

$$2,5:1,1 = 2,27$$

$$2,5:1,6 = 1,56$$

Маса жирової основи $M_{ж} = 40 - (2,27 + 1,56) = 36,17$;

Маса гідрофільної основи $M_{г} = 36,17 \times 1,21 = 43,76$

Кислоту борну змішують із частиною розплавленої основи, додають іхтіол, змішують із іншою основою і розливають у форми.

Виготовлення супозиторіїв методом пресування можливо лише за умови, якщо основа має пластичні властивості.

При прописуванні паличок у рецепті вказується не кількість основи, а довжина і діаметр палички. Діаметр палички коливається від 2 до 5 мм, довжина – від 10 до 12 см. Кількість основи розраховується по формулі:

$$X = 0,785 \times d^2 \times l \times g \times n$$

де d^2 – діаметр палички в см; l – довжина палички в см; g – щільність основи, г/см (0,95 для жирової основи); n – кількість паличок.

Виготовлення паличок відбувається за загальними правилами виготовлення супозиторіїв. Так, за рецептом

*Rp.: Aetacridini lactatis 0,01
Olei Cacao quantum satis ut fiat bacillus
longitudinae 6 cm et diametro 4 mm
Da tales doses N 10
Signa. По одній паличці в уретру на ніч.*

Здійснюють розрахунок основи:

$$X = 0,785 \times 0,42 \times 6 \times 0,95 \times 10 = 7,2.$$

Далі 0,1 г етакридину лактата розтирають із декількома краплями води очищеної, додають частинами здрібнене масло какао. Для надання масі пластичних властивостей додають невелику кількість безводного ланоліну. Готову масу зважують, зазначають вагу в рецепті і паспорті. З маси формують брусок, дозують і викачують палички.

В умовах аптеки оцінка якості супозиторіїв відбувається за однорідністю, середній масі і кількісному вмісту діючих речовин.

Однорідність визначають візуально на поздовжньому зрізі за відсутністю вкраплень. На зрізі допускається наявність повітряного стрижня або воронкоподібного поглиблення.

Відхилення, припустимі в масі окремих доз супозиторіїв, не повинні перевищувати ± 5 %. Середню масу визначають зважуванням супозиторіїв з точністю 0,01 г не менше 10 штук. При виготовленні менше ніж 10 штук зважують усі супозиторії. Відхилення в масі супозиторіїв від середньої маси визначають зважуванням кожного супозиторія в кількості не менше 5 штук.

Відхилення, припустимі в масі навішення окремих фармацевтичних субстанцій у супозиторіях (при виготовленні методом викочування або методом виливання), визначають на дозу кожної субстанції яка входить в лікарський засіб. Відхилення наведено в таблиці 22.

Таблиця 22 – Припустимі відхилення в масі окремих субстанцій у супозиторіях

Прописана маса речовини, г	Відхилення, %
До 0,02	+20

Понад 0,02 до 0,05	+15
Понад 0,05 до 0,2	+10
Понад 0,2 до 0,3	+8
Понад 0,3 до 0,5	+6
Понад 0,5 до 1,0	+5
Понад 1,0 до 2,0	+4
Понад 2,0 до 5,0	+3
Понад 5,0 до 10,0	+2
Понад 10,0	+1

Методики визначення справжності і кількісного вмісту діючих речовин повинні бути зазначені в приватних статтях.

Після виготовлення ліпофільні супозиторії упаковують у шматочки тонкого пергаментного паперу, целофан або фольгу. Ректальні супозиторії – у косиночки, вагінальні кульки – за типом цукерок.

Кульки на желатино-гліцериновій основі не загортають, а поміщають у гофровані ковпачки. Потім їх укладають у картонні коробки. Палички не загортають, їх укладають у коробки між складками гофрованого паперу.

Супозиторії зберігають у сухому і прохолодному місці. Слід пам'ятати, що жирові основи які містять водні розчини, легко прогоркають і проявляють подразнювальну дію.

Желатино-гліцеринові основи піддаються мікробному обсіменінню і пліснявіють. При їх виготовленні слід особливо ретельно дотримуватися санітарно-протиепідемічного режиму. Для підвищення мікробіологічної стійкості в основи додають консерванти.

Удосконалення технології супозиторіїв відбувається за двома основним напрямкам:

- розширення асортиментів супозиторних основ;
- удосконалення лікарської форми. Наприклад, одержання порожніх супозиторіїв, які в аптеці заповнюються фармацевтичними субстанціями. Виробництво двошарових супозиторіїв, у які можна вводити субстанції різні за своїми властивостях.

Контрольні питання

1. Характеристика супозиторіїв як лікарської форми і як дисперсної системи, переваги і недоліки. Класифікація супозиторіїв.

2. Характеристика різних супозиторних основ, вимоги, пред'явлені до них. Класифікація супозиторних основ.

3. Введення фармацевтичних субстанцій в основу. Методи одержання супозиторіїв. Технологічні схеми виготовлення супозиторіїв в аптеках методами викачування і виливання.

4. Використання заміщуючих коефіцієнтів. Експериментальне визначення фактора заміщення.

5. Технологія паличок. Особливість прописування. Розрахунки кількості основи.

6. Оцінка якості, реалізація і зберігання супозиторіїв. Удосконалення технології супозиторіїв.

РОЗДІЛ 7. ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВИГОТОВЛЯЮТЬСЯ В АСЕПТИЧНИХ УМОВАХ

В 1781 р. французький лікар Фуркруа запропонував ідею про використання лікарського засобу з порушенням шкірних покривів, а в 1851 р. було здійснено перше підшкірне впорскування за допомогою «срібного наконечника витягнутого в голку» російським лікарем М.П. Лазаревим. В 1852 р. французьким хірургом Шарлем-Габриєлем Правацем було запропоновано використання шприца сучасної конструкції.

Широке використання в медичній практиці ін'єкційних лікарських форм стало можливим з розробкою ефективних методів стерилізації, винаходом різних конструкцій для введення і створення контейнерів для зберігання ін'єкцій – ампул.

Сьогодні відомий метод безголкового введення лікарських засобів за допомогою безголкового ін'єктора, який дозволяє ввести фармацевтичну субстанцію тонким струменем під тиском і безболісно для одержання максимального терапевтичного ефекту.

Створення асептичних умов в аптеках

Однією з найважливіших вимог при виготовленні стерильних розчинів є дотримання правил асептики. Асептика – умови і комплекс заходів, спрямованих на запобігання мікробного і іншого забруднення при одержанні стерильної продукції на всіх етапах технологічного процесу. Дотримання асептичних умов обов'язкове при виготовленні всіх стерильних розчинів, у тому числі, що зазнають надалі стерилізації.

Необхідність асептичного виготовлення лікарських форм пов'язана з наступними обставинами:

- способом введення перерахованих розчинів: порушення захисних бар'єрів організму (шкіра, слизові оболонки), нанесення розчинів на поверхню або в порожнину організму, що не містять мікроорганізмів, або на слизову оболонку ока, які характеризуються підвищеною чутливістю до них;
- низькою опірністю організму дітей до 1 року до інфікування;
- руйнуванням діючих речовин (антибіотики) ферментами мікроорганізмів, що потрапили в лікарські форми, і, отже, втратою ефективності лікарських засобів.

Джерелами мікробіологічного забруднення лікарських форм є: вентиляційне або атмосферне повітря, поверхні приміщення, устаткування, допоміжні матеріали, санітарний одяг персоналу, що обслуговує. Тому в аптеці, що виготовляє стерильні лікарські форми, необхідна наявність:

- приміщень асептичного блоку;
- устаткування для підтримки асептичних умов, у тому числі повітряного шлюзу, ламінарного боксу, бактерицидних опромінювачів, килимків для обезпилювання взуття;

- обладнань кондиціювання, фільтрації і стерилізації повітря.

Повинен дотримуватися порядок обробки приміщень і устаткування; підготовка персоналу до роботи в асептичних умовах; обробка, мийка контейнерів і допоміжних матеріалів; стерилізація фармацевтичних субстанцій, допоміжних речовин і матеріалів.

Для виготовлення лікарських засобів в асептичних умовах в аптеці є асептичний блок.

Асептичний блок – територія аптеки, спеціально виділена, обладнана і використовується таким чином, щоб знизити проникнення, утворення і затримку в ній мікробіологічних і інших забруднень.

Асептичні блоки включають:

- приміщення обробки аптечного посуду, пакувальних і допоміжних матеріалів;

- стерильну посуду;

- приміщення аптечного виготовлення лікарських засобів (асистентську-асептичну);

- фасовочно-заготовче приміщення (асептичну);

- стерилізаційну лікарських засобів;

- контрольню-маркувальну кімнату;

- приміщення водопідготовки.

У блоці передбачені наступні заходи:

- стерильна фільтрація повітря, що нагнітається;

- опромінення бактерицидними лампами поверхонь і повітря;

- прибирання 1 раз у зміну всіх поверхонь і устаткування;

- використання стерильного санітарного одягу;

- зберігання тільки стерильних матеріалів.

Асептичний блок повинен розміщатися в ізолюваному відсіку і виключати перехресну «чистих» і «брудних» потоків, мати окремий вхід або відділятися від інших виробничих приміщень шлюзами.

Між приміщеннями асептичного комплексу повинен бути послідовний безпосередній взаємозв'язок: приміщення обробки аптечного посуду, допоміжних і укупорочних матеріалів → стерилізаційна посуду → асистентська для виготовлення ін'єкційних розчинів → приміщення аптечного виготовлення очних крапель і лікарських засобів для немовлят → фасувальна → закаточна → стерилізаційна ліків → контрольню-маркувальна. Приміщення аптечного виготовлення лікарських засобів в асептичних умовах, фасувальної, стерилізаційної лікарських засобів, контрольню-маркувальної можуть бути зв'язані послідовно один з іншим передатними вікнами або через двері.

Приміщення водопідготовки повинно безпосередньо примикати до приміщень аптечного виготовлення лікарських засобів, у тому числі в асептичних умовах максимально наближатися до них.

У зв'язку з особливістю роботи в асептичних блоках повинно бути обладнання, необхідне для підтримки асептичних умов.

Повітряний шлюз – установлене в замкненому просторі обладнання, що запобігає проникненню механічних часток або мікроорганізмів, або замкнений простір між приміщеннями різної чистоти, відділені від них дверима.

У шлюзі створюється підпір повітря (підвищений тиск) на 1-4 мм рт. ст. для запобігання потрапляння повітря ззовні.

У шлюзі повинні бути передбачені: лава для перевзування із гніздами для санітарного взуття, шафа для бюксів з комплектами стерильного одягу, раковина (кран з ліктьовим приводом), одноразові гігієнічні серветки і дзеркало; гігієнічний набір для обробки рук, інструкції про порядок перевдягання і обробки рук, правила поведінки в асептичному блоці, які розміщені в ізолюючу оболонку.

Килимки для обезпилювання взуття розташовують перед входом у повітряний шлюз, просочують дезінфікуючими засобами.

Рекомендуються в'язані килимки з поліефірної нитки, яка має абразивну структуру, що дозволяє швидко і повністю чистити взуття, у тому числі сильно забруднене. Додатково для очищення підошви взуття від мікрочастинок пилу застосовуються липкі циновки, виготовлені з тонких шарів пластиру на плівці з поліетилену.

Ламінарний бокс – спеціальне устаткування для створення горизонтальних або вертикальних ламінарних (односпрямоване без перемішування руху молекул і часток) потоків чистого повітря в окремих локальних зонах для захисту найбільш відповідальних ділянок або операцій всередині чистих приміщень.

Стерильна зона створюється ламінарним потоком повітря, що надходить від вентилятора через фільтр, що стерилізує його.

Ламінарні бокси мають робочі поверхні і ковпак із гладкого міцного матеріалу. Швидкість ламінарного потоку – у межах 0,3-0,6 м/с. При роботі необхідний регулярний контроль стерильності повітря не рідше 1 разу на місяць.

У наш час для підготовки повітря використовують системи кондиціонування, які дозволяють одночасно з подачею повітря проводити його фільтрування від пилу і мікроорганізмів, охолоджувати або нагрівати його до температури 18-20 °С, знижувати вологість до 65 %.

Виготовлення лікарських форм для ін'єкцій відбувається в наступній послідовності: розчини наркотичних засобів, психотропних речовин, отруйних та сильнодіючих речовин в останню чергу – субстанцій загального списку. Передачу чистого посуду в асептичну кімнату і контейнерів з

розчинами під обкатування і стерилізацію здійснюють через передавальні вікна, оснащені бактерицидними лампами.

Стіни приміщень асептичного блоку повинні бути пофарбовані олійною фарбою або виложені глазурованою плиткою без тріщин, виступів, карнизів. Стелі зафарбовують клейовою або водоемульсійною фарбою. Підлогу покривають безшовним лінолеумом або реліном.

Поверхня аптечного устаткування повинна бути гладкою, виконаною з матеріалів, стійких до впливу фармацевтичних субстанцій, дезінфектантів і хімічних реактивів. Двері і вікна повинні бути щільно підігнані і не повинні мати щілин.

Для виключення потрапляння повітря з коридорів і виробничих приміщень в асептичний блок необхідно передбачити приточно-витяжну вентиляцію (табл. 23), при якій рух очищених від пилу і мікроорганізмів повітряний потік повинний бути спрямований з асептичного блоку в прилеглі до нього приміщення, з перевагою припливу повітря над витяжкою. Повітря подають через простерилізовані бактеріальні фільтри «Лайк» із тканиною Петрянова. На фільтрах затримуються пилоподібні частки, аерозолі і мікроорганізми. Для зниження мікробного обсіменіння рекомендується установка повітроочисників пересувних рециркуляційних ВОПР-0,9 і ВОПР-1,5.

Таблиця 23 – Рекомендовані кратності повітрообміну в приміщеннях аптек

Найменування приміщення аптеки	Кратність повітрообміну	
	приплив	витяжка
Асистентська, асистентська-асептична	+ 4	-2

Для знезаражування повітря в асептичному блоці також установлюють бактерицидні опромінювачі. Опромінювачі бувають: неекрановані, з розрахунку потужності 2-2,5 Вт/м². Їх включають на 1-2 год до початку роботи під час відсутності людей. Вхід у приміщення дозволяється після відключення. Це пов'язане з тим, що ультрафіолетові опромінювачі утворюють у повітрі токсичні продукти – озон, оксиди азоту.

У присутності персоналу можна включати екрановані бактерицидні лампи потужністю 1 Вт/м², які встановлюють на висоті 1,8-2 м від підлоги. Залежно від місця кріплення бактерицидні лампи можуть бути стельові, напольні, маякового типу (пересувні).

Останнім часом для знезаражування повітряного середовища використовуються рециркулятори повітря бактерицидні ультрафіолетові.

Перевагою цих приладів є можливість застосування їх у присутності людей, без використання засобів індивідуального захисту і обмеження часу

експлуатації. Крім того, рециркулятор безпечний для персоналу і відвідувачів відносно ультрафіолетових променів і озону.

Стіни, столи, устаткування асептичного блоку наприкінці роботи миють гарячою водою з мийними засобами і протирають стерильним рушником.

У наш час для обробки асептичного блоку застосовують обладнання для мийки стін і стель. Прилад складається з ручки, що повертається на 360⁰, і підставки, покритої безворсовим поліефірним тканевим полотном.

Убирання асептичного блоку проводиться 1 раз у зміну з використанням миючих і дезінфікуючих засобів. Увесь реманент для збирання асептичного блоку і приміщення водопідготовки повинен мати чітке маркування «Асептичний блок», «Приміщення водопідготовки» і зберігатися окремо від іншого реманенту. Дрантя і щітки після кожного убирання повинні бути продезінфіковані, просушені і покладені в чистий маркерований контейнер із щільною кришкою і зберігатися в окремій шафі або спеціально виділеному місці. Один раз у тиждень проводиться генеральне вбирання асептичного блоку. При цьому приміщення по можливості звільняється від устаткування. Починати прибирання необхідно з асептичної. Спочатку миється стеля, потім стіни і двері від стелі до підлоги.

Персонал, що працює в асептичному блоці, повинен дотримувати вимог виробничої санітарії і правил роботи в асептичних умовах. Персоналу, що не працює в асептичному блоці, вхід у нього категорично заборонений. Персонал асептичного блоку повинен мати крім спеціальних знань і досвіду практичної роботи знання з основ гігієни і мікробіології для усвідомленого виконання вимог виробничої санітарії, повинен бути готовим до можливих незручностей у роботі, пов'язаних із систематичною обробкою рук і строгою послідовністю перевдягання, використанням повітряпроникної пов'язки на обличчі, гумових рукавичок на руках і ін.

Комплект санітарно-гигиєнічної одяжки для персонала, працюючого в асептичних умовах, призначений для захисту фармацевтичних субстанцій, допоміжних речовин і матеріалів, готової продукції і повітряної середовища від вторичної контамінації мікроорганізмами і механічними частинками, що виділяються персоналом.

У комплект входять: халат або комбінезон, шапочка, бахіли з матеріалу з мінімальним ворсовідокремленням, маска, що має 3 шари: зовнішній – для грубої фільтрації повітря, потім мікрОВОЛОКОННИЙ – для тонкої фільтрації і гладкий внутрішній шар для максимального комфорту; оптично прозорий пластмасовий щиток забезпечує захист обличчя і очей.

При вході в асептичний блок персонал одягає спеціальне взуття. Взуття перед початком і після закінчення роботи дезінфікують зовні (2-х кратно протирання дезрозчином).

Потім працівники асептичного блоку миють руки теплою проточною водою з милом (подарункове, лазневе, дитяче, господарське) і щіткою протягом 1-2 хв. Попередньо щітки кип'ятять протягом 15 хв у воді очищеній

або в 20 % розчині натрію гідрокарбонату. Руки витирають насухо, надягають халат, шапочку, чотирьохшарову марлеву пов'язку (заміняється кожні 4 год), бахіли. При цьому одяг повинен бути зібраний на зап'ястях і високо на шії. Не допускається наявність об'ємного одягу.

Потім руки дезінфікують дезрозчином (0,5 % розчином хлораміну Б, 0,5 % розчином хлоргексидину біглюконат, йодопірона). протирають марлевою серветкою, змоченою дезрозчином. На оброблені руки персоналу, зайнятого на ділянці розливу і закупорки розчину, повинні бути надягнені стерильні гумові рукавички.

При роботі в асептичних умовах:

- забороняється вхід в асептичну кімнату в нестерильному одязі і вихід з асептичного блоку в стерильному одязі; курити і вживати їжу; піднімати і повторно використовувати предмети, що впали на підлогу під час роботи;

- слід обмежити розмови і переміщення в асептичному блоці;

- рекомендується носити коротку стрижку, при цьому волосся повинно бути прибрано під припасовану шапочку або косинку; рекомендується робити гігієнічний манікюр без покриття нігтів лаком, не пудритися до і під час роботи, не носити ювелірні вироби, красити губи тільки жирною помадою;

- про всі випадки захворювань доводити до відома адміністрацію.

Працівники, що допускаються до роботи в асептичному блоці, проходять інструктаж і перевірку знань за правилами виготовлення розчинів для ін'єкцій в умовах аптек. Не рідше 1 разу в 2 року в центральних районних аптеках проводиться атестація за визначенням знань і практичних навичок провізорів і фармацевтів, зайнятих виготовленням і контролем якості ін'єкційних розчинів, очних крапель і розчинів для немовлят.

Підготовка контейнерів і укупорочних засобів включає миття і стерилізацію скляних контейнерів, обробку гумових пробок і алюмінієвих ковпачків.

Стерильні лікарські форми. Особливості ін'єкційного та інфузійного введення лікарських засобів в організм

Розвиток фармацевтичної науки і практики поставив на перший план питання мікробної чистоти лікарських засобів. Це пов'язано з тим, що мікробне забруднення несе небезпеку інфікування медикаментів і небезпеку зміни самих лікарських засобів, аж до появи їх токсичних властивостей. Є цілий ряд лікарських форм, які вимагають асептичних умов виготовлення.

В асептичних умовах виготовляють:

- ін'єкційні лікарські форми (ін'єкції і інфузії), тому що спосіб їх введення пов'язаний з порушенням захисного бар'єру організму;

- очні лікарські форми, тому що слизова оболонка ока має підвищену чутливість до мікроорганізмів;

- лікарські форми для лікування опіків і відкритих ран – через чутливість раневої поверхні до мікроорганізмів;

-лікарські форми для новонароджених дітей і дітей першого року життя із за низької опорності дитячого організму до інфікування;

- лікарські форми з антибіотиками;
- ізотонічні розведення;
- ін'єкційні води.

Крім того, в асептичних умовах здійснюють одержання води очищеної для ін'єкцій, виготовляють концентровані розчини для бюреточної системи і внутрішньоаптечні заготовки.

Ін'єкційні лікарські форми (від лат. *injectio* – упорскування) – стерильні водні і неводні розчини, суспензії, емульсії і сухі тверді інгредієнти (порошки, пористі маси і таблетки), які розчиняють стерильним розчинником безпосередньо перед введенням в організм за допомогою шприця з пошкодженням цілісності шкірних покривів або слизових оболонок.

Ін'єкційні розчини об'ємом 100 мл і більш відносяться до інфузійних (від лат. *infusio* – уливання).

Переваги ін'єкційного способу введення:

- швидкість дії (іноді через кілька секунд);
- можливість введення лікарських засобів пацієнтові, що перебувають в несвідомому стані;

- 100 % біодоступність, тому що фармацевтичні субстанції надходять минаючи шлунково-кишковий тракт і печінку – органи, здатні змінювати і руйнувати фармацевтичні субстанції, для яких неможливі інші способи введення (інсулін, антибіотики і ін.);

- локалізація дії фармацевтичних субстанцій у зоні уколу (наприклад, анестезія місцева, провідникова, інфільтраційна);

- відсутність відчуттів, пов'язаних з неприємним запахом і смаком лікарських засобів.

Недоліки ін'єкційного способу введення:

- порушуються захисні бар'єри організму, виникає серйозна небезпека внесення інфекції;

- виникає небезпека емболії внаслідок потрапляння твердих часток або пухирців повітря, можливий летальний результат;

- введення інфузійних розпорів безпосередньо в тканини може викликати зсув осмотического тиску, рН, виникає різкий біль, печію, іноді явища лихоманки;

- ін'єкційний спосіб введення вимагає високої кваліфікації медичного персоналу, невміле введення приводить до ушкодження нервових закінчень, стінок кровоносних судин або інших небезпечних наслідків;

- висока вартість – завжди вища ентєральних лікарських форм того самого найменування.

Ін'єкційні лікарські засоби повинні бути апірогенні, стерильні, вільними від видимих механічних включень, витримувати випробування на токсичність відповідно до вимог приватних статей.

До інфузійних розчинів висувають додаткові вимоги ізотонічності, ізогідричності, ізоіонічності, ізов'язкисності відповідно до вимог приватних статей.

Залежно від місця і глибини введення лікарських засобів застосовують ін'єкції наступних видів: внутрішньошкірні, підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньосудинні, спинномозкові, внутрішньочерепні, внутрішньочеревинні, внутрішньоплевральні, внутрішньосуглобні, ін'єкції в серцевий м'яз і ін.

Внутрішньовенні вливання здійснюють у поверхневі вени області ліктьового або колінного згину за допомогою трансфузійних систем. Внутрішньовенне вливання забезпечує миттєву дію лікарського засобу і практично 100 % біодоступність.

Слід знати, що внутрішньовенні вливання можуть супроводжуватися серйозними ускладненнями: тромбоутворенням, запаленням вен з наступною тромбоемболією легеневої артерії.

Причинами таких ускладнень можуть бути:

- неякісне внутрішньовенне вливання (потрапляння пухирця повітря або шматочка гуми, пробки у вену);
- неякісний розчин лікарського засобу (високе значення рН розчину, механічні включення, що присутні в розчині);
- вибір занадто малої вени для об'єму вводимого розчину.

Внутрішньом'язові ін'єкції вважаються менш небезпечними і більш легкими ніж внутрішньовенні. Дія лікарського засобу настає пізніше у порівнянні із внутрішньовенним, але швидше підшкірного. Процедура найбільш хвороблива в порівнянні з іншими. Основні місця, для ін'єкцій: дельтоподібний м'яз руки, великий сідничний і латеральний м'яз. Для внутрішньом'язових ін'єкцій необхідний правильний вибір довжини голки. Довжина голки повинна бути більшою товщини жирового прошарку пацієнта.

Максимальний об'єм розчину, що вводиться, – 2,0 мл у м'яз руки або стегна і не більше 5,0 мл – у сідницю. Місце ін'єкції повинно бути в максимально віддалене від головних нервів і кровоносних судин, щоб уникнути ушкодження нервових закінчень і випадкового внутрішньовенного введення.

Для пролонгування дії лікарського засобу застосовують його масляні розчини або емульсії.

Всередині шкірні (інтрадермальні) ін'єкції робляться в основному у область передпліччя. Лікарські засоби вводять у простір між епідермісом і дермою на глибину 1-5 мм. Максимальний об'єм розчину, що вводиться, – 0,1 мл.

Частіше всього цим методом вводять діагностичні, імунологічні і косметичні засоби. Використовуються тонкі голки, спеціальні шприци.

Підшкірні ін'єкції – універсальний метод введення лікарських засобів як швидкодіючої, так і пролонгованої дії. Ін'єкцію вводять у внутрішню

поверхню руки, стегна, нижню частину живота. Максимальна кількість розчину, що вводиться, – 2 мл. Іноді при так званих краплинних ін'єкціях під шкіру не виймаючи голки, вводять рідину протягом 30 хв до 500 мл.

Фармакокінетика підшкірного введення приблизно рівна внутрішньом'язовому з деяким уповільненням. Для прискорення дії лікарського засобу застосовують 2 способи:

- перед введенням масажують шкіру в місці уколу;
- вводять одночасно вазоділататори, що збільшують усмоктуваність фармацевтичних субстанцій.

Безліч лікарських засобів призначають підшкірно. Найбільш важливими є гепарини і інсуліни. Для зниження об'єму ін'єкції важливо, щоб розчинність субстанцій була максимальною.

Пролонгування дії лікарського засобу досягається або введенням у вигляді розчинів у маслі, суспензій, емульсій, або установкою під шкірою спеціальних обладнань, що містять мікрокапсули лікарського засобу в сітці-дозаторі.

Підшкірна тканина – ідеальна ділянка для застосування таких обладнань. Впровадження часто вимагає хірургічного втручання. Матеріал обладнання біологічно сумісний із тканинами. Приклади імплантування обладнань: Norplant[®], Oreton[®], Percorten[®], осмотично керований міні-насос (Alzet[®]), який може виділяти молекули лікарського засобу протягом 21 дня.

Шприці для підшкірних і внутрішньом'язових ін'єкцій за способом кріплення голки підрозділяють на 3 види: Slip-Tip[®], ексцентрикові Slip-Tips[®], Luer-Lok[®]. За конструкцією шприці розподіляють на 2 класи: двокомпонентні (корпус і плунжер) і трикомпонентні (корпус, плунжер і гумовий ущільнювач поршня). Гумовий ущільнювач дозволяє знизити силу тертя частин шприця один об одного при введенні лікарських засобів. Хід поршня став плавним, а укол – менш хворобливим.

В останні роки запропонований безболісний безголковий спосіб введення лікарського засобу. Він заснований на здатності лікарського засобу з великою кінетичною енергією долати опір і проникати в тканині. При безголковій ін'єкції розчин вводиться в тканину дуже тонким струменем (діаметром у десяті і соті міліметра) під високим тиском (до 300 кгс/см). Спосіб такого введення лікарських засобів у порівнянні зі звичайними ін'єкціями за допомогою голки має переваги: безболісність ін'єкцій, швидке настання ефекту, зменшення необхідної дози, неможливість передачі «шприцевих інфекцій», більш рідка стерилізація ін'єктора, збільшення кількості ін'єкцій проведених в одиницю часу (до 1000 ін'єкцій у годину).

Технологія розчинів для ін'єкцій

Технологічна схема виготовлення ін'єкційних розчинів в аптеках представлена на рисунку 27.



Рис. 27 – Технологічна схема виготовлення ін'єкційних розчинів в аптеках

Лікарські засоби для ін'єкцій виготовляють в асептичних умовах, обмежуючи можливість їх забруднення мікроорганізмами.

Ця умова обов'язкова для всіх ін'єкційних розчинів не залежно від того, зазнають вони чи ні теплової стерилізації. Всі розчини виготовляють масо-об'ємним способом за допомогою мірного посуду.

При цьому фармацевтична субстанція береться за масою, а розчинник - до одержання певного об'єму розчину.

При відсутності мірного посуду кількість розчинника, необхідного для виготовлення розчину, визначають розрахунковим способом, користуючись величиною щільності розчину даної концентрації або коефіцієнтом збільшення об'єму, під яким розуміють збільшення об'єму розчину при розчиненні 1 г фармацевтичної субстанції.

Відразу після виготовлення ін'єкційного розчину асистент заповнює паспорт письмового контролю (ППК) із вказівкою найменування інгредієнтів і їх кількостей, а також дати, номера рецепта і прізвища хто виготовив, перевірів і реалізував лікарську форму. Заповнюється також журнал реєстрації окремих стадій виготовлення ін'єкційних розчинів.

При необхідності додається стабілізатор. У цьому випадку кількість води відповідно зменшують, щоб загальний об'єм відповідав зазначеному в рецепті. Розчини стабілізаторів повинні бути простерилізовані. Фасувати їх треба в контейнери до 10-20 мл. Терміни зберігання стабілізаторів 5-7 днів.

Категорично забороняється виготовлення відразу декількох лікарських засобів для ін'єкцій, що містять різні інгредієнти або розчини одного найменування, але в різних концентраціях.

Штангасів з фармацевтичними субстанціями які не мають відносин до даного лікарського засобу не повинно бути на робочому місці асистента.

Після виготовлення розчину перевіряємо його на чистоту, ідентичність, кількісний вміст. Письмовий, органолептичний, опитувальний і хімічний види контролю в лікарських формах для ін'єкцій обов'язкові. Необхідна кількість розчину відливається і передається провізорові для аналізу. Періодично проводиться бактеріологічний контроль.

Дисперсійні середовища для ін'єкційних розчинів

Для виготовлення розчинів для ін'єкцій використовують воду (*Aqua ad iniectabilia*), яка повинна витримувати випробування на воду очищену, а також повинна бути стерильною та апірогенною.

Основною причиною пірогенності води є закид крапель неперегнаної води у вже отриману та порушення санітарно-гігієнічних вимог при транспортуванні та зберіганні. В ін'єкційні розчини мікроорганізми можуть попадати з аптечного посуду та предметів, які пов'язані безпосередньо з водою для ін'єкцій.

В усуненні пірогенності велику роль відіграє дотримання ідеальної чистоти та стерильності в асептичному блоці. Для одержання апірогенної води в аптеках використовуються спеціальні аквадистилятори (АА-1, А-10, АЕВС-60, Аква РО-50), які мають пристрої для затримки крапель неперегнаної води та закриття водозбірника – сепаратори (відцентрові, плівкові, об'ємні, комбіновані), у яких вода витримується при температурі 80 °С і вище, що перешкоджає розвитку мікрофлори. Звільнитися від пірогенів можна шляхом пропущення розчину через адсорбційні колонки з активованим вугіллям, целюлозою, іонообмінними смолами, а також через ультрафільтраційні ацетатні мембрани (УАМ-100М). Для хімічної обробки води з метою окиснення органічних і пірогенних речовин і зв'язування аміаку використовують дозуюче обладнання для подачі розчинів калію перманганату і алюмокалієвих квасців з натрію гідрофосфатом. На 1 л киплячої води додають 0,152 г калію перманганату, 0,228 г алюмокалієвих квасців і 0,228 г натрію гідрофосфату.

Для одержання води апірогенної вищого ступеня демінералізації застосовують скляні аквадистилятори Sanyo. Аквадистилятор має запатентований пароуловлювач, що забезпечує одержання вільної від пірогенів води вищого ступеня чистоти з рН 5,6-6,0. Продуктивність апарата – 8 л/год.

Вода високоочищена (*Aqua valde purificata*) у медичній практиці застосовується поряд з водою для ін'єкцій для виготовлення ін'єкційних розчинів.

Воду високоочищену для ін'єкційних розчинів отримують шляхом пропущення вихідної води через установку зворотньоосмотичну. На стадії зворотного осмосу вода очищається від органічних сполук і солей. Видалення домішок відбувається за рахунок пропущення води через напівпроникну мембрану при тиску, який перевищує осмотичний. Для збільшення ефективності процесу використовується тангенціальна подача води до поверхні мембрани при рециркуляції. Устаткування представляє собою послідовно з'єднані колони, які складаються із згорнутої певним чином системи мембранних фільтрів. Мембрани мають розміри пор 0,0005-0,001 мм. Контроль систем зворотного осмосу здійснюється виміром питомої електричної провідності води на виході із системи.

Отриману воду для ін'єкцій збирають у чисті простерилізовані або оброблені паром скляні збірники або в спеціальні посудини, виготовлені з матеріалів, що не змінюють властивостей води і захищають її від потрапляння механічних включень і мікробіологічних забруднень. Збірники повинні мати чіткий напис «Вода для ін'єкцій». Посудина для зберігання води для ін'єкцій повинна бути обладнаною: мішалкою; сорочкою для подачі пару і холодної води; системою душирування для забезпечення безперервного змочування всієї внутрішньої поверхні посудини; манометром; системою регулювання рівня.

Воду для ін'єкцій використовують свіжоприготовлену або зберігають при температурі 5-10 °С не більш 24 год. При необхідності тривалого зберігання води для ін'єкцій необхідно організувати її циркуляцію при температурі в інтервалі 85-90 °С.

У приміщенні водопідготовки, де відбувається одержання апірогенної води, повинні дотримуватися строгі правила виробничої санітарії і створюватися асептичні умови. Перед початком роботи проводиться ретельне вологе прибирання і дезінфекція приміщення, знезаражуються повітря і робоча поверхня. Особлива увагу приділяють правилам зберігання, обробки і дезінфекції посуду. Оскільки можливий розвиток пірогенних реакцій під впливом залишкових кількостей поверхневоактивних речовин, проводиться ретельне ополіскування посуду під проточною водою. Слід відмітити, що контроль за фенолфталеїною пробою нерідко дає негативні результати на нові мийні засоби з більш вираженим кислим середовищем. Повноту змиву мийних засобів можна більш точно визначити за величиною рН потенціометричним методом.

Для очищення від пірогенних речовин скляні трубки, балони і збірники води для ін'єкцій обробляють 1 раз в 14 днів гарячим підкисленим 1 % розчином калію перманганату протягом 0,5 год, а потім 6% розчином водню пероксида. Після обробки трубки, балони і збірники ретельно промивають свіжеперегнаною очищеною водою до негативної реакції на сульфат-іон. Балони і збірники води очищеної можна обробити усередині 1 раз в 14 днів 3 % розчином водню пероксида з 0,5 % розчином мийного засобу, обполоскати 3-4 рази водою очищеною і пропарити гострою парою протягом 0,5 год. Обробка трубопроводів і збірників реєструється в спеціальному журналі.

Крім води, для виготовлення ін'єкційних розчинів використовують неводні розчинники. Вони мають різну розчинну здатність, антигідролізу, стабілізуючу, бактерицидну властивість. Найбільш широке застосування з неводних розчинників одержали жирні масла, спирти, макроголи, прості і складні ефіри.

Використовують тільки жирні масла, отримані холодним пресуванням. Кислотне число повинне бути не більш 2,5 (мигдальне, персикове), перекисне число – менше 10,0 г. Жирні масла мають обмежене застосування, тому що мають високу в'язкість. Масляні ін'єкції хворобливі, можуть викликати утворення гранул. Для зменшення в'язкості додають ефір діетиловий або етилгліколевий. В основному застосовують для внутрішньом'язових і підшкірних ін'єкцій.

Спирти – етиловий, бетиловий, гліцерин, пропіленгліколь – частіше використовують як розчинники.

Макроголи є прекрасними розчинниками сульфамідів, анестезину, камфори, бензойної і саліцилової кислот, фенобарбітала.

Етилолеат – синтетичний складний ефір жирної кислоти який одержали у результаті конденсації олеїнової кислоти і етанолу використовують як добавку до жирних масел або замість них.

Бензилбензоат – складний ефір бензойної кислоти з бензиловим спиртом використовується як розчинник із жирними маслами.

При виготовленні лікарських засобів для парентерального застосування можуть бути додані консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори, солюбілізатори і інші допоміжні речовини, зазначені в приватних статтях. У якості допоміжних речовин використовують кислоту хлористоводневу, натрію гідрокарбонат, натрію гідроксид, натрію сульфат, натрію бісульфат або метабісульфіт, натрію тіосульфат, натрію гідро- і дигідрофосфати, натрію хлорид, ефір метилової кислоти оксибензойної, ефір пропілової кислоти оксибензойної, ронгаліт, динатрієву сіль кислоти етилендіамінтетраотцевої, спирт полівініловий, хлоробутанол і інші речовини.

Лікарські засоби для внутрішньопорожнинних, внутрішньосерцевих, внутрішньоочних або ін'єкцій, що мають доступ до спинномозкової рідини, а так само при разовій дозі, що перевищує 15 мл, не повинні містити консервантів.

Вимоги Державної фармакопеї України до води для ін'єкцій

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України у воді для ін'єкцій визначають наявність пірогенних речовин.

Пірогенні речовини – це біологічно активні речовини, які можуть викликати підвищення температури тіла. Пірогенні речовини прийнято розділяти на екзогенні (в основному представлені токсинами мікроорганізмів і продуктами їх життєдіяльності) і ендогенні (клітинно-тканинні). Один з найбільш сильних екзогенних пірогенів – ендотоксин, який є ліпополісахарид зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. З хімічного погляду пірогени – це складні речовини з високою молекулярною масою і розміром часток від 1 до 50 мкм. Наприклад, хімічний склад пірогенної речовини, виділеного з *Proteus vulgaris*, складається з вуглецю (25,83 %), водню (6,06 %), азоту (6 %), фосфору (0,29 %) і золи (8,33 %).

Пірогени розчинні у воді, нерозчинні в спирті етиловому і ацетоні, стійкі до впливу підвищеної температури. Нагрівання в автоклаві при 120 °C протягом 20 хв призводить до загибелі бактерій, але не знищує пірогени. Чутливість пірогенів до високої температури різна. Зміна рН водяного розчину практично не впливає на термолабільність пірогенів. У сухому вигляді їх повне розкладання відбувається тільки при температурі 200°C протягом 30 хв; стерилізації сухим повітрям при 160 °C. Наявність пірогенів у воді робить її непридатною для ряду використань, наприклад для виготовлення парентеральних розчинів.

Застосовують наступні методи депірогенізації: хімічні; фізико-хімічні; ензиматичні.

Хімічні методи депірогенізації:

– піролітичне розкладання пірогенних речовин у термостабільних субстанціях (депірогенізація натрію хлориду при 180-200 °C); нагрівання в 6 % розчині водню пероксида при 100°C протягом 1 год;

- витримування в підкисленому кислотою сірчаною 0,5-1 % розчині калію перманганату протягом 25-30 хв. Для виготовлення розчину до 10 частин 1 % розчину калію перманганату додають 6 частин 1,5 % розчину кислоти сірчаної. Після обробки посуду і трубки ретельно промивають свіжевиготовленою водою для ін'єкцій.

Фізико-хімічні методи:

- пропущення розчинів через колонки з активованим вугіллям, целюлозою;

- використання мембранних ультрафільтрів з негативним потенціалом.

Даний метод зручний при промисловому виготовленні ін'єкційних розчинів.

Випробування на пірогенність води і розчинів для ін'єкцій відбувається відповідно до вимог Державної Фармакопеї України. Щокварталу випробування на пірогенність ін'єкційних розчинів і води для ін'єкцій здійснюють у бактеріологічних лабораторіях біологічним методом. Метод

заснований на вимірюванні температури тіла кроликів після введення випробуваних розчинів.

Для визначення пірогенності води і розчинів для ін'єкцій застосовують тест на визначення ендотоксинів (лімулус-тест або лал-тест). В основі цього тесту лежить здатність лізата амебоцитів (кліток крові) мечохвоста специфічно реагувати з ендотоксинами (ліпосахаридами) грамнегативних бактерій. У результаті реакції між ендотоксином і лізатом відбувається помутніння прозорої суміші або утворення твердого гелю, що і є підтвердженням присутності ендотоксину. Реакція проходить за 30-60 хв.

Чутливість реакції в багато разів перевищує чутливість фармакопейного тесту на кроликах.

Контроль якості води для ін'єкцій здійснюється щодня. Визначають відсутність відновлювальних речовин солей амонію і вуглецю діоксида. Щокварталу вода для ін'єкцій перевіряється на відсутність пірогенних речовин. Крім того, щокварталу вода для ін'єкцій направляється в контрольну-аналітичну лабораторію для повного хімічного аналізу. Результати контролю води для ін'єкцій в аптеці реєструють у спеціальному журналі.

Якщо в аптеці є система розподілу води по трубопроводах, то вода для ін'єкцій підлягає додатковому контролю в трубопроводах. У системі розподілу води очищеної безперервному контролю підлягають швидкість потоку (для закільцьованих систем), температура (для гарячих систем) і питома електрична провідність води. Крім того, бажаний контроль вмісту органічного вуглецю.

Фармацевтичні субстанції і допоміжні речовини для виготовлення стерильних розчинів. Фільтрування ін'єкційних і інфузійних розчинів

Фармацевтичні субстанції і допоміжні речовини, використані для виготовлення стерильних розчинів, повинні відповідати вимогам нормативних правових актів (ДФ, ФС).

Фармацевтичні субстанції, дозволені до медичного застосування, повинні мати кваліфікацію х.ч. (хімічно чистий) або ч.д.а. (чистий для аналізу).

Фармацевтичні субстанції і допоміжні речовини для виготовлення стерильних розчинів зберігають в асептичному блоці в штангласах, у шафах, що щільно закриваються, відповідно до їх фізико-хімічних властивостей в умовах, що виключають їхнє забруднення. Штангласи перед кожним заповненням миють і стерилізують.

До фільтрування ін'єкційних і інфузійних розчинів, виготовлених в аптеці також висувують деякі вимоги. Так, під паперовий фільтр марки Ф1-М для затримання волокон, що вимиваються з фільтрувального паперу, в устя лійки повинен підкладатися невеликий тампон медичної гігроскопічної вати.

Фільтри з паперу або марлі разом з папером і іншим фільтруючим матеріалом слід складати на чистому аркуші паперу по можливості без

дотику рук за допомогою шпателя, щоб уникнути забруднення їх мікробами. Підготовлені для роботи фільтри поміщають у бюкси або банки, закриті пробкою, обв'язаної пергаментом, і стерилізують паром в автоклаві. Необхідно завжди мати стерильні фільтри на строк не більш 3 діб і зберігати їх у добре закритих бюксах або банках.

Перед фільтруванням паперові фільтри слід ретельно промити стерильною водою для ін'єкцій для видалення з їх поверхні волокна і волоски.

Звичайний фільтрувальний папір часто містить солі заліза, магнію, кальцію і інших катіонів. При фільтруванні розчини натрію саліцилата і інших похідних фенолу рожевіють, а розчин натрію салюзида каламутніє. Тому розчини салюзида розчинного, натрію саліцилата, апоморфіна, адреналіну і інших фармацевтичних субстанцій, що змінюються при зіткненні зі звичайним фільтрувальним папером, слід фільтрувати тільки через паперові беззольні фільтри марки ФО-М або скляні фільтри.

Через скляні фільтри необхідно фільтрувати також розчини які легко розкладаються розчини срібла нітрату, калію перманганату і барвників. Малі об'єми (5-10 мл) розчинів фармацевтичних субстанцій незалежно від їх властивостей також необхідно фільтрувати через скляні фільтри, щоб уникнути втрат розчину і субстанцій внаслідок їх адсорбції фільтрувальним папером, ватою і марлею.

Скляні фільтри не мають адсорбуючих властивостей, не змінюють рН, колір розчинів, легко миються і стерилізуються. Для збільшення швидкості фільтрування доцільно в контейнері, куди надходить фільтрат, створювати вакуум – 0,1-0,2 кгс/см².

Використання більш глибокого вакууму не допускається, тому що це приводить до проскакування у фільтрат механічних забруднень. Для фільтрування ін'єкційних розчинів в аптеках використовуються також фільтрувальні апарати зі скляними фільтрами.

Апарат для фільтрування розчинів (АФРП) призначений для фільтрування розчинів за допомогою вакууму.

Для кріплення скляних фільтрів у контейнері можна використовувати спеціальну насадку із трьома відростками. Один відросток насадки повинен з'єднуватися з фільтром, інший – з контейнером, третій – з вакуум-насосом (водострумним або іншого типу).

При фільтруванні дуже забруднених розчинів через один скляний фільтр може бути пропущено не більше 1,3-2 л розчину.

Після фільтрації при виявленні у фільтраті механічних забруднень кожний фільтр повинен бути промитий водою очищеною (1,5-2,5 л) для очищення від забруднень (промивні води повинні бути чистими) або замінений чистим фільтром. Дуже забруднені фільтри очищають концентрованою сірчаною кислотою як зазначено в інструкції для експлуатації, прикладеної до апаратів.

Промиті фільтри повинні бути відразу ж простерилізовані в паровому стерилізаторі при 121 °С (1,1 атм) протягом 45 хв або гарячим повітрям у повітряному стерилізаторі при 180 °С протягом 1 год (щоб уникнути розтріскування фільтри необхідно виймати після охолодження).

Чисті, підготовлені до роботи фільтри слід зберігати в бюксах або добре закритих шафах або ящиках, що охороняють від забруднення пилом і мікроорганізмами.

Доцільно підготувати до роботи весь комплект фільтрів, щоб його можна було в міру потреби відразу ж використовувати для фільтрування розчинів. Раціонально для кожного розчину, що буде фільтруватися виділити певні фільтри.

Стабілізація ін'єкційних розчинів

Стабільність – властивість лікарського засобу зберігати якісні і кількісні характеристики на протязі терміну придатності і при введенні в організм пацієнта. Стабільність ін'єкційних розчинів визначають за трьома основними складовими:

- хімічна стабільність – здатність лікарського засобу протистояти реакціям руйнування: гідролізу; окисненню; фотолізісу; іншим, наприклад рацемізації;

- фізична стабільність – здатність зберегти фізичні характеристики, включаючи колір, прозорість, розчинність;

- мікробіологічна стабільність – здатність підтримувати стерильність або певний її рівень.

Втрата стабільності відбувається через вплив несприятливих факторів навколишнього середовища і залежить від:

- фізико-хімічних властивостей фармацевтичних субстанцій;

- значення рН розчину;

- присутності іонів важких металів, що попадають у розчин з фармацевтичних субстанцій, води або контейнерів;

- кисню, що втримується у воді і у повітрі над розчином;

- температури (у тому числі при стерилізації).

У порівнянні з іншими виготовленими в атеках лікарськими формами (розчини для внутрішнього і зовнішнього застосування, порошки, мазі), для яких лише на окремі засоби є приватні статті в Державній фармакопеї України, фармацевтичних статтях (ФС), склад всіх розчинів для ін'єкцій, а також засоби забезпечення їх стерильності і стабільності регламентовані. Тому обов'язковим до виготовлення розчину для ін'єкцій є ознайомлення з вищевказаними нормативними правовими актами. Виготовляти розчини для ін'єкцій без наявних затверджених вказівок про склад, технологію виготовлення і стерилізацію заборонено.

Вибір стабілізатора в першу чергу залежить від хімічної природи субстанцій, які орієнтовно можна розділити на 3 групи:

- розчини солей слабких основ і сильних кислот.

- розчини солей сильних основ і слабких кислот.
- розчини легкоокиснюючих фармацевтичних субстанцій.

Для стабілізації розчинів солей слабких основ і сильних кислот (розчини солей алкалоїдів і синтетичних азотистих основ) рекомендується зниження рН розчину. Збільшення рН розчину приводить до наступних взаємодій: осадженню основ із солей стрихніну нітрату, папаверину гідрохлориду, дібазолу, новокаїну, констатованого за замаслюванням стінок посудини;

- зміну кольору розчинів внаслідок їхнього руйнування, тому що солі завжди стабільніші основи; наприклад, розчин морфін жовтіє, апоморфін – зеленіє, адреналін – рожевіє, дроптаверин – темніє.

Додавання до цих розчинів вільної кислоти, тобто надлишку іонів гідроксонію (H_3O^+), знижує ступінь дисоціації води і пригнічує гідроліз, викликаючи зрушення рівноваги вліво:

Зменшення концентрації іонів H_3O^+ у розчині, наприклад, внаслідок лужності скла, зрушує рівновагу вправо.

Нагрівання розчину під час стерилізації, що збільшує ступінь дисоціації води і підвищення рН розчину за рахунок вилугування скла, викликає в значній мірі посилення гідролізу солі, що призводить до утворення в розчині тяжкорозчинної азотистої основи.

Розчини солей слабких основ і сильних кислот стабілізують додаванням 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої.

Кількість розчину кислоти хлористоводневої, необхідна для стабілізації розчину, залежить від властивостей фармацевтичної субстанції. Якщо немає вказівок у ДФ, то додають 10 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої на 1 л стабілізуємого розчину. Роль останньої це нейтралізація лугу, виділеносклом і зсув рН розчину в кислу сторону. Це створює умови, що перешкоджають гідролізу, омиленню складних ефірів, окисненню фенольних, альдегідних або лактонних груп.

Розчини натрію тіосульфату, натрію кофеїн-бензоата, теофіліна і інші розчини солей слабких кислот і сильних основ легко гідролізуються, утворюючи слабколугову реакцію середовища. Це призводить до утворення тяжкорозчинних сполук, що дають у розчинах каламуть або осад. Каталізує процес кисле середовище, яке може створюватися за рахунок розчинення у воді вуглецю оксиду (IV) (рН води для ін'єкцій 5,0-7,0).

Для стабілізації розчинів солей слабких кислот і сильних основ необхідне додавання 0,1 М розчину натрію гідроксида або натрію карбонату.

Стабілізація розчинів легко окиснюючих субстанцій (кислота аскорбінова, адреналіну гідротартрат, етилморфіна гідрохлорид, вікасол, новокаинамід, похідні фенотіазину і інші фармацевтичні субстанції, що містять карбонільні, фенольні, етанольні, амінні групи з рухливими томами водню.

Для стабілізації використовують:

- прями антиоксиданти, сильні відновники, що мають більш високу здатність до окиснення. Дія їх заснована на швидкому окисненні сірки низкої валентності:

- Na_2SO_3 – натрію сульфит;
- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ – натрію тіосульфат;
- NaHSO_3 – натрію дигідросульфит;
- тіомочевина;
- ронгаліт (натрію формальдегідсульфоксилат);
- унітіол (натрію 2, 3-димеркаптопропансульфонат).
- органічні речовини, що містять альдегідні, етанольні і фенольні групи: параамінофенол, кислота аскорбінова і ін.

Вплив на процес окиснення лікарських речовин має присутність слідів важких металів (Fe^{3+} , Cu^+ , Mn^{2+} і ін.), які є каталізаторами процесів окиснення. Установлено, що зміна кольору розчинів саліцилатів обумовлена окисненням фенольного гідроксилу в присутності слідів іонів марганцю.

Іони важких металів, беручи участь у ланцюговій окисно-відновній реакції, здатні відривати електрони від присутніх разом з ними в розчинах різних іонів, переводячи останні в радикали.

Для стабілізації легкоокиснюючих фармацевтичних субстанцій використовують комплекси:

- ЕДТА – етилендіамінтетраотцова кислота;
- трилон Б – дінатрієва сіль кислоти етилендіамінтетраотцовой;
- тетацін-кальцій;
- кальцій-дінатрієва сіль кислоти етилендіамінтетраотцовой.

Загальною властивістю комплексонів є здатність утворювати міцні внутрішньокомплексні водорозчинні сполуки з більшим числом катіонів, у тому числі і важких металів.

Важливим способом стабілізації розчинів є кип'ятіння або дегазування. У воді очищеній, що звичайно містить до 9 мг кисню на 1 л, після кип'ятіння кількість кисню знижується до 1,4 мг/л, після насичення вуглецем оксиду (IV) – до 0,2 мг/л.

Окиснення фармацевтичних субстанцій може бути зменшене також за рахунок усунення дії світла, температури. Іноді розчини деяких фармацевтичних субстанцій (наприклад, фенотіазіну) виготовляють при червоному світлі, деякі розчини зберігають в упаковці зі світлозахисного скла.

Технологія ізотонічних і фізіологічних розчинів

Ізотонічними (*isos* – однаковий, *tonus* – тиск) називаються розчини, у яких осмотичний тиск рівний осмотичному тиску плазми крові і інших рідин організму. Кров'яна плазма, лімфа і спинномозкова рідина, слизна рідина мають постійний осмотичний тиск, підтримуваний спеціальними осморегуляторами.

Осмотичний тиск плазми крові дорівнює $2,82 \times 10^4$ Па, або 300 mosmol/L. Наприклад, ізотонічний розчин натрію хлориду 0,9 % створює осмотичний тиск 308 mosmol/L, а 5 % розчин декстрози – 252 mosmol/L.

Розчини з меншим осмотичним тиском називаються гіпотонічними, з більшим – гіпертонічними.

Ізотонічність для ін'єкційних розчинів дуже важлива, тому що попереджує здвиги осмотичного тиску в організмі і пов'язаний із цим різкий біль при ін'єкціях і інші важкі явища.

При введенні в кров гіпертонічного розчину відбувається зневоднення живих клітин у результаті явища осмосу. Рідина з еритроцитів направляєється в плазму і еритроцити, втрачаючи частину води, зморщується. Це явище називається плазмолізом. Навпроти, якщо ввести гіпотонічний розчин, то рідина направляєється всередину клітини. Еритроцити будуть розбухати, оболонка може лопнути, відбувається явище гемоліза.

Крім загальних вимог які пред'являють до розчинів для ін'єкцій (апірогенність, стерильність, стабільність, відсутність механічних включень, нетоксичність), до плазмозаміщуючих розчинів пред'являють і специфічні вимоги. Плазмозаміщуючі розчини повинні бути ізотонічні, ізоіонічні, ізогідричні, ізов'язкісні.

Ізотонування – технологічний прийом вирівнювання осмотичного тиску розчину до рівня внутрішньоклітинної рідини (рис. 28).

Відповідно до закону Вант-Гоффа, розчинні у воді речовини поведуться аналогічно газам і тому до них можна застосувати газові закони.



Рис. 28 – Методи розрахунків ізотонічної концентрації розчинів

Відомо, що 1 грам-молекула будь-якої речовини, що не дисоціює, займає у водяному розчині при 0°C і тиску 760 мм. рт. ст. (0,1 МПа) 22,4 л, тобто точно так як 1 грам-молекула газу (за законом Авогадро та Жерара). Або, можна сказати навпаки, що розчин, що містить в 22,4 л 1 грам-молекула

Наведені розрахунки вірні, якщо мова йде про неелектроліти.

Якщо ж розчиняють у воді електроліти, то необхідно враховувати, що в розчині вони дисціюють на іони.

Осмотичний тиск буде більшим, чим вище ступінь дисоціації. У рівняння для розрахунків кількості речовини $m = 0,29 \text{ M}$ вводиться ізотонічний коефіцієнт i . Він показує, у скільки разів зростає осмотичний тиск розчину внаслідок дисоціації, то i у стільки разів менше необхідно взяти речовини для одержання ізотонічного розчину.

$$m = 0,29 \text{ M} : i$$

Коефіцієнт розраховують за формулою:

$$i = 1 + a(n-1),$$

де a – ступінь електролітичної дисоціації; n – число часток, що утворюються з 1 молекули речовини при дисоціації.

- для різних груп електролітів коефіцієнт може бути розрахований у такий спосіб (рис. 29):

– для бінарних електролітів з однозарядними іонами типу K^+A^- (натрію хлорид, калію хлорид, натрію нітрат, срібла нітрат, пілокарпіну гідрохлорид, ефідріна гідрохлорид) $\alpha = 0,86$, $m = 2$

$$i = 1 + 0,86 \times (2 - 1) = 1,86$$

– для бінарних електролітів із двозарядними іонами типу K^+A^{2-} (цинку сульфат, магнію сульфат, міді сульфат, заліза сульфат, атропіну сульфат) $\alpha = 0,5$; $m = 2$

$$i = 1 + 0,5 \times (2 - 1) = 1,5$$

– для тринарних електролітів типу K^+A^{2-} ; $K^{2+}A^-$ (натрію сульфат, кальцію хлорид, магнію хлорид, натрію гідрокарбонат) $\alpha = 0,75$; $m = 3$

$$i = 1 + 0,75 \times (3 - 1) = 2,5$$

- для слабких кислота борна, кислота лимонна електролітів $i = 1,1$.

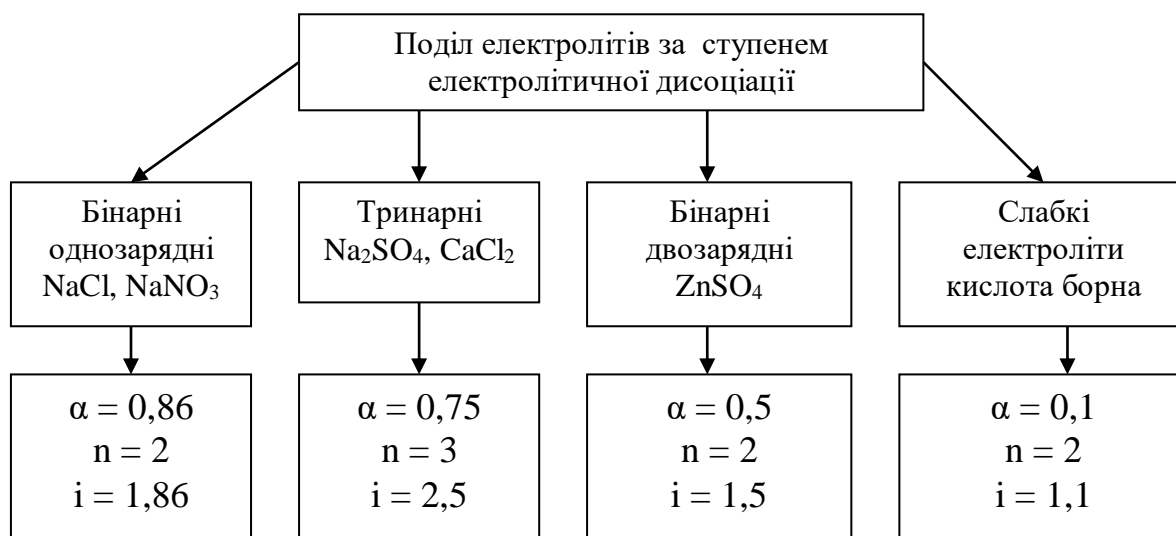


Рис. 29 – Поділ електролітів за ступенем електролітичної дисоціації

У практичній роботі ізотонічність розчинів часто досягається за допомогою інших речовин, що вводяться в лікарську форму. Це буває в тих випадках, коли основні фармацевтичні субстанції прописані в кількостях, що не забезпечують ізотонічність розчину.

Найчастіше використовують у якості ізотонуючих агентів натрій хлорид, натрій сульфат або натрій нітрат.

У роботі для розрахунків ізотонуючих речовин використовують формули:

- якщо ізотонічність розчину досягається однією речовиною

$$m = \frac{0,29 \times V \times M}{1000},$$

де: m – кількість речовини, що додається для одержання ізотонічного розчину (г); V – об'єм прописаного розчину (мл); M – молекулярна маса речовини;

- якщо ізотонічність розчину фармацевтичної субстанції досягається за допомогою іншої (додаткової) речовини

$$m_2 = \frac{0,29 \times V \times m_1 \times i_1 \times M_2}{1000 \times M_1 \times i_2}$$

де: M_1 – молекулярна маса фармацевтичної субстанції; M_2 – молекулярна маса додаткової речовини; m_1 – кількість фармацевтичної субстанції, у г; m_2 – кількість додаткової речовини, у г; V – об'єм прописаного розчину, у мл.

- при більш складних прописах (із трьома і більш компонентами) спочатку знаходять, який об'єм ізотонічного розчину можуть дати речовини, кількості яких відомі. Потім за різницею визначають, який об'єм припадає на частку додаткової речовини. Потім визначають її кількість. Так, за рецептом

*Rp.: Novocaini hydrochloridi 0,2
Papaverini hydrochloridi 0,1
Natrii chloridi quantum satis
Aquae ad iniectabilia 10 ml ut fiat solutio isotonica
Da. Signa. Внутрішньовенно.*

осмотичний тиск багатокомпонентного розчину за законом Дальтона складається з парціальних тисків окремих компонентів:

$$P = P_1 + P_2 + P_3 + \dots$$

На частину кожного компонента доводиться ізотонування відповідного об'єму розчину

$$20 = V_1 + V_2 + V_3$$

$$V_3 = 20 - (V_1 + V_2)$$

Для новокаїну:

$$m_1 = \frac{0,29 \times M \times V_1}{1000 \times i_1};$$

$$V_1 = \frac{1000 \times m_1 \times i_1}{0,29 \times M} = \frac{1000 \times 1,5 \times 0,2}{0,29 \times 272,8} = 3,8 \text{ мл}$$

Для папаверину:

$$V_2 = \frac{1000 \times m_2 \times i_2}{0,29 \times 375,9} = 1,4 \text{ мл}$$

$$V_1 + V_2 = 3,8 + 1,4 = 5,2 \text{ мл}$$

$$10 \text{ мл} - 5,2 \text{ мл} = 4,8 \text{ мл}$$

Кількість натрію хлориду:

$$m = \frac{0,29 \times 58,5 \times 4,8}{1000 \times 1,86} = 0,04 \text{ г}$$

Ізотонічним еквівалентом (Е) за натрієм хлориду називають кількість натрію хлориду, яка в розчині створює (у тих же умовах) осмотичний тиск, рівний осмотичному тиску 1,0 г фармацевтичної субстанції. Даний метод є фармакопейним, універсальним і досить точним. Тому він часто застосовується в аптечній практиці. Відповідно за рецептом

*Rp.: Solutionis Hexamethylentetraamini 2,0 – 100 ml
Natrii chloridi quantum satis ut fiat solutio isotonica*

Da. Signa. По 10 мл внутрішньовенно.

спочатку визначають кількість натрію хлориду, необхідного для ізотонірування випсаного об'єму розчину, не звертаючи уваги на те, що частина розчину ізотонірується фармацевтичною субстанцією, тобто для ізотонірування 100 мл розчину необхідно 0,9 г натрію хлориду.

Потім, враховуючи кількість фармацевтичної субстанції, у наведеному прикладі (2,0 г гексаметилентетраміна) знаходять, яка частина випсаного об'єму ізотонується. При розрахунках виходять із визначення ізотонічного еквівалента за натрієм хлориду. Знаючи, що (Е) гексаметилентетраіну за натрієм хлориду дорівнює 0,22, визначають, що 1,0 г гексаметилентетраміна відповідає 0,22 г натрію хлориду, а 2,0 г гексаметилентетраміна, випсаного в рецепті, – 0,44 г натрію хлориду.

Далі визначають, яку кількість натрію хлориду необхідно додати для ізотонування: $0,9 - 0,44 = 0,46$ г.

Розрахунки на підставі закону Рауля, який говорить, що тиск пари над розчином пропорційний молярній частці розчиненої фармацевтичної субстанції:

$$\Delta t = K \times C,$$

де Δt – депресія (зниження температури замерзання розчину), °С; C – концентрація субстанції, моль/л; K – криоскопічна константа розчинника.

Із закону Рауля отримуємо, що:

- зниження температури замерзання (депресія) пропорційна зниженню тиску пари і пропорційна концентрації розчиненої субстанції в розчині;

– ізотонічні розчини різних субстанцій замерзають при одній і тій же температурі, тобто мають однакову температурну депресію 0,52 °С, відповідну до депресії сироватки крові.

Знаючи депресію 1 % розчину будь-якої субстанції (температура депресії є в довідниках), можна визначити його ізотонічну концентрацію.

1 % – Δt (довідкові дані)

$x - 0,52^{\circ}\text{C}$

m – кількість фармацевтичної субстанції, яка необхідна для ізотонування, г;

V – об'єм, мл

$$x = \frac{0,52^{\circ}\text{C}}{\Delta t} \%,$$
$$m = \frac{0,52^{\circ}\text{C} \times V}{\Delta t \times 100},$$

Ін'єкційні розчини повинні бути ізотонічні – містити необхідний сольовий комплекс, що відтворює склад плазми крові. Тому до складу

плазмозаміщених розчинів вводять іони K^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{+} , Na^{+} , Cl^{-} , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} і ін.

Основним компонентом фізіологічного розчину є натрій хлорид – головна складова частина кров'яної плазми. Крім іонів натрію, фізіологічний розчин містить іони K^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} .

Установлено, що в кров'яній плазмі іони натрію, калію, кальцію, магнію перебувають у наступному співвідношенні:

$$Na:K:Ca:Mg = 100:5:3:0,6$$

Крім того, розчини повинні бути ізогідричні, тобто відповідати значенню рН плазми крові 7,36-7,47. Ізогідричні розчини повинні мати здатність збереження сталості концентрації клітин іонів водню. Ця вимога пов'язана з тим, що в процесі життєдіяльності клітин і органів утворюються кислі продукти обміну, нейтралізація яких здійснюється за допомогою буферних систем крові. Ізогідричність розчинів досягається введенням певних буферних систем, які і підтримують на одному рівні концентрацію іонів водню і не взаємодіють з розчинами які знаходяться в фармацевтичних субстанціях.

Осмоляльність – це показник, що дозволяє оцінити сумарний внесок різних розчинених інгредієнтів в осмотичний тиск розчину.

Одиницею осмоляльності є осмоль на кілограм розчинника (осмоль/кг), але на практиці звичайно використовується міліосмоль на кілограм розчину (магмоль/кг).

Осмоляльність визначається за зниженням температури замерзання розчину, якщо немає інших вказівок в приватній статті. Залежність між осмоляльністю і зниженням температури замерзання ΔT висловлюють співвідношенням:

$$O = \frac{\Delta T}{1,86} \times 1000 \text{ мосмоль/кг}$$

Поряд з поняттям «осмоляльність» у практиці використовують поняття «осмолярність». Аналогічно осмоляльності, осмолярність показник, що дозволяє оцінити сумарний внесок різних розчинених інгредієнтів в осмотичний тиск розчину.

Дані показники близькі і відрізняються один від одного тільки способом вираження концентрації розчинів – моляльною і молярною (рис. 30).

Для ідеальних розчинів маса осмоля в грамах є відношення грам-молекулярної маси субстанції до часток або іонів, що утворюються при її розчиненні.

Для розведення розчинів, близьких до ідеальних, осмоляльність і осмолярність може бути розрахована теоретично.

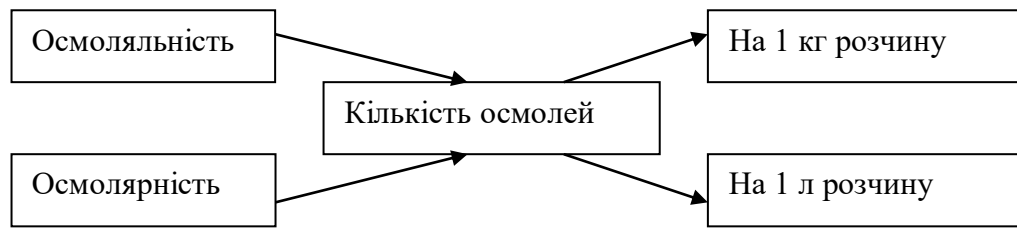


Рис. 30 – Осмолярність, осмоляльність

Осмолярність ідеальних розчинів може бути розрахована за схемою:

$$\text{Осмолярність} = \frac{\text{концентрація субстанції} \times \text{кількість часток}}{\text{молекулярна маса}}$$

де: концентрація субстанції – кількість розчиненої субстанції на 1 л розчину, у грамах; кількість часток – число часток або іонів, що утворюються при розчиненні однієї молекули субстанції;

Одиницею осмолярності є осмоль на літр розчину (осмоль/л), але на практиці звичайно використовується міліосмоль на літр розчину (мосмоль/л).

При підвищенні концентрації розчину взаємодія між частками субстанції зростає, і фактична осмолярність знижується в порівнянні з осмолярністю ідеального розчину. Теоретично розрахунки осмолярності розчинів субстанцій з великою молекулярною масою (наприклад, білкових гідролізатів) і висококонцентрованих розчинів неможливі. В таких випадках при зниженні температури замерзання розчину або при тиску пари над розчином зниження температури замерзання на 1,86 °С і зниження тиску пари на 0,3 мм рт. ст. при температурі 25 °С відповідає 1 обсмолю на кілограм води.

Розчини, рівні за осмоляльністю (осмолярності) 0,9 % розчину натрію хлориду, називають ізотонічними.

Осмолярність плазми крові здорової людини становить у середньому 285 мосм/л, розчину натрію хлориду 0,9 % – 302,4, розчину глюкози 5 % – 290, розчину глюкози 10 % – 600 мосм/л.

Гіперосмолярні стани відбуваються в результаті інфаркту міокарда, опіків, сепсису та призводять до загибелі від 4 до 70 % пацієнтів.

Введення в організм інфузійних розчинів без урахування їх осмолярності і іонного складу, наприклад, більших доз манітола або натрію гідрокарбонату, може привести до розвитку тромбозів, кровотеч, викликати важкі ушкодження внутрішніх органів. Так 8,4 % розчин натрію гідрокарбонату на 20 % розчини глюкози, що застосовується для корекції ацидозу в новонароджених дітей, часто викликає гіперосмолярну кому.

Велика кількість інфузійних розчинів має серйозні недоліки – вони швидко виводяться з організму через відсутність необхідної в'язкості. Тому

ін'єкційні і інфузійні розчини повинні бути ізов'язкостні, тобто повинні відповідати в'язкості плазми крові (1,5-1,65 Сп) за рахунок присутності в ній білків.

Для підвищення в'язкості до розчинів додають високомолекулярні сполуки. Вони мало змінюють осмотичний тиск тому, що не переходять у сечу, затримують виділення води і розчинених у ній солей. Найбільш часто із цією метою застосовують декстран – полімер глюкози і полівінілпіролідол.

Плазмозамісні розчини – розчини близькі за осмотичним тиском, іонним складом, в'язкістю і значенню рН до кров'яної плазми, здатні підтримувати життєдіяльність клітин і органів не визивають істотних змін фізіологічної рівноваги в організмі.

Фізіологічними розчинами називаються такі розчини, які по своєму осмотичному тиску, іонному складу і значенню рН близькі до кров'яної плазми. У багатьох фізіологічних розчинах для створення окисно-відновного потенціалу і для харчування клітин вводять глюкозу, вміст якої в крові в нормі становить 8-12 мг %.

У деяких випадках потрібно, щоб в'язкість розчину відповідала в'язкості кров'яної плазми (1,5-1,65 сантипуаз). Це досягається шляхом введення ВМС.

Фізіологічні розчини (сольові) відносяться до групи кристалоїдних плазмозамісних розчинів.

До завдань інфузійної терапії входить:

- підтримка нормального об'єму і складу позаклітинної рідини, у тому числі і об'єму циркулюючої крові;
- нормалізація електролітного балансу організму з урахуванням природньої потреби в електролітах і їх патологічних втрат;
- корекція здвигу кислотно-лужного стану;
- нормалізація гомеостатичних і реологічних із крові;
- підтримка нормальної макро- і мікроциркулії і профілактика лікування порушень функції серця, легенів, печінки, нирок, ЖКТ, ендокринних залоз;
- забезпечення адекватного метаболізму, тобто відшкодування енергетичних витрат організму і корекції білкового, ліпідного і вуглеводного обмінів.

Плазмозамісні розчини класифікуються але:

- вид лікарської форми (розчини для внутрішньовенних інфузій, емульсії, концентрати для внутрішньовенних інфузій, порошки і ліофілізовані лікарські форми для внутрішньовенних інфузій, інфузійні лікарські засоби, виготовлені методом заморожування);
- функціональному призначенню (рис 31);
- складу і особливостям застосування (рис. 32).

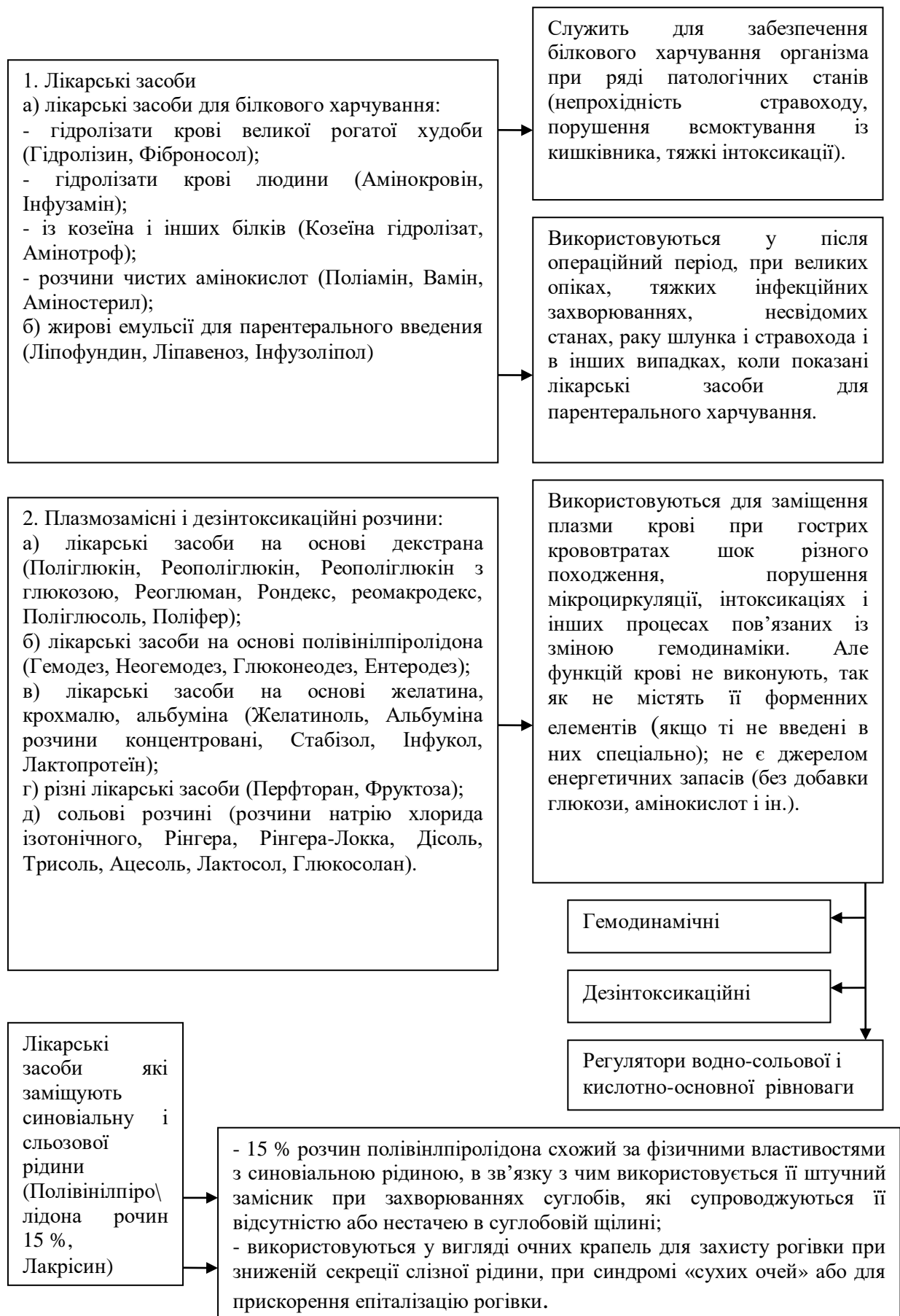


Рис. 31 – Класифікація плазмозамісних розчинів за функціональним призначенням



Рис. 32 – Класифікація плазмозамісних розчинів за складом і особливостям застосування

До плазмозамісних рідин висуваються наступні вимоги:

- стерильність;
- апірогеність;
- лікувальна ефективність розчину повинна забезпечувати збереження життя людини і швидке видужання після крововтрати;
- розчин не повинен виявляти якої-небудь негативної дії на організм, що виявляється безпосередньо після введення або через якийсь час;
- терапевтична ефективність розчину повинна забезпечувати збереження життя людини і швидке видужання крововтрати;

- розчин повинен зберігатися тривалий час і не вимагати особливих умов для його транспортування;

- молекулярна маса колоїдного розчину повинна бути в середньому у межах 50000-100000, тобто приблизно відповідати молекулярній вазі альбуміну (69000), що забезпечує необхідний колоїдно-осмотичний тиск розчину.

Відомо, що розчини з молекулярною вагою нижчою 30000 швидко зникають із кров'яного русла, виділяючись із сечею. У той же час розчини з високою молекулярною вагою (вище 100000) різко піднімають колоїдно-осмотичний тиск, збільшують в'язкість і, довго затримуються в організмі;

- повноцінний плазмозамінний розчин не повинен знижувати згортання крові, викликати аглютинацію еритроцитів, прискорювати РОЕ;

- плазмозамісні рідини, крім відсутності токсичних антигенних і пірогенних властивостей, повинні достатній час затримуватися в кровоносному руслі і підтримувати масу циркулюючої крові після їх введення;

- складові частини розчину повинні засвоюватися організмом, тобто включатися у відповідні види обміну речовин (табл. 24, 25).

Таблиця 24 – Фізіологічні постійні плазми крові людини

Осмотичний тиск, Па	72,52 104
Іонний склад	Катіони: K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} Аніони: Cl^- , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} , HCO_3^- , PO_4^{3-}
Значення рН	7,36-7,47 (застосовують: карбонатну, фосфатну і білкову системи амфолітів)
В'язкість, Нхс/м ² (сП)	0,0015-0,0016 (1,5-1,6)
Осмолярність, мосмоль/л	близько 300 (відповідає тиску близько 780 кПа)

Таблиця 25 – Кардіоплегічні розчини №1, №2, №3

Найменування речовин	Кількість (г)		
	Розчин №1	Розчин №2	Розчин №3
Магнію сульфат гептагідрат (MgSO ₄ ·7H ₂ O; М.м 246,50)	1,92	1,92	1,92
Натрію хлорид (NaCl; М.м. 58,44)	7,66	7,66	7,66
Калію хлорид (KCl; М.м. 74,56)	8,0	4,5	8,0
Глюкоза безводна (C ₆ H ₁₂ O ₆ ; М.м. 180,2)	14,5	8,0	8,0
Кальцію хлориду 50% розчин	0,44мл	0,44 мл	0,44мл
Вода для ін'єкцій	до 1000 мл	до 1000 мл	до 1000 мл

Вважається, якщо 50 % плазмозамісний розчин залишиться в організмі через 12 год після його введення, то гарний ефект буде забезпечений, тому що через цей час уже можуть бути активізовані власні пристосувальні сили організму.

Протишокові рідини – це такі плазмозамісні рідини, у які крім звичайних компонентів входять і деякі фармацевтичні субстанції.

Протишокові рідини можна розділити на 3 групи:

- прості протишокові рідини, що містять солі, глюкозу, алкоголь;
- складні протишокові розчини, що містять глюкозу, алкоголь, броміди, наркотики;
- складні протишокові розчини, що містять глюкозу, алкоголь, броміди, наркотики і плазму крові.

Складні сольові розчини мають наступний склад:

Трисоль

*Rp.: Natrii chloridi 5,0
Kalii chloridi 1,0
Natrii hydrocarbonatis 4,0
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Дисоль

*Rp.: Natrii chloridi 6,0
Natrii acetatis 2,0
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Хлосоль

*Rp.: Natrii chloridi 4,75
Kalii chloridi 1,5
Natrii acetatis 3,6
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Ацесоль

*Rp.: Natrii chloridi 5,0
Kalii chloridi 1,0
Natrii acetatis 2,0
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Квартасоль

*Rp.: Natrii chloridi 4,75
Kalii chloridi 1,5
Natrii hydrocarbonatis 1,0
Natrii acetatis 2,6
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Рідина Петрова кровозамісна

*Rp.: Natrii chloridi 15
Kalii chloridi 0,2
Calcii chloridi hexahydratis 1,0
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Розчин Рінгера

*Rp.: Natrii chloridi 9,0
Kalii chloridi 0,2
Natrii hydrocarbonatis 0,2
Calcii chloridi hexahydratis 0,2
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

Технологія розчинів полягає в послідовному розчиненні солей у воді для ін'єкцій. Натрій гідрокарбонат, що входить до складу деяких з них, додають після розчинення солей. Розчинення необхідно проводити в щільно закритих посудинах, уникаючи сильного збовтування, щоб запобігти втраті

вуглекислоти. Передають на аналіз провізорів. Розчини фільтрують у стерильні контейнери з хімічно-стійкого скла місткістю 450 мл і закупорюють стерильними гумовими пробками.

Контейнери переглядають на відсутність механічних включень, обкатують металевими ковпачками і стерилізують паром під тиском (0,1 МПа, $t = 120\text{ }^{\circ}\text{C}$, протягом 12 хв). На етикетці з інфузійними розчинами обов'язково повинна бути вказана їх осмоляльність (осмолярність). Термін зберігання розчинів 1 місяць.

Технологія розчину Рінгера-Локка відрізняється особливістю. Відповідно за рецептом,

*Rp.: Natrii chloridi 9,0
Kalii chloridi 0,2
Natrii hydrocarbonaris 0,2
Calcii chloridi hexahydratis 0,2
Glucosi 1,0
Aquae ad iniectabilia ad 1000,0
Misce. Sterilisetur!*

у присутності глюкози в процесі стерилізації може утворюватися натрій карбонат. Тому розчинник ділиться на дез частини і виготовляються два розчини: окремо – розчин натрію гідрокарбонату і розчин інших інгредієнтів. Виготовлення розчину натрію гідрокарбонату має свої особливості. Щоб одержати прозорий, стійкий на протязі 1 місяця розчин, необхідно:

- використовувати натрій гідрокарбонат підвищеної чистоти (х.ч., ч.д.а або «придатний для ін'єкцій»);
- розчинення робити в закритій посудині при температурі не вище 15-20 $^{\circ}\text{C}$, уникаючи збовтування;
- щоб уникнути розриву контейнерів заповнювати їх потрібно на 2/3 об'єму;
- закупорювати краще під обкатування, а не під обв'язку;
- розвантаження автоклава робити через 20-30 хв після повного падіння тиску;
- використовувати розчини можна не раніше ніж через 2 год після стерилізації. При цьому їх перевертають кілька разів нагору дном з метою розчинення вуглецю оксиду (IV).

Отримані два розчини зливають безпосередньо перед введенням пацієнтові.

Технологія ін'єкційних розчинів з термолабільних субстанцій, суспензій і емульсій для ін'єкцій

В асептичних умовах без наступної теплової стерилізації виготовляються лікарські форми для ін'єкцій з наступних фармацевтичних

субстанцій: 0,3 % розчин ацетилсаліцилової кислоти, барбаміл, натрію барбітал, гексаметилентетрамін, темісал, 12 % розчин еуфіліна, розчини фізостигміна саліцилата, адреналіну гідрохлориду, солютизона, новокаїн 5 % для спинномозкової анестезії і ін.

Розчини деяких субстанцій мають бактерицидну дію. Це гексаметилентетрамін, аміназин, дипразин.

При їх виготовленні воду для ін'єкцій поміщають у стерильні контейнери, закупорюють стерильними пробками і стерилізують паром під тиском при температурі 120 °С, час стерилізації залежить від об'єму контейнера. Після охолодження в стерильній воді для ін'єкцій розчиняють діючу речовину, розчин перемішують і передають на аналіз провізорів. У випадку позитивного результату аналізу в асептичних умовах розчин фільтрують (перші порції фільтрату двічі). Контейнери з розчином перевіряють на відсутність механічних включень, закупорюють. Оформляють етикеткою синього кольору, на якій вказують «Виготовлене асептично». Термін зберігання розчинів 2 доби.

Розчин новокаїну 5 % для спинномозкової анестезії не стабілізують розчином кислоти хлористоводневої, виготовляють асептично без теплової стерилізації з використанням стерильної води для ін'єкцій, допоміжних матеріалів, посуду і стерильного порошку новокаїну. Новокаїн стерилізують гарячим повітрям у сушильній шафі при температурі 120 °С протягом 2 год, товщина шару 0,5-1 см.

При стерилізації суспензії і емульсії втрачають свою однорідність: субстанції в суспензіях флокулюють, емульсії розшаровуються. Тому порізно стерилізують вхідні компоненти – тверді фармацевтичні субстанції і воду для ін'єкцій (або масло) у суспензіях; масло, воду для ін'єкцій і, якщо можливо, емульгатор в емульсіях. Потім в асептичних умовах у стерильній ступці виготовляють лікарську форму і переносять у стерильний контейнер. Емульсія для ін'єкцій не повинна виявляти ознаки розшарування. У суспензіях для ін'єкцій може спостерігатися осад, який повинен швидко диспергувати при збовтуванні, утворювати суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

Лікарські засоби для зрошення – стерильні водні, лікарські засоби великого об'єму, призначені для зрошення уражених ділянок тіла, ран і поверхонь, наприклад, під час хірургічного втручання.

Лікарськими засобами для зрошення є або розчини, виготовлені розчиненням однієї або більше діючих речовин, електролітів, осмотично активних речовин у воді, які відповідають вимогам статті «Вода для ін'єкцій», або лікарські засоби, що виготовляють тільки з такої води. В останньому випадку лікарські засоби повинні бути промарковані «вода для зрошень». Звичайно лікарські засоби для зрошення повинні бути ізотонічними. Лікарські засоби для зрошення повинні бути прозорими і вільними від часток.

Виготовлення лікарських засобів для зрошень в умовах аптек здійснюється в асептичних умовах відповідно до технологічної схеми для виготовлення розчинів для ін'єкцій. Відповідно до Державної фармакопеї України оцінка якості лікарських засобів для зрошень проводиться за наступними показниками:

- відсутність механічних включень;
- лікарські засоби для зрошення в однодозових контейнерах, повинні витримувати випробування на масу або об'єм вмісту контейнера;
- лікарські засоби для зрошень повинні витримувати випробування на стерильність;
- не повинні містити більш 0,5 МЕ/мл бактеріальних ендотоксинів;

Лікарські засоби для зрошення, для яких неможливо провести валідаційні випробування на бактеріальні ендотоксини, повинні витримувати випробування на пірогени. Якщо немає інших вказівок у приватній статті, вводять на 1 кг маси кролика 10 мл лікарського засобу.

Технологія лікарських форм із антибіотиками

Антибіотики (від греч. *anti* – проти і *bios* – життя) – субстанції природного або напівсинтетичного походження, що пригнічують ріст мікроорганізмів або викликають їх загибель.

Антибіотики природного походження найчастіше продукуються актиноміцетами, рідше – неміцеліальними бактеріями.

Деякі антибіотики виявляють сильну гнітючу дію на ріст і розмноження бактерій і при цьому відносно мало ушкоджують або зовсім не ушкоджують клітини макроорганізму, і тому застосовуються в якості лікарських засобів.

Деякі антибіотики використовуються в якості цитостатичних (протипухлинних) засобів при лікуванні онкологічних захворювань.

Антибіотики не впливають на віруси і тому бездіяні при лікуванні захворювань, викликаних вірусами (наприклад, грип, гепатити А, В, С, вітряна віспа, герпес, краснуха, кір).

Винахід антибіотиків можна назвати революцією в медицині. Першими антибіотиками були пеніцилін і стрептоміцин. Розробка і виробництво антибіотиків активно почалося наприкінці XIX століття. Першим антибіотиком, випущеним у промислове виробництво, став сальварсан (1910 р.). Антибіотики одержували назви виходячи з різних принципів. Засоби природного походження позначали відповідно їхнім продуцентам: пеніцилін – від *Penicillium*, стрептоміцин – від *Streptomyces*, цефалоспорин – від *Cephalosporin*, канаміцин – від *Streptomyces kanamyceticus* і т.п. Однак деякі природні антибіотики одержали назву від їх хімічної структури (наприклад, тетрациклін – від характерної чотирьохциклічної молекули).

Антибіотики – засоби, що вибірково пригнічують життєдіяльність мікроорганізмів. Під вибірковою дією розуміють активність тільки відносно мікроорганізмів при збереженні життєздатності клітин хазяїна і діють не на

всі, а на певний рід і види мікроорганізмів. Наприклад, кислота фузидієва має високу активність відносно стафілококів, включаючи метицилінорезистентні, але не діє на пневмококи.

З вибірковістю тісно пов'язане поняття про широту спектра активності антибактеріальних засобів. Однак з позицій сьогодення розподіл антибіотиків на лікарські засоби широкого і вузького спектра дії представляється умовним і зазнає серйозної критики, у першу чергу через відсутність критеріїв для такого розподілу.

Помилковим є те, що засоби широкого спектра активності більш «надійні», більш «сильні», а застосування антибіотиків з вузьким спектром меншою мірою сприяє розвитку резистентності. При цьому не враховується придбана резистентність, внаслідок чого, приміром, тетрацикліни, які в перші роки застосування були активні відносно більшості клінічно значимих мікроорганізмів, у наш час втратили значну частину свого спектра активності саме через розвиток придбаної резистентності в пневмококів, стафілококів, гонококів, ентеробактерій.

Більш доцільно розглядати антибіотики з погляду клінічної ефективності при інфекції певної органної локалізації, тому що клінічні докази ефективності, отримані в добре контрольованих (порівняльних, рандомизованих, проспективних) клінічних випробуваннях мають безсумнівно більш важливе значення ніж умовний ярлик типу антибіотик «широкого» або «вузького» спектра активності.

Традиційно антибактеріальні лікарські засоби діляться на природні (властиво антибіотики, наприклад пеніцилін), напівсинтетичні (продукти модифікації природних молекул, наприклад, амоксицилін або цефазолін) і синтетичні (наприклад, сульфаніламід, нітрофуран). У наш час такий розподіл втратив актуальність, тому що ряд природних антибіотиків одержують шляхом синтезу (хлорамфеніколу), а деякі засоби, що називаються антибіотиками (фторхінолони), *de facto* є синтетичними сполуками.

Слід відрізнити антибіотики від антисептиків, які діють на мікроорганізми невибірково і застосовуються для їх знищення в живих тканинах, і дезінфектантів, призначених для невибіркового знищення мікроорганізмів поза живим організмом (предмети догляду, поверхні та ін.)

Антибіотики це сама численна група лікарських засобів. У наш час використовується 30 різних груп антибіотиків, а число лікарських засобів (без обліку дженериків) наближається до 200. Усі антибіотики, незважаючи на відмінності хімічної структури і механізму дії, об'єднує ряд унікальних якостей.

По-перше, унікальність антибіотиків полягає в тому, що, на відміну від більшості інших лікарських засобів, їх мішень-рецептор перебуває не в тканинах людини, а в клітинах мікроорганізму.

По-друге, активність антибіотиків не є постійною, а знижується з часом, що обумовлено формуванням лікарської стійкості (резистентності).

Антибіотикорезистентність є неминучим біологічним явищем і запобігти його практично неможливо.

По-третє, антибіотикорезистентні мікроорганізми становлять небезпеку не тільки для пацієнта, у якого вони були виділені, але і для багатьох інших людей, навіть розділених часом і простором. Тому боротьба з антибіотикорезистентністю в наш час придбала глобальні масштаби.

Антибіотики займають особливе місце в сучасній медицині. Вони є об'єктом вивчення різних біологічних і хімічних дисциплін. За останні 50 років відкрито більш 100 антибіотиків з різним спектром дії, однак у клініці застосовується обмежене число лікарських засобів (рис. 33). Це пояснюється головним чином тим, що більшість антибіотиків не задовольняють вимоги практичної медицини.

Медицина пред'являє наступні вимоги до антибіотиків:

- висока вибірковість антимікробного ефекту в дозах, нетоксичних для організму;

- відсутність або повільний розвиток резистентності збудників до лікарського засобу в процесі його застосування;

- збереження антимікробного ефекту в рідинах організму і тканинах, відсутність або низький рівень інактивації білками сироватки крові, тканинними ензимами;

- гарне усмоктування, розподіл і виведення засобу, що забезпечує терапевтичні концентрації в крові, тканинах і рідинах організму, які повинні швидко досягатися і підтримуватися протягом тривалого періоду (при цьому особливе значення має створення високих концентрацій у сечі, жовчі, калі, і пошкодженнях);

- зручна лікарська форма для різних вікових груп і для локалізації процесу, що забезпечує максимальний ефект і стабільність у звичайних умовах зберігання.

Характер дії антибіотиків може бути бактерицидним, під яким розуміється повне руйнування клітини інфекційного агента, і бактеріостатичним, тобто припинення поділу його клітин.

За механізмом впливу на мікробну клітину антибіотики підрозділяють на 6 окремих класів:

- специфічні інгібітори синтезу клітинної стінки мікроорганізмів. β -лактамні антибіотики – цефалоспоринони і пеніциліни. Антибіотики групи ванкоміцинони;

- антибіотики, що порушують молекулярну організацію і функції клітинних мембран – поліміксини, полнени ;

- антибіотики, що пригнічують синтез білка на рівні рибосом – хлорамфенікол, макроліди (еритроміцин, олеандоміцин), лінкоміцин, фузидін, тетрацикліни;

- інгібітори синтезу РНК на рівні РНК-полімерази – рифаміцинони;

- інгібітори синтезу РНК на рівні ДНК-матриці, актиноміцини, антибіотики групи кислоти ауреолової; інгібітори синтезу ДНК на рівні ДНК-матриці – мітоміцин С, антрацикліни, блеоміцини.

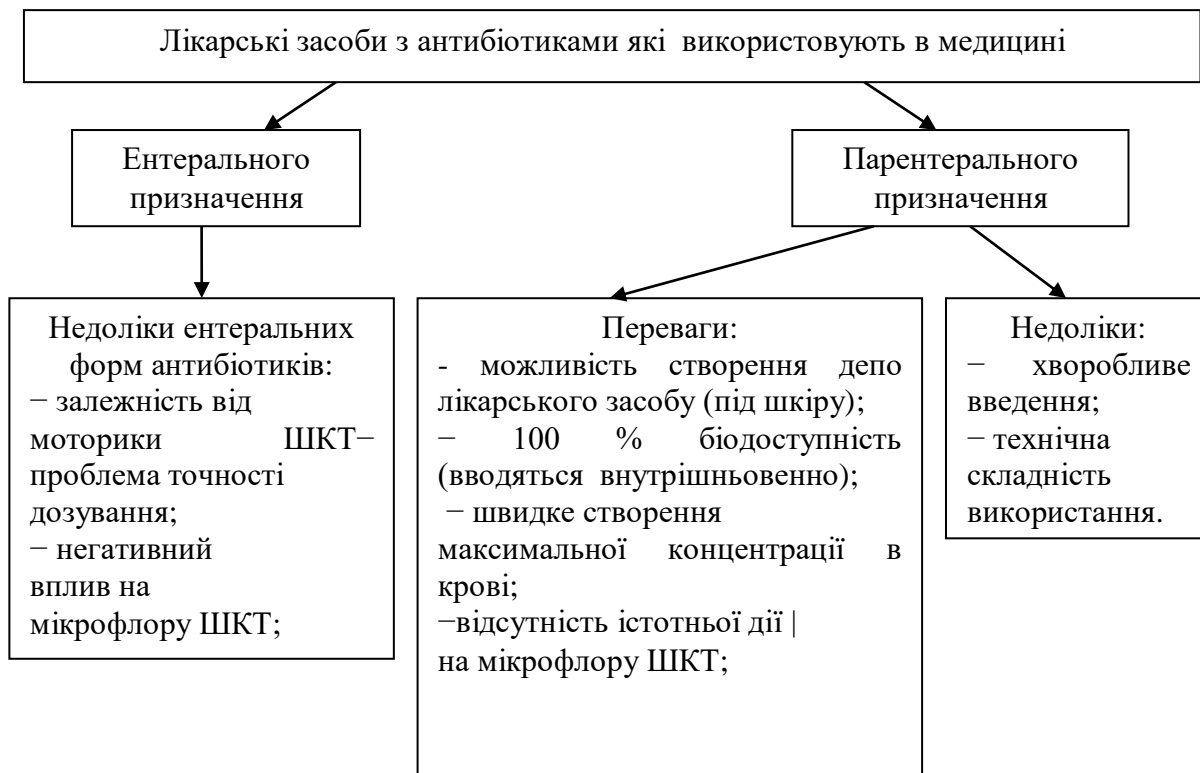


Рис. 33 – Лікарські засоби з антибіотиками які використовують в медицині

У наш час існують різні класифікації антибіотиків. Класифікація, запропонована В.П. Яковлевим і С.В. Яковлевим, передбачає розподіл їх на такі групи:

- β-лактами;
- аміноглікозиди;
- тетрацикліни;
- макроліди і азаліди;
- лінкоміцини;
- засоби групи левоміцетину;
- поліміксини;
- антибіотики різних груп.

У російському Федеральному керівництві для лікарів за використанням лікарських засобів (Формулярна система,- М., 2004) антибіотики об'єднані в наступні групи:

- β-лактамі антибіотики (що включає 3 підгрупи: пеніциліни, цефалоспорини і карбапенеми);
- тетрацикліни;
- аміноглікозиди;

- макроліди;
- лінкозаміди;
- глікопептиди;
- оксазолідинони;
- інші антибіотики (хлорамфенікол, кислота фузидієва і фосфоміцин).

Стрептоміцин і рифампіцин віднесені до групи протитуберкульозних засобів.

У спеціальних групах сучасної класифікації виділяють протигрибкові і протипухлинні антибіотики.

Існує не багато ентеральних лікарських форм антибіотиків: таблетки, сиропи, розчини, свічки, краплі, аерозолі, мазі і лініменти. Дані лікарські форми мають переваги і недоліки (табл. 26).

Таблиця 26 – Переваги і недоліки різних лікарських форм із антибіотиками

Лікарська форма	Переваги	Недоліки
таблетки	- введення безболісне; - не потрібно зусиль при застосуванні (технічно нескладно)	- залежність від моторики шлунково-кишкового тракту; - проблема точності дозування
сиропи	- зручні в застосуванні в дитячій практиці	- залежність від моторики шлунково-кишкового тракту; - проблема точності дозування
розчини	- можна створити депо лікарського засобу (під шкіру); - 100 % біодоступність (вводиться внутрішньовенно); - швидке створення максимальної концентрації в крові	- болісно; - технічна складність уведення
свічки і краплі	- можна уникнути системного впливу на організм	- застосовуються для місцевого лікування
аерозолі	- швидке всмоктування	- не всі антибіотики можна перетворити в аерозоль
мазі, лініменти	- можна уникнути системного впливу на організм	- застосовуються для місцевого лікування

Згідно з міжнародною номенклатурою лікарських засобів, при характеристиці кожного антибіотика спочатку вказують його генеричну (непатентовану) назву, що входить у національні і міжнародні фармакопеї, потім приводяться торговельні (патентовані) назви, кожна з яких привласнена лікарському засобу фармацевтичною фірмою, що виготовила.

Пеніцеліни: до цієї групи відносяться антибіотичні субстанції природного походження, що мають гетероциклічну структуру, а також їх біологічно активні аналоги, отримані синтетичним або біосинтетичним шляхом, або в результаті хімічних перетворень природних пеніцилінів, ампіцелін і цефалоспорини.

Спектр активності пеніцелінів досить широкий. Вони активні проти стрептококів, стафілококів, гонококів, пневмококів, збудників дифтерії, спірохет.

Пеніциліни мають:

- бактерицидну дію;
- низьку токсичність;
- добре розподіляються в організмі, виводяться через нирки;
- мають широкий діапазон дозувань;
- перехресна алергія поміж пеніцилінами і частково – цефалоспоринами.

Особливістю розчинів пеніциліну є:

- недостатня стабільність – не більш 1 доби. Для збільшення терміну придатності реалізують окремо бензилпеніцелін у контейнерах для виготовлення розчинів по 125, 250, 500 тисяч ОД, 1 і 1,5 млн ОД і стерильну воду. Розчинення відбувається безпосередньо перед застосуванням;

- можливість розвитку смертельних алергійних реакцій у пацієнтів з особливою чутливістю до пеніцилінів. Тому лікарські форми пеніцилінів виготовляють в ізольованих умовах, використовуючи посуд, ваги, ступки, призначені тільки для антибіотиків пеніцелінової природи.

Найчастіше розчин пеніциліну використовується для виготовлення очних крапель. У фармації застосовується мазь пеніциліну на основі 40 % ланоліну безводного і 60 % вазеліну.

Особливістю виготовлення засобів з ампіциліном є:

- необхідність перерахування наважки з урахуванням безводної субстанції. Промисловість випускає ампіцелін у вигляді тригідрата;
- нестійкість водного розчину, тому термін його придатності обмежений.

Еритроміцин і азитроміцин відносяться до групи макролідів.

Вони мають бактериостатичну дію з порівняно низькою токсичністю, переважною активністю проти грамполозитивних коків (стрептококи, стафілококи), високою активністю проти небактеріальних збудників (мікоплазми, хламідії, спірохети).

Азитроміцин активний у відношенні грамполозитивних і грамнегативних коків, ряду грамполозитивних бактерій, бруцел, рикетсій і деяких найпростіших та грибів. Слабко або зовсім не діє на більшість грамнегативних бактерій, вірусів.

Недоліком еритроміцина є швидкість появи резистентних форм мікроорганізмів, крім того, він практично нерозчинний у воді, тому у вигляді розчинів не застосовується, а також на 90 % інактивується в кислому середовищі шлункового соку. Тому порошки для внутрішнього застосування неефективні. Часто у фармації виготовляють:

- 1) свічки по 0,06 і 0,125 г;
- 2) мазі 10 000 од/г;
- 3) контейнери по 0,05 г; 0,1 г і 0,2 г у вигляді порошоків.

Азитроміцин – більш ефективний антибіотик. При одночасному застосуванні азитроміцина з іншими антибіотиками і сульфаніламидами спостерігається посилення дії. Найбільш ефективний у формі порошку в капсулах.

Тербінафін (ламізил) – протигрибковий засіб для приймання всередину і місцевого застосування. Представляє собою аліламін із широким спектром протигрибкової дії. У низьких концентраціях ламізил виявляє фунгіцидну дію у відношенні дерматофітів, цвілевих грибів і деяких диморфних грибів.

Тербенафін специфічно пригнічує ранній етап біосинтезу стеринів у клітині гриба. Ламізил діє за рахунок пригнічення скваленоепоксидази в клітинній мембрані гриба. Це приводить до дефіциту ергостерину і внутрішньоклітинному накопиченню сквалена, що викликає загибель клітини гриба. У фармації застосовують концентровані розчини ламізила в комбінації із трандермальними перміаторами: диметилсульфоксидом, сечовиною. Мазі і порошки менш ефективні.

Тетрацикліни поєднують кілька близьких за хімічною будовою і біологічним властивостям антибіотиків. Вони характеризуються загальним спектром і механізмом антимікробної дії, повною перехресною стійкістю, близькими фармакологічними характеристиками. Загальними властивостями тетрациклінів є:

- бактеріостатична дія;
- широкий спектр активності.

Недоліком тетрациклінів є перехресна стійкість мікроорганізмів до всіх засобів цієї групи. Висока частота небажаних реакцій суттєво обмежує застосування в медицині. У цей час тетрацикліни застосовуються у ветеринарії.

Тетрацикліни активні відносно стрептококів, пневмококів, збудників сибірської виразки, гонококів, бруцел.

Тетрацикліни неактивні відносно спірохет, рикетсій, хламідій, мікоплазми, найпростіших.

В основі антибактеріальної дії тетрациклінів лежить пригнічення білкового синтезу. Гальмування тетрациклінами синтезу білка виявлене в досліді з міченими амінокислотами. Виявилось, що антибіотики цієї групи в бактеріостатичних концентраціях гальмують включення мічених амінокислот у білки. Тетрацикліни зв'язуються з 30S-субодиницею бактеріальної рибосоми, а місцем безпосереднього їх антибактеріального ефекту є пригнічення ензимів, каталізуючих зв'язування т-РНК із рибосомальними акцепторами.

При парентеральному застосуванні тетрацикліни мають наступні переваги:

- краще усмоктування і зменшення втрат, неминучих у результаті неповного усмоктування цих антибіотиків;
- швидке досягнення високих концентрацій у крові.

У наш час у медичній практиці застосовуються 2 природних тетрацикліни – тетрациклін і окситетрациклін; хлортетрациклін як більш токсичний антибіотик з медичної номенклатури виключений.

Екстемпорально виготовляють порошки окситетрацикліна по 0,1 г і мазь 1 % і 3 %. Велику кількість засобів виготовляють для ветеринарії.

Ністатин відноситься до групи протигрибкових антибіотиків. Він виявляє фунгістатичну, а при високих концентраціях – фунгіцидну дію, пригнічуючи ріст численних патогенних і сапрофітних грибів. Найбільший інтерес представляє висока активність ністатина у відношенні дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Ністатин сповільнює їх ріст. Активність ністатина зменшується в присутності іонів магнію, кальцію, жирних кислот, глюкози, мальтози, лактози і інших сполук. Стійкість до ністатину *in vitro* розвивається повільно. Підвищення стійкості *Candida* у процесі лікування не виявляється.

Механізм дії антибіотика з'ясований недостатньо. Є дані про те, що дія ністатина, як і інших полієнових антибіотиків, на гриби і деяких найпростіших пов'язана з ушкодженням цитоплазматичної мембрани і порушенням її проникності, результатом чого є швидка втрата клітиною низькомолекулярних водорозчинних речовин цитоплазми.

Особливістю ністатина є його нестійкість у кислому середовищі шлункового соку. Тому у вигляді порошоків ністатин не застосовується.

Екстемпорально виготовляють мазь зі вмістом 100000 ОД ністатина в 1,0 г маzewої основи і супозиторії по 250 000 ОД і 500 000 ОД.

Левоміцетин має широкий антимікробний спектр. Активний у відношенні багатьох грампозитивних і грамнегативних мікробів, рикетсій, спірохет, хламідій.

Антибактеріальний ефект левоміцетину вдається підвищити при комбінації з іншими антибіотиками. При комбінації левоміцетину з тетрацикліном або еритроміцином у більшості випадків спостерігається підсумовування ефекту.

Левоміцетин характеризується високою вибірковою дією у відношенні біохімічних процесів, що відбуваються в клітині. У концентраціях, що відповідають бактеріостатичним, він пригнічує білковий синтез у клітинах чутливих до мікроорганізмів.

Синтез білка левоміцетином пригнічується як у клітинах, що розмножуються, так і в стаціонарній культурі.

Антибіотик порушує білковий синтез на стадії амінокислот; т-РНК на рибосоми.

Левоміцетин стабільний при зберіганні. Недоліком є сильний гіркий смак. Екстемпорально виготовляють порошки по 0,1 г; 0,25 г і 0,5 г засобу; капсули – по 0,1 г і 0,25 г. Свічки – по 0,1 г; 0,25 і 0,5 г; мазі 1 %. В офтальмології застосовують краплі на основі левоміцетину.

Стрептоміцини – це група антибіотиків, утворених актиноміцетами виду *Streptomyces globisporus streptomycini*.

Стрептоміцин – антибіотик із широким антибактеріальним спектром дії. Активний у відношенні мікробів, що не тільки розмножуються, але і перебувають у стадії спокою. Умови для прояву антимікробного ефекту стрептоміцину – активний метаболізм у бактеріальній клітині. Він активно пригнічує ріст мікробів в аеробних умовах.

Стрептоміцин – антибіотик з бактерицидним типом антимікробної дії. Він пригнічує розмноження лише позаклітинно розташованих збудників і малоактивний у відношенні до тих які перебувають усередині клітини. Недоліком стрептоміцину є висока токсичність.

Стрептоміцин є органічною основою, утворює з кислотами ряд солей, добре розчинних у воді. Найбільш широке застосування в медичній практиці одержав стрептоміцин сульфат.

В аптеках виготовляють очні краплі, що містять стрептоміцину сульфат в ізотонічному розчині натрію хлориду в концентрації 10000-100000ОД/мл. Застосовують суспензію стрептоміцину сульфату, яку виготовляють із рибіячого жиру або касторового масла.

Реалізують контейнери по 0,25 г; 0,5 г і 1,0 г стрептоміцину сульфату для виготовлення очних крапель.

Складні прописи, що містять антибіотики, вимагають обов'язкової експертизи сумісності, у тому числі і з допоміжними речовинами.

Активність антибіотиків визначається одиницями дії (ОД), рівними кількості субстанції, що викликають пригнічення росту мікробів. Перерахування ОД за масою представлено в таблиці 27.

Через швидку інактивацію антибіотиків, уведених до мазі у вигляді водного розчину, їх розтирають зі стерильним вазеліновим маслом або стерильною основою, тобто вводять за типом суспензій.

Технологію мазей з антибіотиками можна розглянути на прикладі рецепта, відповідно до якого

*Rp.: Benzylpenicillini-natrii 100 000 ОД
Vasellini,
Lanolini anhydrici aa 4,0
Misce ut fiat unguentum
Da. Signa. Закладати за нижнє віко 4 рази в день.*

в асептичних умовах у стерильну ступку розміщують 0,06 г бензилпеніциліна натрієвої солі, розтирають і змішують із декількома краплями стерильного вазелінового масла, вазеліном і безводним ланоліном, додаючи їх частинами. Мазь переносять у стерильний контейнер із кришкою, що нагвинчується. Оформляють етикеткою «Очна мазь».

Таблиця 27 – Маса антибіотика, що відповідає 1 млн ОД

Найменування	Маса, г
Ампіцилін	0,58

Бензилпенициліну калієва сіль	0,625
Бензилпенициліну натрієва сіль	0,65
Бензилпенициліну новокаїнова сіль	1,0
Доксициклін	1,15
Ністатин	0,25
Канаміцин	1,23
Мономіцин	1,0
Неоміцина сульфат	1,564
Стрептоміцину сульфат	1,25
Хлортетрациклін	1,0
Тетрациклін	1,0
Еритроміцин	1,11

Технологія порошків з антибіотиками зводиться до виготовлення форми за правилами технології виготовлення складних порошків, дотримуючи умови асептики. Так, за рецептом

*Rp.: Laevomycetini 0,25
Erythromycini 0,2
Norsulphasoli
Streptocidi ana 2,5
Dimedroli 0,05
Ephedrini hydrochloridi 0,05
Misce. Da. Signa. Вдмухувати в ніс 3 рази в день.*

в асептичних умовах у стерильній ступці ретельно подрібнюють 2,5 г норсульфазолу, перемішують, відсипають на капсулу, 2,5 г стрептоциду затирають із 13 краплями спирту етилового, додаю в ступку 0,05 г ефедрина гідрохлориду і 0,05 г дімедролу, потім 0,2 г еритроміцина, 0,25 г левоміцетину і 2,5 г норсульфазолу з капсули, подрібнюють, ретельно перемішуючи. Просівають через сито капронове № 41. Виготовлений порошок поміщають у стерильний широкогорлий контейнер із кришкою, що нагвинчується. Оформляють етикеткою «Зовнішне» і попереджувальним написом «Зберігати в прохолодному місці».

Технологія супозиторіїв з антибіотиками (еритроміцин, стрептоміцин, левоміцетин, натрієва сіль оксацилін і ін.) передбачає асептичні умови виготовлення за правилами технології супозиторіїв. Наприклад, за рецептом

*Rp.: Oxacyllini-natrii 0,1
Olei cacao 1,5
Misce ut fiat suppositoriae.
Da tales dosis N 20
Signa. По 1 свічці 3 рази в день.*

в асептичних умовах у стерильній ступці розтирають 2,0 г оксациліна натрієвої солі, додають частинами 30,0 г попередньо простерилізованого масла какао, суміш розминають до одержання однорідної маси. При недостатній пластичності маси додають невелику кількість стерильного безводного ланоліну. Виготовляють 20 супозиторіїв і реалізують в стерильному широкогорлому контейнері із кришкою, що нагвинчується. Оформляють етикеткою «Зовнішнє» і попереджувальним написом «Зберігати в прохолодному місці».

Лікарські форми з антибіотиками упаковують у попередньо простерилізовані пакувальні матеріали або контейнери, що забезпечують стабільність при зберіганні.

Якість виготовлених очних крапель, супозиторіїв, порошків, мазей з антибіотиками оцінюють так само, як і інші лікарські форми, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт), оформлення, упакування, фізичні властивості (колір, запах, відсутність механічних включень), однорідність (суспензійні мазі), відхилення в об'ємі (розчини) або масі (мазі, супозиторії, порошки), проводять якісний і кількісний аналізи.

Технологія лікарських форм для немовлят і дітей першого року життя

Серйозна проблема медицини і фармації – відсутність спеціальних лікарських форм для дітей, особливо для малят до 1 року. Це пояснюється тим, що для фірм-виробників клінічні випробування лікарських засобів – дуже дорогі і часто дуже тривалі. Перш ніж винахід був виготовлений, роблячи порошки, краплі, мікстури для маленьких пацієнтів у виробничих аптеках. Однак число таких аптек в останні роки різко скоротилося.

Лікування дитини повинно проводитися на самому оптимальному рівні із застосуванням найефективніших і безпечних у дитячому віці лікарських засобів. Тому найчастіше дітям слід призначати перевірені роками лікарські засоби; настої і відвари з лікарської рослинної сировини, ароматні води, активоване вугілля – всередину, фурацилін, лікоподій – зовнішньо і тому подібні засоби.

Найбільш доцільно новонародженим і дітям першого року життя призначати засоби, що мають велику широту терапевтичної дії. Це антибіотики пеніцилінового і цефалоспоринового ряду, макроліди, ністатин, фузидін, фенобарбітал, вікасол, діазепам.

Найбільш зручні для маленьких дітей лікарські форми у вигляді сиропів, крапель або суспензій. Потрапляючи в кишечник, рідкі лікарські засоби поширюються по більшій площі слизової оболонки і краще всмоктуються. Але суспензії і лікарські сиропи мають недолік – вони досить смачні, малята прагнуть випити їх побільше. Тому всі лікарські засоби, а особливо для дітей, треба зберігати в недоступному для них місцях.

Краплі, що містять спирт етиловий, призначаються лише дітям, що вийшли із грудного віку. Їх потрібно розводити в охолодженій кип'яченій воді настільки, щоб не відчувався гіркий спиртовий смак.

Свічки частіше використовуються в тих випадках, коли дитина не може проковтнути лікарський засіб і коли потрібно, щоб вони подіяли негайно.

Дитячий організм значно відрізняється від дорослого, тому що має ряд анатомофізіологічних особливостей, які викликають відмінності фармакокінетики і фармакодинаміки багатьох лікарських засобів в організмі немовлят і вимагають особливої технології виготовлення дитячих лікарських форм.

По-перше, усмоктування лікарських засобів, що надходять в організм дитини внутрішньом'язове і підшкірне введення лікарського засобу може дати непередбачений результат через малу м'язову масу дитини і недостатності периферичного кровообігу, що може привести до високих і навіть токсичних концентрацій лікарських засобів в організмі. Найнебезпечнішими в таких ситуаціях є серцеві глікозиди, антибіотики, протисудомні засоби. Субстанції отруйних та сильнодіючих речовин призначають малютам у крайньому випадку і обов'язково під спостереженням лікаря.

У дітей більш інтенсивно, ніж у дорослих протікає усмоктування через шкіру, тому що товщина рогового шару шкіри мала і має підвищену гідратацію. У результаті цього при застосуванні лікарського засобу місцевої дії можуть спостерігатися системні прояви. Із усіх шляхів введення новонародженим і дітям до 1 року життя найменше всього змін спостерігають при ректальному призначенні лікарських засобів.

По-друге, оральне введення лікарських засобів також непередбачене, тому що в новонароджених відсутня секреція шлункового соку, знижені активність ферментів, концентрація жовчних кислот і інші фактори, що визначають швидкість і повноту їх усмоктування. Знижена активність травних ферментів і жовчних кислот зменшується всмоктування жиророзчинних лікарських засобів.

Особливості усмоктування речовин у шлунково-кишковому тракті в немовлят і дітей пов'язані з низкою факторів:

- рН шлункового соку протягом декількох днів після народження близький до нейтрального і дуже повільно знижується; рН, характерне для дорослих, досягається після 2-го року життя;
- нерегулярне і повільне спорожнювання шлунка в перші 6 місяців життя;
- низька мікробна засіяність кишечника;
- висока активність глюкуронідази в кишечнику;
- низька жовчовивідна функція.

По-третє, біотрансформація лікарських засобів уповільнена. У перинатальний період (28 тижнів розвитку плода – 7 доба життя дитини), коли недостатньо ферментів, недорозвинено багато систем, у тому числі

ЦНС, вплив лікарських засобів на організм дитини особливо великий – вони перебувають в організмі дитини в незмінному вигляді. У дітей до 4 років активність ферментів печінки, що прискорюють і полегшують перетворення лікарських засобів, більш низька, ніж у дорослих, тому багато засобів повільно руйнуються і довго циркулюють в організмі. У немовлят зв'язування з білками крові ослаблене, що призводить до високих концентрацій вільного лікарського засобу в плазмі крові.

Тому що саме незв'язана речовина виявляє дію, це може привести до посилення ефекту лікарського засобу або навіть до проявів токсичності.

По-четверте, у грудних дітей співвідношення між об'ємами позаклітинної рідини і масою тіла інша, ніж у дорослих людей. Вміст води в організмі дитини становить 74,7 %, дорослого -58,5 %, добовий обмін позаклітинної рідини – 5, 6 і 14 % відповідно. Це сприяє швидкому потраплянню фармацевтичної субстанції в позаклітинну рідину і швидкому її виведенню.

В-пятих, виведення лікарських засобів з організму дитини вповільнене, тому що є недостатня функція печінки і нирок. Виведення лікарських засобів з організму відбувається в основному нирками. Ниркова система в немовлят розвинена недостатньо, її функція досягає значень, характерних для дорослих, тільки до кінця першого року життя. Тому виведення лікарських засобів нирками в грудних дітей відбувається повільніше, ніж у дітей старшого віку і у дорослих, що також ураховується при доборі дози.

В-шостих, вплив лікарського засобу на організм практично не залежить від віку пацієнта. Тому спеціальних лікарських засобів для дітей не існує. Реакція організму на ту саму дозу лікарського засобу в дітей однакового віку і маси теж може бути різною. Вона залежить від індивідуальних, у тому числі, від генетичних особливостей маленького пацієнта. Регулювати дозу потрібно на підставі того, як дитина переносить лікарський засіб. У випадку поганої переносимості дозу знижують, при недостатній ефективності – підвищують.

Як правило, приналежність пацієнта до особливої вікової групи вимагає зміни дозування в бік її зменшення. Поправка на кожний рік життя дитини становить приблизно 1/20 дози дорослої людини.

Особливу увагу необхідно приділяти новонародженим пацієнтам у віці до 1 року. Пред'являються жорсткі вимоги і до самого лікарського засобу, його дозуванню, його лікарської форми.

Тому що дози малі (1/20 дози дорослого) дітям частіше дають сиропи, еліксири, розчини і тому подібні форми, які легше дозувати, приймати і які можна додавати в їжу при годуванні дитини (табл. 28).

Таблиця 28 – Зміна дози залежно від віку

Вік	Частина дорослої дози
до 6 мес	1/10
від 6 до 12 міс	1/8

від 1 до 2 років	1/7
від 2 до 3 років	1/6
від 3 до 4 років	1/5
від 4 до 6 років	1/4
від 6 до 8 років	1/3
від 8 до 10 років	1/2
від 10 до 14 років	3/4
від 14 до 18 років	1,0

У педіатричній практиці при призначенні різних лікарських засобів їх прийнято дозувати на одиницю маси, на 1 м² поверхні тіла або на рік життя.

Рекомендується розраховувати дози для дітей з урахуванням віку.

Доза лікарського засобу для дорослого приймається за одиницю, і дитині дається певна частина дози дорослого.

Пропонується використовувати множник (дозис-фактор) для перерахування дози для дітей з урахуванням віку на 1 кг маси тіла дорослої людини.

Ця методика враховує індивідуальні відмінності дитини з урахуванням маси і поверхні тіла і застосовується для розрахунків дози для дітей з надлишком або недостатчею маси тіла (табл. 29).

Наприклад, доза фармацевтичної субстанції для дорослого 0,15 г; маса тіла – 70 кг. Тоді доза субстанції на 1 кг його маси

$$0,15:70 = 0,0021 \text{ г.}$$

Для 6-літньої дитини «дозис-фактор» – 1,6; маса тіла – 22 кг:

$$0,0021 \times 1,6 = 0,0034 \text{ (на 1 кг маси);}$$

$$0,0034 \times 22 = 0,0748 = 0,075 \text{ г.}$$

Таблиця 29 – Дозис-фактор для дітей різних вікових груп

Вік, років	Дозис-фактор
0-1	1,8
1-6	1,6
6-10	1,4
10-12	1,2
Дорослий	1,0

Протипоказане застосування в ранньому віці наступних лікарських засобів: солі кислоти азотної, анестезин, сульфаніламідні засоби (при небережному та тривалому застосуванні вони можуть обумовити метгемоглобінемію), левоміцетин, тетрациклін, кофеїн, кислота борна, мономіцин, каваміцин, кислота налідиксова, морфій.

Токсичний ефект сульфаніламідів у ранньому віці пов'язаний з тим, що вони добре і повністю всмоктуються при лікуванні недоношених дітей і значно гірше – дітей інших вікових груп. Застосування інших представників цієї групи лікарських засобів у немовлят супроводжується появою токсичних реакцій з боку кісткової тканини, крові і порушеннями метаболізму.

Призначають із певною обережністю наступні лікарські засоби: атропін, аміназин, анальгін, еуфілін, бутадіон, дигоксин, строфантин, гентаміцин, лінкоміцин.

При виготовленні дитячих лікарських форм слід звертати особливу увагу на стабільність лікарських засобів, особливо у вигляді розчину. Водяні розчини наступних лікарських засобів не можуть бути виготовлені, тому що не стабільні:

– ацетазоламіда	– ламатриджина	– аміодарона
– алопуринола	– левофлоксацина	– амлодипіна
– леводопа	– мексилетрина	– азатіопріна
– ніфедипіна	-кофеїну	– омепразола
– каптопріла	– пропілтіоурацила	– клоназепама
– піразинаміда	– клонідепіна	– рифампіцина
– даапсона	– спіронолактона	– епалапріла
– топірамата	– індинавіра	– урсодіола
– ізрадипіна	– верапаміла	

Дитячий організм у силу незакінченого формування дуже чутливий до мікроорганізмів, які можуть перебувати і у лікарських засобах. Тому всі лікарські засоби для немовлят і дітей у віці до 1 року виготовляють в асептичних умовах у масо-об'ємних концентраціях на воді очищеній або для ін'єкцій, без додавання стабілізаторів і консервантів.

Допускається фасовка розчинів по 10-20 мл у контейнери для одноразового застосування. Як виняток дозволений максимальний об'єм розчину 200 мл. Розчини в контейнерах стерилізують у парових стерилізаторах при 120 ± 2 °С. Стерилізація текучою парою при 100 °С допускається тільки при вказівці в діючих нормативних актах. Після стерилізації розчини в контейнерах, герметично закупорених під обкатування, зберігають від 5 до 30 днів відповідно до встановленого терміну придатності.

Розкриті контейнери з розчинами використовуються негайно і зберіганню не підлягають.

При виготовленні присипок термостабільні фармацевтичні субстанції стерилізують відповідно до вимог в Державній фармакопеї. Наприклад, ксероформ стерилізують у контейнерах по 10,0 г у відкритих бюксах, потім в асептичних умовах закупорюють стерильними пробками і зберігають протягом 15 діб.

Оцінку якості виготовлених очних крапель, супозиторіїв, порошків, мазей роблять так само, як і інших лікарських форми, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт), оформлення, упакування, фізичні властивості (колір, запах, відсутність механічних включень), однорідність (суспензійні мазі), відхилення в об'ємі (розчини) або масі (мазі, супозиторії, порошки), проводять якісний і кількісний аналізи.

Дитячі лікарські форми упаковують у попередньо простерилізовані пакувальні матеріали або контейнери, що забезпечують стабільність при зберіганні. Для виготовлення лікарських засобів для дітей рекомендується додаткове герметичне упакування в термоусадочну плівку. Упакування повинно відповідати наступним вимогам:

- надійно захищати лікарський засіб від можливого впливу зовнішніх факторів у процесі транспортування і зберігання незалежно від діапазону коливань властивостей зовнішнього середовища – протягом періоду придатності;

- запобігати можливості міграції лікарського засобу або його частини в навколишнє середовище. Упакування повинно бути непроникним для поміщеного лікарського засобу, не повинно протікати;

- відповідати призначенню, наприклад, якщо це аерозольний контейнер, він повинен забезпечувати викид необхідної кількості лікарського засобу на даний час.

Упакування повинно бути зручним і простим в обігу:

- матеріал упакування повинен бути хімічно неактивним, не повинен взаємодіяти із вмістом, поглинати або виділяти будь-які сполуки, зазнавати мікробіологічного впливу;

- небиткий, здатний витримувати різну напругу і удари в процесі транспортування, будучи механічним захистом вмісту від різних руйнуючих впливів;

- бути носієм наукової, рекламної і естетичної інформації.

Великий емоційний вплив на пацієнтів має зовнішній вигляд упакування його досконалість і чистота.

Упакування для дитячих лікарських форм повинно бути привабливим, щоб не викликати у малят неприємних зорових відчуттів. Однак упакування повинно бути таким, щоб дитина самотійно не могла їх розкрити. Дитячі лікарські форми упаковують у герметичні контейнери, зберігають у прохолодному темному місці.

Обов'язковий попереджувальний напис «Берегти від дітей».

Проблеми вдосконалення лікарських форм для немовлят і дітей до 1 року, а також з антибіотиками пов'язані з корекцією смаку, запаху, зовнішнього вигляду і упакування.

Для виправлення смаку, кольору і запаху в різних лікарських засобах, особливо використаних у дитячій практиці, використовують коригуючі речовини. Установлено, що ефективний терапевтичний засіб, що має неприємний смак у дітей виявляє в багато разів менший ефект або взагалі не виявляє лікувального впливу.

Усі речовини, що коригують, можна розділити на дві групи: речовини, що виправляють смак, запах і речовини, що виправляють колір.

Враховуючи складне сприйняття смаку, важко здійснити добір коригувачів для лікарських засобів, що мають гіркий, солоний, кислий смак або складними їх комбінаціями. Необхідно враховувати можливість зміни

усмоктуваності речовин, стабільності діючих інгредієнтів і фармакологічної активності. Відомо, наприклад, що цукровий сироп і деякі фруктові сиропи знижують резорбцію сульфаніламідів, антибіотиків з коригуємих форм.

При доборі речовин, що коригують, слід ураховувати основні положення теорії смаку. Якщо всі смакові відчуття розділяють на чотири основні групи (відчуття кислого, солодкого, гіркого, солоного), то лікарські засоби мають більш складні комбінації відчуттів (наприклад, гірко-солоний, солодко-кислий). Звідси складність у доборі коригентів для лікарських засобів. У якості речовин що коригують, запропоновані до застосування природні і синтетичні речовини звичайно у вигляді розчинів, сиропів, екстрактів, есенцій. Із сиропів особливо поширені цукровий, вишневий, малиновий, солодковий, з речовин, що підсолоджують, – сахароза, лактоза, фруктоза, сорбіт, сахарин. Тому найбільш перспективним є сорбіт – замітник сахарози.

Утворюючи в'язкі розчини, він також стабілізує багато фармацевтичних субстанцій. Крім зазначених речовин, для виправлення смаку використовують різні ВМС, макромолекули які ніби обволікають молекули діючих інгредієнтів і смакові рецептори язика. До них відносяться агар, альгінати, пектини. Коригуючу дією мають і ефірні масла: м'ятне, ганусове, апельсинове.

З естетичних міркувань, а також з метою більш сприятливого впливу на психіку дітей, застосовують барвники.

Враховуючи некорисність барвників у розвитку фармакологічної реакції і небезпеку їх для організму як небажаних хімічних добавок, фахівці намагаються обмежити сферу їх застосування у виробництві лікарських засобів, за можливістю обходячись природними барвниками. До них відносяться різні пофарбовані сиропи (малиновий, вишневий), природні барвники (каротин).

Технологія очних крапель, примочок

Для інстиляції в око застосовують водні і масляні розчини, найтонші суспензії і емульсії фармацевтичних субстанцій які дозують краплями. Їх виготовляють в умовах асептики. До їхнього складу не повинні входити інгредієнти, що мають кислотні або лужні властивості, ефірні масла. Найчастіше в аптеках виготовляють водні розчини фармацевтичних субстанцій для очних крапель, примочок, промивань, зрошень слизової ока.

Очні лікарські форми – група лікарських форм, застосована як інстиляція на слизову оболонку ока. Для виготовлення очних лікарських форм необхідно враховувати анатомічні, фізіологічні і біохімічні особливості органа зору, а також фактори, що впливають на терапевтичну активність цієї групи лікарських форм.

Працівники аптеки зобов'язані звернути увагу пацієнта на правильність застосування очних крапель.

Інформація для споживача:

1. Вимийте руки.
2. Якщо контейнер крапель прозорий, перевірте розчин перед використанням (чи не змінилося забарвлення, чи не з'явився осад).
3. Нахиліть голову назад, направте погляд на стелю.
4. Відтягніть униз пальцем нижнє віко.
5. У порожнину, що утворюється за нижнім віком, випустіть з піпетки або контейнера одну краплю розчину. Можете використовувати дзеркало або покликати кого-небудь на допомогу.

Важливо, щоб піпетка або наконечник контейнера перебували за можливістю ближче до ока, але не доторкатися до нього.

6. Якщо можливо, тримайте віко відкритим, не мигаючи, протягом 30 с.
7. Для збільшення ефективності інстиляції натисніть пальцем на зовнішній кут ока, щоб виключити моргання протягом 1 хв.
8. Щільно закрийте контейнер.

Очні лікарські форми розподіляють на 4 види: краплі; розчини; мазі; плівки.

Очні краплі – рідка лікарська форма, призначена для інстиляції в око. Це водні або масляні розчини фармацевтичних субстанцій, найчастіше антисептики, анестетики і композиції, що знижують внутрішньоочний тиск.

Основним недоліком очних крапель є низька біодоступність лікарських засобів у результаті складного механізму усмоктування, неефективного способу введення (краплями) і змиву лікарського засобу слизною рідиною. Установлено, що тільки 1/10 дози лікарського засобу проникає в око. Тому працівник аптеки, що реалізує пацієнтові очні краплі, зобов'язаний інформувати його про правильне їхнє застосування.

Краплі очні повинні:

- виготовлятися в асептичних умовах і бути стерильними;
- витримувати випробування на механічні включення;
- не повинні мати токсичну і подразнювальну дію; бути комфортними при застосуванні (ізотонічні, ізогідричні із слизною рідиною);
- бути стабільними в умовах пакування, що часто відкриваються.

До очних крапель не пред'являється вимога апірогеності. При такому способі застосування пірогенні речовини не попадають у кров. Тому очні краплі виготовляють на воді очищеній, а не на воді для ін'єкцій.

Для стабілізації фізико-хімічних, мікробіологічних і реологічних властивостей до складу крапель вводять допоміжні речовини: консерванти, антиокислювачі, загущувачі, стабілізатори, пролонгатори. Концентрація і об'єм (або маса) ізотонуючих і стабілізуючих речовин, доданих в очні краплі, повинні бути зазначені не тільки в паспортах письмового контролю, але і на рецептах.

Виготовлення і контроль якості стерильних розчинів в аптеках здійснюється відповідно до вимог Державної фармакопеї. Технологія виготовлення очних крапель не відрізняється від виготовлення крапель для внутрішнього використання, але має деякі особливості. Особлива увага при

виготовленні очних лікарських форм приділяється дотриманню принципів стерильності і ізотонічності, які в першу чергу забезпечують безпеку впливу лікарських засобів, поступового розчинення плівки в слизній рідині, зниження кратності введень лікарських засобів (1-2 рази на добу), підвищення їх терапевтичної концентрації в тканинах ока, скорочення курсу лікування в 2-3 рази, а також проведення лікування в таких умовах, коли інші засоби використання лікарських засобів утруднені або неможливі.

Згідно з Державною фармакопеєю України, стерильність – необхідна вимога для всіх очних лікарських форм. Стерильність – відсутність мікробної контамінації лікарської форми. Засіяні лікарські засоби можуть викликати інфекцію ока, яка може привести до втрати зору.

Очні лікарські форми виготовляють в асептичних умовах аналогічно ін'єкційним розчинам. Дотримання чітких правил асептики є однаковим як для лікарських форм, що не зазнають, так і зазнають надалі стерилізації. Безумовно, роль асептики зростає для тих форм, які надалі не підлягають термічній обробці (очні лікарські форми, що містять термолабільні субстанції, емульсії, суспензії). У цьому випадку дотримання правил асептики є єдиним способом забезпечення належної якості очних засобів.

Проте, асептичні умови виготовлення не дають гарантії повного запобігання від мікробного забруднення лікарської форми, у тому числі і очних крапель. У зв'язку із цим очні форми підлягають стерилізації.

Для виготовлення очних крапель використовують стерильні розчинники: воду очищену, ізотонічні буферні розчини, масла і ін. Стерильні розчини розфасовують у стерильні контейнери.

Спосіб стерилізації очних крапель залежить від стійкості фармацевтичних субстанцій у розчинах до температурного впливу.

За режимом стерилізації очні краплі можна розділити на 3 групи:

– краплі без додавання стабілізаторів, стерилізують 8-12 хв паром під тиском 1,1 атм і 120 °С або 30 хв текучою парою. Даним способом стерилізують розчини: атропіну сульфату, кислоти борної, дикаїна, калію йодиду, кальцію хлориду, натрію хлориду, кислоти нікотинової, пілокарпіну гідрохлориду, прозерину, рибофлавіну, сульфопіридазин-натрію, фурациліна, цинку сульфату, ефідрин гідрохлориду, а також очні краплі в комбінаціях, що містять рибофлавін, з кислотою аскорбіновою і глюкозою і ін.;

- краплі з додаванням стабілізаторів, які можуть бути простерилізовані паром під тиском або текучою парою;

- краплям, що містять термолабільні субстанції, які не можуть стерилізуватися термічними методами проводять стерильне фільтрування через мембрани 0,22 мкм. За даною технологією виготовляють розчини: бензилпеніциліна, стрептоміцину сульфату, коларголу, протарголу, резорцину, адреналіну гідрохлориду, цитралю і ін.

Очні краплі повинні зберігати стерильність в умовах пакування, що часто відкривається. Очні краплі незалежно від умов стерилізації можуть забруднюватися мікроорганізмами в процесі використання (багаторазового

застосування з одного контейнера). Для запобігання мікробної контамінації очних крапель у процесі застосування запропоновано вводити до складу наступні консерванти:

- хлорбутанола гідрат (0,5 %),
- спирт бензиновий (0,9 %),
- складні ефіри кислоти параоксибензойної (ніпагін і ніпазол 0,2 %),
- солі четвертинних амонієвих основ (бензалконія хлорид, 0,01 %),
- кислота сорбінова (0,05-0,2 %) і ін. (табл. 30).

Консерванти не чинять стерилізуючої дії. Введення консервантів не гарантує стерильність, а підтримує стійкий рівень мікробного забруднення в умовах пакування, що часто відкриваються.

Незалежно від присутності консервантів пацієнтам слід рекомендувати герметично закривати контейнер після використання і кип'ятити піпетки.

Таблиця 30 – Максимальна концентрація консервантів в офтальмологічних розчинах

Найменування	Максимальна концентрація, %
Бензалконію хлорид	0,013
Бензетонію хлорид	0,01
Хлорбутанол	0,5
Фенілмеркурій ацетат	0,004
Фенілмеркурій нітрат	0,004
Тимеросад	0,01
Метилпарабен	0,2
Пропілпарабен	0,04

Для офтальмологічних розчинів використовують контейнери-крапельниці і контейнери із скляної трубки, які закривають пробками з гуми і закривають алюмінієвими ковпачками. Контейнери виготовляють зі скляної трубки (дрота) марки НС, вони призначені для розфасовки і зберігання лікарських засобів.

У процесі їх виробництва обов'язково проводять знежирення після штампування і хімічну обробку для очищення від машинного масла.

Для закупорювання контейнерів використовують пробки спеціальних сортів гуми: IP-21 (силіконова), IP-119, IP-119А (бутиловий каучук).

Нові гумові пробки обробляють із метою видалення з їхньої поверхні сірки, цинку і інших речовин відповідно до інструкції.

Пробки, що були у вживанні, промивають водою очищеною і кип'ятять у ній 2 рази по 20 хв, стерилізують при $120 \pm 2^\circ\text{C}$ 45 хв.

Контейнери з розчинами, закупорюють гумовими пробками, контролюють на відсутність механічних включень. При виявленні механічних включень при первинному контролі розчину їх перефільтровують.

Після виготовлення розчини піддають хімічному аналізу який полягає у визначенні якісного аналізу і кількісного вмісту фармацевтичних субстанцій, що входять до складу лікарської форми (кількісний аналіз). При позитивному результаті контейнери обкатують металевими ковпачками. Загорнені контейнери з розчинами маркують на алюмінієвих ковпачках, указуючи найменування і номер серії.

Маркіровані контейнери розміщують в автоклав і стерилізують відповідно до вказівок Державної фармакопеї України, враховуючи об'єм розчину в контейнері. Після стерилізації розчини аналізують на вміст механічних включень.

Забраковані контейнери переробці не підлягають. Відбраковані контейнери направляють на повний аналіз відповідно до вимог Державної фармакопеї України або Фармакопейної статті.

Відбирають пробу на аналіз стерильності. У випадку позитивного результату маркують і упаковують у гофрокоробки.

Таким чином, технологія одержання офтальмологічних розчинів (рис. 34) практично не відрізняється від технології одержання ін'єкційних розчинів за винятком того, що рекомендується користуватися концентрованими розчинами.

Відсутність механічних домішок у краплях досягається фільтруванням. Використовують паперові фільтри, скляні № 3 і № 4.

У наш час широке застосовують мембранну фільтрацію (мембранні фільтри з максимальним діаметром пор 0,3 мкм), яка дозволяє не тільки звільняти розчини від механічних включень, але і одночасно проводити фільтруючу стерилізацію (особливо для термолабільних субстанцій). Фільтрування проводять у попередньо сполосканий профільтрованою водою контейнер.

Очні краплі виготовляють у невеликих об'ємах 5-10 мл. Щоб забезпечити збереження діючих речовин і об'єм лікарської форми, застосовують так званий метод «подвійного циліндра». Розрізняють три випадки:

- субстанція легко розчинна у воді, її прописано менш 3 %: відмірюють розчинник, ділять його на дві частини. В одній розчиняють субстанцію, фільтрують отриманий розчин через попередньо промитий водою очищений фільтр у контейнер для реалізації. Потім через цей же фільтр пропускають кількість розчинника, що залишився.

- субстанція легко розчинна у воді, але її прописано більш 3 %: відмінність полягає в тому, що фільтрування розчину здійснюють не в контейнер для реалізації, а в мірний циліндр. Спочатку через фільтр пропускають розчин, потім чистий розчинник, останні порції – по краплях.

- субстанція розчинна у всьому прописаному об'ємі розчинника: у цьому випадку розчин фільтрують через сухий фільтр у мірний циліндр, а потім через фільтр пропускають деяку кількість чистого розчинника, який витісняє розчин з фільтра.

У процесі виготовлення розчини зазнають первинного і вторинного контролю на відсутність механічних включень.

Первинний контроль здійснюється після фільтрування і фасовки розчину. При цьому переглядається кожний контейнер з розчином. При виявленні механічних включень розчин повторно фільтрують, знову переглядають, закупорюють, маркують і стерилізують.

Вторинному контролю підлягають також 100 % контейнерів з розчинами, що пройшли стадію стерилізації перед їх оформленням і впакуванням.

Перевірка якості внутрішньоаптечної заготовки здійснюється переглядом 30 контейнерів на відсутність механічних включень.

Час контролю відповідно становить: від 2 до 5 контейнерів місткістю 5-50 мл – 8-10 с.

Комфортність застосування очних крапель – один з біофармацевтичних факторів, що визначає відсутність неприємних відчуттів при інстиляції лікарського засобу. Досягається ізотонванням очних крапель або регулюванням рН до рівня рН слізної рідини.

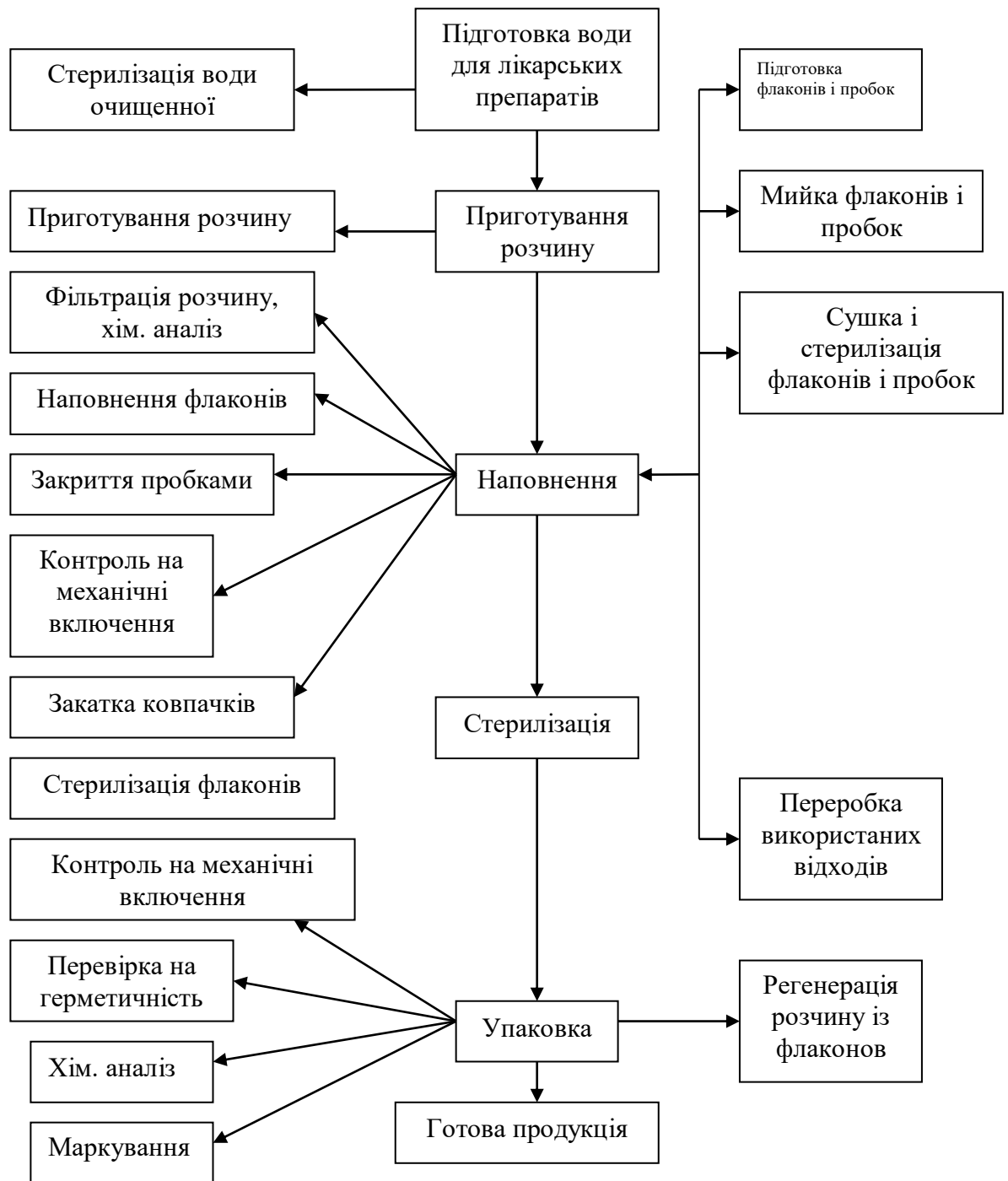


Рис. 34 – Типова схема отримання офтальмологічних розчинів

Ізотонування відбувається введенням до складу розчину розрахованої кількості натрію хлориду.

Очні краплі не викликають неприємні відчуття, якщо їх осмотичний тиск відповідає осмотичному тиску натрію хлориду в концентрації від 0,7 до 1,1 % розчину. Застосування розчинів із значенням осмотичного тиску, що виходить за зазначені межі, приводить до печії та подразнення слизової оболонки ока (табл. 31).

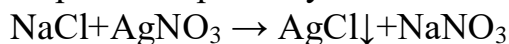
Щоб забезпечувати ізотонічність розчину натрію хлоридом, його необхідно було брати 0,09. Але ми вводимо в розчин атропіну сульфат у кількості, еквівалентному 0,01 г натрію хлориду. Тому натрію хлориду необхідно брати $0,09 - 0,01 = 0,08$ г. В 5 мл води очищеної розчиняють 0,1 г атропіну сульфату і 0,08 натрію хлориду.

Фільтрують через попередньо промитий водою очищений фільтр, через нього ж пропускають 5 мл розчинника, що залишився і стерилізують. Якщо ж натрій хлорид використовувати неможливо, то застосовують натрій сульфат або натрій нітрат. Відповідно за рецептом

Rp.: Sol. Argenti nitratis 1 % – 10 ml

Da. Signa По 2 краплі 2 рази в день в обидва ока.

ізотонічний еквівалент срібла нітрату за натрієм хлориду 0,33. 0,1 г срібла нітрату буде створювати такий же осмотичний тиск, як 0,033 г натрію хлориду. Натрію хлориду варто було б брати $0,09 - 0,033 = 0,057$ г. Однак у цьому випадку натрію хлорид використовувати не можна:



Необхідно скористатися принципом однойменності іонів і брати натрію нітрат. Його ізотонічний еквівалент 0,66. Кількість натрію нітрату можна розрахувати в такий спосіб:

$$\begin{array}{r} 1,0 - 0,66 \\ x - 0,05 \quad x = 0,086 \end{array}$$

На відміну від ізотонічності, вимога ізогідричності не є фармакопейною.

Значення рН не перевіряється для очних крапель при потраплянні рецепта в аптеку. Однак завжди враховується авторами при розробці або вдосконаленні пропису. У нормі рН слізної рідини становить 7,4.

Відносно комфортними є очні краплі при значенні рН від 4,5 до 9,0 (табл. 32).

Таблиця 32 – Рекомендовані значення рН очних крапель

Очні краплі	рН	Склад буферного розчинника	
		2 % натрію ацетата	1 % розчин кислоти борної
Адреналіна сіль Дикаїн Кокаїна гідрохлорид Новокаїн	5,5	0,25 мл+	9,75 мл
Фізостигміна саліцилат Етилморфіна гідрохлорид Резорцин	6,0	1,0 мл+	9,0 мл
Атропіна сульфат Цинка сульфат	6,3	2,0 мл+	8,0 мл
Гоматропіна гідробромід	6,5	3,0 мл+	

Скополаміна гідробромід			
Ефедріна гідрохлорид			

Для регулювання значення рН застосовують буферні розчини, які вводять до складу очних крапель при виготовленні їх в аптеці тільки по спеціальній вказівці лікаря (табл. 33).

Таблиця 33 Склад фосфатного буферного розчину

мл 0,0667 М NaH ₂ PO ₄	мл 0,0667 М NaH ₂ PO ₄	рН	Ізотонічний еквівалент за NaCl (г/100 мл)
90	10	5,9	0,52
80	20	6,2	0,51
70	30	6,5	9,50
60	40	6,6	0,49
50	50	6,8	0,48
40	60	7,0	0,46
30	70	7,2	0,45
20	80	7,4	0,44
10	90	7,7	0,43
5	95	8,0	0,42

Наприклад, може використовуватися борно-ацетатний буфер, що складається з 2 % розчину натрію ацетату і 1 % розчину кислоти борної. Іноді застосовують очні краплі, рН яких є меншою за 4,5 (кислота аскорбінова) або більшою 9,0 (розчин натрію сульфаципа 30 % без додавання стабілізатора). Застосування кислоти хлористоводневої або лугу недоцільно, хоча часто використовується.

Хімічна стабільність очних крапель досягається за рахунок регулювання рН або введення антиокислювачів.

Як і при виготовленні ін'єкційних розчинів, при виготовленні очних крапель стабілізації підлягають ті самі групи субстанцій. По-перше, коли субстанції зазнають гідролізу, найчастіше розчини стабілізують шляхом регулювання рН. Досягається не тільки хімічна стабільність, але і комфортність, а для деяких субстанцій – підвищення активності.

Застосовують буфери:

- боратний (1,9 % розчин кислоти борної і 2,68 % розчин натрію тетрабората);
- боратно-ацетатний (1,9 % розчин кислоти борної і 1,5 % розчин натрію ацетату);
- боратно-пропіонатний (1,9 % кислоти борної і 2 % розчин натрію пропіоната);
- фосфатний (2,55 % розчин натрію дигідрофосфата й 1,85 % розчин натрію гідрофосфату).

По-друге, коли використовують субстанції які легко окиснюються, тоді розчини стабілізують додаванням антиоксидантів – натрію сульфат, натрію

тіосульфат, що окиснюються швидше, чим основні інгредієнти, а також кислоту етилендіамінтетраоцтову, едетат натрію (трилон Б), що зв'язують іони металів зі змінною валентністю і тим самим виводять їх з реакції каталізу (табл. 34, 35).

Таблиця 34 – Дозволені концентрації антиокиснювачів

Антиокиснювач	Максимальна концентрація, %
ЕДТА або Трилон Б	0,1
Натрію сульфат	0,1
Натрію тіосульфат	0,1
Тіомочевина	од

Таблиця 35 – Пролонгування дії очних крапель

Загущувач	Максимальна концентрація
Гідроксиметилцелюлоза	0,8
Гідроксипропілметилцелюлоза	1,0
Метилцелюлоза	2,0
Спирт полівініловий	1,4
Полівінілпіролідон	1,7

Прикладом виготовлення очних крапель із стабілізатором є очні краплі натрію сульфацила. Відомо кілька способів стабілізації. Так, за рецептом

Rp.: Sulfacili-natrii 30 % – 10 ml
Natrii metabisulfitis 0,005
Sol. Natrii hydraxydi 0,001
Da. Signa. По 2 краплі 3 рази в день в обидва ока.

Виготовлені краплі стерилізують при 100 °С – 30 хв. Термін придатності 18 місяців при закупорюванні під обкатування.

У наш час найчастіше застосовують інший спосіб стабілізації. Відповідно за рецептом

Rp.: Sol. Sulfacili-natrii 10 % (20 %) – 10 ml
Natrii thiosulfatis 0,015
Acidi hydrochlorici 0,035 ml
Da. Signa. По 2 краплі в очі 2 рази в день.

pH розчину 7,5-8,5. Краплі стерилізують при $t = 120$ °С 8 хв. Закупорюють під обкатування. Термін зберігання 1 місяць. Розчин застосовується для лікування запальних захворювань очей, а також для профілактики гонобленореї новонароджених дітей.

Недоліком очних крапель є короткий період терапевтичної дії. Це обумовлює необхідність їх частої інстиляції, що незручно для пацієнтів і медичного персоналу, а також становить небезпеку для ока. Наприклад,

максимум гіпотензивного ефекту водного розчину пілокарпіну гідрохлориду у пацієнтів із глаукомою спостерігається тільки протягом 2 год, тому інстиляцію очних крапель доводиться проводити до 6 разів на добу. У цьому випадку спостерігаються різкі коливання внутрішньоочного тиску.

Часті ж інстиляції водного розчину змивають слизну рідину, що містить лізоцим, і тим самим створюють умови для виникнення інфекційного процесу.

Пролонгування дозволяє скоротити частоту інстиляцій очних крапель і одночасно збільшити час контакту із тканинами ока.

Пролонгування досягається за рахунок включення до складу очних крапель в'язких розчинників, які сповільнюють швидке вимивання фармацевтичних субстанцій з кон'юнктивного мішка. В'язкість визначає швидкість набрякання розчину фармацевтичної субстанції по слизовій оболонці ока.

Чим вище в'язкість розчину, тим довше затримується розчин, тим вища біодоступність. У якості подібних компонентів очних крапель використовують масла (рафіноване соняшникове, персикове або абрикосове, риб'ячий жир);

- підвищення в'язкості розчинів шляхом введення синтетичних згущувачів. Природні згущувачі зменшують мікробіологічну стабільність лікарського засобу, тому не застосовуються;

- заміни очних крапель іншими лікарськими формами (очними плівками з біорозчинного полімеру з фармацевтичними субстанціями).

На точність концентрації фармацевтичних субстанцій в очних краплях впливає точність їх зважування, особливо в тому випадку, коли їх кількість менше 0,05 г. Вихід із цього положення – використання концентрованих розчинів. Вимоги до виготовлення, фасування, закупорювання і зберігання концентрованих розчинів аналогічні вимогам до очних крапель.

Для виготовлення очних крапель використовують:

- 0,02 % розчин рибофлавіну,
- 4 % розчин кислоти борної,
- 2 % розчин цинку сульфату,
- 10 % розчин кислоти аскорбінової,
- комбіновані розчини, що складаються із 2 лікарських засобів.

При виготовленні очних крапель використовується пристосування для обтиску алюмінієвих ковпачків ПОК-1.

Призначено для закупорки контейнерів із кровозамінниками і інфузійними розчинами, а також контейнерів із дрота діаметром 20 мм будь-якої ємності.

Принцип роботи полягає в застосуванні ручного привода. Обтиск ковпачка здійснюється при переміщенні обтискної насадки у вертикальній площині вниз; насадка захоплює горловину контейнера і здійснює обтиск за допомогою стиску тороїдальної пружини.

Основні особливості і переваги:

- компактне, переносне пристосування настільного типу;
- мала маса (не більш 5 кг);
- можливість швидкої зміни обтискних голівок і підставок;
- простота перенастроювання на різні типи скляних контейнерів.

Напівавтомат закатоchnий ПЗР-М призначений для закупорювання будь-якого типу контейнерів із гладким і гвинтовим горлом ємністю від 10 до 500 мл алюмінієвими ковпачками К-1, К-2, К-3, К-4, К-5 для аптечного виготовлення і фармацевтичного виробництва. Відповідає вимогам GMP до фармацевтичного устаткування. Продуктивність – до 1300 контейнерів/год.

Установка перекачування і порційного розливу лікарських засобів «Контур-П4» призначена для фільтрування, перекачування і порційного розливу рідких лікарських засобів дозами, кратними 5 мл. Використовується для будь-яких рідин які мають тривалий контакт із силіконовою гумою. З її допомогою розливають лікарські засоби, біологічні і інші рідини в контейнери ємністю від 10 до 400 мл. Рідинний тракт легко промивається і стерилізується.

Принцип роботи: рідка субстанція, що підлягає розливу, фільтрується на вході перистальтичного насоса-дозатора, який через перистальтичний силіконовий шланг і переносну розливну голівку подає рідину дозою 5 мл у наповнюваний контейнер.

Очні краплі реалізують у спеціальних контейнерах-крапельницях або невеликих контейнерах (за типом пеніцилінових) і закупорюють корковими, скляними, поліетиленовими або гумовими пробками.

Гумові пробки обкатують металевими ковпачками.

Упакування повинно забезпечувати стабільність і стерильність лікарського засобу при зберіганні і транспортуванні, мати обладнання для закапування.

Зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці, якщо немає інших вказівок у приватних статтях.

Очні розчини застосовуються у вигляді примочок, іригаційних розчинів (для зрошення в офтальмохірургії), розчинів для очищення, дезінфекції і зберігання м'яких контактних лінз.

Способи забезпечення якості очних розчинів в основному такі ж, як і очних крапель – вони повинні бути стерильні, стабільні, не містити механічних включень. Примочки і іригаційні розчини повинні бути ізотонні, і це має більш важливе значення, ніж при виготовленні крапель. Найчастіше очними примочками призначають розчини: фурациліна, натрію гідрокарбонату, кислоти борної, етакридина лактата.

Очні примочки – стерильні водянні розчини, призначені для змочування і промивання ока, а також для просочування матеріалів, що накладаються на око.

Очні примочки можуть містити допоміжні речовини, наприклад, для забезпечення необхідного осмотичного тиску, в'язкості, створення або стабілізації необхідного значення рН. Ці речовини у використовуваних

концентраціях не повинні негативно впливати на дію лікарського засобу і не виявляти небажаного місцевого подразнювання.

Примочки наносять на око у вигляді марлевих або ватяних тампонів, просочених розчином фармацевтичної субстанції. Розчин наливають у блюдце, і пацієнт, нахиливши голову, промиває край вік тампоном. Кожні 2-3 хв розчин рекомендується міняти. Примочки розраховані на більш тривале зіткнення розчину фармацевтичної субстанції з очним яблуком. У зв'язку із цим їх звичайно підігрівають. Для промивання очей використовують спеціальні очні ванночки, що мають по краю форму очниці. Вимоги до очних примочок ті ж, що і до очних крапель.

В офтальмологічній практиці застосовують також суспензії і емульсії. Їх виготовляють у заводських умовах, в аптеках тільки розбавляють водою. Суспензії одержують дисперсійним способом, в основному стероїдних гормонів – преднізолону, гідрокортизону. Прикладом емульсії є емульсія пілокарпіну.

Очні плівки це маленькі тверді пластинки овальної форми довжиною 9 мм, шириною 4,5 мм, товщиною 0,35 мм. ГЛП дозволяє здійснювати точне, контрольоване дозування лікарських засобів, забезпечити пролонгування їх дії.

Вдосконалення технології очних крапель зводяться до двох основних аспектів:

- слід визнати, що виготовлення очних крапель за індивідуальними рецептами не може бути оптимальним варіантом. Раціонально перевести їх на внутрішньоаптечну заготовку. Це дозволить проводити посерійний аналіз, стерилізацію, уникнути необхідності фільтрувати малі кількості рідини і значно скоротити терміни виготовлення; широке використання концентрованих розчинів для виготовлення очних крапель.

- концентровані розчини виготовляють в асептичних умовах, фільтрують, стерилізують. Процес виготовлення очних крапель зводиться до відмірювання і змішування концентрованих розчинів. Перелік розчинів, що виготовляються в аптеці, залежить від її рецептури.

Технологія очних мазей і мазей з антибіотиками

Крім розчинів і тонких суспензій, у вигляді очних лікарських форм використовуються мазі, які застосовують шляхом закладання за віко. Склад мазей різноманітний. Часто зустрічаються очні мазі з антибіотиками, сульфаніламидами.

Мета застосування може бути різною: дезінфекція, знеболювання, розширення або звуження зіниці, зниження внутрішньоочного тиску.

Очні мазі мають властивість затримки лікарського засобу у кон'юнктиві ока довше, чим суспензії і розчини.

Більшість мазей після введення тимчасово погіршують зір, тому що вони є в'язкими і не змиваються слизною рідиною. Тому очні мазі рекомендують використовувати на ніч.

Очні мазі – це м'яка лікарська форма, здатна при нанесенні на кон'юнктиву ока утворювати рівну суцільну плівку. На очні мазі поширюються загальні вимоги, запроновані до мазей: рівномірний розподіл субстанцій в основі, індиферентність і стійкість основи. Крім того, до них пред'являється ряд додаткових вимог, що враховують специфіку органа, для лікування якого вони призначені.

Це наступні вимоги:

- очні мазі повинні бути виготовлені при найсуворішому дотриманні асептики;

- мацева основа повинна бути стерильною, нейтральною, легко і рівномірно розподіляти по слизовій оболонці субстанції, не повинні містити сторонніх включень і домішок;

- рН мазі повинна відповідати рН слізної рідини. Якщо ця вимога не дотримується, виникає сильна слізотеча, і очна мазь швидко вимивається;

- субстанції, нерозчинні в слізній рідині, повинні бути здрібнені до щонайдрібніших часток, щоб забезпечити збереження слизової оболонки і відсутність дискомфорту при нанесенні мазі;

- розмір часток фармацевтичних субстанцій повинен бути мінімальним, щоб запобігти подразненню ока. Рекомендується здрібнювання до розміру часток менше 10 мкм.

Для очних мазей як основу широко використовують вазелін через відсутність подразнювальних властивостей, стійкість і хімічну неактивність. Але вазелін через гідрофобність погано змішується із слізною рідиною, яка омиває роговицю ока, і як основа для очних мазей незручна.

Державна фармакопея України передбачає як основу суміш, що складається з 10 частин ланоліну безводного і 90 частин вазеліну (сорт «для очних мазей»).

При відсутності вазеліну такого сорту звичайний вазелін очищають у такий спосіб: вазелін розплавляють в емальованій посудині і додають 1-2 % активованого вугілля. Температуру суміші підвищують до 150° С і продовжують нагрівання протягом 1-2 год. Відбувається видалення летучих домішок, адсорбція барвних і сторонніх органічних речовин. Горячий вазелін фільтрують через паперовий фільтр і розливають у стерильні контейнери. Після хімічного аналізу на відсутність органічних домішок і нейтралізації вазелін застосовують як основу.

Щоб визначити у вазеліні відсутність в зупиняючих речовин, застосовують наступну методику: суміш із 1 г вазеліну, 5 мл води очищеної, 2 мл розведеної кислоти сірчаної і 0,1 мл 0,1 н розчину калію перманганату нагрівають при збовтуванні протягом 5 хв на киплячій водній бані. У водному шарі повинно зберегтися рожеве забарвлення.

Основу для очних мазей одержують шляхом сплавлення ланоліну безводного і вазеліну сорту «для очних мазей» у порцеляновій чашці при нагріванні на водяній бані. Розплавлену основу проціджують через кілька шарів марлі, фасують у сухі простерилізовані скляні контейнери, обв'язують

пергаментним папером і стерилізують у повітряному стерилізаторі при температурі 180 °С протягом 30-40 хв або при температурі 200 °С протягом 15-20 хв залежно від об'єму мазі.

Очні мазі виготовляють, як і дерматологічні мазі, але з дотриманням умов асептики. Усі допоміжні матеріали, мазеву основу, фармацевтичні субстанції, що витримують дію високої температури, контейнери стерилізують. Фармацевтичні субстанції вводять в основу за загальними правилами. Усі водорозчинні компоненти (солі алкалоїдів, азотисті основи, протаргол, а також цинк сульфат, резорцин) попередньо розчиняють у стерильній воді очищеній.

Виключеннями із цього правила є натрій гідрокарбонат і натрій тетраборат у складі очної лужної мазі при заготовленні їх прозапас. За рецептом

*Rp.: Natrii tetraboratis 1,0
Natrii hydrocarbonatis 2,0
Aquae purificatae 10 ml
Lanolini anhydrici 10,0
Vaselini ad 100,0
Da. Signa. Очна лужна мазь.*

якщо мазь виготовляється на нетривалий термін, натрій тетраборат і натрій гідрокарбонат попередньо розчиняють у воді і потім емульгують сплавом вазеліну з ланоліном безводним. Якщо мазь виготовляється на тривалий термін, то солі вводять суспензійно, а воду додають до мазі безпосередньо перед реалізацією. Інакше при зберіганні, внаслідок випару води, солі можуть викристалізуватися у вигляді гострих кристалів, що ранять слизову оболонку.

При виготовленні очних суспензійних мазей особливу увагу звертають на ступінь дисперсності субстанцій. Нерозчинні або важкорозчинні субстанції (ксероформ) вводять у вигляді дрібних порошоків після ретельного розтирання їх з допоміжною рідиною (родинній основі і фармацевтичній субстанції), взятої в половинній кількості від маси твердої фази.

Особливу увагу приділяють виготовленню мазей, що містять субстанції, здатні викликати опіки (цинку сульфат, протаргол). Їх вводять в очні мазі, тільки попередньо розчинивши у воді, виключаючи попадання кристалів на слизову оболонку ока. Відповідно за рецептом,

*Rp.: Unguenti Zinci sulfatis 0,5 % – 10,0
Da. Signa Очна мазь. За віко правого ока 2 рази в день.*

в асептичних умовах у стерильній ступці розчиняють 0,05 г цинку сульфату в декількох краплях стерильної води очищеної (на відміну від дерматологічних мазей, із цією ж фармацевтичною субстанцією), додають

10 г стерильної основи для очних мазей, ретельно перемішують. Мазь переносять у простерилізований скляний контейнер, який закупорюють пластмасовою кришкою, що нагвинчується, із простерилізованою прокладкою, оформляють етикеткою рожевого кольору «Очна мазь».

При виготовленні очних мазей, так само як і очних крапель, доцільно додавання консервантів. Із цією метою запропоновані бензалконію хлорид 1:1000, суміш ніпагіна і ніпазола в співвідношенні ніпагіна 0,12 % і ніпазола 0,02 %, кислота сорбінова (0,1-0,2 %) і інші консерванти, дозволені до медичного застосування.

Мазі з антибіотиками виготовляють за правилами технології мазей в асептичних умовах. При відсутності вказівок лікаря як основу використовують сплав 60 частин вазеліну і 40 частин ланоліну безводного.

Очні мазі з антибіотиками виготовляють на основі очних мазей. Мазі з бензилпеніциліном застосовують в очній практиці і дерматології. Мазі виготовляють із розрахунку 10 000 ОД в 1 г. В аптечних умовах слід виготовляти мазі із солями бензилпеніциліну тільки тритураційного типу, тобто вводити бензилпеніцилін в основу в нерозчиненому вигляді, тому що у водяному розчині пеніцилін швидко інактивується.

Реалізують очні мазі і мазі з антибіотиками в простерилізованих контейнерах, обов'язково із кришкою. Контейнери, закриті паперовими ковпачками, не забезпечують стерильності мазі. Більш гігієнічною формою реалізації очних мазей є простерилізовані туби. Терміни очних мазей – 10 днів. Терміни придатності очної мазі з пеніциліном – 10 днів, очної мазі з пілокарпіном 1 % і 2 % і тіаміном 0,5 % і 1 % – 1 місяць при зберіганні в умовах холодильника.

Провізор аптеки зобов'язаний звернути увагу пацієнта на правильність застосування очної мазі.

1. Вимийте руки.
2. Кілька хвилин потримайте тубу з маззю в руці для розплавлювання основи.
3. Стоячи перед дзеркалом, направте погляд нагору, а нижнє віко відтягніть злегка вниз.
4. Акуратно закладіть за край ока невелику кількість мазі (приблизно 0,5-1,0 см).
5. Важливо бути дуже обережним при застосуванні мазі. Не дозволяйте наконечнику туби торкатися ока, очного яблука, пальця або будь-якої поверхні.
6. Закрийте око і, повільно обертаючи очним яблуком, розподіліть мазь. Можете моргнути кілька разів, щоб мазь рівномірно розподілилася.
7. Закрийте кришку туби.

Контрольні питання

1. Створення асептичних умов в аптеках.

2. Стерильні лікарські форми. Особливості інкційного і інфузійного введення лікарських засобів в організм.
3. Технологія розчинів для ін'єкцій.
4. Пірогенні речовини. Характеристика. Методи визначення. Депірогенізація.
5. Дисперсійні середовища, використані в технології ін'єкційних розчинів. Вимоги Державної фармакопеї України до води для ін'єкцій.
6. Фармацевтичні субстанції і допоміжні речовини для виготовлення стерильних розчинів.
6. Фільтрування ін'єкційних і інфузійних розчинів.
7. Стабілізація ін'єкційних розчинів.
8. Оцінка якості, оформлення і зберігання лікарських засобів для ін'єкцій.
9. Технологія ізотонічних і фізіологічних розчинів.
10. Розрахунки ізотонічних концентрацій на основі законів Вант-Гоффа і Рауля, рівняння Менделєєва-Клапейрона і еквівалентів за натрієм хлориду.
11. Технологія ін'єкційних розчинів з термолабільних субстанцій, суспензій і емульсій для ін'єкцій.
12. Технологія лікарських форм із антибіотиками.
13. Технологія лікарських форм для немовлят і дітей першого року життя.
14. Технологія очних крапель, примочок.
15. Технологія очних мазей і мазей з антибіотиками.

РОЗДІЛ 8. ФАРМАЦЕВТИЧНІ НЕСУМІСНОСТІ

В останнє десятиліття арсенал лікарських засобів поповнився значною кількістю синтетичних фармацевтичних субстанцій: антибіотиків, вітамінів, ферментів, гормонів і ін. Причому, багато із зазначених субстанцій застосовуються в медичній практиці в найрізноманітніших комбінаціях. Однак у фармацевтичній практиці зустрічаються прописи з необґрунтованою комбінацією фармацевтичних субстанцій, тобто без належного обліку фізико-хімічних властивостей інгредієнтів, їх фізіологічної дії і, головним чином, без обліку можливої взаємодії між компонентами як в момент виготовлення, так і в період зберігання і навіть застосування лікарського засобу.

При виготовленні лікарських засобів за рецептами лікарів доводиться зустрічатися з такими випадками, коли інгредієнти, що входять до складу лікарського засобу, при взаємодії утворюють нові лікарські засоби.

У деяких випадках така взаємодія не порушує терапевтичної дії лікарського засобу, тому що композиції, що утворюються в результаті взаємодії, мають ті ж терапевтичні властивості, що і початкові. Іноді лікар свідомо створює умови для взаємодії компонентів пропису розраховуючи на терапевтичну дію продуктів реакції (різні комбінації натрію тіосульфату з

кислотами), розраховані на терапевтичний ефект дрібнодиспергованої сірки, що виділяється при розкладанні натрію тіосульфату в кислому середовищі.

Якщо при взаємодії інгредієнтів або під впливом інших факторів втрачається або змінюється терапевтична дія лікарського засобу на який розраховував лікар, або стає неможливим точне дозування лікарського засобу, комбінації фармацевтичних субстанцій є несумісними.

Зміни складу лікарського засобу, обумовлені несумісними комбінаціями інгредієнтів між собою або з допоміжними речовинами, називають фармацевтичними несумісностями.

До несумісних відносяться і комбінації фармацевтичних субстанцій, при яких у результаті зволоження складних порошків і утворення евтектичних сумішей змінюється звичний зовнішній вигляд лікарського засобу і утрудняється його вживання.

Лікарські засоби, у яких є несумісні комбінації інгредієнтів, не можна відпускати пацієнтові. Завдання фармацевтичного працівника при потраплянні рецепта такого лікарського засобу – використовувати всі допоміжні засоби, знання аптечної технології і властивостей фармацевтичних субстанцій для подолання несумісності інгредієнтів пропису.

Універсального способу подолання несумісності в сумішах фармацевтичних субстанцій не існує. У випадках, коли для подолання несумісності досить однієї зміни технології або введення до складу лікарського засобу невеликої кількості допоміжних речовин, фармацевтичний працівник може не погоджувати це питання з лікарем і діяти самостійно. Коли ж подолання несумісності пов'язане зі зміною складу або кількості діючих інгредієнтів, поділом однієї лікарської форми на дві, заміною розчинника або значним збільшенням його об'єму, заміною однієї лікарської форми іншою – питання необхідно погодити з лікарем.

Несовместимые сочетания могут встречаться в экстенпоральной рецептуре всех лекарственных форм. Несумісні комбінації можуть зустрічатися в екстенпоральній рецептурі всіх лікарських форм. Уміння виготовляти лікарські форми за складними прописами з використанням особливих технологічних приймань і розпізнавань несумісних комбінацій попереджають можливі помилки і сприяти реалізації пацієнтові тільки повноцінних лікарських засобів.

Усі види несумісних фармацевтичних субстанцій можна розділити на дві великі групи:

- взаємодії, що проявляються до приймання лікарського засобу – несумісності *in vitro*;
- взаємодії, що проявляються після приймання лікарського засобу – несумісності *in vivo*.

Несумісності першої групи за характером процесів поділять на:

- фізичну і фізико-хімічну несумісність;
- хімічна несумісність.

Під фізичними і фізико-хімічними мають на увазі фармацевтичні несумісності, обумовлені фізико-хімічними властивостями компонентів лікарської композиції або впливом фізичних факторів. Несумісності можуть бути викликані летючістю інгредієнтів лікарської суміші, незмішуваністю інгредієнтів, нерозчинністю субстанцій у прописаних розчинниках, утворенням евтектичних сумішей або зволоженням порошків, коагуляцією колоїдних часток, адсорбцією.

Несумісність лікарських засобів може бути викликана наступними фізичними факторами: впливом світла, впливом високих і низьких температур, впливом вологості, впливом вуглекислого газу, що втримується в повітрі.

Причиною фізико-хімічної несумісності можуть бути: нерозчинність субстанцій і умови, що погіршують розчинність; незмішуваність інгредієнтів; зволоження або розплавлення сумішей твердих субстанцій; коагуляція колоїдних часток; адсорбція діючих компонентів.

Хімічні несумісності обумовлені хімічною взаємодією компонентів лікарської суміші. Хімічні перетворення компонентів найчастіше супроводжуються доступними спостереженню змінами зовнішнього вигляду: появою або зміною забарвлення, помутнінням або випаденням осаду, виділенням газу, займанням або навіть вибухом. Значно трудніше встановити несумісність субстанцій, коли вони не супроводжуються зміною зовнішнього вигляду лікарського засобу.

Причиною хімічних несумісностей у лікарських формах є хімічні процеси, що відбуваються при виготовленні, стерилізації, зберіганні лікарських засобів. Найчастіше – це реакції нейтралізації, обміну, окислювдновні. Спостерігають наступні хімічні несумісності:

- утворення осаду: осад основ алкалоїдів, осад солей алкалоїдів і азотистих основ, осад, що утворюється в результаті взаємодії алкалоїдів з галогенами і їх з'єднань, осад танатів алкалоїдів і азотистих основ утворення осаду у лікарських формах із серцевими глікозидами, утворення осаду кислоти барбітурової і сульфаніламідних лікарських засобів, утворення осаду з'єднань важких металів, утворення осаду з'єднань лужноземельних металів, утворення осаду під впливом кислот;

- зміна кольору лікарської форми;
- зміна запаху лікарської форми і виділення газів;
- зміни, що протікають без видимих зовнішніх проявів.

Світло, особливо ультрафіолетові промені, у деяких випадках прискорюють процеси взаємодії між інгредієнтами лікарської форми. Дію світла доводиться враховувати як при виготовленні, так і при зберіганні лікарських засобів. Так, за рецептом

Rp.: Aminasini 0,25
Natrii chloridi 1,44
Aguae purificatae 240 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

прописаний розчин на світлі і під впливом кисню повітря червоніє. Стабілізувати його можна за допомогою антиоксидантів, однак лікарем вони не прописані, і тому лікарська форма реалізації не підлягає.

Для захисту світлочутливих субстанцій від впливу світла рекомендується реалізовувати і зберігати в контейнерах з темного (жовтогарячого) скла, що затримує більшу частину сонячного світла.

Відомо, що швидкість фізичних і хімічних процесів багато в чому залежить від температури середовища, у якому ці процеси відбуваються.

Особливо значна зміна швидкості хімічних реакцій спостерігається при температурі стерилізації. Наприклад,

*Rp.: Novocaini 0,1
Acidi ascorbinici 0,1
Aguae ado injectabilia 10 ml
Sterilisetur!
Da. Signa. Внутрішньом'язово.*

ін'єкційний розчин, виготовлений за даним прописом, має невелике значення рН, утворене кислотою аскорбіною. При стерилізації інтенсивно відбувається процес гідролізу новокаїну з утворенням диметиламіноетанола і кислоти парамінобензойної, у результаті чого розчин жовтіє. На холоді така реакція протікає повільно.

У тих випадках, коли при кімнатній температурі комбінація субстанцій суттєво не змінюється протягом досить тривалого часу, а при температурі стерилізації вона стає несумісною, роблять роздільну стерилізацію розчинів цих фармацевтичних субстанцій і змішування окремих розчинів до загального розчину в асептичних умовах. Розчини таких субстанцій, як аміназин, натрію барбітала, нітрогліцерин, фізостигмін, еуфілін, гексаметилентетрамін і ряд інших субстанцій не витримують термічної стерилізації, тому що субстанції розкладаються при високій температурі.

Низькі температури також можуть негативно впливати на лікарські форми. Наприклад, емульсії при заморожуванні розшаровуються.

Поряд з фізичними і фізико-хімічними несумісностями існують фармакологічна, фармакокінетична і метаболічна.

При введенні декількох фармацевтичних субстанцій в організм одночасно або послідовно виникають взаємодії між ефектами за допомогою зміни різних функцій організму. У результаті різного направлено впливу декількох субстанцій на клітини, тканини, органи, функціональні системи і цілий організм може отримати ослаблення бажаного терапевтичного ефекту або його повна відсутність. Це – фармакологічна несумісність фармацевтичних субстанцій одна з одною.

Нерозчинність інгредієнтів у рідкому середовищі найбільш часто обумовлена виписуванням розчину фармацевтичних субстанцій у

концентраціях, що перевищують їх розчинність. Утворені грубодисперсні суспензії не дозволяють точно дозувати фармацевтичні субстанції. За рецептом

Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis 10 % – 100 ml
Da. Signa. Для полоскання горла.

натрію гідрокарбонат розчинний у воді 1:120 і в даній кількості води не розчиниться. За узгодженням з лікарем можна зменшити його концентрацію. За рецептом

Rp.: Tincturae Valerianae 10,0
Cordiamini 5,0
Camphorae 1,0
Misce. Da. Signa. По 10 крапель 3 рази в день.

кордіамін – водний розчин. Камфора не розчиниться в суміші прописаних рідких інгредієнтів. Лікарська форма реалізації не підлягає.

Незмішуваність інгредієнтів відбувається при комбінації гідрофобних субстанцій, наприклад, жирних масел, рідкого парафіну, дьогтю, вазеліну з водними розчинами, гліцерином. За певних умов утворюються неоднорідні розшаровані суміші.

Деякі субстанції не можна поєднувати в одному пропису, тому що при змішуванні вони не утворюють гомогенних систем.

Багато таких комбінацій утворює масло касторове, яке містить від 80 до 85 % гліцеридів кислоти рицинолової. Масло не змішується з вуглеводнями, такими як вазелін, парафін. Нафта нафталанська і дьоготь не змішуються з водою і спиртом етиловим.

Необхідно пам'ятати, як касторове масло змішується зі спиртом етиловим (табл. 36).

Таблиця 36 – Змішуваність масла касторового із спиртом етиловим

Спирт етиловий	змішується
95%	1:1
90%	1:10
70%	1:100
40%	не змішується

Відповідно до рецепта

Rp.: Acidi salicylici
Resorcini aa 1,0
Olei Ricini 10,0
Spiritus aethylici 70% ad 100,0
Misce. Da Signa Протирати шкіру людини

касторове масло, розчиняється тільки в міцних розчинах спирту етилового. У даній лікарській формі спостерігається розшаровування.

Зволоження і розплавлення складних порошків відбувається в результаті того, що суміші фармацевтичних субстанцій більш гігроскопічні в порівнянні з гігроскопічністю інгредієнтів, а також у результаті утворення молекулярних сполук або евтектичних сумішей (перетворення порошків у рідину).

В аптеці при виготовленні порошків часто доводиться зустрічатися з випадками зволоження суміші твердих субстанцій і втратою сипучості.

Причинами зволоження можуть бути:

- збільшення гігроскопічності суміші (наприклад, чистий хлорид натрію не зволожується, але з домішкою незначних кількостей хлоридів кальцію або магнію стає гігроскопічним);

- утворення подвійних солей з меншим вмістом води (наприклад, при змішуванні кристалічного натрію сульфату, який містить 10 молекул води, із кристалічним магній сульфатом (7 молекул води) отримуємо подвійну сіль натрію і магнію сульфату, що містить тільки 4 молекули води. 13 молекул води виділяється);

- виділення води в результаті хімічної взаємодії інгредієнтів пропису.

Відомості про утворення зволжених і розплавлених сумішей субстанцій приводяться в таблицях фармацевтичних несумісностей.

У довідковій літературі є відомості про те, що еуфілін утворює, зволожені суміші з димедролом і кислотою аскорбіною.

Для подолання несумісностей еуфілін заміняють за узгодженням з лікарем на відповідну кількість теофіліна.

Такий порошок не зволожується протягом 10 днів, навіть при відносній вологості повітря 75-80 %. Так, за рецептом

*Rp.: Dibazoli 0,01
Dimedroli 0,03
Ac. ascorbinici
Euphillini aa 0,1
Amidopirini 0,15
Misce ut fiat pulvis.
Da tales doses N 20. Signa. По 1 порошоку 3 рази в день.*

Паспорт 1
на 5 доз
Дібазолу 0,05
Дімедролу 0,15
Кислоти аскорбінової 0,5
Еуфіліна 0,5
Амідопірина 0,75
0,39 г № 5

Паспорт 2
на 5 доз
Дібазолу 0,05
Дімедролу 0,15
Кислоти аскорбінової 0,5
Теофіліна 0,4
Амідопірина 0,75
0,37 г № 5

Виготовляють лікарський засіб відповідно до паспорта № 2 із заміною суфіліна на теофілін (1,0-0,8 г).

Наприклад, за рецептом

*Rp.: Ascorbinici 0,1
Vitami P 0,075
Sacchari 0,15
Misce ut fiat pulvis.
Da tales doses N 12
Signa. По 1 порошку 3 рази в день.*

порошки не змінюють своїх властивостей протягом 5 діб при зберіганні в приміщенні з відносною вологістю повітря 40-45 %, при більшій вологості – звожуються і темніють. При реалізації порошоків слід попередити пацієнта про необхідність зберігання порошоків у сухому місці.

Натрію кофеїн-бензоат утворює суміші, що звожуються, з гексаметилентетраміном. Так, за рецептом

*Rp.: Cofeini-natrii benzoatis 0,05
Hexamethylentetramini
Streptocidi aa 0,25
Misce ut fiat pulvis.
Da tales doses N 30
Signa. По 1 порошоківі 2 рази в день.*

рекомендують уповільнення зволоження даної суміші шляхом упакування порошоків у вощені капсули.

Паспорт:
на 10 доз
Натрію кофена-бензоата 0,5
Гексаметилентетраміна 2,5
Стрептоциду 2,5
0,55 г №10

Евтектичні сплави утворюються в результаті взаємного розчинення декількох твердих субстанцій, що мають низьку температуру плавлення. Температура плавлення суміші буде нижчою за температуру плавлення кожного з компонентів. За рецептом

*Rp.: Mentholi 1,0
Camphorae
Chlorali hydrati aa 1,5
Misce. Da. Signa. Зубні краплі.*

прописані фармацевтичні субстанції відважують у сухий контейнер для реалізації, щільно закупорюють і поміщають на водяну баню ($t = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) до повного розчинення. Етикетки «Зовнішнє», «Перед уживанням збовтувати».

Для мазей і лініментів характерні несумісності, обумовлені, головним чином, незмішуваністю інгредієнтів і окисно-відновними реакціями. За рецептом

Rp: Mentoli
Ac. salicylici aa 1,0
Glycerini
Vaselini aa 20,0
Misce. Da. Signa. Для рук.

гліцерин не змішується з вазеліном. При частковій (30 %) заміні вазеліну ланоліном безводним гліцерин змішується із цією сумішшю в співвідношенні 1:1.

Паспорт 1 на 1/2 дози Ментолу 0,5 Кислоти саліцилової 0,5 Гліцерину 10,0 Вазеліну 10,0	Паспорт 2: на 1/2 дози Ментолу 0,5 Кислоти саліцилової 0,5 Гліцерину 10,0 Вазеліну 8,0 Ланоліну безводного 2,0
Загальна маса 21,0	Загальна маса 21,0

Лікарськиці засіб виготовляють відповідно до паспорта № 2 із частковою заміною вазеліну на безводний ланолін. У випарювальній чашці при нагріванні на водяній бані ($50\text{-}60^{\circ}\text{C}$) розчиняють ментол у вазеліні або в суміші вазеліну з ланоліном безводним. У ступці розтирають саліцилову кислоту з розчином ментолу в основі, додають гліцерин. У першому випадку мазь розшаровується, у другому – залишається однорідною. В аптеці на звороті рецепта роблять позначку про часткову заміну вазеліну на безводний ланолін.

Йод несумісний з аміаком, тому що відбувається утворення нерозчинного і вибухового йодистого азоту. За рецептом

Rp.: Linimenti ammoniati 25,0
Sol. Iodi spirituosae 5 % 5ml
Misce. Da. Signa Розтирання.

Паспорт:
Масла соняшникового 18,5
Розчину аміаку 6,25
Кислоти олеїнової 0,25
Розчину йоду спиртового 5 % 5 мл

у контейнері для реалізації масло соняшникове збовтують із кислотою олеїноюю і розчином аміаку до утворення однорідної суміші, потім обережно частинами додають спиртовий розчин йоду – суміш знебарвлюється. Лікарський засіб реалізації не підлягає.

Необхідно рекомендувати лікареві виписувати спиртовий розчин йоду окремо.

У супозиторіях несумісності зустрічаються рідко. Як у лініментах і мазях, вони обумовлені в основному незмішуваністю інгредієнтів і окисно-відновними реакціями.

Утворення осаду основ, спостерігають при взаємодії алкалоїдів, слабких основ у вигляді солей сильних кислот але і луку або субстанцій лужної природи. Виключення мають алкалоїди пуринової групи, які стійкі в лужному середовищі, але випадають в осад у кислому і слабколужному середовищі, наприклад, термопсин і кодеїн.

Особливо чутливі до лужного середовища солі папаверину, стрихніну, апоморфіна, скополаміна, атропіна, гоматропіна, лобеліна, фізостигміна. Аломорфін легко розкладається під дією лужних агентів зі зміною кольору лікарського засобу. Так, за рецептом

Rp.: Sol. Glucosi 10 % – 200 ml
Papaverini hydrochloridi 0,3
Natrii hydrocarbonatis 6,0
Misce. Da. Signa. Мікстура.

в осаді утворюється основа папаверину або, за рецептом

Rp.: Sol. Hexamethylentetramini 2 % – 200 ml
Codeini phosphatis 0,21
Omnoconi 0,12
Papaverini hydrochloridi 0,5
Tinct. Valerianae 6 ml
Aquae purificatae 200 ml
Misce. Da. Signa. Мікстура.

внаслідок основної дії гексаметилентетраміни можуть утворити осад основи папаверину і наркотику.

Наприклад, за наведеним прописом

Rp.: Inf. herbae Adonidis vem alis 6,0 – 180 ml
Aethylmorphini hydrochloridi 0,25
Papaverini hydrochloridi 0,4
Euphyllini 0,5

Misce. Da. Signa. Мікстура.

у лужному середовищі, утвореному еуфіліном, виділяються основи етилморфіна і папаверин. Еуфілін слід реалізувати окремо.

Кодеїн є сильною основою. Кодеїн не можна поєднувати з алкалоїдами, більш слабкими основами, наприклад діоніном, папаверином, дібазолом, промедолом, димедролом, новокаїном, дікаїном, тому що можуть випасти в осад їх погано розчинні основи, особливо при малому об'ємі лікарського засобу. Так, за рецептом

Rp.: Sol. Nairii bromidi 3,0 – 200 ml
Codeini 0,2
Dimedroli 0,2
Misce. Da. Signa. Мікстура.

кодеїн як більш сильна основа витісняє основу димедролу.

Можливо також випадання погано розчинної бромисто-водневої солі димедролу, розчинність якої погіршується в присутності броміду натрію. Або, відповідно за рецептом

Rp.: Sol. Sulfacili-Natrii 30 % – 10 ml
Dicaini 0,1
Misce. Da. Signa. Очні краплі

у лужному середовищі, створеного натрію сульфацилом, випадає в осад основа дикаїну. Дані очні краплі реалізувати не можна, крім того, осад отрутний.

Комбінація ягідних сиропів із субстанціями, що мають лужну реакцію, наприклад нашатирно-ганусовими краплями або натрію гідрокарбонатом, приводить до утворення осаду і зміні кольору розчину. Заміна ягідних сиропів на цукрові усуває дану несумісність.

Можна також спостерігати утворення осаду під дією кислот. Так, при змішуванні розчинів, солей і слабких кислот (бензойної, саліцилової, парааміносаліцилової) з більш сильними кислотами (хлористоводневою, аскорбіновою) – більш сильні утворюють осад. Наприклад, за рецептом

Rp.: Ac. hydrochlorici 4 ml
Natrii benzoatis 5,0
Aquae purificatae 200 ml
Misce. Da. Signa. Мікстура.

виділяється важко розчинна кислота бензойна (розчинність у воді 1:400). Кислота бензойна подразнює слизові оболонки, лікарський засіб не може бути реалізований.

Випадання осаду за рахунок утворення малорозчинних сполук, можна спостерігати при взаємодії малорозчинних солей з алкалоїдами і азотистими основами. При цьому утворюються сульфати, бензоати, саліцилати, кислоти сульфанхтіолові (з іхтіолу), танати (з настоїв дубильних речовин), кислота гліциризина (з настоєм коріння солодки). Малорозчинні солі утворюють алкалоїди і азотисті основи з йодом у розчині калію йодиду, натрію, калію в амонію бромід. Бромисто-водневі і йодистоводневі солі багатьох алкалоїдів і азотистих основ малорозчинні у воді.

Серцеві глікозиди утворюють осад при комбінації в одній лікарській формі з важкими металами, дубильними речовинами, солями алкалоїдів і галогенами.

Осад утворюється при комбінації в одній лікарській формі субстанцій кислого і лужного характеру.

Лужні властивості мають субстанції із $pH > 7,0$: сульфацилнатрій, натрію кофеїн-бензоат, гексаметилентетрамін, теофілін, барбітал натрію, грудний еліксир, натрію гідрокарбонат, розчин аміаку, барбітурати (кабарбаміл, медінал, натрію етамінал, тіопентал натрію, гексенал), сульфаніламідні (норсульфазол, етазол-натрій), солі пеніциліну натрієва і калієва, розчини солей кальцію (глюконат, гліцерофосфат).

Кислотні властивості мають: кислота ацетилсаліцилова, дротаверин, папаверин гідрохлорид і інші солі сильних кислот і слабких основ ($pH < 7$). Нейтралізація натрієвих солей похідних кислоти барбітурової і сульфаніламідних засобів може здійснюватися органічними кислотами. Виділяється осад невеликий білий, кристалічний, який добре, рівномірно розподіляється при збовтуванні. За рецептом

Rp.: Sol. Natrii bromidi 3 % – 100 ml
Ac. ascorbinici 1,0
Medinali 2,0
Tincuraet. Valerianae 10 ml
Misce. Da. Signa. Мікстура.

під впливом кислоти аскорбінової виділяється веронал, розчинність якого у воді 1:170. Осад отруйний. Утворення погано розчинного вероналу можливо навіть у присутності дуже слабких кислот. Так, можливе утворення осаду вероналу в присутності органічних кислот, що втримуються в настоянках з кореня валеріани або трави пустирника.

Еуфілін представляє собою подвійну сіль теофіліна з етилендіаміном, легко розчинний у воді (1:5) з утворенням розчину лужної реакції за рахунок гідролізу етилендіаміну. При дії кислот утворюється осад теофіліна, розчинність якого у воді 1:127.

При комбінації з кислотами або кислими агентами солей сульфаніламідів, сульфацила-натрію, натрію етазола, розчинного

норсульфазолу виділяється осад відповідних кислотних форм сульфаніламідів. Наприклад, за рецептом

Rp.: Sol. Sulfacili-Natrii 20 % – 10 ml
Acidi ascorbinici 0,1
Misce. Da. Signa. Очні краплі.

очні краплі не можуть бути реалізовані з осадом.

Утворення осаду сполук лужно-земельних і важких металів, спостерігається в рідких лікарських формах сполук срібла, свинцю, цинку і алюмінію. Сполуки важких металів можуть утворювати осад з алкалоїдами і азотистими основами, дубильними речовинами, солями лужних і луго-земельних металів, іхтіолом, барвниками, ферментами, сполуками галогенів, серцевими глікозидами, натрієвими солями похідних барбітурової кислоти і сульфаніламідними засобами.

Катіони кальцію, магнію можуть взаємодіяти з натрій гідрокарбонатом і іншими сполуками лужних металів, а також з бензоатами і саліцилатами, із солями алкалоїдів з виділенням осаду. При взаємодії кальцію хлориду із грудним еліксиром в осад виділяється кальцієва сіль кислоти гліциризинової. Тетрацикліни утворюють нерозчинні або важкорозчинні комплекси з катіонами багатовалентних металів, борною кислотою, кислотою фосфорною і їх солями, солями оксикарбонових кислот і ін.

Коагуляція колоїдних розчинів відбувається під впливом електролітів, спирту етилового, сиропу цукрового. Тому часто несумісні прописи, що містять коларгол або протаргол у комбінації із солями мінеральних кислот, солями алкалоїдів або синтетичних азотистих основ.

Якщо до водного розчину ВМС додати велику кількість нейтральних електролітів, відбудеться висолювання – ВМС випадає в осад. Це пов'язано з тим, що іони які додаються до нейтральних солей віднімають воду у молекул зазначених сполук. Так, за рецептом

Rp.: Sol. Calcii chloridi 5 % – 180 ml
Sol. Polygonii hydropiperis fluidi 20 ml
Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

при розведенні водою з'являється каламуть (зміна розчинника), а під впливом електроліту кальцію хлориду утворюється пластівчастий смолистого вигляду осад високомолекулярних речовин екстракту горця, що прилипає до стінок контейнера.

Іхтіол, коларгол, протаргол утворюють колоїдні розчини, які легко коагулюють при додаванні електролітів, водовіднімаючих розчинників, змішуванні колоїдних розчинів, частки яких несуть протилежні заряди. Наприклад,

Rp.: Sol. Protargoli 2 % – 100 ml
Zinci sulfatis 0,5
Misce. Da. Signa. Для спринцювань.

цинку сульфат у розчині протарголу приводить до коагуляції, обумовленої зняттям електричного заряду із часток протарголу. Спостерігається випадання осаду.

Можна спостерігати розшарування емульсій при додаванні розчинів електролітів. Наприклад, за рецептом

Rp.: Emulsi olei Ricini 200 ml
Natrii sulfatis 20,0
Misce. Da Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

під впливом електроліту натрію сульфату емульсія втрачає стійкість і розшаровується при зберіганні.

Адсорбційні явища в лікарських засобах можуть бути причиною несумісності алкалоїдів, глікозидів, деяких антибіотиків і інших фармацевтичних субстанцій з активованим вугіллям, глиною білою, рослинними порошками і подібними до них субстанціями які мають адсорбційні властивості. Це найчастіше, так звані, сховані несумісності, тобто ті що зовні не проявляються і значно утрудняють візуальне виявлення.

Так, за рецептом

Rp.: Carbonis activatis 0,5
Papaverini hydrochloridi 0,2
Misce, fiat pulvis.
Da tales doses N 12
Signa. По 1 порошок 3 рази в день.

вугілля активоване адсорбує папаверину гідрохлорид. При можливості зв'язатися з лікарем можна порекомендувати йому реалізувати окремо вугілля і папаверину гідрохлорид. Пацієнтові необхідно вживати порошки із проміжком в 2 год.

Зміна кольору лікарської форми найчастіше відбувається в результаті процесів окиснення-відновлення, рідше – у результаті утворення пофарбованих продуктів. Процеси окиснення-відновлення відбуваються в лікарських формах, що містять наступні компоненти: калію перманганат, хлорамін Б, резорцин і інші феноли, розчини адреналіну (особливо в лужному середовищі), кислоту аскорбінову, натрію нітрит, водню пероксид.

У більшості випадків зміна кольору є ознакою глибоких хімічних перетворень фармацевтичних субстанцій, що супроводжуються втратою терапевтичного ефекту. Досить часто вона пов'язана з окисненням органічних сполук і утворенням хіноїдних структур. Відповідно за рецептом

Rp.: Resorcini
Natrii hydrocarbonatis aa 3,0
Ext. Belladonnae 0,15
Aquae purificatae 200 ml
Misce. Da. Sigra. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

резорцин у лужному середовищі, утвореного натрієм гідрокарбонатом, окисниться киснем повітря. Виготовлена лікарська форма швидко червоніє. Лікарський засіб реалізації не підлягає, тому що продукт окиснення виявляє блювотну дію. За рецептом

Rp.: Sol. Sulfacyli Natrii 10 % – 10 ml
Sol. Adrenalini hydrochloridi 1:1000 – 2 ml
Misce. Da. Signa. Очні краплі.

відразу після виготовлення очні краплі мають бурий колір. Лікарський засіб реалізації не підлягає. Або, за рецептом

Rp.: Antipyrini 4,0
Sol Natrii nitritis 1% – 200 ml
Misce. Da. Signa. По 1 ст. ложці 3 рази в день.

мікстура забарвлюється в смарагдово-зелений колір – утворюється нітритоантипирин.

Виділення газів спостерігається у випадках комбінації з різними компонентами натрію нітриту, солей амонію, карбонатів і гідрокарбонатів, пероксида водню. Зміна запаху спостерігається при руйнуванні хлоралгідрату, гексаметилентетраміна і подібних до них субстанцій. Найбільш часто спостерігається виділення окислів азоту з натрію нітриту під впливом кислот, причому натрію нітрит – настільки нестійка сіль, що руйнується навіть субстанціями, що мають слабокислу реакцію, наприклад, солями алкалоїдів.

Зміна запаху лікарської форми спостерігається як результат утворення нових речовин. Так, за рецептом

Rp.: Natrii nitritis 1,0
Papaverini hydrochloridi 0,5
Aquae purificatae 200 ml
Misce. Da. Signa По 1 столовій ложці 3 рази в день.

папаверину гідрохлорид – сіль, утворена слабкою основою і сильною кислотою рН середовища – кисла. У кислому середовищі нітрит натрію

розкладає з виділенням оксидів азоту, мікстура фарбується в жовтий колір, основа папаверину випадає в осад.

Відчути запах можна при дії сильних кислот на карбонати, нітрити, сульфіді, тіосульфати – тобто на солі тих слабких кислот, які у водяних розчинах легко розкладаються із виділенням газоподібних продуктів. Солі амонію і уротропін розкладає калій і натрій гідроксидами з виділенням аміаку: Наприклад, за рецептом

Rp.: Infusi radices Valerianae 15,0 – 200 ml
Ammonii bromidi aa 4,0
Barbitali-natrii 2,0
Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

барбітал-натрію утворює лужне середовище, у якому розкладає бромід амонію з виділенням аміаку.

Зміна запаху може мати місце як з мінеральними, так і із сильними органічними кислотами (нікотиною, аскорбіною). Так, за рецептом

Rp.: Acidi nicotini
Natrii nitritis aa 0,5
Aquae purificatae 200,0
Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

нікотинова кислота розкладає натрію нітрит з виділенням оксидів азоту, які й відчуються за запахом.

Виділення газу, що вказує на хімічну взаємодію компонентів лікарського засобу, небезпечно ще і тим, що може спричинити розрив щільно закритого контейнера.

Зміну консистенції лікарської форми можна спостерігати, наприклад, за рецептом

Rp.: Zinci oxydi 10,0
Tarmini 6,0
Glyceroli 4,0
Aquae purificatae 100,0
Misce. Da. Signa. Змазувати уражені ділянки.

при додаванні до розтертої суміші трьох перших компонентів невеликими порціями води утворюються грудки в результаті взаємодії цинку оксиду із гліцерином.

Можуть спостерігатися зміни, що протікають без видимих зовнішніх проявів. Так, з лікарських форм антибіотиків найчастіше несумісні комбінації утворюють пеніцилінові антибіотики, які реагують із іншими фармацевтичними субстанціями.

Найбільша стійкість пеніциліну досягається при рН 7,0. У рідких лікарських формах і мазях пеніцилін не слід поєднувати із гліцерином, нафталаном, резорцином, цинку оксидом, вітамінами групи В, ефедрином, адреналіном, йодом і йодідами. Такі зміни зустрічаються часто в розчинах антибіотиків, насамперед – пеніциліну.

Наприклад, за рецептом

Rp.: Benzylpenicillini kalii 300000 ED
Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1 % – 0,5 ml
Aquae purificatae 10 ml
Misce. Da. Signa. Краплі в ніс.

адреналін гідрохлорид руйнує пеніцилін, хоча зовнішніх ознак немає. Лікарський засіб реалізувати не можна.

Водні розчини стрептоміцину найбільше стійкі при рН 3-7, а в лужному середовищі легко інактивуються. Тетрацикліни в основному стабільні і у кислому, і в нейтральному середовищі; легко руйнуються в лужному; окситетрациклін руйнується також і в кислому середовищі. Терапевтичний ефект при цьому значно знижується.

Антибіотики групи тетрацикліну утворюють несумісні комбінації з кислотами: аскорбіною і нікотиною, сульфацил-натрієм, натрію тетраборатом, таніном, кальцію хлоридом, ефедрином, тіаміну бромідом і цинку сульфатом.

Левоміцетин добре розчинний у полярних органічних розчинниках, обмежено розчинний (0,44 %) у воді і неполярних розчинниках. Нейтральні і слабокислі водні розчини досить стійкі. Левоміцетин легко інактивується при рН>9,5, легко окисняється. У лужному середовищі розщеплюється на кислоту дихлоротцову і практично неактивну основу хлороміцетина.

Серцеві глікозиди гідролізуються під впливом натрієвих солей похідних кислоти барбітурової і сульфаніламідних засобів. Так, за рецептом

Rp.: Inf. Herbae Adonidis vernalis 6,0 – 200 ml
Natrii hydrocarbonatis aa 3,0
Liq. Ammonii anisati aa 4 0
Misce. Da. Signa По 1 столовій ложці 3 рази в день.

у лужному середовищі відбувається гідроліз серцевих глікозидів горіцвіта весняного. Активність агліконів в 10-15 раз нижча активності глікозидів.

У лікарських формах які містять ферменти несумісні комбінації з іншими фармацевтичними субстанціями утворюють в основному пепсин і панкреатин.

Для жиророзчинних вітамінів потрібно враховувати легку окиснюємість киснем повітря. Продукти окиснення ретинолу ацетату, токоферолу і

поліненасичених жирних кислот фізіологічно неактивні; продукти окиснення ергокальціферола токсичні: активність вітаміну Д при окисненні не змінюється.

Вітамін В, (тіаміну хлорид і бромід) у лужних і нейтральних розчинах легко руйнується. Він інактивується під впливом окиснювачів і відновників, особливо в лужному середовищі.

Рибофлавін у нейтральному середовищі є слабким окиснювачем і сильним відновником. На світлі, особливо в лужному середовищі, розкладається. Ціанокобаламін (В₁₂) незворотно адсорбується тальком. Несумісний з токоферолом ацетатом, кислотами аскорбінової, фолієвої і нікотинової, окиснювачами і відновниками.

Провізор повинен не тільки виявляти і реєструвати несумісні, але і за можливістю запобігати їх. Проблема запобігання фармацевтичної несумісності є частиною загальної проблеми стабілізації лікарських засобів. Вона вирішується за допомогою використання сучасних технологічних прийомів і допоміжних речовин і обліком біофармацевтичних факторів.

Вибір способу визначається фізичною і хімічною причинами несумісності, видом лікарської форми, наявністю допоміжних речовин і іншими факторами. Неодмінною умовою реалізації можливості запобігання несумісності є забезпечення очікуваного терапевтичного ефекту лікарського засобу.

Використання технологічних прийомів без зміни складу пропису – спосіб зводиться до оптимізації послідовності розчинення (змішування) інгредієнтів складного лікарського засобу.

Певна послідовність розчинення компонентів рекомендується при виготовленні мікстур, до складу яких входять солі алкалоїдів або синтетичних азотистих основ (солі слабких основ і сильних кислот) у комбінації із субстанціями, що мають лужну реакцію середовища. У деяких випадках вдається уникнути випадання в осад основ алкалоїдів, якщо інші компоненти додавати у вигляді розчинів у порядку зростання їх значень рН.

Роздільне розчинення фармацевтичних субстанцій у частині розчинника, роздільне змішування їх із частиною основи або іншими компонентами лікарського засобу і наступне об'єднання частин застосовуються для запобігання несумісності в порошках, рідких лікарських формах для внутрішнього й зовнішнього застосування, мазях, супозиторіях, розчинах для ін'єкцій, очних краплях і інших лікарських формах. Використання технологічних прийомів без зміни сполуки пропису не вимагає узгодження з лікарем.

Введення в пропис лікарського засобу допоміжних речовин або зміна складу пропису. Більшу частину випадків несумісності запобігають шляхом застосування різних допоміжних речовин розчинників, стабілізаторів емульсій, солюбілізаторів, антиоксидантів, регуляторів значення рН, поглиначів вологи, загущувачів, мазевих основ і т.д. Введення в пропис допоміжних речовин повинно бути погоджене з лікарем.

Заміна деяких фармацевтичних субстанцій

У літературі є рекомендації з подолання несумісності шляхом заміни наступних субстанцій: калію бромід замінюють натрію бромідом, кодеїн – кодеїну фосфатом (1,0-1,33 г), кодеїну фосфат – кодеїном (1,0-0,75), натрію кофеїн-бензоат – кофеїном (1,0-0,4 г), натрію тетраборат – кислотою борною (1,0-0,65 г), фенол рідкий – фенолом кристалічним, еуфіллін – теофіліном (1,0-0,8 г). Заміна речовин повинна бути погоджена з лікарем.

Заміна лікарської форми – досить ефективний спосіб терапевтичної еквівалентності замінних форм. Є приклади подолання несумісності шляхом заміни мікстур порошками, крапель – мікстурами, порошків – мікстурами і т.д.

Зміна лікарської форми повинна бути погоджена з лікарем.

Виділення одного з компонентів лікарського засобу який реалізують окремо – спосіб застосовується досить часто для подолання несумісності в рідких лікарських формах, порошках і інших лікарських формах. При реалізації цього способу виникають деякі труднощі, тому що наркотичні та отруйні забороняється реалізувати поза складом виготовленого лікарського засобу. Про виділення одного з компонентів лікарського засобу лікар повинен бути сповіщений.

Контрольні питання

1. Непередбачувані випадки та випадки несумісних комбінацій у складних порошках, лініментах, мазях, супозиторіях.
2. Фармацевтичні несумісності, їх класифікація.
3. Характеристика фізичних несумісностей.
4. Характеристика фізико-хімічних несумісностей.
5. Несумісність лікарських засобів, яка викликана хімічними явищами.
6. Шляхи запобігання несумісностей у лікарських формах.

Література

1. Юркевич А.Б. Фармацевтическая технология аптечного изготовления лекарственных средств: пособие / А.Б. Юркевич, И.И. Бурак – Витебск: ВГМУ, 2014. – 422 с.
2. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Аптечна технологія ліків: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова кн., 2019. – 535 с.
3. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник / А.С. Гаврилов. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
4. Державна Фармакопея України. – [Чинний від 01.10.2001]. – Офіц. вид. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2001. – 531 с.
5. Марчук О.С. Технологія ліків: навчальний посібник. / О.С. Марчук, Н.Б. Андрощук. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2014. – 576 с.
6. Грецкий В.М. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарственных форм: учеб.пособие. / В.М. Грецкий, В.С. Хаменок – М.: Медицина, 1991. – 320 с.
7. Елисеев Ю.Ю. Полный справочник фармацевта. / Ю.Ю. Елисеев – М.: «Эксмо-Пресс», 2006. – 768 с.
8. Карташов, В.С. Занимательная фармация. / В.С. Карташов. – М.: издательство «Спутник+», 2011. – 230 с.
9. Краснюк И.И. Технология лекарственных форм. / И.И. Краснюк. – М.: ИЦ Академия, 2006. – 592 с.
10. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учебник для фармацевтических факультетов ВУЗов. / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Л.И. Мурадова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – 560 с.
11. Кугач В.В. Курс лекций по аптечной технологии приготовления лекарственных форм. / В.В. Кугач. – Витебск, 2012. – 349 с.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2011. – 1216 с.
13. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм: уч. Пособие / Л.Н. Милованова, Н.М. Турусова, Е.В. Бабошина. – Ростов н/Д: «Феникс», 2002. – 448 с.
14. Максимович Я.Б. Прописывание, несовместимость и побочное действие лекарственных средств. / Я.Б. Максимович, А.И. Гайденко – Киев: Здоров'я, 1987. — 144 с.
15. Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм / под ред. Т.С. Кондратьевой. – М., Медицина. –1986. – 288 с.

16. Семенченко В.Ф. История фармации: учебное пособие. / В.Ф. Семенченко. – Москва: ИКЦ «МарТ»; Ростов н/Д: Издательский центр «МарТ», 2003. – 640 с.
17. Справочник фармацевта / под ред. А.И. Тенцовой.– М.: Медицина, 1981. – 384 с.
18. Кондратьева Т.С. Технология лекарственных форм. Учебник в 2-х томах. Том 1. / Т.С. Кондратьева. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
19. Історія створення фармацевтичної промисловості України. [Електронний ресурс]: газета «Новости медицині и фармации». – Електрон. текст. дані. – 16(379), 2011.– Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21672>. – Назва з тит. екрана. – Дата звернення: 16.02.2021.
20. Під чорним орлом. Аптека-музей у Львові. [Електронний ресурс]. – Електрон. текст. дані. – Режим доступу: <http://www.kray.org.ua/4401/mandrivky/pid-chornim-orlom-apteka-muzeu-u-lvovi/> – Назва з тит. екрана. – Дата звернення: 20.02.2021.
21. Історія розвитку аптекарської справи в Україні. [Електронний ресурс]. – Електрон. текст. дані. – Режим доступу: https://pidru4niki.com/1081080637392/meditsina/istoriya_rozvitku_aptekarskoyi_spravi_ukrayini . – Назва з тит. екрана. – Дата звернення: 21.02.2021.

Навчальне видання

ОВСЯННИКОВА Тетяна Олександрівна
АНАН'ЄВА Валерія Вікторівна
ТИМОФЕЄВ Сергій Вікторович
САВЧЕНКО Людмила Григоріївна
ГОРДІЄНКО Анатолій Дмитрович

АПТЕЧНА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ

Навчальний посібник

для спеціальності
226 «Фармація, промислова фармація»

Роботу до видання рекомендував О.П. Шматенко

Підписано до друку 07.12.2021 р. Формат 60x90/16
Гарнітура Times New Roman. Папір офсетний.
Друк – цифровий. Ум. Друк. Аркушів 16,88
Наклад 50 прим. Зам. № 141204

Видавець ТОВ «ПЛАНЕТА-ПРІНТ»
м. Харків, 61002, вул. Багалія, 16
свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4568 від 17.06.2013 р.

Виготовлювач ФОП Черняк Л.О.
м. Харків, 61002, вул. Багалія, 16
Свідоцтво № 240000000079553 від 16.05.2007 р.