МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра фармацевтичної хімії та технології ліків

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ
«01» вересня 2024 року

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ «ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ» (цикл "Аптечна технологія ліків")

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я »

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма: Фармація, промислова фармація

Затверджено:
Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від “29” серпня 2024 р.

Розробники: Фізор Наталія Селіверстівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент.

Рецензенти:

Рожковський Ярослав Володимирович, професор, зав.кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

Борисюк Ірина Юрьєвна, доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри загальної та клінічної фармакології Одеського Гуманітарного університету

Рекомендовано до друку Предметною цикловою методичною комісією з фармацевтичних дисциплін Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від “29” серпня 20__ р.

Рекомендовано до друку Центральною координаційною методичною радою Одеського національного медичного університету

Протокол № ___ від “___” _____ 20__ р.

Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету

Протокол № ___ від “___” _____ 20__ р.

ТЕМА

« Державне нормування виготовлення ліків в умовах аптек. Загальні питання технології ліків».

Актуальність теми:Державне нормування виробництва лікарських препаратів є комплексом вимог, узаконених відповідними документами, до якості лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів, технологічному процесу і лікарським препаратам як до готового продукту. Неналежний склад лікарського препарату, неправильне його приготування або дозування можуть привести до зниження або втрати лікувального ефекту або навіть до появи токсичної дії лікарського препарату.

Мета: познайомитись з основними фармацевтичними та технологічними термінами: лікознавство, фармація, технологія ліків, лікарський засіб, лікарська сировина, лікарська форма, лікарська речовина, лікарський препарат та ін. Основні завдання технології лікарських засобів на сучасному етапі і напрямки розвитку. Види нормативних документів (фармакопея, накази, інструкції тощо). Положення належної аптечної практики (НАП) (Good pharmacy practice GPP)) та належної виробничої практики (НВП) (Good manufacturing practice (GMP)) щодо виготовлення лікарських препаратів в аптечних умовах. Вимоги статтей ДФУ по виготовленню ликарськых форм, Стандарту МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек», Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек». Вимоги Фармакопеї США та міжнародної конвенції PIC/S до виготовлення ліків в умовах аптек: умови виготовлення, обладнання, стабільність препаратів, первинна упаковка. Вимоги НАП, щодо виготовлення нестерильних лікарських форм в умовах аптек (вимоги, щодо технологічного процесу, документації; лікарських та допоміжних речовин; упаковки; внутрішньо-аптечного контролю якості екстемпоральних лікарських препаратів). Стабільність екстемпоральних лікарських засобів: визначення, види, фактори, що впливають на стабільність лікарських препаратів. Класифікації лікарських форм: дисперсологічна, за агрегатним станом, в залежності від способу вживання та шляхів введення. Рецепт, його значення. Структура рецепту. Правила виписування рецептів згідно нормативних документів (накази МОЗ України). Праваі обов'язки фармацевта по відношенню до невірно виписаних рецептів згідно вимог наказу МОЗ України.

Основні поняття:

1. Технологія лікарських засобів як наука. Мета та завдання ТЛЗ.
2. Основні терміни та поняття технології лікарських засобів.

3. Характеристика лікарського засобу та класифікація допоміжних речовин.
4. Державне нормування виробництва лікарських засобів.
5. Основна нормативно-технічна документація.
6. Контроль якості в умовах аптеки.

Зміст лекційного матеріалу :

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ ЯК НАУКОВА ДИСЦИПЛІНА

Область охорони здоров'я, яка займається всебічним вивченням лікарських засобів, називається *лікознавством,* тобто наукою про ліки. Вона охоплює ряд наукових галузей і дисциплін.

Сучасне лікознавство в той же час підрозділяється на два самостійних розділи:фармакологію, яка вивчає дію лікарських речовин на організм, та фармацію.

Слово *«фармація»* походить від давньоєгипетського слова «фармаки», що означає «той, що дарує видужання і безпеку», чи від грецького слова «фармакон» - ліки.

Фармація - це комплекс наук (технологія ліків, фармацевтична хімія, фармакогнозія, організація й економіка фармації, менеджмент і маркетинг), які вивчають питання, що стосуються лікознавства, а саме:

1. Синтез і аналіз лікарських засобів.
2. Розробка нових теорій і методів виготовлення лікарських форм.
3. Вивчення природних ресурсів рослинного, тваринного, мінерального походження і переробка їх у лікарські препарати.
4. Розробка нових машин і апаратів, засобів малої механізації і модернізаціявже існуючих для промислового й аптечного виробництва ліків.
5. Контроль якості, зберігання і відпуск лікарських препаратів.
6. Вивчення питань планування, організації і управління фармацевтичноюсправою, менеджменту, маркетингу.
7. Удосконалення навчально-методичної роботи фармацевтичних навчальних закладів і підготовка висококваліфікованих кадрів.

Сучасна фармацевтична наука повинна випереджати практику, відкриваючи нові шляхи удосконалення лікарського забезпечення населення України. Значення фармації для охорони здоров'я населення визначається тією роллю ліків, яку вони здійснюють. Стає очевидним, що широке застосування лікувально-профілактичних заходів (фізіотерапія, рентгенотерапія, гідротерапія і т. п.) жодною мірою не знижує значення цінності ліків, тому що попередження багатьох захворювань і лікування їх без застосування ліків неможливе. Справді, важко уявити собі сучасну хірургію без застосування наркозу,знеболюючих або знезаражуючих лікарських засобів. Немислима і серйозна боротьба з інфекціями без застосування сульфаніламідів,

антибіотиків та дезінфікуючих засобів. Разом з появою нових ефективних лікарських засобів підвищилася необхідність у сучасному науковому обґрунтуванні способів виготовлення й удосконалення технології лікарських форм з метою одержання стабільних лікарських препаратів з оптимальним терапевтичним ефектом.

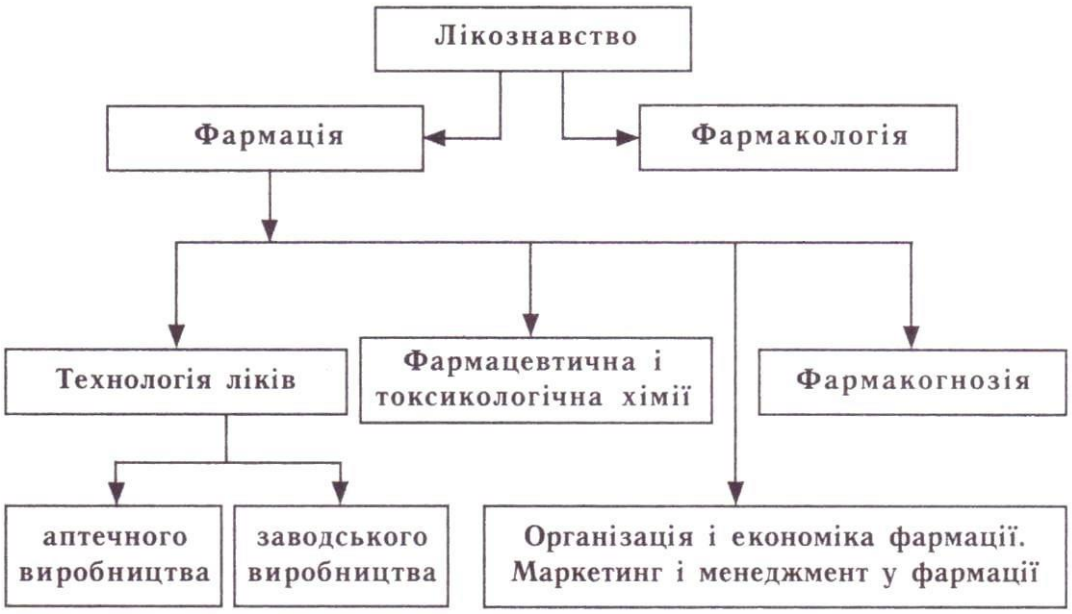
Технологія ліків - це наука про теоретичні основи і виробничі процеси переробки лікарських засобів у лікарські препарати (ліки) шляхом надання їм визначеної лікарської форми на підставі установлених фізичних, хімічних, механічних та інших закономірностей. Слово «технологія» походить від грецьких *techne* - майстерність, уміння і *logos* - наука, навчання.У дослівному перекладі «технологія ліків» означає «навчання про вміння готувати ліки».За визначенням енциклопедичного словника (1982), технологія - це сукупність методів обробки, виготовлення, зміни стану, властивостей, форми сировини чи матеріалу, здійснюваних у процесі виробництва продукції. *Завдання технології як* науки - виявлення фізичних, хімічних, механічних та інших закономірностей з метою визначення і використання на практиці найбільш ефективних і економічних виробничих процесів. *Головна мета технології ліків* як наукової дисципліни - вишукування науково обґрунтованих, технічно досконалих методів перетворення лікарських засобів у лікарські форми і препарати.Технологія ліків широко використовує дані загальноосвітніх дисциплін (хімії, фізики, математики), медико-біологічних (фізіології, фармакології, мікробіології) і фармацевтичних дисциплін (фармакогнозії, фармацевтичної хімії), організації й економіки фармації, менеджменту і маркетингу.

Найбільш тісно технологія ліків пов'язана з фармацевтичними дисциплінами. Технологія ліків як окрема наукова фармацевтична дисципліна в ході свого становлення пережила кілька різних стадій. На початковому етапі розвитку вона займалася більше питаннями техніки виготовлення лікарських форм і називалася «курсом практичних робіт», «рецептурною практикою», «аптечною практикою», «фармацевтичною рецептурою», «фармацевтичною пропедевтикою». Сформовані за цей час умови: принципово нова система фармацевтичної освіти, значні досягнення фармацевтичної науки (розроблені нові способи виробництва ліків, нові види лікарських форм), розвиток промислової фармації прискорили процес диференціації технології ліків на технологію ліків аптечного і заводського виробництва (див. схему 1).

Заводське (промислове) виробництво є крупносерійним і здійснюється механізованими фармацевтичними підприємствами (заводами, фабриками).

Схема 1

МІСЦЕ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ У СИСТЕМІ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ



Аптечне виробництво займається виготовленням ліків за індивідуальними прописами, приготуванням внутрішньоаптечних заготівель, фасування і здійснюється в умовах аптеки. Воно відрізняється великим асортиментом дрібносерійної продукції. В умовах аптек готують лікарські препарати, нестійкі при зберіганні і складні, що мають індивідуальне дозування.

Аптечне і заводське виробництво доповнюють одне одного, розвиваються й удосконалюються паралельно.Зараз наша дисципліна називається «аптечна технологія ліків», що найточніше відбиває не тільки суть цієї науки, але і повну її самостійність. Послідовне вивчення курсу технології ліків, спочатку аптечної, а потім заводської, показує їх тісний взаємозв'язок, послідовність і визначає завдання промислової фармації.

У США наша наука називається «теоретичною і практичною фармацією», в Англії, Франції, Голландії - «галеновою фармацією» і «рецептурним мистецтвом».

Одним з перших навчальних посібників з технології лікарських форм був підручник Г. П. Півненка «Аптечна технологія ліків» (українською мовою), який найповніше відбиває курс аптечної технології ліків з урахуванням досягнень вітчизняної і зарубіжної наук.

Нові технологічні методи виготовлення лікарських форм в аптеках були представлені в «Практикумі з аптечної технології ліків» Г. П. Півненка з співавторами (1964, 1972, 1987, 1999) (українською мовою).

У 1995 р. був виданий підручник «Аптечна технологія ліків» (на укр. мові) за редакцією О. І. Тихонова, в якому представлені сучасні дані: про теорію і практику виготовлення ліків в умовах аптеки, докладно освітлені питання біофармації яктеоретичної

основи технології ліків. У 1999 р. за редакцією В. І. Чуєшова вийшов підручник «Промислова технологія ліків», який подає теоретичні основи промислових процесів, використовуваних при виробництві лікарських засобів в умовах хіміко-фармацевтичних заводів, фабрик і малих підприємств. Для інтернів, слухачів інститутів і факультетів післядипломної освіти і підвищення кваліфікації фахівців фармації у 1999 р. був виданий підручник «Фармацевтичні і медико-біологічні аспекти ліків» за редакцією І. М. Перцева, І. А. Зупанця. Сучасна наука поставила перед технологією лікарських форм ряд зовсім новихдослідницьких і практичних **завдань**, рішення яких дозволить якісно змінити підхід як до питань створення лікарських форм, так і до самого лікарського препарату. *Основні з них:*

- проведення фундаментальних комплексних досліджень в області технології, біофармації і фармакокінетики лікарських засобів;
- розробка нових видів лікарських форм і удосконалення існуючих;
- створення пролонгованих лікарських препаратів, а також лікарських форм, застосовуваних у педіатричній і геріатричній практиці;
- пошук нових допоміжних речовин, розширення асортименту консервантів і стабілізаторів для ін'єкційних лікарських форм;
- використання сучасного пакувального матеріалу;

розширення досліджень з питань механізації й автоматизації технологічнихпроцесів виробництва в аптеках.

Завданням технології лікарських форм як навчальної дисципліни є:

- навчання студентів діяльності провізора-технолога;
- вивчення теоретичних основ, придбання професійних умінь і навичок виготовлення лікарських форм, а також визначення впливу умов зберігання і виду упаковки на стабільність лікарських препаратів.

Завдання, поставлені перед технологією лікарських форм як галуззю фармації,можуть бути вирішені тільки на рівні наукових досліджень, високої кваліфікації кадрів і при інтеграції науки з виробництвом.

ОСНОВНІ ТЕРМІНИ І ПОНЯТТЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

Термін *(terminus* - лат. межа, границя) - це слово чи словосполучення, що є точною, однозначною назвою певного поняття якої-небудь спеціальної області науки, техніки і т. п.

Термінологія має пряме відношення до сутності даної науки, з розвитком якої виробляється перегляд, упорядкування термінів, а також обмеження або повне усунення синонімів. З'являються нові терміни для нових понять, у старі терміни вкладається новий зміст, тобто термінологія піддається свідомому втручанню, регулюванню, впорядкуванню, уніфікації і

стандартизації. Довільне тлумачення наукових термінів недопустиме.

Єдиний «Термінологічний словник» було введено у дію в 1980 р. і в 1982 р. У ньому містилися визначення основних понять в області лікарських засобів і клінічної фармакології. Більш сучасна термінологія, у тому числі й основні терміни технології лікарських форм, приведені в Законі України «Про лікарські засоби» (1996).

Терміни і їх поняття мають не тільки інформаційне і юридичне, але і методологічне значення, оскільки чітке визначення дозволяє правильно планувати і проводити наукові дослідження.

Термінологія технології ліків складається з назв лікарських форм (таблетки, порошки, екстракти і т. п.), позначення технологічних процесів і операцій, машин і апаратів. У технологічній термінології найчастіше в порівнянні з іншими фармацевтичними науками зустрічаються фармакологічні, фармакогностичні і фармакохімічні терміни.

Термінами, що позначають базові, основні поняття технології ліків, є: *фармакологічний засіб, лікарський засіб, лікарська речовина, лікарська форма і лікарський препарат (ліки*.

Фармакологічний засіб - це речовина або суміш речовин з установленою фармакологічною активністю. Після одержання позитивних результатів клінічних іспитів і дозволу уповноваженого на те органу на медичне застосування вона одержує назву лікарського засобу.

Лікарський засіб - це фармакологічний засіб, дозволений уповноваженим на те органом відповідної країни для застосування з метою лікування, попередження і діагностики захворювання людини чи тварини.

Лікарські засоби представляють значну групу найрізноманітніших речовин, що відрізняються за своїм зовнішнім виглядом, походженням і складом. Вони можуть бути рослинного і тваринного походження, органічної і неорганічної природи, речовинами індивідуальними і складними, мати різний агрегатний стан і т. п.З метою систематизації лікарські засоби, виходячи з їх складу, можна розділити на дві групи:

1. Лікарські речовини.
2. Лікарська рослинна і тваринна сировина (і засоби мікробного походження).

Лікарська речовина - це лікарський засіб, який представляє собою індивідуальну хімічну сполуку чи біологічну речовину.

Вона може бути використана для приготування лікарських форм без попередньої обробки. У залежності від специфіки одержання і методу очищення в умовах виробництва лікарські речовини поділяють на кілька груп.

Хімічні речовини - являють собою індивідуальні хімічні сполуки, а за своїм походженням - продукти синтезу або очищених природних речовин, їх виробляє хімічна промисловість. У своїй основній масі вони призначені для забезпечення потреб різних галузей народного господарства, але багато які з них одночасно є і широко застосовуваними лікарськими речовинами, наприклад, натрію хлорид, натрію сульфат, срібла нітрат, кислота хлористоводнева, натрію гідрокарбонат, калію перманганат і т. п.

Хіміко-фармацевтичні речовини - по своїй природі також є індивідуальними хімічними продуктами. Вони виробляються підприємствами хіміко-фармацевтичної промисловості і є однією з основних і важливих груп лікарських засобів, у якій переважають продукти органічного синтезу, наприклад, сульфаніламідні препарати (стрептоцид, норсульфазол, фтивазидта ін.). Хіміко-фармацевтичні речовини - біологічно активні речовини, виділенів чистому вигляді з сировинних матеріалів рослинного і тваринного походження (наприклад, алкалоїди, глікозиди та ін.).

Вітаміни - можуть існувати у вигляді індивідуальних хімічних сполук (аскорбінова кислота -вітамін С, нікотинова кислота - вітамін РР, рибофлавін - вітамін В2), а також у вигляді екстрактів і концентратів. Виробляються в основному підприємствами спеціалізованої промисловості.

Антибіотики - є продуктами життєдіяльності різних мікроорганізмів. Добувають їх шляхом біологічного синтезу при вирощуванні мікробів у різних середовищах. Широко відомі антибіотики пеніцилін, біоміцин, стрептоміцин, граміцидин та ін. У більшості випадків являють собою індивідуальні хімічні сполуки. Деякі з них одержують синтетичним (левоміцетин) чи напівсинтетичним (метицилін, оксацилін та ін.) способами.

Органотерапевтичні речовини - являють собою складні комплекси біологічно активних гормональних речовин (адреналін). Одержують їх з органів і тканин тваринних організмів. Ряд гормонів одержують синтетично (статеві гормони). До цієї групи відносяться ферменти (пепсин та ін.). Випускаються підприємствами м'ясо-молочної промисловості.

Речовини з рослинної і тваринної сировини. У цю групу входять ефірні і жирні олії, жири, одержувані з частин рослин і тварин. Сюди ж відносяться численні продукти, що являють собою подрібнені частини рослин і тварин(наприклад, порошок бульб салепа, листя наперстянки, корень алтея і т. п.), а також порошки камедів, смол та інші.

Галенові препарати - названі на честь древнього римського вченого Клавдія Галена. Характеризуються хімічною складністю. У них поряд з діючими речовинами містяться і супутні. Готують їх найчастіше з лікарської рослинної сировини (настойки, екстракти, олії, сиропи, ароматні води і т.п.). Особливу підгрупу в галенових препаратах складають так звані новогаленові препарати, які представляють собою також витяжки (подібно екстрактам і

настойкам), але більше звільнені від баластових речовин. Є й інші різновиди галенових препаратів (витяжки зі свіжих рослин, соки консервовані, згущені таінше).

Речовини радіоактивних ізотопів - представляють дуже активну групу хіміко-фармацевтичних речовин, що ввійшли в лікарський каталог. Завдякиізотопам радіоактивних елементів можна використовувати внутрішньоядерну енергію у вигляді променевої енергії для зовнішнього і внутрішньопорожнинного опромінення.

Імунологічні речовини - це вакцини і сироватки чи неживі мікроорганізми, різні антигени й антитіла. Виробляються інститутами вакцин і сироваток, інститутами епідеміології, мікробіології та гігієни, а також рядом обласних санітарно-епідеміологічних станцій. Це специфічна група лікарських речовин, стосовно яких роль аптечного працівника зводиться тільки до правильного зберігання і своєчасного відпуску.ректального і парентерального введення. За допомогою ядерних реакторів отримані препарати радіоактивного натрію, срібла, йоду, кобальту та інших елементів, які випускають у вигляді різних сполук, наприклад, срібла нітрат з радіоактивним сріблом і т. п.

Лікарські речовини за фізичними властивостями поділяються на тверді, рідкі, м'які і газоподібні.Асортимент лікарських речовин постійно змінюється. Менш ефективні заміняються засобами більш цінними в терапевтичному чи профілактичному відношенні.

Лікарська сировина являє собою природні речовини в неопрацьованому вигляді або піддані простій, вихідній обробці, що потребують при застосуванні тієї чи іншої переробки або очищення.

Лікарська рослинна сировина - це рослинна сировина, дозволена уповноваженим на те органом у встановленому порядку для медичного застосування. До цієї групи належать висушені трави, листя, квіти, корені, кора та інші органи лікарських рослин. Лікарську рослинну сировину використовують як таку в аптеках (для приготування зборів, настоїв і відварів), а також для одержання галенових і новогаленових препаратів в умовах серійного виробництва.

До *лікарської сировини природного походження* відносяться продукти бджільництва: прополіс, квітковий пилок, бджолина отрута, мед. Вони застосовуються для одержання лікарських препаратів в умовах як аптеки, так і хіміко-фармацевтичних підприємств.

Прополіс **(**Propoliso - бджолиний клей, замазка, бджолиний бальзам,«фундамент», бджолина чи воскова смола) — темно-сіра з зеленуватим відтінком маса, неоднорідна в зламі, зі специфічним запахом. Практично нерозчинний у воді, ефірі, хлороформі, ацетоні. Прополіс містить не менше 25 % суми фенольних сполук (флавоноїди, флавоноли, оксикоричні кислоти, кумарини та ін.), не більше 20 % воску і не більше 15 % механічних домішок.

Бджолина отрута (Venerium Apisum - секрет, вироблюваний в отруйних залозах

медоносних бджіл) -сірий з жовтуватим чи буруватим відтінком порошок, практично нерозчинний у воді. Активність ферментів фосфоліпази А- не менше 100 МЕ (міжнародних одиниць), гіалуронідази - не менш 70 МЕ.

Квітковий пилок (Flower Pollen - обніжжя бджолині) - це чоловічі статеві клітини квіткових рослин, що утворюються в основі розширеної частини тичинок (у пильниках), зібрані бджолами і сформовані ними в кошичках третьою парою ніг.По зовнішньому вигляду - грудочки неправильної форми масою від 5 до 20 мг, від ясно-жовтого до темно-коричневого кольору, зі специфічним приємним характерним для бджолиних обніж запахом. За ботанічним походженням підрозділяється на однорідну (монофлорну), отриману з одного виду рослин, і неоднорідну (поліфлорну) - з декількох видів рослин. У складі пилку виявлено близько 250 найрізноманітніших сполук іречовин (протеїни, вода, амінокислоти, мінеральні речовини, вітаміни та ін.)

Мед (Mel - цукристе виділення, що відкладається в стільниках бджолами Apis Mellifica) - густа сироповидна, майже прозора рідина, що згодом перетворюється в зернисту, непрозору масу жовтувато-білого, жовтого чи світло-бурого кольору, солодкого смаку, приємного медяного запаху. Головною складовою частиною меду є вуглеводи (95 %), білки, амінокислоти, мінеральні речовини, вітаміни та ін.

Необхідно мати на увазі, що самі лікарські речовини хворим не видаються, вони є лише вихідним матеріалом для виготовлення лікарських препаратів шляхом надання їм відповідної лікарської форми. Характеристика лікарського засобу і класифікація приведені на схемі 3. Допоміжні речовини - це додаткові речовини, необхідні для приготування лікарського препарату.У технології ліків дозволяється використовувати тільки допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування відповідною нормативною документацією: Державною фармакопеєю, фармакопейними статтями (ФС), тимчасовими фармакопейними статтями (ТФС) чи спеціальними ДСТ. У державному реєстрі є розділ «Допоміжні речовини». Донедавна (добіофармацевтичний період лікознавства) допоміжні речовини розглядалися тільки як індиферентні наповнювачі, формоутворники, причому вибір тих чи інших допоміжних речовин диктувався чисто технологічними, а нерідко просто економічними міркуваннями. Для їх застосування потрібно було тільки довести, що вони фармакологічно індиферентні, надають лікарській формі відповідні технологічні властивості й економічно доступні. Наприклад, починалися пошуки «універсальної основи для мазей чи супозиторіїв», «універсального розчинника для ін'єкцій» ,«універсального екстрагента» для витяжок з

рослинної і тваринної сировини, «універсального розріджувача» для виготовлення

Схема 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

тритурацій, таблеток і т. п. Сучасна фармація відмовилася від колишнього розуміння допоміжнихречовин як індиферентних формотуворювачів. Допоміжні речовини мають певні фізико-хімічні властивості. Залежно від природи лікарської речовини, умов одержання і зберігання лікарської форми вони здатні вступати в більш-менш складні взаємодії, як з лікарськими речовинами, так і з факторами зовнішнього середовища (наприклад, міжтканинною рідиною, вмістом шлунково-кишковоготракту і т.п.). Доведено, що допоміжні речовини можуть значною мірою впливати на фармакологічну активність лікарських речовин: підсилювати або знижувати її, чи взагалі змінювати характер терапевтичної дії.

У деяких лікарських формах (наприклад, мазях, супозиторіях, аерозолях та ін.) допоміжні речовини складають понад 90 % об'єму і регулюють всі основні властивості, у тому числі повноту і швидкість всмоктування діючих речовин. Тому вивчення фармакологічної дії будь-якої лікарської речовини не має сенсу, якщо воно не проводиться в присутності тих допоміжних речовин, що надалі будуть складати композицію конкретної лікарської форми

даного препарату. Кожен випадок застосування допоміжних речовин вимагає спеціального дослідження, завданням якого є вибір допоміжних речовин, які забезпечують достатню стабільність препарату, максимальну біологічну доступність і властивий йому спектр фармакологічної дії. Використовуючи різні допоміжні речовини, можна створити лікарські форми з поліпшеним смаком і заданими властивостями, наприклад, такі, що забезпечують локалізацію і тривалість дії, визначену швидкість всмоктування лікарських речовин.

Таким чином, пошук, вивчення і застосування нових допоміжних речовин досить складна і дуже актуальна проблема сучасної фармацевтичної технології.

До допоміжних речовин ставляться такі вимоги:

- вони не повинні робити впливу на зміну біологічної доступності лікарської речовини;
- повинні відповідати медичному призначенню лікарського препарату, тобто забезпечувати прояв належної фармакологічної дії лікарського засобу з урахуванням його фармакокінетики;
- не повинні взаємодіяти з лікарськими речовинами, пакувальними й закупорювальними засобами, а також з матеріалом технологічного устаткування як у процесі приготування лікарських препаратів, так і при їх зберіганні;
- не повинні впливати на органолептичні властивості лікарських препаратів: смак, запах, колір та ін.;
- повинні додавати лікарській формі необхідні технологічні (формотворні) властивості: структурно-механічні та фізико-хімічні;
- повинні бути нешкідливі у використовуваних кількостяхорганізму;
- не повинні чинити алергізуючої та інших видів токсичної дії;
- повинні відповідати вимогам гранично припустимої мікробної контамінації (обсіменіння), по можливості піддаватися стерилізації;
- повинні бути економічно доступні.

З метою систематизації, полегшення подальшого вивчення і правильного підбору допоміжних речовин їх класифікують *за впливом на технологічні характеристики лікарських форм* (як формотворні речовини), а також *за природою та хімічною структурою сполук.*

Виходячи з функцій допоміжних речовин як формотворників і з урахуванням впливу на фармакокінетику ліків, їх поділяють на такі групи:

розчинники;

основи для мазей;

речовини для покрить;

речовини, що збільшуютьв'язкість;

стабілізатори;

консерванти;

коригенти;

пролонгатори;

солюбілізатори;

барвники.

Класифікація допоміжних речовин за природою та хімічною структурою, відповідно до якої їх розділяють на *природні, синтетичні* і *напівсинтетичні.* Ця класифікація доцільна для знання фізичних, фізико-хімічних і фізико- механічних властивостей допоміжних речовин, що необхідно при використанні даних сполук у технологічному процесі з метою правильного вибору залежно від специфіки лікарських форм.

Природні допоміжні речовини мають велику перевагу порівняно з синтетичними завдяки високій біологічній нешкідливості. Зараз ізвикористовуваних допоміжних речовин приблизно 1/3 доводиться на природні і пошук їх продовжується. Рослинні біопо-лімери використовують як емульгатори, стабілізатори, пролонгатори. Недоліком природних допоміжних речовин (особливо полісахаридів і білків) є нестійкість щодо мікроорганізмів. У складі мікрофлори неорганічних сполук можуть виявлятися не тільки умовно патогенні, але і патогенні мікроорганізми. Через це допоміжні речовини можуть бути основним джерелом мікробного забруднення лікарських препаратів. Для зниження мікробного обсіменіння до гранично допустимих норм, зазвичай їх піддають стерилізації або додають антимікробні речовини (консерванти).

Синтетичні і напівсинтетичні допоміжні речовини також знаходять досить широке застосування в технології лікарських форм. Цьому сприяє їх доступність, можливість синтезу речовин із заданими властивостями. Необхідно також враховувати, що синтетичні і напівсинтетичні допоміжні речовини можуть замінити ряд харчових продуктів.

Характеристика природних, синтетичних і напівсинтетичних допоміжних речовин докладно висвітлена в технології кожної лікарської форми.

організм і т. п. Але разом з тим, *до лікарських форм пред'являються визначені загальні вимоги:*

- вони повинні забезпечувати максимальний терапевтичний ефект і мати мінімальну побічну (негативну) дію;
- повинні забезпечувати задану тривалість дії;
- повинні бути зручні в застосуванні;
- повинні бути стійкі при зберіганні і транспортуванні.

Біофармація є теоретичною основою технології ліків. Сам термін «біофармація» з'явився вперше в науковій фармації США на початку 60-х років XX сторіччя і незабаром одержав міжнародне визнання.

Біофармація - це наука, що вивчає залежність терапевтичної дії лікарських препаратів на

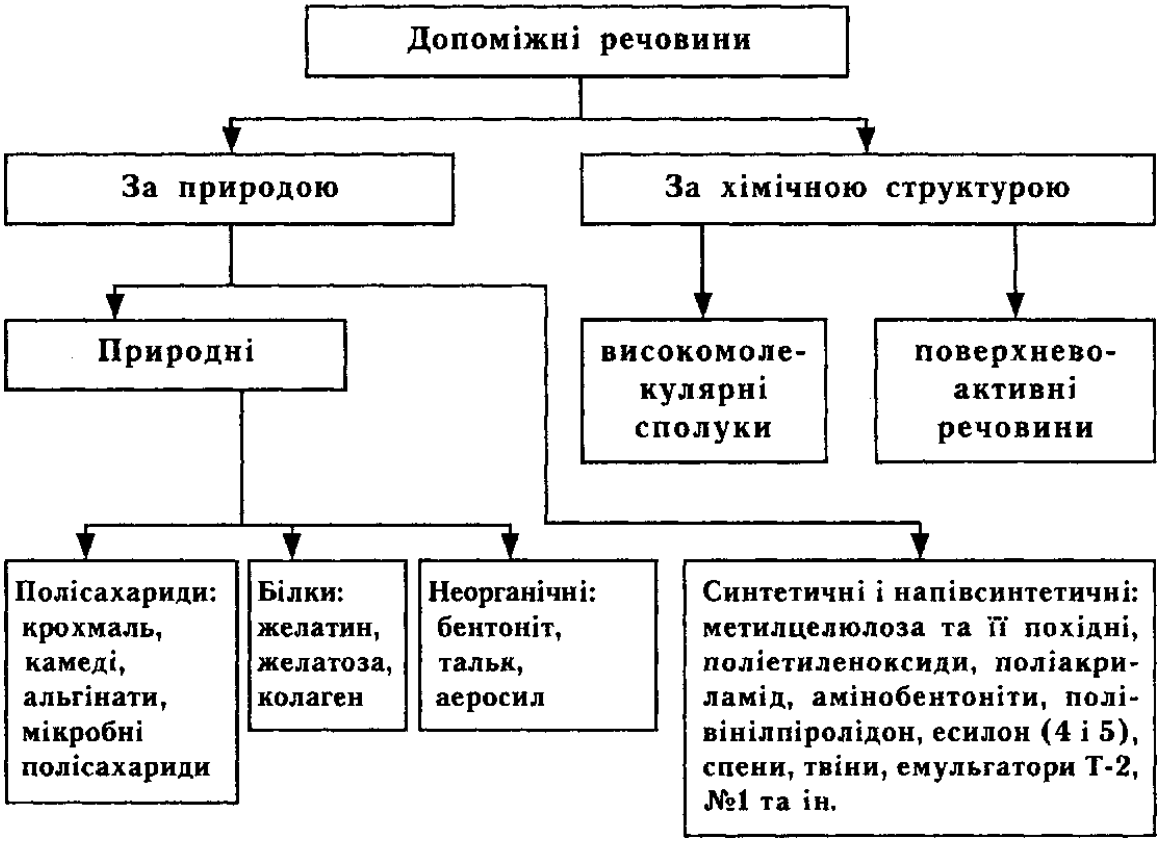
організм від різних факторів (фармацевтичних, біологічних та ін.).

Біофармація - це наукова дисципліна фармації, що займається вивченням впливу фізичних і фізико-хімічних властивостей лікарської речовини і лікарського препарату на кількісну характеристику терапевтичного ефекту в організмі людини чи тварини після прийому лікарської речовини у різних лікарських формах. З'явилася вона після установлення фактів терапевтичної нееквівалентності лікарських препаратів, тобто лікарські препарати одного складу, але виготовлені різними фармацевтичними підприємствами, мали різну терапевтичну ефективність. Це обумовлювалося рядом причин: подрібненістю лікарських речовин, підбором допоміжних речовин і розходженням технологічних процесів, так званих фармацевтичних факторів. У спеціальній літературі термін «фармацевтичні фактори» одержав поширення насамперед у зв'язку з клінічним підтвердженням експериментальних даних про існування залежності між ефективністю лікарських препаратів і методами їх одержання.

Оскільки терапевтична ефективність лікарських препаратів визначається процесами їх абсорбції (всмоктування), розподілу й елімінації (виведення) з макроорганізму, біофармація приділяє особливу увагу вивченню цих процесів, так само як і впливу на них фізико -хімічних властивостей лікарських речовин. Тому всі досліджувані лікарські форми зараз розглядаються в біофармацевтичних аспектах.*Основною задачею біофармації* в сучасній технології ліків є максимальне підвищення терапевтичної ефективності лікарських речовин і зниження до мінімуму їх можливої побічної дії на організм. При вирішенні цих завдань важливу роль грають дослідження оцінки біологічної доступності лікарських препаратів. Це означає, що у фармацевтичний комплекс знань, де раніше єдиними критеріями служили їх фізико-хімічні константи, вводяться нові положення, які мають чисто біологічне, медичне обґрунтування.

Схема 4

КЛАСИФІКАЦІЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН



ФАРМАЦЕВТИЧНІ ФАКТОРИ ТА ЇХ ЗМІСТ

Всі фармацевтичні фактори, що впливають на біологічну дію лікарськихпрепаратів, можна розділити на 5 груп:

1. Фізичний стан лікарської речовини (розмір частинок, форма кристалів,наявність чи відсутність заряду на поверхні частинок та ін.) Поліморфізм.
2. Хімічна природа лікарської речовини (солі, кислоти, основи, ефіри, комплексні сполуки і т. п.)
3. Допоміжні речовини (їх природа, фізичний стан і кількість).
4. Вид лікарської форми і шляхи її введення в організм.
5. Технологічні операції, що мають місце при одержанні лікарського препарату.

Фармацевтичні фактори відіграють важливу роль при розробці складу і технологіїнових лікарських препаратів і вдосконаленні вже існуючих. У практичній роботі найбільше значення мають фактори: фізичний стан лікарської речовини, наявність допоміжних речовин та їх природа. Виходячи з цих факторів, необхідний правильний вибір технології лікарських препаратів, механізація стадій технологічного процесу. Лікарські

речовини так само,як і лікарську форму, провізор-технолог в аптеці не вибирає, тому що існує визначений пропис рецепта, де лікар вказує, яку лікарську речовину варто використовувати і яку лікарську форму приготувати. Вивчення фармацевтичних факторів допоможе провізору-технологу вибрати оптимальну технологію виготовлення лікарських препаратів, яка б гарантувала максимальне вивільнення лікарської речовини з лікарської форми при необхідному способі застосування.

Фізичний стан лікарської речовини. Від розміру частинок у великому ступені залежить швидкість і повнота всмоктування лікарської речовини при будь- яких способах призначення, крім внутрішньосудинного, а також його концентраціяв біологічних рідинах, головним чином у крові. Таким чином виявляється, що така звичайна технологічна операція, як подрібнення, має безпосереднє відношення до терапевтичного ефекту лікарських препаратів. Це вперше було доведено для сульфаніламідних речовин, потім стероїдів, похідних саліцилової кислоти, антибіотиків, знеболюючих, сечогінних, проти-діабетичних, кардіологічних та інших лікарських засобів. Так, наприклад, при призначенні однакових доз сульфадимезину мікронізованого й отриманого в заводському виробництві без додаткового подрібнення визначено, що в плазмі крові людей при застосуванні мікронізованого сульфадимезину його вміст на 40 % вищий, максимальна концентрація досягається на 2 години раніше, а загальна кількість речовини, що всмокталася, на 20 % більша. При зменшенні розміру частинок гризеофульвіну з 10 до 2,6 мкм різко зростає його всмоктування в шлунково-кишковому тракті, що дозволяє в 2 рази знизити звичайну терапевтичну дозу. Аналогічні результати отримані при використанні мікронізованої ацетилсаліцилової кислоти - протизапальна дія підвищувалася приблизно в 2 рази. Однак вибір розміру частинок лікарської речовини в кожному конкретному випадку повинен бути науково обґрунтований. Не можна вважати правильним прагнення до одержання в кожному випадку мікронізованого порошку, тому що нерідко різке зменшення розмірів частинок лікарської речовини викликає або швидку інактивацію лікарської речовини, або швидке виведення речовини з організму, або підсилює його небажану дію на організм.

В аптечній практиці необхідний розмір частинок досягається при дотриманні наступних умов подрібнення: вибір ступки, час подрібнення, порядок подрібнення і змішування лікарських речовин. Усі ці правила викладені в темі «Порошки».

Поліморфізм (від грецького *poli* - багато, *morphe* - форма) - здатність тієї самої речовини утворювати різні за формою кристали. Поліморфні модифікації утворюють багато хімічних, у тому числі і лікарських речовин. При цьому та сама в хімічному відношенні речовина має різні фізичні властивості. Це відноситься насамперед до органічних речовин, що можуть існувати у двох чи більш кристалічних модифікаціях.

Утворення різних поліморфних модифікацій лікарських речовин можливе при їх одержанні (виділенні), очищенні і сушінні, а також при виготовленні і зберіганні лікарських форм.

Поліморфні перетворення особливо поширені серед саліцилатів, барбітуратів, сульфаніламідів, гормональних препаратів. Наприклад, кислота ацетилсаліцилова зустрічається в шести кристалічних формах, кортизолу ацетат - у п'яти. Врахування і раціональне використання явищ поліморфізму лікарських речовин мають важливе значення для фармацевтичної і медичної практики. Справа в тому, що поліморфні модифікації тієї самої лікарської речовини мають різну розчинність, температуру плавлення, стійкість до окислювання, а отже, неоднакові поверхневі властивості, від яких залежить швидкість абсорбції лікарських речовин і їх стабільність у лікарськихформах.

Так, кислота ацетилсаліцилова (поліморфна модифікація II) володіє на 50 % кращою розчинністю в порівнянні з формою I і в 1,5 рази більшою активністю і біологічною доступністю. Швидкості розчинення безводного кофеїну і теофіліну перевершують швидкість розчинення їх сольватованих форм.

Яскравим прикладом, що показує терапевтичне значення факту поліморфізму, може служити інсулін. Осаджений інсулін являє собою після реакції з цинку хлоридом нерозчинний комплекс, що залежно від pH може бути аморфним чи кристалічним. При необхідності швидкої нетривалої дії використовують легко всмоктуваний аморфний цинк-інсулін. Кристалічний цинк-інсулін всмоктується повільно і забезпечує пролонговану дію гормону.

Хімічна природа лікарської речовини. Одна і та ж лікарська речовина може бути використана як лікарський засіб у різних хімічних станах (сіль, кислота, основа, комплексна сполука і т. п.). У найпростіших випадках це може стосуватися солеутворення тієї чи іншої активної речовини.

Наприклад, при заміні іона водню в аскорбіновій кислоті на іон натрію препарат при збереженні основної функції вітаміну С здобуває нові, не характерні для аскорбінової кислоти властивості - здатність змінювати електролітний баланс організму в більшому ступені, ніж аскорбінова кислота, пригнічувати функцію інсулярного апарату у хворих на цукровий діабет. Чи інший приклад: алкалоїд хінінз основи може бути переведений у різні солі: сульфат, хлорид, бромід. При збереженні фармакологічної дії хініну його солі як володіючі різною розчинністю будуть мати різну кінетику всмоктування. Концентрація водневих іонів впливає на розчинність, на коефіцієнт розподілу лікарських речовин, а також на мембранний потенціал і поверхневу активність. Так, при переході через ліпідний бар'єр (стінка шлунка, кишківника) велику роль грає ступінь іонізації. Лікарські речовини можуть бути в іонізованій чи неіонізованій формі, що позначається на їх терапевтичній дії.

Допоміжні речовини. Створення лікарської форми практично у всіх випадках вимагає

застосування тієї чи іншої допоміжної речовини. Успіхи органічної хімії і лікознавства привели до створення препаратів гормонального чи аналогічного типу дії. Разові дози таких препаратів складають міліграми або навіть частки міліграмів, що приводить до необхідності обов'язкового використання «допоміжних речовин» у лікарській формі і підсилюють їх роль у фармакокінетиці лікарської речовини. Допоміжні речовини не є індиферентними і у всіх випадках вони так чи інакше впливають на вивільнення лікарської речовини. Найчастіше для цих цілей використовують молочний цукор. Однак при його присутності, наприклад, зростає всмоктування тестостерону, знижується активність ізоніазиду. Кислота амінокапронова в поєднанні з дворазовою кількістю цукру має таку ж активність, які чиста амінокапронова, але 3-5-кратна кількість цукру значно знижує її активність. Тому в кожному окремому випадку вибір допоміжної речовини повинен бути індивідуальним стосовно конкретної лікарської речовини. Серед робіт, присвячених вивченню впливу допоміжних речовин на активність лікарських препаратів, особливо багато уваги приділяється мазевим і супозиторним основам, їх типу (гідрофільна, гідрофобна, емульсійна), в'язкості, фізико-хімічним властивостям, концентрації застосовуваних емульгаторів, ПАР та інших активаторів всмоктування. Так, наприклад, мазі з антибіотиками (зокрема, з пеніциліном), приготовлені на вазеліні, через погану резорбцію малоефективні. У даному випадку необхідна основа, яка включає 6 ч. вазеліну і 4 ч. ланоліну, що і використовують зараз для виготовлення багатьох мазей з антибіотиками.

Установлено, наприклад, що кислота борна не справляє бактеріостатичної дії при використанні жирових основ, але ефективна при використанні мазей на гідрофільних основах, у яких міститься велика кількість води. Очевидно, терапевтичну дію виявляє утворюваний розчин борної кислоти. Йод, навпаки, малоактивний в основах, що містять велику кількість води. При вивченні дифузії новокаїну з мазей дослідами встановлено, що вона вища з емульсійних основ типу М/В, ніж з емульсійних основ типу В/М. Таким чином, введення речовин у різні типи емульсійних основ дає можливість одержати мазі, що володіють різним ступенем всмоктуваності.На швидкість дифузії лікарських речовин з мазевих основ впливають і структурно-механічні властивості основ. Так, наприклад, введення аеросилу в кількості 5-8 % у вуглеводневі основи приводить до підвищення в'язкості мазевих основ, в результаті чого вивільнення кислоти саліцилової зменшується.

Є велика кількість робіт, у яких показана здатність диметилсульфоксиду (ДМСО) легко проникати через неушкоджену шкіру, транспортувати, депонувати і пролонгувати при цьому надходження лікарських речовин в організм. Так, додавання ДМСО в очні краплі прискорює проникнення антибіотиків у тканини ока використання ж метилцелюлози дозволяє утримувати лікарські речовини в тканинахтривалий час, тим самим справляючи пролонговану

дію, що дуже важливо при лікуванні багатьох хронічних захворювань органів зору.Вивчено також вплив ПАР на кінетику стрептоміцину сульфату, що вводиться в супозиторіях. Доведено, що стрептоміцину сульфат обмежено всмоктується при ректальному введенні супозиторіїв на основі олії какао. Додавання ПАР (найкращий ефект забезпечує твін-80) дозволяє створити в крові терапевтичні концентрації антибіотика протягом 4-х годин і забезпечує його протитуберкульозну дію.

Необхідно враховувати, що допоміжні і лікарські речовини можуть взаємодіяти одна з одною. В даний час прийнято вважати, що незалежно від природи зв'язку у переважній більшості випадків кінцевим результатом у системі лікарська речовина - допоміжна речовина є реакції комплексоутворення і адсорбції.

Велика кількість лікарських речовин, що мають молекули складної конфігурації, легко вступають у реакції комплексоутворення. Комплекси, що утворюються, можуть бути дуже міцними і послабляти основні фармакологічні властивості лікарської речовини. Інтенсивність технологічних процесів, що мають місце при виробництві лікарських препаратів, може істотно впливати на реакцію комплексоутворення, прискорюючи або направляючи її у відповідний бік. Особливо відповідальними в цьому відношенні є стадії розчинення, фільтрування, перекристалізації, плавлення, змішування та ін., при яких відбувається зміна агрегатного стану лікарських і допоміжних речовин, інтенсивності і росту числа контактів між ними.

До допоміжних речовин, здатних утворювати комплекси з лікарськими речовинами, відносяться: неіоногенні ПАР, крохмаль, поліетиленоксиди, желатин та ін. Утворюються сполуки, що характеризуються іншими, ніж вихідні речовини, властивостями - вони можуть мати погану розчинність, значну стійкість і низьку адсорбційну здатність. Наприклад, при використанні в лікарських формах ПЕО- 4000, ПВП як загущувачів утворюваний комплекс з фенобарбіталом має дуже слабку здатність до розчинення й всмоктування.

В аптечній практиці вибору допоміжних речовин варто приділяти особливу увагу в таких лікарських формах, як мазі, супозиторії, пігулки. Наприклад, за вказівкою ДФ IX мазь з калію йодидом, ртутну сіру, сірчану просту варто готувати на жирі свинячому чи емульсійній основі з емульгатором Т-2. Використання вазеліну в цьому випадку не дозволяє досягти потрібної терапевтичної дії.

Пігулки з алкалоїдами варто готувати, використовуючи як наповнювач крохмально-цукрову суміш, тому що при застосуванні рослинних порошків і екстрактів відбувається адсорбція на них алкалоїдів і неповне вивільнення в шлунково-кишковому тракті. Це підтверджує необхідність індивідуального підходу у виборі допоміжних речовин.

Вид лікарської форми і шляхи введення її в організм. Лікарська форма, представляючи собою матеріальну форму прояву діалектичної єдності діючих і допоміжних речовин і відповідних технологічних операцій, впливає на процеси всмоктування наявних у ній лікарських речовин і прояв ними небажаної побічної дії.Біофармація приділяє серйозну увагу теоретичному обґрунтуванню лікарської форми, з'ясуванню її ролі і місця у фармакотерапії. Біофармація збагатила існуюче уявлення про лікарську форму, зв'язане зі зручністю призначення, транспортування і зберігання лікарських речовин. У даний час не підлягає сумніву, що оптимальна активність лікарської речовини досягається призначенням її в раціональній лікарській формі. Наприклад, більш повільне, ніж із супозиторіїв, всмоктування ізадрину гідрохлориду спостерігається при призначенні його у вигляді сублінгвальних таблеток.

Вибір лікарської форми одночасно визначає і спосіб (шлях) введення лікарського препарату в організм. Цілком очевидно, що швидкість дії лікарської речовини залежить від того, який шлях для її застосування обрано. Наприклад, при ректальному способі лікарська речовина може всмоктатися приблизно через 7 хвилин, а при пероральному - лише через ЗО хвилин (у середньому). При ректальному способі введення частина лікарських речовин проникає в кров'яне русло минаючи печінку і не піддається хімічному впливу її ферментів, а також шлункового соку, жовчі і соку підшлункової залози. Отже, сила впливу лікарської речовини в цьому випадку більша, ніж при пероральному застосуванні. При виборі лікарської форми важливо знати ціль застосування лікарської речовини і препарату. Наприклад, в офтальмології в тому випадку, коли потрібна короткочасна дія лікарської речовини - розширення зіниці для перегляду судин очного дна, більш раціонально використовувати атропіну сульфат в очних краплях. Навпаки, застосування пілокарпіну гідрохлориду, використовуваного для лікування глаукоми (підвищеного внутріочного тиску), доцільно в очних лікарських плівках, тому що дозволяє вводити препарат 1-2 рази на добу на відміну від очних крапель, інстиляцію яких проводять через кожні 2-3 години.

Акцентуючи увагу на ролі лікарської форми у фармакотерапії, біофармація одночасно відкриває благотворні можливості безперервного удосконалення методів одержання і дослідження самих лікарських форм.

Технологічні фактори. Біофармацевтичні дослідження дозволили дати наукове пояснення ролі технологічних процесів і способів одержання лікарських препаратів у розвитку фармакотерапевтичного ефекту.

Зараз доведено, що спосіб одержання лікарських форм багато в чому визначає стабільність препарату, швидкість його вивільнення з лікарської форми, інтенсивність його всмоктування і, кінцевим підсумком, його терапевтичну ефективність. Так, наприклад, від

вибору способу грануляції при одержанні таблеток залежить ступінь збереження резерпіну в готовій лікарській формі. У цьому відношенні особливо небажана так звана волога грануляція (грануляція продавлюванням), що веде до втрати 14 % препарату. Цей же метод грануляції викликає значне зниження терапевтичної ефективності антибіотиків еритроміцину і неоміцину і сприяє розкладанню ацетилсаліцилової кислоти, дихлораміну, пеніциліну та інших лікарських речовин. Можна привести ще й такий приклад. Від обраного способу емульгування касторової олії залежить ступінь її дисперсності, а отже, і швидкість омилення олії в лужному середовищі кишківника і наступний проносний ефект.

Таким чином, при розробці складу і технології будь-якого лікарського препарату особливу увагу варто приділяти вивільненню діючої речовини, що значною мірою залежить від фармацевтичних факторів - в аптечній практиці насамперед від розміру частинок, правильного вибору допоміжних речовин, фармацевтичної технології. Тому сучасна фармація приділяє велику увагу розробці раціональних, науково обґрунтованих методів одержання лікарських препаратів, з урахуванням положень біофармації про можливість впливу технологічних процесів на активність лікарських речовин.

ДЕРЖАВНЕ НОРМУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Державне нормування виробництва лікарських препаратів являє собою комплекс вимог, узаконених відповідними документами, до якості лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів, технологічного процесу і лікарських препаратів як до готового продукту. Неналежний склад лікарського препарату, неправильне його виготовлення чи дозування можуть привести до зниження або втрати лікувального ефекту чи навіть до появи токсичної дії лікарського препарату. Разом з тим, на відміну від інших предметів споживання, якість лікарських препаратів не може бути визначена хворим. Це особливо підкреслює важливість державного нормування виробництва і якості лікарських препаратів. Встановлення правил проведення окремих операцій, норм якості і витрат сировинних матеріалів, вимог до готового продукту не тільки сприяє одержанню продукції високої якості, але і зменшує матеріальні втрати, які особливо зростають при порушенні технологічного режиму.

Нормування виробництва лікарських препаратів проводиться в основному по чотирьох напрямках:

1. Обмеження кола осіб, яким дозволяється готувати лікарські препарати(право на фармацевтичну роботу).
2. Нормування складу прописів лікарських препаратів.
3. Нормування якості лікарських засобів і допоміжних речовин,використовуваних для виготовлення лікарських препаратів.

4. Нормування умов і технологічного процесу виготовлення лікарськихпрепаратів.

ПРАВО НА ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ (НА ФАРМАЦЕВТИЧНУ РОБОТУ)

В «Основах законодавства України про охорону здоров'я» сказано,що медичною і фармацевтичною діяльністю можуть займатися тільки особи, що одержали відповідну фахову освіту і відповідають єдиним Кваліфікаційним вимогам. Єдині кваліфікаційні вимоги до осіб, що займаються певними видами медичної і фармацевтичної діяльності, У тому числів області народної і нетрадиційної медицини, установлюються Міністерством охорони здоров'я України.Виходячи з цього законодавства, на спеціаліста з вищою фармацевтичною освітою покладаються обов'язки щодо перевірки рецептів на правильність їх виписування й оформлення,сумісності та інгредієнтів, разових і добових доз отруйних і сильнодіючихлікарських засобів. Цей спеціаліст керує роботою фармацевтів щодо виготовлення лікарських препаратів, внутріаптечних заготівель, контролюєвиконання всіх технологічних вимог при їх виготовленні. Він здійснює контроль за дотриманням санітарного режиму у виробничих приміщеннях і контроль засправністю і точністю усіх ваговимірювальних приладів.

НОРМУВАННЯ СКЛАДУ ПРОПИСІВ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Лікарські препарати, що готуються за стандартними прописами фармацевтичною промисловістю у великій кількості, називаються *офіцинальними - medicamenta officinalia* (від лат. *officina* - майстерня, аптека).

Лікарські препарати, призначені для індивідуального застосування і приготовлені в аптеці за рецептом лікаря, називаються *магістральними - medicamenta magistralia* (від лат. *magister* - учитель, керівник, у даному випадку - лікар, що склав пропис) чи *екстемпоральними* (від лат. *ex tempore* - відразу приготовлені).

Відповідно, усі прописи на лікарські препарати поділяються на офіцинальні, мануальні і магістральні (екстемпоральні).

Офіцинальні прописи (Formulae officinales) затверджуються державним законодавчим органом - Фармакопейним комітетом МОЗ України. Ці прописи можуть бути включені в Державну фармакопею - у фармакопейні статті (ФС) чи в тимчасові фармакопейні статті (ТФС).

Мануальні прописи (Formulae manuales, лат. *manus* - рука) - стандартні прописи, багаторазово перевірені практичною медициною. Вони можуть бути включені в спеціальні збірники-мануали чи рецептурні довідники.

Магістральні прописи (Formulae magistrates) - прописи, призначені лікарем визначеному

хворому.

Таким чином, склад лікарських препаратів визначається відповідними прописами. Цей поділ на групи є умовним, тому що окремі екстемпоральні лікарські препарати, якщо вони широко застосовуються, можуть готуватися в масовому масштабі і стати офіцинальними. В аптечному виробництві склад прописів лікарських препаратів нормується рецептом. Слово «рецепт» походить від лат. *recipere*- брати.

Рецептом називається письмове звертання (доручення) лікаря до фармацевта (в аптеку) про виготовлення лікарського препарату і відпуску йогохворому із вказанням способу застосування.

Рецепт має важливе медичне значення. Він є документом, що служить єдиною підставою для відпуску з аптек більшості лікарських препаратів і застосування їх хворими, виходячи з указівок лікаря про дози і порядок прийому, з урахуванням індивідуального підходу до хворого. Складання кожного рецепта вимагає від лікаря серйозного і вдумливого відношення, тому що недбало чи неправильно виписаний рецепт може викликати утруднення і затримку виготовлення і відпуску лікарського препарату, а при грубих помилках може стати причиною нещасного випадку. Крім основного медичного значення, рецепт має також юридичне, технологічне і господарське значення. Юридичне значення рецепта полягає в тому, що він надає право на придбання лікарських засобів і визначається раціональним призначенням рецептурного пропису хворому, датою виписування рецепта, наявністю П.І.Б. і віку хворого, П.І.Б.лікаря, використанням відповідних рецептурних бланків з урахуванням фармакологічної дії лікарських засобів. В особливих випадках він може бути речовим доказом, тому що особи, які виписують рецепти і готують по них лікарські препарати, несуть юридичну відповідальність.

Технологічне (технічне) значення рецепта полягає в тому, що він служить основою і керівництвом фармацевту при виготовленні лікарського препарату (у ньому вказується, які лікарські засоби потрібно взяти і в яку лікарську форму їх перетворити).

Господарське (фінансово-економічне) значення полягає в тому, що рецепт є документом на витрату лікарських засобів і підсобних матеріалів; служить основою для розрахунків між лікувально-профілактичною установою й аптекою у випадках безкоштовного чи пільгового відпуску лікарських препаратів амбулаторним хворим.За рецептом визначається вартість лікарського препарату. У госпрозрахункових аптеках, поряд з урахуванням цінностей у грошовому вираженні, для лікарських речовин списку А і спирту етилового ведуть облік витрати їх кількостей по рецептурі. Рецепт служить основою для прогнозування фінансової діяльності аптечної установи, а також визначення потреби в лікарських засобах.

Право прописування рецептів надається тільки особам з вищою медичною освітою -

лікарям. Лікарі лікувально-профілактичних установ, у тому числі клінік науково-дослідних інститутів, медичних навчальних закладів, юридичні і фізичні особи, що займаються медичною практикою на підприємницьких началах, інші лікарі чи уповноважені медичні працівники в порядку, передбаченому цими Правилами, при наявності відповідних показань зобов'язані видавати хворим рецепти, завірені своїм підписом і особистою печаткою. Рецепти повинні виписуватися з урахуванням віку хворого, порядку оплати ліків і характеру дії лікарських засобів на бланках, видрукуваних типографським способом по установлених формах. Виписування рецептів здійснюється латинською мовою, що стала міжнародною у цій області.

У деяких країнах рецепти виписують на національній, англійській, французькій чи іспанській мовах. При цьому структура рецепта нічим не відрізняється від прийнятої в Україні, хоча має деякі спрощення.

Наприклад, пропис рецепта офіцинальної мазі латинською мовою:

1 .Rp.: Unguenti Ichthyoli 50,0

D.S. Наносити на уражену ділянку шкіри 2 рази в день.

2Англійською:

Rp.:Ointment of Ichthammol 50,0

Apply twice daily to affected scin.

3.Французькою:

Rp.:Pommade d'ichthyol ammonium 50 g

Appliquer sur la region affecte 2 fois par jour.

4.Іспанською:

Rp.:Pomada de ictamol 50 g

Apliques a las partes afectadas 2 veces diaridis.

Складові частини рецепта. Рецепт повинен виписуватися чорнилом чикульковою ручкою, чітко і ясно, у зазначеній нижче послідовності з обов'язковим заповненням усіх передбачених у бланку граф (рис. 1). При цьому необхідно пам'ятати, що виправлення в рецепті не допускаються: якщо допущені помилки, рецепт повинен бути переписаний.

1. *Inscriptio - напис* (від лат. *inscribere - надписувати).* У написі вказуютьнайменування, адресу і телефон лікувальної установи, в якій був виписаний рецепт. Код лікувально-профілактичної установи друкується цілком або ставиться штамп.

На рецепті приватнопрактикуючого лікаря повинні бути зазначені прізвище,домашня адреса і номер телефона (якщо він є). Ці відомості необхідні фармацевту у випадку потреби з'ясувати в лікаря різні питання: уточнення дозування, способу застосування лікарського препарату, можливість заміни відсутніх інгредієнтів іншими і т.п.

2. *Datum - дата видачі рецепта* (указується цілком число, місяць, рік).

3. *Nomen aegroti - прізвище, ініціали хворого.*

У рецепті вказується прізвище та ініціали хворого, його вік. Відомості про вік пацієнта необхідні в зв'язку з тим, що на фармацевта покладається обов'язок контролювати правильність призначення лікарем отруйних і сильнодіючих лікарських речовин. Якщо хворим є сам лікар, що виписав рецепт, то пишеться «рго те» (для мене).

3. *Nomen medici - прізвище та ініціали лікаря* (розбірливо).

4. *Invocatio - звертання* (від лат. *invocare - волати, благати).* У рецепті ця частина представлена одним словом Recipe - візьми (яке звичайно пишеться скорочено: Rp.: чи R.:) і юридично характеризує розпорядження лікаря фармацевту. Воно показує, що даний документ є рецептом і на нього поширюються всі законоположення про рецепт.

5. *Designatio materiarum* чи *Orginatio - перерахування лікарських речовин, з яких готують лікарський препарат.* Це найбільш відповідальна частина рецепта. Лікарські речовини прописують латинською мовою в родовому відмінку захімічними назвами (відповідно до номенклатури Державної фармакопеї). При перерахуванні інгредієнтів кожну речовину пишуть на окремому рядку з прописної букви. Назви отруйних і сильнодіючих лікарських засобів завжди повинні бути написані цілком. Забороняються скорочення близьких за найменуваннямиі нгредієнтів, що не дозволяють установити, який лікарський засіб прописано. Наприклад, важко зрозуміти, що прописано при такому скороченні назви лікарського засобу: «Natr. sulf.». У даному випадкуможуть матися на увазі: натрію сульфат (Na_2S0_4), натрію сульфід (Na_2S), натрію сульфіт (Na_2S0_3). Всі ці речовини мають зовсім різне застосування. Використання найважливіших рецептурних скорочень дозволяється тільки відповідно до прийнятого в медичній і фармацевтичній практиці. Після найменування лікарського засобу з правої сторони вказується його кількість. При прописуванні лікарських речовин, дозованих у біологічних одиницях дії (антибіотики, деякі інші речовини), у рецепті вказують кількість одиниць дії (ОД). У тих випадках, коли лікарські засоби виписані в однакових кількостях, після назви останнього з них перед позначенням кількості пишуть «апа» - нарівно.

Рідкі лікарські засоби виписують у мілілітрах і краплях, всі інші - у грамах. Якщо кількість рідини менше одного мілілітра, то звичайно її прописують у краплях, позначаючи їх кількість римською цифрою. Наприклад, gtt IV (gtt - guttas -крапля). Що стосується допоміжних речовин, то їх кількість лікар може не вказувати, а прописати «q.s.» (quantum satis - скільки потрібно).

Звичайно лікарські засоби прописуються в порядку їх убуваючої важливості. Спочатку пишуть основний лікарський засіб (basis), потім прописують речовини, що сприяють основному лікарському засобу (adjuvans - дослівний переклад - той, що допомагає, сприяє).

Далі може бути виписана речовина, що виправляє смак чи запах лікарського препарату (corrigens), потім - формотворні, чи консистентні речовини, що надають форму лікарським препаратам (constituens - наповнювач).

Іноді лікар у рецепті не вказує допоміжні речовини, але має їх на увазі як цілком визначені на основі правил, установлених фармакопеєю. Наприклад, вода очищена - для мікстур, вазелін - для мазей, цукор у порошках, тверді жирові основив супозиторіях і т. п.

6. *Praescriptio* чи *subscriptio* - *розпорядження, підпис.* Після перерахування лікарських речовин вказується, яка лікарська форма повинна бути приготовлена, і основні технологічні операції, які необхідно зробити (змішати, розважити і т. п.), в якій упаковці повинен бути відпущений лікарський препарат (у капсулах, ампулах, у посуді темного скла і т.п.) При виписуванні дозованих лікарських препаратів указується кількість доз. Для позначення лікарської форми широко використовуються прийняті скорочення, наприклад: M.f.ung. (Misce fiat ungventum) -змішай, щоб вийшла мазь; M.f.pulv. D.t.d. № 6 (Misce fiat pulvis. Da tales doses № 6) - змішай, щоб вийшов порошок. Дай такі дози числом 6.

7. *Signatura* - *сигнатура, позначення.* Починається словами Signa, чи Signatur (познач, нехай буде позначене), частіше пишеться скорочено - S. Зміст сигнатури призначений для хворого, у ній вказується, як варто застосовувати лікарський препарат. Тому сигнатура пишеться на російській чи національній мовах. Неприпустимі такі загальні вказівки, як «Зовнішнє»,«Внутрішнє», «Відомо», «Уживати, як сказано» і т. п., тому що це позбавляє можливості фармацевта перевірити дозування отруйних, наркотичних чи сильнодіючих лікарських засобів і може привести до неправильного прийому лікарського препарату хворим. Спосіб застосування варто писати докладно, вказуючи дозу, частоту, а в необхідних випадках - і час прийому, тобто до їжі чи після, натще і т. п.*Subscriptio medici* - *особистий підпис лікаря і його особиста печатка.* Підписуючи рецепт, лікар приймає на себе відповідальність за правильність призначення хворому даного лікарського препарату. Ця остання частина рецепта має юридичну чинність.

Рис. 1. Рецепт і його складові частини

Перелік лікарських засобів				Designatio materiarum
1.	Штамп лікувально-профілактичної установи (напис)	20-а поліклініка вул.Дарвіна,8 т. 43-19-36	Inscriptio	
2.	Дата (юридич. і спец. значення)	08.10.99 р.	Datum	
3.	П.І.Б. хворого, вік	Іванов Н.В., 10 років	Nomen aegroti	
4.	П.І.Б. лікаря	Петров И.П.	Nomen medici	
5.	Візьми (звертання лікаря до фармацевта)	Rp.: (Recipe)	Invocatio	
6.	Основні речовини Сприяючі основному Коригуючі Консистентні	Codeini phosphatis 0,06 Natrii benzoatis 1,0 Sirupi simplicis 10 ml Aquae purificatae 200 ml	Basis Adjuvans Corrigens Constituens (Menstruum)	
7.	Розпорядження	Misce. Da.	Subscriptio	
8.	Позначення Спосіб застосування	Signa. По 1 чайній ложці 3 рази в день	Signatura	
9.	Підпис лікаря		Subscriptio medici	
10.	Особиста печатка лікаря	ЛІКАР		
	Інші печатки			

Крім зазначеного вище, в рецептах можуть зустрічатися особливі оцінки лікарів. Наприклад, у разі потреби екстреного відпуску хворому лікарського препарату лікар пише в правому верхньому куті рецепта такі написи: Cito! (швидко); Cittissime! (якнайшвидше); Statim! (негайно); Periculm in mora! (зволікання небезпечне); Antidotum (протиотрута). При необхідності повторити хворому виписаний лікарський препарат, лікар робить на рецепті напис repetatur, чи навпаки, якщо повторювати небажано - поп repetatur, і скріплює підписом. Коли лікар свідомо знає, що призначуваний лікарський препарат хворому доведеться одержувати повторно, то він на видному місці первинного рецепта повинен написати «Repetatur bis, ter» (і т. п.), що означає (повторити двічі, тричі і т. п.). У особливих випадках, лікар робить у рецепті такі позначки: «Хронічному хворому», «За спеціальним призначенням».

Рецепт, що не відповідає хоча б одній з вимог Правил або такий, що містить несумісні лікарські речовини, вважається недійсним, і ліки по ньому не відпускаються. Рецепт погашається штампом «Рецепт недійсний» і повертається хворому. Лікарі та інші медичні працівники, що виписують рецепти, несуть відповідальність у встановленому порядку за

призначення хворому ліків і дотримання правил виписування рецептів.

В аптеках лікувально-профілактичних установ лікарські препарати готують наоснові вимог, що виписуються за формою, затвердженою наказом МОЗ України,при наявності штампа, печатки і підпису керівника установи чи його заступника з медичної частини. У вимогах обов'язково повинне бути зазначене найменування відділення (кабінету), дозування і призначення лікарського засобу.

НОРМУВАННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Якість лікарських препаратів перебуває в прямій залежності від якості вихідних сировинних матеріалів, способу й умов їх виготовлення. Тому, здійснюючи контроль за їх виробництвом, держава встановлює однакові вимоги і спеціальні норми якості до лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів.

Таким чином, нормування якості лікарських засобів - це процес встановлення і застосування стандартів.

Стандарт - це нормативний документ, розроблений і затверджений визнаним органом, у якому встановлені правила, вимоги, загальні характеристики, що стосуються різних видів діяльності чи їх результатів, для досягнення впорядкування у визначеній області.

Стандарти грунтуються на узагальнених досягненнях науки, техніки, практичного досвіду і спрямовані на досягнення оптимальної користі для суспільства. Залежно від того, яка організація по стандартизації (міжнародна, регіональна чи національна) приймає стандарти, вони відповідно поділяються на міжнародні, регіональні і національні. За сферою дії стандарти поділяють на державні (ДСТ), галузеві (ОСТ) і стандарти підприємств(СТП). Наприклад, стандарти, що поширюються на лікарські засоби, є галузевою нормативно-технічною документацією (НТД) і затверджуються Міністерством охорони здоров'я. Стандарти періодично повинні переглядатися з урахуванням сучасних досягнень науки і техніки.

НТД, що визначають вимоги до якості лікарських засобів, підрозділяються на наступні категорії: Державна фармакопея (ДФ), фармакопейна стаття (ФС), тимчасова фармакопейна стаття (ТФС).

Фармакопейна стаття (ФС) - нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання і методів контролю якості лікарського засобу.

Спочатку на кожен новий лікарський засіб затверджується тимчасова фармакопейна стаття (ТФС) на певний строк (найчастіше на 3 роки). Якщо після закінчення цього часу лікарський засіб, нормований даною ТФС, виправдав себе у медичній практиці і його виробництво стає стабільним, то на нього розробляється постійно діюча ФС. При її підготовці у ТФС вносяться

необхідні уточнення, виправлення і доповнення. При необхідності термін ВФС може продовжуватися.

ФС і ТФС мають наступну структуру: склад; опис; розчинність; справжність; прозорість і кольоровість; межа кислотності чи лужності, pH; сухий залишок; вміст спирту і т. п.

Окремі розділи можуть поєднуватися чи опускатися, а в разі потреби можуть вводитися інші, специфічні для даного об'єкта. Обов'язковими є розділи щодо упаковки, маркірування, транспортування і термінів зберігання з указанням відповідних ДСТ, які нормують таропакувальні матеріали, закупорювальні засоби, маркірувальні позначення. Крім того, за ходом викладу вказується НТД, вимогам якої повинні відповідати окремі компоненти лікарських форм і всі використовувані методики аналізу. Наприкінці статей приводяться відомості про основну фармакологічну дію лікарського засобу. ФС на лікарські засоби, що мають найбільшу терапевтичну цінність і широко ввійшли в медичну практику, а також мають високі якісні показники, включають у Державну фармакопею.

Створення нових лікарських препаратів і розробка НТД, що нормує їх якість - єдиний нерозривний процес, який здійснюється у визначеній послідовності. Нові лікарські речовини і створювані з них лікарські препарати розробляються в науково-дослідних інститутах, лабораторіях і на кафедрах фармацевтичних вищих навчальних закладів. По завершенні експериментальних досліджень, які повинні бути проведені на сучасному науковому рівні, НТД і зразки готової продукції (разом з підприємством-виробником) направляються у Фармакологічний комітет МОЗ України (з 2000 р. - Державний фармакологічний центр лікарських засобів). Комітет видає дозвіл на проведення клінічного вивчення представлених нових лікарських засобів, яке проводиться зазвичай відразу в декількох лікувальних установах країни. При одержанні позитивних результатів клінічних іспитів Фармакологічний комітет рекомендує дозволити застосування лікарського засобу і його лікарської форми в медичній практиці.Після допуску до медичного застосування оформлення і твердження НТД на лікарські засоби, вихідну сировину, прописи лікарських форм здійснюютьсяФармакопейним комітетом МОЗ України. Робота обох комітетів з допуску і нормування нових лікарських засобів завершується наказом Міністерства охорони здоров'я України про дозвіл до медичного застосування і промислового виробництва, а також включенням їх у«Державний реєстр лікарських засобів».

Фармакопея. У фармацевтичній практиці величезне значення має фармакопея. *Pharmacopoea* походить від двох грецьких слів: *pharmacon* - ліки і *poei*-роблю, готую, тобто дослівно воно може бути переведене як «посібник з приготування ліків». Спочатку фармакопеї дійсно являли собою збірники лікарських препаратів з описом способу їх приготування.

Сучасна фармакопея є збірником стандартів лікарських засобів і дає тільки основні принципи виготовлення лікарських форм.

Державна фармакопея - це збірник обов'язкових медико-фармацевтичних загальнодержавних стандартів і положень, що нормують якість лікарських засобів.

Фармакопея має законодавчий характер, обов'язковий для всіх медичних, у тому числі і ветеринарних установ і підприємств країни, які виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують лікарські засоби.

У фармакопеї у зв'язку з бурхливим ростом хімічної промисловостізначною мірою відображені хімічні лікарські засоби, що навіть привело до недооцінки і забуття ряду лікарських засобів рослинного походження. У них відображені успіхи в області аналітичної хімії, що дало можливість перейти від органолептичних випробувань до більш досконалих методів аналізу. Прогрес вітчизняної науки дозволив трохи розширити і поліпшити фармакопею нормативними документами.

Новітні досягнення фізики, хімії, біології дозволили розробити ряд більш досконалих методів контролю лікарських форм. З'явилася велика кількість нових антибіотиків, синтетичних і високоефективних лікарських засобів рослинного походження. Розроблено більш досконалі методи виробництва лікарських форм як в аптечних, так і в заводських умовах. Усе це знайшло відображення в Державна фармакопея України (ДФУ).

Державна фармакопея України (ДФУ) — це офіційний правовий документ, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті (описи препаратів) та методики контролю їх якості. Вимоги ДФУ обов'язкові для всіх підприємств та установ, що працюють з лікарськими засобами в Україні.

Ключові аспекти ДФУ:

- **Правовий статус:** ДФУ є правовим актом з законодавчим характером.
- **Зміст:** Включає загальні вимоги, фармакопейні статті (описи лікарських засобів) та методики для контролю їх якості.
- **Обов'язковість:** Вимоги ДФУ обов'язкові для всіх суб'єктів господарювання, що виробляють, зберігають, контролюють або реалізують лікарські засоби, незалежно від форми власності.
- **Вдосконалення:** ДФУ постійно вдосконалюється, при цьому громадські пропозиції обговорюються та враховуються ДП «Фармакопейний центр».
- **Міжнародне визнання:** У 2004 році ДФУ була внесена до переліку національних фармакопей Всесвітньої організації охорони здоров'я.

У підготовці ДФУ брали участь фахівці всіх відомих фармацевтичних центрів України (Фармакопейний комітет, ГНЦЛС, НФАУ та ін.). ДФУ є першою фармакопеєю України.

В даний час майже у всіх країнах світу є державні фармакопеї. Вони видаються урядовими

органами і відбивають досягнення фармацевтичної науки даної країни. Так, видані фармакопеї Німеччини. Чехословаччини, Скандинавських країн та ін. Провідними є фармакопеї Великобританії (1980), США (1985),Японії(1982).

У 1951 р. Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) Організації Об'єднаних Націй був випущений перший том Міжнародної фармакопеї (англійською мовою), потім пішов том II і доповнення - 1959 р. Вони були опубліковані на англійській, французькій та іспанській мовах. У 1967 р. вийшло у світ друге видання Міжнародної фармакопеї, що являє собою збірник специфікацій, які не мають законодавчого характеру. Вони пропонуються як довідкові матеріали для того, щоб на такій же основі в будь-якій країні могли бути розроблені національні специфікації. Статті додатка 2-го видання були підготовлені шляхом співробітництва з членами експертно-консультаційної ради ВООЗ по Міжнародній фармакопеї, а також з великим числом фахівців з різних країн.У 1969 р. друге видання Міжнародної фармакопеї вперше було видано російською мовою. У 1979 р. був опублікований I том Міжнародної фармакопеї III видання (МФ III), а в 1981 р. - II том, який у 1983 р. був випущений російською мовою. Основна мета МФ зводиться до того, щоб фармакопейні лікарські засоби і лікарські форми, що виготовляються з них, були однакової якості у всіх країнах, які прийняли Міжнародну фармакопею до керівництва.

Мануали (від лат. *manualis* - ручний, тобто посібник) являють собою збірники прописів лікарських форм, не включених у діючу фармакопею. Досить часто в мануа-лах приводиться коротка технологія описуваних лікарських препаратів. Мануали мають характер офіційних, напівофіційних і неофіційних видань, оскільки вони можуть видаватися і суспільними (професійними) організаціями, і окремими вченими. Аналогічні мануали видаються в інших країнах, зокрема «Pharmaceutical Formulas», виданий у 1944 р. в Англії; в одному його томі більше ніж 10 000 прописів.

Серед закордонних видань можна відзначити Formulaire de Magistrale du Syndicat - збірник рецептів лікарських засобів, складений комісією французьких фармацевтів, яка забезпечує його видання і поширення. Цікава структура даного збірника: прописи ліків класифіковані на розділи по лікарських формах, а в кожному розділі прописи лікарських форм класифіковані по захворюваннях. Збірник включає пам'ятку лікарям про правила виписування рецептів з обов'язковим указанням назви збірника. «Formules Magistrales» - виданий асоціацією незалежних фармацевтів із Шарлеруа-Віль. Збірник містить прописи найбільш розповсюджених ліків, що готуються за рецептом, із вказанням їх вартості. Автори звертають увагу лікарів, що прописують ліки, на дози, які можуть бути змінені в кожному конкретному випадку. Довідник включає відомості про нові правила відпуску лікарських засобів.

Видання офіційних і неофіційних збірників магістральних (екстемпоральних)

прописів дає дуже багато як фармацевту, так і лікарям. У таких джерелах можна знайти чимало вдалих комбінацій лікарських засобів, найбільш раціональні технології лікарських форм, і найголовніше - вони дають можливість лікарям зберегти індивідуальний підхід до лікування хворого.

НОРМУВАННЯ УМОВ І ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Для обеспечивания якості ліків на підприємстві-виробнику повинна функціонувати ***система забезпечення якості,*** що включає належну виробничу практику і контроль якості.

Належна виробнича практика (good manufacturing practice - GMP) - це звід вимог, правил і норм, що регламентують процес виробництва і контролю якості лікарських засобів.

У стандартах акредитації аптек передбачений розділ «Належна аптечна практика» (НАП).

Належна аптечна практика (good pharmacy practice) - гарант якості лікарського забезпечення. Одним зі складових елементів НАП є дотримання умов і технологічного процесу виробництва екстемпоральних препаратів.

Виготовлення і контроль якості ліків знаходяться у взаємній залежності. Тому основні вимоги до них розглядаються в одному розділі.

Нормування умов виготовлення лікарських препаратів включає:

- дотримання комплексу санітарно-гігієнічних заходів (мікроклімат, освітленість, контамінація повітряного середовища, устаткування і т. п.), що докладно вивчається в курсі гігієни;
- дотримання санітарного режиму, а при виготовленні ряду лікарських форм -умов асептики;
- дотримання правил роботи з отруйними, наркотичними і прирівняними до них речовинами;
- дотримання техніки безпеки.

У процесі виробництва джерелами забруднення лікарських засобів можуть бути домішки, що попадають з апаратури при синтезі, за рахунок недосконалих методів очищення (домішки важких металів, свинцю і, що дуже небезпечно, миш'яку). У вихідній рослинній сировині також присутні домішки мінерального й органічного походження, що в тому чи іншому ступені відображаються на чистоті витяжки. Відповідні домішки в кількостях вище припустимих норм можуть справляти на організм людини токсичну дію або впливати на стабільність лікарських препаратів.

Джерелами мікробного забруднення (мікробіологічної контамінації) нестерильних лікарських препаратів можуть бути: лікарські і допоміжні речовини, пакувальні й закупорювальні матеріали, а також не виключена можливість інфікування лікарських

препаратів у процесі виготовлення від працюючого персоналу, з устаткування та ін.

Лікарські препарати найчастіше забруднюються сапрофітами, широко розповсюдженими в навколишньому середовищі: ґрунті, воді, повітрі, на рослинах і т. п. На відміну від патогенних мікроорганізмів багато сапрофітів мають великий набір ферментів і здатні розкладати найрізноманітніші речовини. Зокрема, дріжджові і нитчасті гриби здатні руйнувати глікозиди й алкалоїди, кислоту аскорбінову, глюкозу, вітаміни та ін. Багато мікроорганізмів інактивують антибіотики, розщеплюють білки, ліпіди, викликають розкладання галенових препаратів. Мікробному псуванню піддаються основи для мазей, їх компоненти і готові мазі. Так, пеніцилами, актиноміцетами легко руйнуються парафін, мінеральні олії, вазелін, віск бджолиний та ін. В усіх випадках на інтенсивність руйнування лікарських препаратів впливають такі фактори, як концентрація лікарських речовин,вологість, навколишня температура, а також природа і ступінь первинного обсіменіння та ін. Продукти руйнування лікарських речовин можуть також служити живильним середовищем для мікроорганізмів.

Для зберігання високої якості лікарських препаратів, їх фізико-хімічної стабільності й апірогенності аптечні працівники повинні додержувати вимог інструкції з санітарно-протиепідемічного режиму аптечного виробництва й особистої гігієни співробітників аптек що передбачає:

- *вимоги до приміщень і оснащення аптек;*
- *санітарні вимоги до прибирання приміщень, догляду за оснащенням аптек;*
- *вимоги до особистої гігієни персоналу аптек;*
- *санітарні вимоги до одержання,транспортування і зберігання води очищеної і води для ін 'єкцій;*
- *санітарні вимоги при виготовленні ліків в асептичних умовах;*
- *санітарні вимоги при виготовленні нестерильних лікарських форм;*
- *порядок обробки гумових пробок і миття аптечного посуду.*

У нормуванні умов виготовлення не менш важливим фактором є правильне зберігання лікарських засобів і допоміжних матеріалів. В інструкції з організації зберігання в аптечних установах різних груп лікарських засобів і виробів медичного призначення передбачені:

- *вимоги до пристрою й експлуатації приміщень зберігання;*
- *загальні вимоги до організації зберігання лікарських засобів;*
- *вимоги до зберігання лікарських засобів у залежності від їх фізичних, фізико-хімічних властивостей і впливу на них факторів зовнішнього середовища.*

Докладно ці відомості будуть розглянуті у відповідних розділах підручника.

Нормування технологічного процесу є одним з факторів забезпечення високої якості виготовлюваних лікарських препаратів. Порушення технології може бути причиною недоброякісності лікарських препаратів. Наприклад, при виготовленні настою з трави горицвіту з нормальною біологічною активністю при порушенні температурного режиму можна одержати лікарський препарат зі зниженою чи втраченою біологічною активністю. Тому необхідно контролювати всі стадії виробництва від початкового до кінцевого моменту виконання кожної технологічної операції, послідовність переходу і зв'язок між ними. При цьому визначають основні параметри (швидкість нагрівання чи охолодження, час перемішування, значення pH середовища і т.п.). Завершення технологічної операції повинне визначатися встановленим основним технологічним показником. Наприклад, визначеною температурою, значенням pH, дисперсністю суспензії і т.п.

У промислових умовах стадії технологічного процесу виробництва нормуються регламентом. ***Технологічний регламент*** - *це нормативний документ, у якому визначені технологічні методи, технічні засоби, норми і нормативи виробництва лікарського препарату.*

В аптечних умовах стадії технологічного процесу нормуються ДФУ, технологічними інструкціями, інформаційними листами, які відповідають наказам МОЗ України.

Першою загальною стадією виготовлення для всіх лікарських форм є підготовчі роботи. Це підготовка приміщення, допоміжних засобів, устаткування, пакувальних матеріалів, лікарських і допоміжних речовин. Після підготовчих робіт послідовно проводять стадії технологічного процесу відповідно до особливості лікарської форми. Наприклад, при виготовленні рідких лікарських форм необхідно дотримувати визначеного порядку розчинення і змішування лікарських засобів з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей; при виготовленні порошків варто додержувати правил змішування, подрібнення, введення барвних речовин і т.п. (ці відомості будуть зазначені у відповідних розділах даного підручника).

Нормуються і загальні для всіх лікарських форм завершальні стадії технологічного процесу: пакування й оформлення до відпуску. Усі лікарські препарати упаковують в залежності від їх агрегатного стану і призначення пакувальним матеріалом, дозволеним для медичних цілей. Існують єдині правила оформлення ліків, що готуються в аптеках. Усі лікарські препарати оформляють етикетками визначеного розміру і зразка. Залежно від способу застосування, етикетки поділяються на внутрішні, зовнішні, для ін'єкцій, для очних лікарських форм. Етикетки мають різні сигнальні кольори: зелений - для лікарських препаратів,призначуваних всередину; жовтогарячий - для зовнішнього застосування; рожевий - для очних лікарських форм; синій - для ін'єкційних. На всіх етикетках повинні бути такі

позначення: емблема медицини, номер аптеки, номер рецепта, прізвище й ініціали хворого; спосіб застосування, дата виготовлення лікарського препарату, підпис особи, що приготувала лікарський препарат, і вартість, а також попереджувальний напис «Берегти від дітей». На етикетках лікарських препаратів, призначених для ін'єкцій, вказується їх склад. Для звертання особливої уваги на призначення лікарського препарату застосовуються попереджувальні написи: «Дитяче», «Серцеве».

Для лікарських препаратів, що готуються індивідуально і в залежності від лікарської форми і призначення, використовують етикетки «Порошки», «Мікстура», «Краплі», «Мазь», «Очні краплі», «Очна мазь».

Великий емоційний вплив на хворого має зовнішній вигляд упаковки, її досконаліть, чистота, герметичність. Установлено, що неохайно оформлений і відпущений лікарський препарат, погано закупорений, що протікає і забруднює тару ззовні, може не справити необхідної лікувальної дії, незважаючи на те, що містить усі необхідні лікарські речовини. Упаковка повинна бути носієм наукової, рекламної і естетичної інформації, повинна вписуватися в технологічну схему як один з елементів процесу, інтенсифікуючи або, принаймні, не зменшуючи продуктивності праці.

Контроль якості ліків в умовах аптек. У державному нормуванні виробництва лікарських препаратів велика увага приділяється контролю якості готового продукту.

Якість лікарського засобу - це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів у відповідності з його призначенням і відповідають вимогам, установленим законодавством.

Державний контроль якості лікарських засобів здійснюють органи державного контролю за допомогою офіційних НТД (ДФУ, діючих наказів, інструкцій і т.п.).

Контроль якості ліків в умовах аптек передбачає комплекс заходів, що забезпечують виготовлення лікарських препаратів належної якості. До них відносяться:

- дотримання санітарних норм і правил, санітарно-гігієнічного і протиепідемічного режимів, правил асептики виготовлення ліків, фармацевтичного порядку відповідно до діючих нормативно-методичних документів і наказів;
- забезпечення термінів і умов зберігання в аптеці лікарських засобів відповідно до фізико-хімічних властивостей і вимог Державної фармакопеї, діючих наказів та інструкцій;
- ретельний перегляд рецептів, що надходять в аптеку, і вимог лікувально-профілактичних установ з метою перевірки правильності їх виписування, сумісностіліків, що входять до складу лікарських засобів; відповідності прописаних доз віку хворого;
- дотримання технології виготовлення лікарських засобів відповідно до вимог Державної фармакопеї, діючих наказів та інструкцій.

Якість і ефективність санітарно-протиепідемічного режиму в аптеках визначається результатами ***бактеріологічного контролю.*** Об'єктами бактеріологічного контролю в аптеках є: вода очищена і вода для ін'єкцій, лікарські засоби, аптечний посуд, пробки та інші допоміжні матеріали, інвентар, оснащення; руки й одяг персоналу; повітряне середовище.

Бактеріологічний контроль здійснюють бактеріологічні відділи обласних (міських) державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів, лікарі- бактеріологи аптек, бактеріологічні лабораторії лікувально-профілактичних установ, а також санітарно-епідеміологічні станції в порядку державного нагляду.

Бактеріологічний контроль в аптеках проводиться згідно з нормативними документами органів державного санітарного нагляду.

Кратність обстежень аптек з одночасним відбором проб на бактеріологічний контроль повинна бути не менше двох разів у квартал.

Якість лікарських засобів, що готуються в аптеках за рецептами чи на вимогу лікувально-профілактичних установ (а також внутріаптечна заготівля, фасовка, концентрати і напівфабрикати) визначається результатами ***внутріаптечного контролю:*** *письмового, опитувального, органолептичного, фізичного, хімічного* і *контролю при відпуску.*

Проведення внутрішнього аптечного контролю покладається на завідувача аптеки, його заступників, провізора-аналітика і провізора-технолога.

1. Письмовий контроль: здійснюється фармацевтом і провізором- технологом при виготовленні лікарських препаратів за індивідуальними прописами і вимогами лікувально-профілактичних установ шляхом заповнення по пам'яті паспорта письмового контролю (ППК). Паспорт заповнюється негайно післявиготовлення лікарського препарату відповідно до технології. У паспорті вказується: дата, номер рецепта (вимоги), узяті лікарські засоби (латинською мовою) і їх кількість, число доз, ставляться підписи осіб, які виготовили, розфасували і перевірили лікарський препарат. У випадку виготовлення лікарського препарату практикантом ставляться підписи практиканта й особи, відповідальної за виробничу практику.

На лікарські препарати, що містять отруйні, наркотичні речовини, у верхній частині паспорта ставиться буква «А», а на лікарські форми для дітей - буква «Д».

Всі розрахунки проводяться до виготовлення лікарського препарату і записуються на зворотній стороні паспорта. При використанні напівфабрикатів і концентратів вказується їх концентрація й узяті кількості. При виготовленні порошків, супозиторіїв і пігулок указується маса окремих доз і їх кількість. Величина пілюльної чи супозиторної маси, кількість ізотонуючої і стабілізуючої речовин, що додаються в очні краплі і розчини для ін'єкцій, вказуються як у паспортах, так і на зворотній стороні рецептів. У паспорті вказуються використані при розрахунках коефіцієнти водопоглинання для лікарської рослинної сировини,

коефіцієнти збільшення об'єму водяних розчинів при розчиненні лікарських речовин, формули розрахунку.

Приготовлені лікарські препарати, рецепти і заповнені ППК передаються на перевірку технологу чи особі, що виконує його функції. Контроль полягає в перевірці відповідності записів у ППК пропису в рецепті, правильності зроблених розрахунків. Якщо лікарський препарат перевірений провізором-аналітиком повним хімічним контролем, на паспорті ставиться номер аналізу і підпис провізора- аналітика.

Коли лікарський препарат виготовляється і відпускається тією самою особою, ведення ППК також обов'язкове. При виготовленні розчинів для ін'єкцій усі записи ведуться в спеціальному журналі. ППК зберігаються в аптеці протягом одного місяця.

2. Опитувальний контроль: здійснюється провізором-технологом і застосовується вибірково. Після виготовлення фармацевтом не більше 5 лікарських препаратів провізор-технолог називає перший інгредієнт, що входить у лікарський препарат, а в складних лікарських препаратах вказує його кількість, після чогофармацевт зобов'язаний назвати всі узяті ним інгредієнти і їх кількість.

3. Органолептичний контроль: здійснюється аналітиком чи провізором-технологом і полягає в перевірці зовнішнього вигляду лікарської форми, її кольору, смаку, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень у рідких лікарських формах.

Однорідність змішування порошків, мазей, пігулок, супозиторіїв перевіряється до поділу маси на дози. Перевірка здійснюється вибірково в кожного фармацевта протягом робочого дня (але не менше 3-х лікарських форм у день).

На смак перевіряються лікарські форми для внутрішнього вживання вибірковой у випадках сумніву в якості приготовленої лікарської форми. Особлива увагазвертається на лікарські препарати для дітей. Результати органолептичного контролю лікарських форм реєструються в журналі.

4. Фізичний контроль здійснюється аналітиком або провізором- технологом і полягає в перевірці загальної маси чи об'єму лікарської форми, кількості і маси окремих доз, що входять у дану лікарську форму (але не менше 3-х доз), контролюється також якість закупорювання.

Фізичному контролю піддаються:

- кожна серія фасування і внутрішньої аптечної заготівлі (від 3 до 5 одиницьзразків з кожної серії чи заготівлі;
- вибірково лікарські форми, приготовлені за індивідуальними рецептами задень (але не менше 3 % від загальної кількості); лікарські форми що вимагають стерилізації,після

розфасовки до їх стерилізації.

5. ***Хімічний контроль*** здійснюється провізором-аналітиком (якісний і кількісний) і провізором-технологом (вибірково - якісний) і полягає у визначенні відповідності і кількісного вмісту лікарських речовин, що входять до складу лікарської форми. Якісному аналізу піддаються: вода очищена, вода для ін'єкцій, усі лікарські засоби, що надходять зі складу, розчини-концентрати, напівфабрикати, фасування; вибірково -усі види лікарських форм, приготовлених за рецептами (вимогами).

Повному хімічному аналізу піддаються: усі розчини для ін'єкцій до і після стерилізації; очні краплі і мазі, що містять наркотичні й отруйні речовини; усі лікарські форми для новонароджених дітей, розчини кислоти хлористоводневої (для внутрішнього вживання), атропіну сульфату, ртуті дихлориду і срібла нітрату; усі концентрати, напівфабрикати і внутрішньоаптечна заготівля; стабілізатори, застосовувані при виготовленні розчинів для ін'єкцій і очних крапель; концентрація етилового спирту; вибірково - усі види лікарських форм (але не менше восьми, приготовлених за зміну).

Особлива увага звертається на контроль дитячих лікарських форм, очних і таких, що містять наркотичні й отруйні речовини.

6. ***Контроль при відпуску*** здійснюється провізором-технологом. Контролю піддаються всі приготовлені в аптеці лікарські форми. Перевіряється: Упаковка (повинна відповідати масі (об'єму) і виду лікарської форми, а також властивостям вхідних інгредієнтів), оформлення (повинне відповідати вимогам діючих нормативних актів); відповідність зазначених у рецепті доз лікарських засобів
списків А і Б віку хворого; відповідність номера на рецепті і номера на етикетці, відповідність копій рецептів прописам рецептів.

Таким чином, система контролю якості лікарських препаратів передбачає як спостереження за виготовленням лікарських препаратів на всіх стадіях технології, так і контроль готової продукції.

Більш докладно матеріал про організацію контролю якості лікарських препаратів розглядається в курсі фармацевтичної хімії.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Які накази регламентують умови приготування, зберігання і відпуск лікарських засобів з аптек?
2. Які є етапи становлення і перспективи розвитку технології лікарських форм як самостійної науки?
3. Яким вимогам повинні відповідати допоміжні речовини, що використовуються при

створенні і виготовленні лікарських препаратів?

4. Які основні терміни та поняття використовують в технології лікарських форм?

5. В яких випадках перевіряють дози, яких речовин, з якими дозами порівнюють результат перевірки?

6. Чи існує взаємозв'язок аптечної та промислової технології ліків?

7. Які основні напрямки державного нормування виробництва лікарських препаратів в Україні?

8. Якими документами нормується якість лікарських препаратів?

9. Як нормується склад лікарських препаратів? Офіцінальні і магістральні прописи.

10. Які і в яких випадках використовуються особливі позначення у рецептах?

Список джерел до теми:

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.

2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)

3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. - 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків:

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

«Тверді лікарські форми. Технологія порошків з лікарськими речовинами, що відрізняються прописаною кількістю, насипною масою і будовою частинок. Технологія порошків з отруйними і сильнодіючими речовинами. Технологія порошків з барвними, пахучими, важко подрібнюванними речовинами та екстрактами»

Актуальність теми:Порошки – одна з найдавніших лікарських форм, яка й до теперішнього часу широко використовується в медичній практиці. Порошки є досить поширеними ліками, і в загальній рецептурі аптек вони займають близько 30% по відношенню до інших ліків. Терапевтичний ефект даної лікарської форми значною мірою залежить від вибору оптимальної технології, яка базується на фізико-хімічних властивостях лікарських речовин і їх кількостях. Тому вивчення класифікації, основних і специфічних правил виготовлення має велике значення для засвоєння теоретичних основ технології порошків будь-якого складу. При виготовленні порошків з отруйними і сильнодіючими речовинами (в т.ч. наркотичними й одурманюючими), необхідно дотримувати правила роботи з ними. Отруйні лікарські речовини одержують за вимогою.

Мета: навчитися готувати прості і складні порошки з лікарськими речовинами, які відрізняються фізико-хімічними властивостями і кількістю, оцінювати їх якість і оформляти до відпуску; навчитися готувати складні порошки з отруйними і сильнодіючими речовинами,

оцінювати їх якість і оформляти до відпуску; навчитися готувати складні порошки з барвними (фарбуючими), пахучими та важкоподрібнюваними лікарськими речовинами, оцінювати їх якість і оформляти довідпуску ; навчитися готувати складні порошки з екстрактами(сухими, густими,розчинами густих екстрактів), а також користуватися напівфабрикатами порошків.

Основні поняття:

1. Визначення порошків як лікарської форми. Біофармацевтична оцінка.
2. Вимоги ДФУ до порошків.
3. Класифікація порошків.
4. Стадії технологічного процесу.
5. Загальні правила приготування порошків.
6. Оцінка якості порошків

Зміст лекційного матеріалу.

Порошки - одна з найбільш древніх лікарських форм, що вживалася в медичній практиці ще за 2500-3000 років до нашої ери і не втратила значення дотепер. Аналіз екстемпоральної рецептури показав, що у формі порошків прописуються різноманітні лікарські засоби органічної і неорганічної природи, густіречовини і рідини в кількостях, що не впливають на їх сипкість.

Технологія порошків досить проста для виконання. Проте знання, набуті за основними правилами готування порошків, послугують базисом для вивчення складніших лікарських форм: суспензій, мазей, супозиторіїв, пігулок як аптечного, так і заводського виробництва.

Порошки - тверда лікарська форма для внутрішнього і зовнішнього застосування, що складається з одної чи декількох подрібнених речовин і має властивість сипучості. До *переваг порошків* як лікарської форми можна віднести:

-простоту приготування, точність дозування;

-універсальність складу (у формі порошків можна об`єднати різні заскладом і властивостями лікарські речовини);

-зручність зберігання і транспортування.

Недоліки порошків:

-повільніша терапевтична дія порівняно з рідкими лікарськими формами;

-погана здатність до зберігання через велику питому поверхню (легковтрачають або поглинають воду, окисляються і т. п.);

-незручність прийому пахучих, барвних і речовин, що мають неприємний смак

-подразна дія на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

При внутрішньому застосуванні порошки мають постійний контакт зі слизовими оболонками, починаючи з ротової порожнини і стравоходу, що спричиняє прояв алергічних

реакцій і подразнюючу дію.

Деякі недоліки порошків можна усунути, що й робиться на практиці. Наприклад, леткі і барвні речовини відпускають у капсулах. Для лікарських речовин, що викликають подразнення слизової оболонки (еуфілін, кислота ацетилсаліцилова, натрію бромід та ін.), а також для речовин, що у шлунку піддаються метаболічному перетворенню з утворенням неактивних чи небажаних продуктів, застосовують кишковорозчинні оболонки (у формі таблеток чи капсул). Так, покриття сульфадимезину і сульфапіридазину ацетилфталілцелюлозою (АФЦ) дозволяє знизити процес їх ацетилування в порожнині шлунка і підвищити зміст активної форми препаратів у крові на 15-20 %.

На жаль, промисловість випускає обмежену кількість таблеток з кишковорозчинним покриттям (ліобіл, солізим, бонафтон, нафтамон, фурадонін), причому в одному дозуванні. Розподіл їх на дози неприпустимий через порушення кишковорозчинного покриття. Тому в умовах аптек виникає необхідність одержаннякишковорозчинних форм. Для цього порошки поміщають у кишковорозчинні капсули.

КЛАСИФІКАЦІЯ І СПОСОБИ ПРОПИСУВАННЯ ПОРОШКІВ

Класифікація порошків. У залежності від складу порошки розділяють на *прості (Pulveres simplices),* що складаються з одного інгредієнта, і *складні (Pulveres compositi),* що складаються з декількох інгредієнтів (іноді до 10).

У залежності від характеру дозування порошки класифікують на *дозовані* (тобто *розділені на окремі дози - Pulveres divisi)* і *недозовані* (тобто *нерозділені - Pulveres indivisi).*

У залежності від способу застосування розрізняють порошки для *внутрішнього (Pulveres ad usum internum),* чи *орального (Pulveres peroralia),* і *зовнішнього (Pulveres ad usum externum)* застосування.

Порошки для внутрішнього (орального) застосування являють собою лікарську форму, що складається з твердих вільних сухих часток різного ступеня подрібнення. До порошків для внутрішнього застосування відноситься більшість екстемпоральних порошків у дозуванні від 0,1 до 1,0 г на прийом. Вони повиннімати порівняно високий ступінь дисперсності, що забезпечує швидке розчинення речовини в соках шлунково-кишкового тракту, і високу адсорбційну здатність.

До порошків для зовнішнього застосування відносяться: *присипки,* застосовувані для лікування ран і різних уражень шкіри чи слизових оболонок; *порошки для вдувань,* застосовувані для вдування в порожнини тіла (ніс, вухо, носоглотку і т. п.); *зубні порошки; нюхальні порошки; порошки для готування розчинів* для полоскань, примочок, обмивань і т. п.; порошки для боротьби з комахами - *дуети.*

Основні вимоги, які висуваються до порошків: сипучість; рівномірний розподіл речовин у всій масі складного порошку; однорідність змішування; точність дозування; стабільність.

У залежності від медичного призначення і способу застосування порошкиповинні мати визначений розмір часток. Якщо немає вказівок в окремих статтях, порошки для внутрішнього застосування повинні бути подрібнені до 0,16 мм (ДФУ).

Порошки, призначені для застосування у вигляді присипок і вдувань, а також

як дуети, повинні бути подрібнені до часток розміром 0,1 мм із метою досягнення максимального збільшення сумарної поверхні цих порошків.

Зубні порошки також вимагають тонкого подрібнення, тому що вміст у них великих твердих часток може привести до ушкодження емалі зубів.

Нюхальні порошки, навпаки, щоб уникнути їхнього попадання в гортань і бронхи, варто подрібнювати до середнього розміру часток 0,2 мм. При вдиханні такий порошок повинен потрапити лише у верхні дихальні шляхи, але аж ніяк не в бронхи й альвеоли.

Порошки для готування різних розчинів у домашніх умовах, як правило, відпускаються з аптек без додаткового подрібнення (калію перманганат, кислота борна, натрію гідрокарбонат).

Присипки - тонкоподрібнені порошки, призначені для нанесення на шкіру з терапевтичною чи профілактичною метою. Присипки, застосовувані для нанесення на рани, ушкоджену шкіру чи слизові оболонки, а також порошки для немовлят повинні готуватися в асептичних умовах, а якщо вони витримують вплив високої температури - піддаватися стерилізації. Це зв'язано з тим, що багато інгредієнтів, які

входять до складу присипок (наприклад, біла глина, тальк і т.п.), можуть містити хвороботворні мікроорганізми.

ТЕХНОЛОГІЧНІ СТАДІЇ ПРИГОТУВАННЯ ПОРОШКІВ

Для більшої послідовності і зручності розгляду технологічні стадії, приготування порошків, можна розділити на два етапи:

> Перетворення грубодисперсних речовин у порошкоподібний стан і одержання однорідної суміші, що складається з часток більш-менш однакового розміру. Для цього застосовують такі технологічні стадії: *подрібнення, просіювання* (в умовах аптеки застосовують рідко) і *змішування.*

> Одержання з порошкової суміші окремих відповідно оформлених доз. Стадії:

дозування, пакування й *оформлення.*

Необхідність виконання тих чи інших технологічних стадій при готуванні порошків

залежить від складу рецептурного пропису, їх медичного призначення і фізико-хімічних властивостей лікарських речовин (агрегатний стан, щільність, колір, запах та ін.).

Подрібнення (Pulveratio) лікарських речовин має велике значення при готуванні порошків. Як правило, тонкоподрібнені речовини володіють більшим терапевтичним ефектом. Чим більш подрібнена лікарська речовина, тим швидше і повніше вона може всмоктуватися, а нерозчинні речовини краще адсорбуються слизовими оболонками і надають кращу терапевтичну дію. Подрібнення має велике значення також для оптимального змішування і точного дозування. При подрібнюванні розмір часток лікарських речовин вирівнюється, після чого вонилегко і добре змішуються і не розшаровуються при дозуванні.

Подрібнення - це процес зменшення розмірів часток твердих лікарських засобів за допомогою різних пристосувань.Вибір методу подрібнення залежить як від природи речовини, що подрібнюється, так і від необхідної тонкості одержуваного порошку. Подрібнення досягається за допомогою різних механічних зусиль: а - роздавлювання; б - розколювання; в - удару; г -стирання; д - різання (рис. 1).

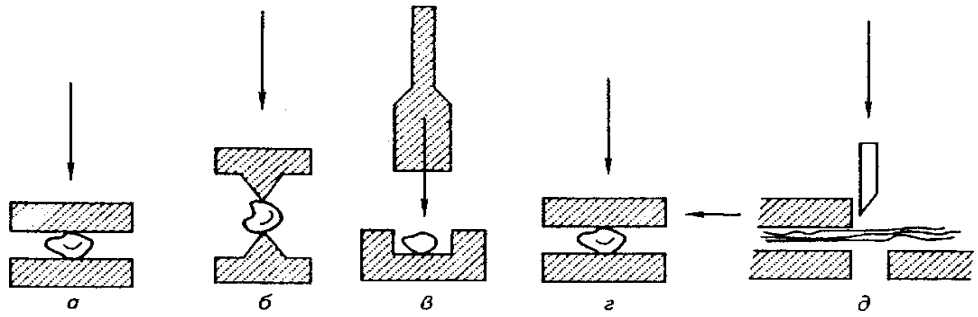


Рис. 1. Основні принципи подрібнення твердих речовин

У застосовуваних методах подрібнення ці зусилля звичайно поєднуються. Так, наприклад, подрібнення в ступці характеризується поєднанням стирання з

роздавлюванням, а розмелювання в дисковому млинку «ексцельсіор» зв'язано з розриванням і стиранням, і т. п. Для подрібнення твердих речовин кращепоєднувати удар з роздавлюванням (кристалічні солі); для в'язких матеріалів - розтирання з розриванням; для ламких матеріалів - розколювання і розтирання.

Процеси подрібнення зв'язані зі значною витратою енергії на утворення нових поверхонь, подолання сил зчеплення між частками (подолання внутрішнього тертя часток при їх деформуванні під час руйнування), подолання зовнішнього тертя між подрібнюваними матеріалами і робочими частинами апаратури.

Теорія дроблення вперше була запропонована Ріттінгером. Вона ґрунтується на гіпотезі, що робота подрібнення прямо пропорційна поверхні розподілу, чи інакше, обернено пропорційна квадратам лінійних розмірів (це так звана поверхнева теорія подрібнення). Пізнішому часу належить теорія Кіка, яка полягає в тому, що робота, затрачена при

подрібненні, прямо пропорційна обсягу чи масі тіла (об'ємна теорія подрібнення). Обидві ці теорії доповнюють одна одну і можуть бути застосовані: теорія Ріттінгера - для тонкого подрібнення, переважно розтиранням; теорія Кіка - для грубого подрібнення, переважно роздавлюванням і ударом. Проте обидві теорії не відображають повною мірою всіх явищ, що відбуваються при дробленні.

Основоположником фізико-хімічної механіки академіком П. А. Ребіндером була запропонована єдина теорія подрібнення. За спостереженнями П. А. Ребіндера, енергія, затрачувана на подрібнення матеріалу, являє собою суму робіт, що йдуть на деформацію подрібнюваного тіла і на утворення нових поверхонь. При збільшенні кількості часток росте їх питома поверхня (відношення загальної поверхні часток доїхнього обсягу) і при цьому збільшується вільна поверхнева енергія. Дана залежність може бути виражена таким рівняння.

При механічномуподрібнюванні одночасно відбувається два процеси: роз'єднання часток під дією прикладеної сили й укрупнення дрібних часток під дією сил взаємного притягання.

$$\Delta F = \Delta S \times \sigma,$$

де: ΔF – приріст вільної поверхневої енергії часток;
ΔS – приріст вільної поверхні часток;
σ – поверхневий натяг речовини;
$\Delta F \rightarrow \min.$

Коли процеси роз'єднання й укрупнення часток здобувають однакову швидкість, тобто знаходяться в рівновазі, подальше подрібнення речовин не має сенсу, тому встановлюється оптимальний час подрібнення. Він неоднаковий для різних речовин і при подрібнюванні в ступці складає приблизно 2-3 хвилини. При подальшому подрібнюванні порошок стає пухкішим, іноді відволожується за рахунок поглинання з повітря вологи, газів, може відбуватися злипання часток у більші агрегати чи адсорбція (прилипання) порошку до стінок ступки, тобто відбувається зменшення вільної поверхні енергії.

Таким чином, у результаті подрібнення виходять порошки, що складаються з часток визначених розмірів, які відрізняються за ступенем подрібнення.

Ступінь подрібнення - це відношення середнього початкового розміру шматка матеріалу до його середнього розміру в поперечнику після подрібнення.

Якщо ж необхідний більший ступінь подрібнення, ніж досягнутий у момент стабілізації, необхідно наситити вільну поверхневу енергію дрібних часток, для чого застосовують спеціальні прийоми:

- подрібнення порошків у присутності допоміжних речовин (наприклад, молочного цукру);

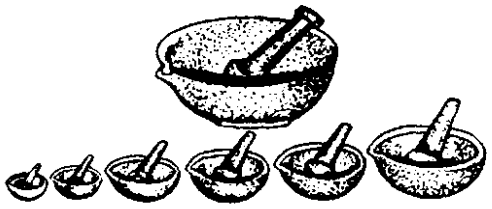
- подрібнення з додаванням летких рідин (95 % етиловий спирт, ефір).

При подрібнюванні в ступці відразу декількох інгредієнтів вони подрібнюються незалежно один від одного, тому в ступці раціональніше подрібнитисуміш речовин, ніж кожну з них окремо, за винятком важкоподрібнюючих лікарських речовин, де необхідне додавання допоміжних рідин (табл. 8).

Леткі розчинники застосовують також при розтиранні особливо отруйних лікарських речовин (наприклад, ртуті дихлориду, миш'яковистого ангідриду) для зменшення пилоутворення. Необхідно враховувати, що ртуті оксиціанід при сильному розтиранні вибухає, тому розтирати його треба обережно.

Подрібнення в'язких речовин виконують за наявності молочного цукру, який беруть у співвідношенні 1:1 до узятої основної речовини.

Такі лікарські речовини як фітин, цинку оксид, магнію оксид, ртуті амідохлорид, солі хініну, кислота ацетилсаліцилова, магнію карбонат та інші, при розтиранні щільно прилипають до стінок ступки і спресовуються, тому їх рекомендують розтирати обережно, без особливих зусиль. При необхідності цукор перед подрібненням можна висушити при температурі 40-60 °С і розтирати в підігрітій ступці, тому що навіть при невеликій вологості



цукор грудкується і прилипає до стінок ступки.**Мал. 90.** Ступки порцелянові

Рис.2 Ступки парцелянові

Нерозчинні у воді речовини: сірка, бутадіон, терпінгідрат-дуже електризуються при розтиранні, що викликає розпилення, особливо при спробі

зібрати їх целулоїдною пластинкою. Тому ці речовини, щоб уникнути втрат, варто розтирати одночасно з прописаними водорозчинними речовинами чи рідинами.

В аптечних умовах для подрібнення твердих речовин (часто в поєднанні зі змішуванням) використовують ступки або різні апарати: бігуни, дезінтегратори, дробарки, молоткові ступки, барабанні млинки та ін., що дозволяють механізувати процес виготовлення порошків.

Ступки (Mortaria) випускаються різних форм і розмірів (рис. 1, 3, 4). Вони виготовляються з різних матеріалів: порцеляни, скла, сталі, міді, латуні, агату.

Порцеляна відноситься до тендітних матеріалів високої твердості, стійких при помірних навантаженнях до стирання, тому вона найбільш придатна для виготовлення аптечних ступок. Промисловістю випускаються ступки різної величини. Залежно від робочого обсягу існує сім номерів ступок.

Товкачик (pistilla), за допомогою якого подрібнюють лікарські речовини, що знаходяться в ступці, повинен відповідати розміру ступки. Внутрішня поверхняступки і голівка товкачика не повинні бути глазурованими, тому що товкачик буде ковзати. Поверхня голівки товкачика повинна мати якомога більше зіткнення з поверхнею ступки, інакше не подрібнені частки будуть затримуватися в недоступних для товкачика вигинах. У міру використання шорсткості поверхонь ступки шматочки згладжуються, зменшуються розміри пор, через що погіршуються властивості ступки як подрібнюючого апарата.

При подрібнюванні отруйних речовин і таких, що подразнюють слизові оболонки, необхідно застосовувати спеціальні ступки з кришками (чохлами) чи накривати ступку папером, закривати обличчя марлевою маскою з ватним прошарком і надягати захисні окуляри.

При подрібнюванні невелика кількість лікарських речовин губиться в порах ступки. Заповнює пори ступки речовина, що розтирається першою. Кількість втрат визначається структурою речовини, і для того, щоб установити послідовність їх додавання, необхідно знати величину втрат лікарських речовин у ступках (визначається експериментально, див. табл. 10).

Для ступок інших розмірів величину втрати, розраховану для ступки № 1, множать на коефіцієнт робочої поверхні, що показує, у скільки разів зростають втрати речовини при збільшенні розміру ступки порівняно з втратами привикористанні ступки № 1.

У залежності від особливостей твердих речовин їх втрати за рахунок «затирання» можуть коливатися в досить широких межах. Наприклад, у ступці № 1 втрати глюкози не перевищують 7 мг, у той час як для вісмуту нітрату основного вони складають 42 мг. Користуючись таблицею втрат, неважко вирішити, з якого інгредієнта треба починати готування складного порошку.

Ступки з чохлами для подрібнення отруйних та сильнодіючих речовин

Ступка аптечна механічна

Якщо в прописі немає допоміжної речовини (цукор), подрібнення варто починати з тієї речовини, що виписана у більшій кількості і найменше втрачається в порах ступки.

Просівання (curbatio). Подрібнені лікарські засоби необхідно просівати крізь визначені сита.

Мета цієї операції - одержання продукту з однаковим розміром часток, що вирішують ситовим аналізом.

Просівання регламентується спеціальною статтею ДФУ «Визначення подрібнення порошків і сита». Сита бувають металеві, виготовлені штампуванням металевого листа, і тканинні, виготовлені з шовкових, капронових і металевих ниток. Розрізняють сита відкриті, що представляють собою порожні циліндри, виготовлені з металу чи дерева, дно яких натягнуто відповідною тканиною з визначеною величиною отворів, і закриті, що складаються з власне сита,прийомника, у який надходить матеріал, що просівається, і кришки, що захищає його від розпилення.

При необережному користуванні у сит, виготовлених із шовку, розташування ниток може мінятися, внаслідок чого виходить порошок з різним розміром часток.

Номер шовкового сита вказує, яка кількість отворів припадає на 1 см.

Номер металевого дротяного сита відповідає розміру отворів сита в міліметрах.

Номер пробивних сит із круглими отворами відповідає діаметру отвору вміліметрах, помноженому на десять.

Номер сита з довгастими отворами відповідає ширині отвору в міліметрах, помноженому на десять. Необхідно вважати, щоб речовини, що подрібнюються, не взаємодіяли з матеріалом сита і не змінювали свого складу.

Результат просіювання прямо залежить від тиску, під яким проходить порошок, від величини отворів сита, а також від тривалості і сили, з якими проводиться просіювання. Тому при просіюванні необхідно враховувати вплив зазначених факторів і проводити цей процес не дуже швидко, ретельно перемішуючи порошок.

Для одержання порошків, вільних від дрібніших частинок, вдаються до методу

«подвійного просіювання», який полягає в тому, що від дрібнішого порошку звільняються просіюванням через наступне густіше сито.

При просіюванні зручно користуватися віброситом.

В умовах аптеки при готуванні порошків лікарські речовини прямо в ступці доводять до потрібного розміру часток, що визначається візуально, без допомоги сит.

Змішування (mixtio) - *це процес, у результаті якого досягається однорідність, тобто однакове співвідношення складових часток у будь-якій частиніодержуваної суміші.*

Процес зміщування - основна операція при готуванні складних порошків. При недостатньо ретельному змішуванні інгредієнтів окремі дози порошку, одержувані при наступному його дозуванні, можуть містити різну кількість лікарських речовин. Це може

несприятливо відбитися На лікувальній дії лікарського препарату, а при використанні сильнодіючих і отруйних лікарських речовин навіть - призвести до отруєння. Спосіб і порядок змішування порошків залежить від вагового співвідношення прописаних інгредієнтів та їх фізико-хімічних властивостей (агрегатний стан, волого-вбирання та ін.) У залежності від зазначених факторів вироблені дуже важливі практичні положення, які варто дотримувати при змішуванні порошків. Основні з них такі:

Лікарські речовини складного порошку виписані в рівних чи приблизно рівних кількостях(співвідношення в масі не перевищує 1:5). У цьому випадку можливі два варіанти змішування.

1. Якщо фізико-хімічні властивості лікарських речовин приблизнооднакові, то їх змішують з урахуванням величини втрат при розтиранні в ступці.

2. Якщо фізико-хімічні властивості лікарських речовин різні, то змішування і подрібнення починають із крупнокристалічної речовини, а потім до неї додають дрібнокристалічні.

Аморфні речовини (тальк, магнію оксид, крохмаль та ін.) змішують з порошковою масою без додаткового подрібнення.

Легкорозпорошувані речовини додають в останню чергу і змішують обережно.

Rp.: Analgini
Butadioni aa 0,15
Misce, fiat pulvis
Da tales doses № 6
Signa. По 1 порошку 2 рази в день.

У даному випадку при змішуванні лікарських речовин варто враховувати, що бутадіон сильно електризується і розпорошується, а також має більшу величину втрат при розтиранні, тому раціонально першим поміщати в ступку анальгін. У ступці розтирають спочатку 0,9 г анальгіну, а потім додають 0,9 г бутадіону і змішують. Розважують по 0,30 г у вощені капсули.

Про розпорошуваність лікарських речовин судять не по величині їх щільності,а по їх об'ємній масі.

Об'ємна маса - це маса (вага) 1 $см^3$ речовини в повітряно-сухому порошкоподібному стані в умовах вільного насипання в яку-небудь ємність.

Об'ємна маса характеризує ступінь розпорошуваності лікарських речовин. Чим менше об'ємна маса речовини, тим більше речовина схильна до розпорошування. У табл. 11 представлені щільності та об'ємні маси деяких лікарських речовин. Розпорошуваність речовин обумовлена також величиною сил зчеплення між частками й у значній мірі залежить від

вологості інгредієнтів порошку.

Rp.:Magnesii oxydi

Bismuthi subnitratis"aa 0,25

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 12

Signa. По 1 порошку 2 рази в день.

У даному випадку об'ємна маса магнію оксиду дорівнює 0,387 (речовина легко розпорошується), а вісмуту нітрату основного - 1,735. Втрати при розтиранні в ступці для вісмуту нітрату основного - 42 мг, а для магнію оксиду - 16 мг. Тому частиною магнію оксиду затирають пори ступки, потім додають вісмуту нітрат основний, а потім частинами додають магнію оксид і змішують.

> ***Лікарські речовини складного порошку виписані в різних кількостях*** (співвідношення в масі більше 1:5). У цьому випадку порядок готування порошку наступний: першим подрібнюють лікарський засіб, що входить у більшій кількості і

має менші втрати у порах ступки. Потім подрібнений порошок висипають на капсулу, залишаючи в ступці невелику кількість (приблизно стільки, скільки буде наступного інгредієнта). Змішування починають з інгредієнта, прописаного в найменшій кількості, поступово додаючи інші речовини в порядку зростання прописаних кількостей, з огляду на кристалічну структуру і розпорошуваність лікарських речовин.

Лікарські речовини складного порошку (у багатокомпонентних прописах) можуть бути виписані одночасно й у рівних, і в різних кількостях. У цьому випадку необхідно керуватися всіма зазначеними вище положеннями, не порушуючи *основного правила змішування: від меншого до більшого.*

Rp.:Phenobarbitali 0.3

Dibazoli 0,1

Papaverini hydrochloridi

Sacchari 2.0

Misce, fiat pulvis

Divide in partes aequales № 10

Signa. По 1 порошку 2 рази в день.

У ступку поміщають 2,0 г цукру, розтирають, частину відсипають на капсулу, залишивши в ступці кількість, приблизно рівну масі дибазолу (0,1 г), додають дибазол, змішують з цукром, розтираючи суміш, потім додають 0,2 г папаверину гідрохлориду і змішують при розтиранні. Наприкінці додають фенобарбітал (0,3 г), частинами цукор з

капсули і змішують до однорідності.

У даному випадку важливе не перемішування порошкової суміші, а тривале подрібнення і перемішування перших порцій наважок речовин.

Процес змішування при готуванні складних порошків відбувається значно легше і швидше, ніж порошкування.

Про якість змішування лікарських засобів судять по ступеню їх дисперсності й однорідності отриманої суміші, яку визначають надавлюванням товкачика на готову порошкову масу. При перегляді неозброєним оком маси приготовленого порошку не повинно виявлятися окремих часток інгредієнтів. Суміш, що містить фарбовані лікарські засоби, не повинна мати різнобарвних часток.

Ступки з приготовленою масою до розважування, щоб у неї не потрапляв пил, рекомендується накривати пластинкою з пластмаси або іншого матеріалу.

Дозування (Divisio) - *це поділ порошкової маси на окремі рівні дози.*

Точність дозування залежить від правильності і чутливості ваг, правильного зважування, однорідності порошкової суміші.

В аптечній практиці дозування порошків проводиться звичайно за допомогою ручних аптечних терезів, що є трудомістким процесом і вимагає

певних навичок. З метою прискорення даної операції у даний час запропоновані інші прилади, принцип будови яких заснований на дозуванні порошків як за об'ємом, так і за масою. Дозування за масою точніше, ніж дозування за об'ємом. Тому за об'ємом не можна дозувати отруйні і сильнодіючі лікарські речовини.

Відповідно до вимог ДФУ відхилення в масі порошків не повинні перевищувати наступних значень:

Маса порошку, г	
Припустимі відхилення, %до 0,1	±15
0,11-0,30	±10
0,31-1,00	±5
понад 1,0	±3

Порошки з отруйними і сильнодіючими речовинами. При приготуванніпорошків з отруйними і сильнодіючими речовинами (у тому числі наркотичними і одурманюючими), необхідно дотримуватись правил роботи з ними. Отруйнілікарські речовини отримують за вимогою. На лицьовій стороні паспорта письмового контролю (ППК) провізор розписується у видачі, а асистент в отриманні необхідної кількості отруйної речовини з вказівкою її найменування і кількості. Отримуючи отруйну речовину, фармацевт зобов'язаний переконатися у відповідності найменування на штангласі призначенню в рецепті, а також в

правильності набору гир і зважування.

Отруйні і сильнодіючі речовини не слід розтирати в порожній ступці (вони, якправило, прописуються в незначних кількостях). Поверхня ступки має бути заздалегідь покрита шаром більш індиферентної речовини або речовини, що входитьв більшій кількості.

Тритурації (Trituratio). Якщо в рецепті прописана загальна кількість отруйної або сильнодіючої речовини **менше 0,05 г** на усі порошки, то користуються тритураціями. Слово «тритурації» пішло від лат. «trituratio» – розтирання.

Тритурації **–** це заздалегідь приготовані суміші отруйних і сильнодіючихлікарських речовин з наповнювачами.

Використання тритурацій потрібне для забезпечення досить точного дозування отруйних і сильнодіючих лікарських засобів, оскільки навішування лікарської речовини менше 0,05 г неможливо відважити з необхідною точністю. Іноді отруйні речовини прописані в таких мінімальних кількостях, що їх не можна зважити на ручних вагах. Крім того, тритурації роблять більш рівномірний розподіл малих кількостей отруйної або сильнодіючої речовини в загальній масі порошку.

Приготування тритурацій. Найчастіше в тритураціях як наповнювач використовують молочний цукор (Saccharum lactis), оскільки він має ряд переваг в порівнянні з іншими наповнювачами:

- негігроскопічний,
- найбільш індиферентний в порівнянні з іншими речовинами в хімічномуі фармакологічному стосунках,
- без запаху,
- має слабкий солодкий смак,
- не токсичний,
- щільність молочного цукру (1,52) близька до щільності отруйнихречовин, що до певної міри запобігає розшаровуванню суміші.

Тритурації з отруйних лікарських засобів, разові дози яких в рецепті виражаються в міліграмах, зазвичай готуються в співвідношенні 1:100 (1 % отруйного компонента, тобто беруть 1 частину отруйного лікарського засобу і 99 частин наповнювача), а з лікарських засобів, дози яких виражаються в сантиграмах,

– в співвідношенні 1:10 (10% отруйного компонента, тобто беруть 1 частину отруйного засобу і 9 частин наповнювача).

Порошки з барвними, пахучими, важкоподрібнюваними речовинами та екстрактами.

Відповідно до групи барвних лікарських засобів відносять речовини, а також їх розчини,

суміші і т.д., що залишають забарвлений слід на тарі, закупорювальних засобах, устаткуванні та інших предметах, який не змивається звичайною санітарно-гігієнічною обробкою.До таких лікарських речовин відносяться: етакридину лактат (риванол), діамантовий зелений, індигокармін для ін'єкцій, калію перманганат, метиленовий синій, рибофлавін (вітамін В2), фурацилін, акрихін та ін. Барвні лікарські засоби необхідно зберігати в спеціальній шафі в щільно закупореній тарі, окремо за найменуваннями.

До групи забарвлених лікарських речовин відносяться речовини, які не залишають забарвлений слід на тарі, закупорювальних матеріалах. Вони зберігаються звичайно, і порошки з такими речовинами готуються за загальними правилами приготування складних порошків. До таких лікарських речовин відносяться: хінозол, дерматол, протаргол, коларгол та ін.

Приготування порошків з барвними речовинами необхідно проводити в окремо виділеній ступці, на окремому робочому місці або на столі, покритому білимаркушем паперу. При відважуванні використовують окремі терези. Порошки готують, використовуючи метод «трьохшаровості» (барвну речовину перед початком змішування поміщають між двома шарами незабарвленої речовини).

Пакування порошків і медичні капсули.

Для пакування порошків, залежно від їх фізико-хімічних властивостей, використовують різні пакувальні матеріали: письмовий, парафінований і вощений папір, пергамент і підпергамент, целофан, поліетиленову плівку, картон і т.п.

Кожну окрему дозу порошку висипають на заздалегідь розкладені рядами паперові капсули, яких беруть по числу прописаних порошків, а потім загортають. Заповнені капсули складають по три (п'ять) для зручності рахунку і поміщають у паперовий пакет або коробочку.Капсули з проклеєного паперу (прості капсули) застосовують для пакування негігроскопічних і нелетких речовин; з вощеного і парафінованого паперу - для пакування гігроскопічних речовин, а також речовин, що змінюються під дією кисню, вуглекислоти, що легко вивітрюються. Вощені і парафіновані капсули непридатні для упакування порошків, розчинних у воску чи парафіні (ефірні олії, камфора, ментол, фенілсаліцилат та ін.) Камфора і ментол утворюють евтектичний сплав з воском.Пергаментні капсули використовуються для упакування летких і розчинних у воску і парафіні речовин (ментолу, тимолу, камфори та ін.) Целофанові капсули використовують у тих же випадках, що і пергаментні. Пергамент і целофан незначнопропускають пари і гази, у той же час вони жиронепроникні.В останні роки практикується можливість відпускати порошки у спеціальних пакетах з поліетиленової плівки. Однак не всі речовини можна відпускати в цій упаковці через її газопроникність (наприклад,

йод, камфору).

Недозовані порошки відпускають у паперових пакетах, картонних і пластмасових коробках. Порошки, що містять значну кількість кристалізаційної води, що легко піддаються вивітрюванню, наприклад, натрію тетраборат, натрію сульфат, магнію сульфат і ін., до поміщення їх у пакет чи коробку загортають у пергаментний чи парафінований папір. Порошки, які містять речовини, що легко розкладаються (калію перманганат і ін.), відпускають у скляних баночках (чи трубочках), закупорених пробкою.Присипки бажано відпускати в спеціальній упаковці з додатковоюовнутрішньою кришкою, що має дрібні отвори для розпилення.

За вказівкою лікаря порошки можна відпускати в спеціальних медичних капсулах.

Медичні капсули (Capsulae) - дозована лікарська форма, що складається з лікарського засобу, вкладеного в оболонку. Желатинові капсули були вперше запропоновані у Франції в XIX столітті. Зараз вони дуже широко застосовуються в Західній Європі, Америці, де їх наповняють лікарськими засобами заводським шляхом. Вони призначені для захисту лікарських засобів від впливу зовнішнього середовища, маскування неприємного смаку і запаху, для попередження дії ліків на зуби, слизову оболонку порожнини рота чи шлунка. Капсули зазвичай призначають для прийому всередину. Однак є капсули для підсадження під шкіру, для введення в пряму кишку.Оболонка капсули виготовлена з желатину чи інших речовин, пластичність яких забезпечена шляхом додавання таких речовин, як гліцерин і сорбіт. До складу оболонки можуть входити такі допоміжні речовини, як поверхнево-активні речовини, непрозорі наповнювачі, консерванти, підсолоджувачі, барвники, дозволені до медичного застосування, і ароматизатори. Поверхня капсул може бути маркірована.У капсулах можуть відпускатися тверді, рідкі чи в'язкі лікарські речовини. В аптечній практиці найчастіше в капсулах призначаються такі лікарські засоби, як етак-ридину лактат, резорцин та ін. Вміст капсул може складатися з однієї чи більш діючих речовин і таких допоміжних речовин, як розчинники, розріджувачі, зволожувачі і розпушувачі, або без допоміжних речовин. Вміст капсули не повинен руйнувати оболонку.Однак оболонка під впливом травних соків повинна руйнуватися і вивільняти вміст капсули.Розрізняють чотири типи капсул: *тверді з кришечками* (Capsulae durae operculatae), *м 'які* з цільною оболонкою (Capsulae molles), *кишковорозчинні* (Capsulae enterosolubiles) і *капсули з модифікованим вивільненням* (Capsulae retard seu Capsulae cum liberatione modificata).

Для відпустки порошкоподібних речовин застосовують лише твердіжелатинові капсули, що являють собою порожні циліндрики з закругленими днищами, які входять щільно один в один. Виготовляють капсули заводським способом, вісім номерів - від 000 (найбільшого розміру) до п'яти (найменшого розміру). В них міститься відповідно від 0,1 до 1,5 г

порошкоподібних речовин. Найбільш часто застосовують капсули №№ 2-5, тому що капсули більших розмірів важко ковтати.

Ємність желатинових капсул, приведена в таблиці 12, залежить від ступеня стиснення порошку, об'ємної маси і т. п.Наповняють капсули порошками так: спочатку відважені дози розкладають на відкриті паперові капсули, потім кожну дозу за допомогою частого натискування на порошок меншим по діаметру циліндриком (днищем) набивають доти, поки не увійде весь порошок. Для лікарських речовин, що погано набиваються, допускається попереднє зволоження невеликою кількістю спирту. У крайньому випадку порошок акуратно засипають у денце капсули. Після цього закривають його іншим циліндриком (кришечкою). Якщо кришечка зіскакує, то за допомогою ватки внутрішні її краї злегка змочують водою. Зараз використовують спеціальні прилади для заповнення желатинових капсул. Відповідно до вимог ДФУ, желатинові капсули повинні бути прозорі і призбовтуванні протягом 10 хвилин з 20-кратною кількістю води, нагрітої до 35-40°С,повинні давати прозору рідину, що не має стороннього запаху і смаку. М'які капсули у виді кулястих, овальних чи довгастих вмістилищ призначені переважно для відпускання рідких ліків (наприклад, олія касторова). Оболонка м'яких капсул може бути твердою чи еластичною залежно від вміступластифікаторів.

Кишечнорозчинні капсули - це капсули зі змінним вивільненням, тобто їх призначення полягає в стійкості до шлункового соку і вивільненні діючої речовини чи речовин у кишковому соку. Вони можуть бути виготовлені шляхом нанесення на тверді чи м'які капсули кислотостостійкої оболонки (кишковорозчинні капсули) чи шляхом заповнення капсул гранулами або частками, покритими кислотостійкою оболонкою.

Оформлення порошків. Порошки, приготовлені в аптеках, оформляють основною етикеткою «Порошки». При необхідності наклеюють попереджувальну етикетку: «Зберігати в сухому, прохолодному, захищеному від світла місці».

Порошки, що містять лікарські речовини списку А, повинні бути оформлені відповідно до особливих правил, установлених МОЗ України.

ОЦІНКА ЯКОСТІ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ПОРОШКІВ

Оцінка якості порошків включає опитувальний, фізичний, органолептичний, хімічний (вибірково) контроль і контроль при відпуску.При оцінці якості порошків проводиться насамперед аналіз документації(рецепту, ППК), перевірка сумісності лікарських засобів, перевірка доз лікарських речовин списків А та Б і норми відпуску наркотичних лікарських засобів. Перевіряють відповідність кольору, смаку, запаху властивостям вхідних лікарських речовин. Визначають відхилення в масі окремих доз допустимим нормам, щовідповідають вимогам загальної статті ДФУ. Однорідність перевіряють після натискання голівкою

товкачика на масу порошку (на відстані 25 см від ока неповинно бути видимих окремих часток,блискіток).Сипкість перевіряютьпересипанням порошку з однієї капсули в іншу, при цьому не повинно бути грудкування. Перевіряють оформлення порошків - відповідність етикеток, упаковки.З метою підвищення продуктивності праці, забезпечення високої якості лікарських препаратів і надання швидкої лікарської допомоги необхідне удосконалювання всіх технологічних стадій порошків:

-розробка і впровадження наявних засобів малої механізації на стадіях подрібнення, змішування і дозування порошків;

-використання напівфабрикатів для підвищення продуктивності праці;

-введення в порошки допоміжних речовин для подолання несумісності лікарських засобів;

-вдосконалення упаковки для збільшення строків придатності лікарських препаратів і забезпечення локальної дії ліків (поліетиленові плівки, кишковорозчинні капсули);

-здійснення теоретично обґрунтованого підходу до вибору технології (дотримання правил змішування порошків та ін.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Визначення порошків за ДФУ
2. Способи прописування порошків
3. Загальні правила змішування порошків
4. Розпорошуваність речовин та її вплив на порядок змішування порошків
5. Виготовлення складних порошків, коли лікарські засоби складного порошку виписані в рівних або приблизно рівних кількостях
6. Порядок змішування складних порошків коли лікарські засоби складного порошку виписані в різко різних кількостях
7. Технологічні стадії та загальні правила виготовлення порошків прописаних в рівних кількостях
8. Технологічні стадії та загальні правила виготовлення порошків прописаних в різко різних кількостях
9. Окремі випадки виготовлення порошки

Список джерел до теми :

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч.

фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. -88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г.

Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

«Рідкі лікарські форми. Технологія концентрованних розчинів та мікстур. Технологія крапель, розчинів СФР, неводних розчинів. Особливі випадки виготовлення водних розчинів.Технологія крапель»

Актуальність теми : Рідкі лікарські форми займають значне місце в рецептурі аптек і складають 60% і більше від загальної кількості всіх лікарських препаратів, приготовлених в аптеках. Концентровані розчини застосовують в аптеках при виготовленні рідких лікарських форм масо-об'ємним способом. При масооб'ємному способі речовину, що розчиняється, беруть за масою, а розчинник додають до отримання необхідного об'єму розчину.

Мета: всебічно розглянути переваги і недоліки води очищеної як розчинника, порівняти і проаналізувати методи її отримання, висвітити перспективні засоби і методи отримання води для ін'єкцій, розглянути найбільш важливі питання одержання, використання, транспортування, зберігання води.

Основні поняття:

1. Класифікація рідких лікарських форм.
2. Основні терміни та поняття рідких лікарських форм.
3. Характеристика розчинників для РЛФ.
4. Очищена вода, апаратура для її отримання.
5. Державне нормування виробництва рідких лікарських форм.
6. Основна нормативно-технічна документація.
7. Контроль якості РЛФ в умовах аптеки.

Зміст лекційного матеріалу:

Рідкі лікарські форми - це форма відпуску ліків, одержуваних шляхом змішування або розчинення діючих речовин у воді, спирті, оліях та інших розчинниках, а також шляхом витягування діючих речовин з рослинного матеріалу.

За своєю фізико-хімічною природою всі *рідкі лікарські форми є вільними всебічно дисперсними системами, у яких лікарські речовини (тобто дисперсна фаза) рівномірно розподілені в рідкому дисперсійному середовищі.*

Залежно від ступеня подрібнення дисперсної фази і характеру її зв'язку з дисперсійним середовищем (розчинником) розрізняють наступні фізико-хімічні системи: справжні *розчини низько - і високомолекулярних сполук, колоїдні розчини (золі), суспензії* й *емульсії.* Окремі лікарські форми можуть представляти комбіновані дисперсні системи - сполучення основних

типів дисперсних систем(настої і відвари, екстракти та ін.).

Застосовуючи відповідні технологічні прийоми (розчинення, пептизацію, суспендування чи емульгування), лікарська речовина (тверда, рідка, газоподібна) може бути доведена до більшого чи меншого ступеня дисперсності: від іонів і молекул до грубих часток, помітних під мікроскопом чи неозброєним оком. Це має велике значення для лікувального впливу лікарської речовини на організм, що неодноразово підтверджено біофармацевтичними дослідженнями.

КЛАСИФІКАЦІЯ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

За медичним призначенням розрізняють рідкі лікарські форми для *внутрішнього* застосування *(ad usum internum),* для *зовнішнього* застосування *(ad usum externum)* і для *ін'єкційного* введення *(pro injectionibus).*

Рідкі ліки для внутрішнього застосування називають звичайно *мікстурами* (від латинського слова *mixturae* - змішувати).

Рідкі ліки для зовнішнього застосування поділяються на *рідини для полоскань, обмивань, примочок, спринцювань, клізм* і т.п.

За поєднанням рідкі ліки поділяються на *прості* і *складні.* Прості - це розчини,що включають тільки один розчинений інгредієнт, складні - від двох і більше.

Залежно від природи розчинника розчини поділяються на *водні* і *неводні* (спиртові, гліцеринові, олійні).

Широке застосування рідких лікарських форм обумовлене тим, що вони мають цілий ряд *переваг* перед іншими лікарськими формами:

- різноманітність способів призначення;
- зниження подразнюючих властивостей деяких лікарських речовин (бромідів, йодидів);
- простота і зручність застосування, особливо в педіатрії і геріатричній практиці;
- можливість маскування неприємного смаку;
- при прийомі усередину вони всмоктуються і діють швидше, ніж тверді лікарські форми (порошки, таблетки та ін.), дія яких виявляється після розчинення їх в організмі;
- пом'якшувальна й обволікаюча дія ряду лікарських речовин виявляється найбільш повно при їх застосуванні у вигляді рідких ліків;
- деякі лікарські речовини: магнію оксид, крейда, вугілля, біла глина, вісмуту нітрат основний - найкраще виявляють адсорбційну дію у вигляді тонких суспензій.

Разом з тим, рідкі лікарські форми мають і деякі *недоліки:*

- розчини погано зберігаються, оскільки речовини в розчиненому вигляді легше піддаються процесам гідролізу та окислювання, ніж у сухому;
- розчини є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів, звідси малий термін зберігання рідких лікарських форм - не більше 3 діб;
- менш зручні при транспортуванні, вимагають більше часу для приготування і спеціальної упаковки;
- за точністю дозування рідкі ліки уступають твердим лікарським формам. Наприклад, порошки дозуються в аптеці, а мікстури - досить умовними мірами дозування: столовими ложками, краплями.

Для усунення цих недоліків деякі лікарські форми, застосовувані в рідкому виді, готуються на заводах у вигляді дозованих форм (таблеток, сухих мікстур, порошків), які розчиняються у воді самими хворими перед уживанням.

РОЗЧИННИКИ, ЗАСТОСОВУВАНІ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

У процесі готування рідких лікарських форм завжди застосовується розчинник, який і є відповідним дисперсійним середовищем. Під розчинникамимають на увазі хімічні сполуки або суміші, здатні розчиняти різні речовини, тобто утворювати з ними однорідні системи - розчини, що складаються з двох чи більшогочисла компонентів. Як розчинники в медичній практиці для готування розчинів застосовують: воду очищену, етиловий спирт, гліцерин, жирні і мінеральні олії, рідше - ефір, хлороформ. Зараз з'явилася можливість трохи розширити асортимент розчинників за рахунок кремнійорганічних сполук, етилен- і пропіленгліколів, диметилсульфоксиду (ДМСО) та інших синтетичних речовин.

До розчинників, застосовуваних при готуванні рідких ліків, *пред 'являються визначені вимоги:*

- розчинники повинні бути стійкими при збереженні, хімічно і фармакологічно індиферентні;
- повинні мати високу розчинюючу здатність;
- не повинні мати неприємний смак і запах;
- повинні бути дешеві, загальнодоступні і мати простий спосіб одержання;
- не повинні бути вогненебезпечними і леткими;
- не повинні служити середовищем для розвитку мікроорганізмів. Відповідно до хімічної класифікації розчинники поділяють на неорганічні й органічні сполуки.

Вода очищена (Aquapurificata). З неорганічних сполук найчастіше застосовуваним розчинником у медичній практиці є вода очищена (по ДФУ - вода дистильована).

$$2KAl(SO_4)_2 + 6NH_4OH = 3(NH_4)_2SO_4 + K_2SO_4 + 2Al(OH)_3$$

Вода фармакологічно індиферентна, доступна і добре розчиняє багато лікарських речовин, але в той же час у ній досить швидко гідролізуються деякі лікарські речовини і розмножуються мікроорганізми.

Вода очищена може бути отримана дистиляцією, іонним обміном, електролізом, зворотним осмосом. Якість води очищеної регламентується ФС 42- 2619-89: вона повинна бути безбарвною, прозорою, без запаху і смаку; pH може коливатися в межах 5,0-7,0; не повинна містити відновлючих речовин, нітратів, нітритів, хлоридів, сульфатів, слідів аміаку та інших домішок.

З методів одержання води очищеної найпоширенішим є метод дистиляції (перегонки).

Перегонка води повинна проводитися у спеціально обладнаному для цього приміщенні (дистиляційній). Стіни приміщення повинні бути пофарбовані олійною фарбою або викладені лицювальною плиткою і утримуватися в абсолютній чистоті. У цих приміщеннях забороняється робити інші роботи - мити брудний посуд, прати білизну, зберігати сторонні предмети. Як виняток може бути дозволена тільки стерилізація розчинів лікарських речовин.

На якість води очищеної впливає вихідний склад питної води, конструктивні особливості аквадистиляторів, а також умови збору і зберігання води. Дляодержання води очищеної в містах звичайно використовують водопровідну воду, яка відповідає санітарним вимогам, установленим для питної води. Що стосується води, використовуваної сільськими аптеками (криничної, річкової і т.п.), то вона потребує попередньої водо-підготовки, оскільки звичайно містить як розчинені, такі механічні, і колоїдно-суспендовані домішки: органічні речовини, аміак, солі, що надають воді твердості, та інші речовини. Способи очищення залежать від характерудомішок, що містяться у воді.

Механічні домішки зазвичай відокремлюють відстоюванням з наступним зливанням води з осаду (декантацією) чи фільтруванням. Для цього використовуютьфільтри, виконані у вигляді ємності циліндричної форми, заповнені антрацитом чи кварцовим піском. Ємності мають кришку і дно, оснащене пристроєм для введення, виведення і розподілу води усередині фільтра. Фільтри можуть бути одношарові (наприклад, тільки шар антрациту) чи двошарові (антрацит і кварцовий пісок). Висота завантаження коливається в залежності від кількості суспендованих часток і бажаного промивного ефекту.

Руйнування органічних домішок. Перед дистиляцією до 100 л води, яка міститьорганічні домішки, додають у вигляді розчину 2,5 г калію перманганату (або 1 % розчин калію перманганату 25 мл на 10 л води),перемішують і залишають стояти на 6-8 годин. Активний кисень, що виділяється, окислює органічні речовини:

$$2KMO_4 + H_2O = 2KOH + 2MO_2 + 3O$$

Потім воду зливають і фільтрують.*Зв'язування аміаку.* На 10 л води додають 5,0 г

алюмінію сульфату чи алюмокалієвих лугів у розчиненому вигляді:

$$2KAl(SO_4)_2 + 2NaCl = K_2SO_4 + 3Na_2SO_4 + 2AlCl_3$$

При цьому протікає і побічна реакція: надлишок лугів реагує з хлоридами, що часто присутні у воді, з виділенням газоподібного водню хлориду, що легко переходить у дистилят:

$$A1Cl_3 + 3H_2O \rightarrow Al(OH)_3 + 3HCl$$

Якщо після використання лугів очищена вода дає реакцію з нітратом срібла, необхідно перед перегонкою додати ще двозаміщений натрію фосфат.

Для зв'язування водню хлориду до 10 л води додають 3,5 г натрію фосфату двозаміщеного (з розрахунку 2/3 від кількості узятих лугів):

$$Na_2HP0_4 + HC1 = NaCl + Na_2P0_4$$

При наявності вуглецю диоксида та інших летких домішок додають вапняну воду. По проходженні 20-30 хвилин воду декантують, фільтрують і після цього роблять перегонку.

Пом'якшення води. Небажана присутність у воді солей кальцію і магнію, які придають їй тимчасову і постійну жорсткість, внаслідок чого при дистиляції води настінках випарника утворюється накип. Крім того, при перегонці твердої води швидко виходять з ладу нагрівальні елементи дистилятора. Тимчасову твердість обумовлює наявність кальцію і магнію гідрокарбонатів. Від них можна звільнитися кип'ятінням води. При цьому гідрокарбонати переходять у карбонати і випадають в осад, який відфільтровують:

$$Ca(HCO_3)_2 \rightarrow CaCO_3\downarrow + H_2O + CO_2$$

Але в цьому випадку вода насичується вуглецю оксидом, що повільно видаляється при кип'ятінні, тим самим знижується pH води очищеної. Тому для усунення тимчасової твердості доцільно застосовувати кальцію гідроксид:

$$Ca(HCO_3)_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow 2CaCO_3 + 2H_2O$$

Постійна жорсткість води обумовлена присутністю кальцію і магнію хлоридів, сульфатів та інших солей. Її усувають обробкою води натрію карбонатом:

$$CaC1_2 + Na_2CO_3 \rightarrow CaCO_3 + 2NaCl\ MgSO_4 + Na_2CO_3 \rightarrow MgCO_3\downarrow + Na_2CO_3$$

Доступний для кожної аптеки вапняно-содовий спосіб пом'якшення води. Суть його в тому, що у воду додають одночасно розчин кальцію гідроксиду і розчиннатрію карбонату. Під дією кальцію гідроксиду усувається тимчасова (карбонатна) жорсткість, оскільки кальцію і магнію гідрокарбонати переходять у карбонати і випадають в осад.

$$Mg(HCO_3)_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow CaCO_3\downarrow + MgCO_3\downarrow + 2H_2O$$

Під дією натрію карбонату випадають солі постійної (некарбонатної) твердості: сульфати, хлориди та інші солі кальцію і магнію. Кальцію гідроксид зв'язує також вуглецю діоксид, що знаходиться у воді:

$$CO_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow CaCO_3\downarrow + H_2O$$

Коагуляція колоїдних домішок. Колоїдну муть можна видалити лише після попереднього укрупнення суспендованих часток. Для руйнування колоїдної системи необхідно нейтралізувати електричний заряд часток. Позбавлені заряду частки під впливом сил взаємного притягання з'єднуються -коагулюють. Укрупнені частки мають таку масу, при якій вони втрачають свою кінетичну стійкість і випадають в осад. Нейтралізація заряду колоїдних часток досягається додаванням до води іншої речовини також колоїдного характеру, але частки якої несуть протилежний заряд. Сполуки кремнієвої кислоти, що знаходяться у воді, в колоїдно-дисперсному стані несуть негативні заряди, тому для їх коагуляції придатні лише речовини, заряджені у воді позитивно. Як таку речовину найчастіше застосовують алюмінію сульфат чи алюмокалієві галуни. Обробку води перед дистиляцією варто робити в окремих ємностях, щоб уникнути забруднення аквадистиляторів.Водопровідна вода, підготовлена таким чином, все ж містить достатню кількість солей, які при дистиляції осідають на стінках випарника й електронагрівальних елементів, що значно знижує продуктивність дистилятора і нерідко виводить з ладу електронагрівники. Тому найбільш перспективне створення апаратів у комплексі з водопідготовлювачами. Зараз запропонована електромагнітна обробка води.Метод магнітної обробки води полягає в пропущенні її через зазори, утворенів корпусі спеціального пристрою між рухомими і нерухомими магнітами. В результаті впливу на воду магнітного поля змінюються умови кристалізації солей при дистиляції. Замість щільного осаду на стінках дистиляторів утворюються рихлі шлами, а в товщі води - суспендований. При використанні пристрою обов'язкове щоденне скидання води з апарата для видалення шламу. Запропоновано електрохімічний діалізний апарат із застосуванням напівпроникних мембран, а також іонообмінна установка для одержання знесоленої води з використанням гранульованих іонітів та іонообмінного целюлозного волокна.

Дистиляція води. Загальний принцип одержання води дистильованої полягає втому, що питну воду, яка пройшла водопідготовку, поміщають в аквадистилятор, що складається з таких основних частин: випарника, паровідвідної частини (шолома і сполучних трубок), конденсатора (холодильника) і збірника. Для контролю рівня води в камері випару обладнане водомірне скло. Випарник з водою нагрівають до кипіння. Пари води надходять у конденсатор, де вони скраплюються й у вигляді дистиляту надходять у збірник. Усі нелеткі домішки, що знаходилися у вихідній воді, залишаються в аквадистиляторі.Залежно від джерела нагрівання аквадистилятори розділяються на апарати з вогневим, електричним і

паровим нагріванням. За сучасною номенклатурою аквадистилятори класифікуються на наступні: ДВ - аквадистилятор вогневий, ДЕВ - аквадистилятор електричний з водопідготовлювачем, ДЕВЗ - аквадистилятор електричний з водопідготовлювачем і збірником та інші. За конструкцією апарати бувають періодичної дії і циркуляційні (безперервної дії). В аквадистиляторах періодичної дії воду очищену одержують окремими порціями. Для наповнення випарника вихідною водою процес дистиляції переривають.Циркуляційні аквадистилятори автоматично наповняються під час перегонки нагрітою водою з конденсатора і дистильована вода може виходити безперервно. В аптеках в основному використовують аквадистилятори безперервної дії: ДЕ-1, ДЕ- 25, ДЕ-4 з використанням електричного нагрівання (цифри позначають продуктивність апаратів у літрах за годину), та аквадистилятори вогневі ДВ-10, ДВ- 4, джерелом нагрівання в яких є стандартна газова плита. Вони можуть бути використані замість електричних в аптеках з централізованим газопостачанням при наявності підводки газового трубопроводу в дистиляційну.Основні частини апарата ДЕ-25 (мал. 99): камера випаровування з відбивними екранами для сепарації пари, конденсатор, електронагрівники, датчик рівня, вентиль, кран спускний, електрощит із проводом, основа, кришка люка, ніпель для зливу води. Сепаратор пари має велике значення для одержання високої якості води очищеної, оскільки внаслідок бризковиносу в дистилят потрапляють речовини, що містяться у вихідній воді. У камері випаровування змонтовано електронагрівники. На початку роботи водопровідна вода, що безперервно надходить через вентиль, заповнює камеру випаровування до встановленого рівня. Надалі в міру википання вода буде надходити в камеру випаровування тільки частково, основна ж частина буде зливатися по трубці в вирівнювач і далі через штуцер у каналізацію або може використовуватися для господарських потреб. Вирівнювач поєднується з камерою випаровування і служить для постійної підтримки в ній необхідного рівня води. Апарат оснащений автоматичним пристроєм -датчиком рівня, який охороняє електронагрівники від перегонки на випадок зниження рівня води нижче допустимого. У випадку припинення подачі води чи при малому напорі електронагрівники автоматично відключаються. Робота апарата контролюється сигнальними електролампами, розташованими на електрощиті.Для одержання води дистильованої рекомендовані й інші аквадистилятори.При використанні будь-якого аквадистилятора необхідно дотримувати наступні умови.Усі частини перегінного апарата, що стикаються з водою чи парою, повинні бути виготовлені з матеріалів (стекло, нержавіюча сталь і т. п.), які не віддають воді складових частин або вилуджені чистим оловом і повинні міститися в абсолютній чистоті і справності. Щодня перед початком перегонки необхідно протягом 10-15 хвилин пропускати пару, не включаючи холодильника. Перші порції води очищеної, одержувані протягом 15-20 хвилин, зливають і тільки після цього

починають збір води.Необхідно стежити, щоб камера випаровування (куб) була наповнена водою до2/3 об'єму, і підтримувати рівень води під час перегонки не нижче 1/5 об'єму, інакше можливе пригоряння домішок, що залишаються на дні куба, і попадання в приймач утворених при цьому летких продуктів. Не допускати сильного кипіння води в кубі, щоб зменшити число утворюваних крапель. Розміщати конденсатор (холодильник) необхідно якнайдалі від кип'ятильника перегінного куба, щоб пара могла проходити більш довгий шлях, під час якого дрібні крапельки води, що захоплюються парою, могли б осідати на стінках паропроводу, не досягаючи холодильника.При використанні нового апарата спочатку доцільно протерти його внутрішнюповерхню ватою, змоченою сумішшю спирту з ефіром, а потім розчином перекису водню, якщо конструкція апарата дозволяє це зробити. Після цього необхідно пропустити через нього пару без охолодження протягом 10-30 хвилин і перегнати неменше 40-60 л води.Після монтажу аквадистиляторів варто мати на увазі, що використання води очищеної за прямим призначенням дозволяється тільки після 48 годин роботи апарата і перевірки якості води відповідно до вимог ДФУ. Воду очищену необхідно збирати в чисті стерилізовані чи оброблені парою збірники. Збірники води очищеної виконані з нержавіючої сталі, мають циліндричну форму.Місткість збірників 6, 16, 40, 100 і 250 л. Вони оснащені водомірною трубкою і зливальним краном. У верхній частині корпуса мають люк для очищення і санітарної обробки внутрішньої поверхні. Люк закривається кришкою, оснащеною фільтром для повітря. Збірники приєднуються до аквадистилятора за допомогою штуцера. Установлюють їх зазвичай на кронштейнах або на підставці з таким розрахунком, щоб вода могла подаватися до робочих місць самопливом. Перед експлуатацією внутрішню поверхню збірника слід ретельно очистити і промити содовим розчином або гірчичною суспензією (1:20), а потім обполоскати кілька разів водопровідною і свіжоочищеною водою. В процесі експлуатації збірник необхідно періодично (1 -2 рази на місяць) промивати з застосуванням миючих речовин.Невеликі кількості води (як виняток) збирають у скляні балони з хімічно стійкого скла, інакше може мінятися pH, що негативно діє на лікарські засоби, які розкладаються в лужному середовищі. Балони з водою очищеною слід ретельно закривати пробками з двома отворами: один для трубки, по якій надходить вода, другий для скляної трубки зі стерильною ватою, через яку фільтрується повітря, що надходить у посудину. Вату необхідно періодично (не рідше 1 раза в день) міняти. Збірник повинен з'єднуватися з аквадистилятором за допомогою скляних трубок, які мають впритул стикатися з трубкою конденсатора. Гумові трубки використовуються тільки для сполучення скляних трубок. Збірники встановлюються на піддони або на балоноперекидачі.

Контроль якості води очищеної. Вода очищена повинна піддаватися хімічному і бактеріологічному контролю. Щодня (з кожного балона, а при подачі води по трубопроводу -

на кожному робочому місці) - аналізу на відсутність хлоридів, сульфатів, солей кальцію та ін. Щокварталу - повному хімічному аналізу. Два рази в квартал направляється в місцеву санітарно-бактеріологічну лабораторію для бактеріологічного дослідження.Воду очищену зберігають в асептичних умовах не більше 3 діб в закритих ємностях, виготовлених з матеріалів, які не змінюють властивостей води ізахищають її від механічних включень і мікробіологічних забруднень.

Вода демінералізована (Aqua demineralisata) (чи знесолена) за якістю відповідає воді очищеній і останнім часом все частіше використовується замість неї.Високий вміст солей у вихідній воді погіршує умови перегонки, а також якість води очищеної. Тому дуже важливим є знесолення твердої природної води перед перегонкою.

Для знесолення (демінералізації) води застосовують різні установки. Принцип їх дії заснований на тому, що вода звільняється від солей пропущенням її через іонообмінні колонки

$$R(SO_3H)_2 + Ca(HCO_3)_2 \rightarrow R(SO_3)_2Ca + 2H_2O + CO_2$$

Аніоніти - найчастіше продукти полімеризації амінів з формальдегідом, щообмінюють свої гідроксильні групи на аніони:

Основна частина таких установок - колонки, заповнені катіонітними й аніонітними

$$RNH_3OH + NaCl \rightarrow RNH_3Cl + NaOH$$

смолами. Активність каті-онітів визначається наявністю карбоксильної чи сульфонової групи, яка має здатність обмінювати іони водню на іони лужних і лужноземельних металів.

У практиці використовують, наприклад, катіоніт КУ-1, сульфовугілля СК-1 і аніоніт ЕДЕ-10П. Ці ж адсорбенти можуть застосовуватися і для одержання пом'якшеної води з метою усунення накипу в перегінних кубах. І кг зазначених вище катіонітів здатні зв'язати катіони, що містяться в 70-80 л водопровідної чи іншої питної води. При завантаженні в колонку 30 кг катіоніту (КУ-1, КУ-2 чи сульфовугілля СК-1) можна його застосовувати протягом 10-15 днів і щодня одержувати 100-150 л високоякісної знесоленої води.

При завантаженні 15 кг аніоніту ЕДЕ-10П і АВ-17 можна безперервнообробляти воду протягом 20-25 днів, після чого регенерувати. Установки мають ємності для розчинів кислоти, лугу і води очищеної, необхідних для регенераціїсмол. Регенерація катіонітів здійснюється кислотою (3-5 % хлористоводневою чисірчаною): Регенерований катіоніт промивають очищеною (знесоленою) водою до відсутностікислої реакції. Аніоніти відновлюються розчином лугу (2-5 %):

$$RNH_3Cl + NaOH \rightarrow RNH_3OH + NaCl$$

Регенерований аніоніт промивають знесоленою водою до відсутності у фільтратілужної реакції на лакмус.

$$R(SO_3)_2Ca + 2HCl \rightarrow R(SO_3H)_2 + CaCl_2$$

Вода спочатку пропускається через колонку з катіонітом, а потім - з аніонітом чи у зворотному порядку (конвекційна система), або ж воду пропускають через однуколонку, що містить одночасно катіоніт і аніоніт (змішана колонка).

В аптечній практиці може бути використаний демінералізатор, що містить катіонітну й аніонітну іонообмінні колонки, датчик контролю електроопору знесоленої води і систему відключення подачі водопровідної води при зниженні електроопору знесоленої води нижче допустимого рівня. У комплект також входить регенератор, призначений для відновлення іонообмінної ємності смол.

Демінералізатор доцільно використовувати в міжлікарняних, великихлікарняних та інших аптеках для подачі знесоленої води в мийну кімнату і в аквадистилятор. Продуктивність демінералізатора 200 л/год при пропускній здатності міжрегенераційного періоду 400 л.

Етанол, спирт етиловий (Spiritus aethylicus, spiritus vini). Спирт етиловий(C_2H_5OH) являє собою прозору, безбарвну рухливу рідину з характерним запахом і пекучим смаком, кипить при 78 °С.

Для фармацевтичних цілей застосовується етанол, одержуваний шляхом зброджування сировини, що містить полісахариди, в основному картоплі і зерна. Етанол іншого походження для готування лікарських форм не використовується у зв'язку з присутністю недопустимих домішок (спирту метилового та інших сполук). Спирт етиловий можна віднести до неводних розчинників з визначеною часткою умовності, тому що застосовують не абсолютний етанол, а водно-спиртові розчини різної міцності. Концентрацію водно-спиртового розчину виражають в об'ємних відсотках, що показують кількість мілілітрів абсолютного етанолу в 100 млрозчину при 20 °С.Етанол в одних випадках використовують як хороший розчинник для багатьохорганічних і неорганічних сполук (органічні кислоти, ефірні та жирні олії, камфора, ментол, йод, танін, левоміцетин, алкалоїди та ін.), а в інших - як лікарський засіб у вигляді розчинів, що містять спирт. Розчиняюча здатність етанолу залежить від йогоконцентрації. Так, наприклад, олія касторова легко розчиняється в безводному (абсолютному) спирті, 85 % етанол розчиняє близько 10 % олії касторової, 70 % - тільки 1 %, а 40 % - практично її не розчиняє.Спирт змішується у всіх співвідношеннях з водою, гліцерином, ефіром, хлороформом. Він нейтральний, не окисляється киснем повітря, має бактеріостатичну і бактерицидну дію в залежності від концентрації розчину. Найбільші антисептичні властивості має спирт 70 %, тому що він легко проникає всередину клітини через оболонку мікроорганізмів і убиває протоплазму. У концентраціях вище 70 % спирт викликає денатурацію білкової оболонки, що перешкоджає його проникненню всередину клітини до протоплазми, а тому бактерицидна властивість спиртів вищих концентрацій не проявляється.

До негативних властивостей спирту слід віднести його неіндиферентність,сп'яняючу дію. - смертельна доза 96 % спирту етилового близько 210-300 мл. Він сприяє зсаджуванню білків, ферментів, легко займається, має високу гігроскопічність, несумісність з окислювачами (наявність у молекулі гідроксильної групи): калію перманганатом, бромом, міцною азотною кислотою та ін. Займистістьі леткість спиртутірямо залежать від його міцності. З деякими солями (кальцію хлоридом, магнію нітратом) спирт етиловий дає кристалічні сполуки.Якість етанолу регламентується ДФУ (Spiritus aethylicus 95 %).При змішуванні спирту етилового і води відбувається *контракція (стиск), що супроводжується виділенням тепла і зміною об'єму, причому об'єм суміші завжди менше суми обох об'ємів.* Наприклад, при змішуванні 500 мл спирту етилового і 500 мл води об'єм одержаної при цьому суміші буде дорівнювати не 1000, а 940 мл. Це явище зв'язане з утворенням спиртогідратів різного складу із взаємоущільненням молекул спирту і води при їх розташуванні в просторі. Максимум стиску спостерігається у водно-спиртової суміші, що має міцність 54-56 %. При концентрації спирту 35 % і нижче явище контракції при розведенні спирту водою вже не спостерігається. Спирт міцністю нижче 40 % має, подібно до води, гідролітичні властивості, а в концентрації вище 40 % цієї здатності не має.Міцність спирту визначають за допомогою спиртометрів, рефрактометричним методом або за щільністю спиртового розчину.Розведення спирту водою чи змішування водно-спиртових розчинів різної концентрації - це повсякденні операції в аптеці. Однак, з огляду на особливості спирту етилового, при його змішуванні з водою доводиться щоразу розраховувати необхідну кількість спирту і води. З метою полегшення цих розрахунків і попередження можливих помилок у додатках до ДФ XI приведені довідкові таблиці,якими провізор-технолог повинен навчитися користуватися при розведенні спирту. Зберігають спирт у добре закупорених бутлях темного скла в прохолодному місці, подалі від вогню.

Хлороформ (Chloroformium). Це безбарвна, прозора рухлива летка рідина з характерним запахом і солодким смаком. Змішується у всіх співвідношеннях зіспиртом етиловим, ефіром. У хлороформі добре розчиняються лікарські речовини, нерозчинні чи малорозчинні у воді: кислота борна, бутадіон, камфора, левоміцетин, хлорбутанолгідрат, ментол та ін. Він має, як усі галогенопохідні, наркотичну і дезінфікуючу дію, відноситься до сильнодіючих речовин (список Б), тому застосування його обмежене.

Використовується головним чином у лікарських формах для зовнішнього застосування. У неводних розчинах хлороформ зазвичай прописують у комбінації з яким-небудь основним розчинником: спиртом етиловим, жирними оліями та ін.Ширше використовується хлороформ у технології лініментів. На відміну від спирту етиловий хлороформ дозують за масою. Пари незаймисті, але шкідливі для здоров'я. Зберігають у добре закупорених ємностях у

прохолодному, захищеному від світла місці.

Ефір медичний (Aether medicinales). Це безбарвна, прозора легкозаймиста рідина, своєрідного запаху, пекучого смаку. Ефір медичний часто називають просто ефіром. Він розчиняє багато лікарських речовин; розчиняється в 12 частинах води, змішується у всіх співвідношеннях зі спиртом етиловим, хлороформом, петролейним ефіром, жирними й ефірними оліями. По розчиняючій здатності він аналогічний хлороформу: у ньому розчиняються ті ж лікарські речовини іприблизно в тій же концентрації, що й у хлороформі.

Пари ефіру отруйні. Вони мають схильність опускатися на підлогу, дуже рухливі і можуть накопичуватися на далекій відстані від джерела випаровування ефіру. Займається ефір при температурі 40 °С. Ефір так само, як і хлороформ, має наркотичну дію, відноситься до списку Б, у неводних розчинах використовується рідко і тільки в комбінації з іншими розчинниками, дозують його за масою.У технології готових лікарських засобів ефір застосовується при виготовленні деяких настойок і екстрактів, а також у виробництві колодію.З огляду на легку займистість ефіру, вибухонебезпечність його пари з повітрям, при роботі з ним необхідно строго додержувати техніки безпеки. Зберігають ефір медичний у добре закупорених ємностях у прохолодному захищеному від світла місці подалі від вогню.

Гліцерин (Glycerinum) являє собою безбарвну сиропоподібну прозору гігроскопічну рідину солодкого смаку, нейтральної реакції, розчиняється у воді, спирті й у суміші ефіру зі спиртом, але не розчиняється в ефірі, хлороформі іжирних оліях. У гліцерині легко розчиняються: кислота борна, натрію тетраборат, хлоралгідрат, натрію гідрокарбонат, танін, протаргол та ін. Гліцеринові розчини легко змиваються водою і мають меншу адсорбцію розчинених речовин, чим відрізняються від розчинів жирних олій.

У фармацевтичній практиці застосовують не абсолютний гліцерин (так само, як і етанол), а розведений водою зі вмістом гліцерину 86-90 % і щільністю 1,225- 1,235, тобто зі вмістом води 12-15 %.Це зв'язано з тим, що безводний гліцерин дуже гігроскопічний і має подразнюючі властивості. Застосовують його головним чином у лікарських формах для зовнішнього вживання.Розчини гліцерину в концентраціях 25 % і вище виявляють антисептичну дію, більш розведені -гарне живильне середовище для мікроорганізмів. Через великув'язкість розчинення в ньому лікарських речовин при кімнатній температурі відбувається повільно, тому його слід виготовляти при нагріванні на водяній бані до температури 40-60 °С. Через високу гігроскопічність зберігають гліцерин у добре закупорених ємностях.

Жирні олії (Olea pinguia) являють собою суміші складних ефірів гліцерину і вищих жирних кислот. За зовнішнім виглядом - це прозорі чи злегка пофарбовані маслянисті рідини без запаху або із слабким характерним запахом. У медичнійпрактиці застосовують тільки олії, одержувані холодним пресуванням. Жирні олії застосовуються в технології вушних і носових

крапель, мазей,лініментів, ін'єкційних розчинів і як розчинник для неполярних і малополярних лікарських засобів: камфори, ментолу, феніл-саліцилату, кислоти бензойної, фенолу кристалічного, тимолу, алкалоїдів, деяких вітамінів та ін. Як усі жири, олії рослинні не змішуються з водою, мало розчинні в спирті етиловому, але легко - в ефірі і хлороформі. Для виготовлення лікарських форм найчастіше використовують мигдальну(Oleum Amygdalarum), персикову (Oleum Persicorum), маслинову (Oleum Olivarum), соняшникову (Oleum Helianthi) та інші олії. Якість кожної з них регламентується ДФвизначеними показниками: величиною щільності, кислотним, йодним, перекисним числом, числом омилення та ін.Розчинення лікарських речовин у них, як і в гліцерині, слід робити при нагріванні на водяній бані.Будучи біологічно нешкідливими, фармакологічно індиферентними, олії рослинні, на жаль, мають невисоку хімічну стабільність. Присутність у їх складі ненасичених жирних кислот - причина згіркання рослинних олій. При цьому в результаті окислювання і гідролізу жирів утворюються перекисні сполуки, альдегіди та інші продукти. Олії набувають неприємного смаку і запаху.Світло, кисень повітря, а також волога, різні мікроорганізми підсилюють ці процеси. Зберігають жирні олії в добре закупорених і наповнених доверху ємностях у прохолодному захищеному від світла місці.

Масло вазелінове **(**Oleum vaselini, paraffinum liquidum) - рідкий парафін, являє собою фракцію нафти, одержувану після відгону гасу. Це безбарвна, прозора маслянистa рідина без смаку і запаху, що представляє суміш граничних вуглеводнів ($C_{10}H_{12}$-$C_{15}H_{32}$). Змішується у всіх співвідношеннях з ефіром, хлороформом, бензином, оліями, крім касторової, не розчиняється у воді і спирті. Олія вазелінова - гарний розчинник для йоду, камфори, ментолу, тимолу, йодоформу, кислоти бензойної та інших лікарських засобів. За розчинюючою здатністю його можна порівняти з рослинними оліями.Проте слід зазначити, що сполуки, які містять гідроксильні і карбонільні групи, у вазеліновому маслі розчиняються значно гірше, ніж у жирних оліях. Наприклад, резорцин розчиняється в жирних оліях, а у вазеліновому маслі - практично нерозчинний. Масло вазелінове не всмоктується через шкіру і слизові оболонки і сповільнюєрезорбцію лікарських речовин. Істотним його недоліком є те, що при нанесенні на шкіру воно значною мірою перешкоджає її газо- і теплообміну, що при запальних процесах, безумовно, небажано.З цієї причини, а також через обмежену розчиняючу здатність, масло вазелінове в технології неводних розчинів застосовується рідше, ніж рослинні олії - головним чином у розтираннях і краплях для носа. Більш широко воно використовується при виготовленні мазей.Зберігати масло вазелінове слід у закритих ємностях в захищеному від світла місці.

Димексид (Dimexidum) - диметилсульфоксид. Це сіркоорганічна сполука, похідне диоксиду сірки, у молекулі якого один атом кисню заміщений двома метильними групами. У

фармацевтичну практику ввійшов порівняно нещодавно, у нашій країні синтезований у 1966 р. Являє собою безбарвну, прозору рідину чи безбарвні кристали зі специфічним запахом, дуже гігроскопічний. Димексид добре змішується зі спиртом етиловим, ацетоном, гліцерином, хлороформом, ефіром, олією касторовою. З водою змішується у всіх пропорціях, у співвідношенні 2:1 утворює з водою гідрат, що супроводжується значним виділенням тепла. У димексиді легко розчиняються лікарські речовини різної хімічної природи. Мабуть, це обумовлено високою полярністю димексиду (діелектрична проникність 49,0 при 25 °С), а також здатністю утворювати асоціати, сполуки включень (адукти) та іншими властивостями.

Цікавість до цього розчинника пов'язана не тільки з його високою розчинюючою здатністю, але і властивістю швидко проникати через ушкодженітканини, проводячи із собою лікарські речовини. Крім того, димексид має знеболюючу, протизапальну та жарознижуючу дії, а також антимікробну активність.Ці властивості димексиду, поряд з його біологічною нешкідливістю, дозволяють передбачати ширше його застосування в технології різних лікарських форм (емульсій, лініментів, мазей), а також вести мову про можливість зниження доз лікарських речовин у розчинах, приготовлених на димексиді.

Зберігають димексид у щільно закритих банках у захищеному від світла місці. При виготовленні рідких ліків використовуються як розчинники також ПЕО-400, Есилон-4, Есилон-5, характеристика яких дана у розділі «Розчини ВМС».

ТЕХНОЛОГІЧНІ СТАДІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Усі рідкі лікарські форми виготовляють масо-об'ємним методом, що забезпечує необхідну масу лікарської речовини в заданому об'ємі розчину. За масою зазвичай готують розчини, де як розчинник використовуються рідини з великою щільністю, в'язкі, леткі, а також емульсії і деякі лікарські форми за авторськими прописами. За об'ємом готують розчини спирту етилового різної міцності, розчини стандартних фармакопейних рідин. При масо- об'ємному способі речовину, що розчиняється, беруть за масою, а розчинник додають до одержання необхідного об'єму розчину.

Якщо розчинник у рецепті не зазначений, то виготовляють водні розчини. Під словом «вода», якщо немає спеціальних вказівок, мають на увазі воду очищену.

Процес виготовлення рідких лікарських форм складається з наступних стадій: підготовчі роботи (підбір відповідного посуду і пробок до нього); відважування і відмірювання лікарських засобів і розчинників; змішування або розчинення,екстрагування, диспергування чи емульгування складових компонентів лікарського препарату; проціджування чи фільтрування; оцінка якості й оформлення лікарськогопрепарату до відпуску.

Залежно від призначення лікарської форми, розчинності лікарських речовин і виду

розчинника застосовують ті чи інші технологічні стадії.

Підбір посуду (флаконів) і пробок. Флакон і пробку підбирають заздалегідь з урахуванням об'єму рідких лікарських форм, що виготовляються, і властивостей їх компонентів.

Флакон повинен бути чистим і висушеним. Кришка повинна нагвинчуватися на горловину вільно до упору і не повинна провертатися. Якщо рідкі лікарські препарати містять світлочутливі речовини, то їх поміщають у флакон з жовтогарячого скла.

Відважування і відмірювання. При відважуванні і відмірюванні лікарських речовин керуються основними правилами, викладеними у розділі 9.

Змішування, розчинення, екстрагування, диспергування, емульгування. Усі ці технологічні процеси для рідких лікарських форм служать основою утворення дисперсної системи. Наявність чи відсутність дисперсної фази при цих процесах залежить від розчинності лікарських засобів у воді чи інших розчинниках.

При виготовленні рідких лікарських форм шляхом розчинення сухих лікарських речовин слід керуватися такими правилами:

> першою завжди відмірюють у підставку (банку з широким горлом) розраховану кількість води очищеної, у якій розчиняють сухі лікарські речовини: спочатку списку А чи Б, потім - загального списку з урахуванням їх розчинності та інших фізико-хімічних властивостей. Така послідовність виготовлення розчинів необхідна для запобігання чи усунення процесів взаємодії лікарських речовин, що швидше за все відбувається в розчинах з високою концентрацією;

> крупнокристалічні лікарські речовини (міді сульфат, галуни, калію перманганат таін.) для прискорення процесу розчинення спочатку подрібнюють у ступці з невеликою кількістю розчинника;

> термостійкі речовини, що повільно розчиняються (натрію тетраборат, кислота борна, ртуті дихлорид, рибофлавін, етакридину лактат та ін.), розчиняють у гарячому розчиннику або при нагріванні;

> щоб прискорити процес розчинення, збовтують або перемішують розчин скляною паличкою.

При виготовленні рідких лікарських форм шляхом змішування чи додавання рідких компонентів слід керуватися такими правилами:

> змішування рідин проводять у порядку збільшення їх кількості;

> ароматні води, настойки, рідкі екстракти, спиртові розчини, смакові і цукрові сиропи та інші рідини додають до водного розчину в останню чергу у флакон для відпуску в такому порядку: водні непахучі і нелеткі рідини; спиртові розчини в порядку збільшення

концентрації спирту; пахучі і леткі рідини;

> рідкі лікарські засоби, що містять ефірні олії (нашатирно-анісові краплі, грудний еліксир, розчин цитраля та ін.), додають до мікстуришляхом~змішування з цукровим сиропом (при його наявності в прописі) чи з рівною кількістю мікстури;

> настойки, нашатирно-анісові краплі та інші леткі рідини не слід додавати до теплих розчинів;

> лікарські засоби з підвищеною в'язкістю (іхтіол, густі екстракти та ін.) попередньо змішують у ступці з частиною розчинника і після додавання решти переносять у флакон для відпуску.

Проціджування (colatio) і фільтрування (filtratio). Ці процеси використовують в аптечній практиці для відділення рідкої фази від усіх суспендованих часток (механічних домішок), які потрапляють у рідкі лікарські форми при забрудненні розчинників і розчинюваних речовин із приладів і посуду у вигляді волокон, пилу і т.п. Проціджування і фільтрування проводять за допомогою лійок, виготовлених з різних матеріалів, різних місткостей і видів.

Скляні лійки бувають різної форми: під кутом 45°, так звані аптечні,дуже зручні для відділення рідкої частини лікарського препарату від незначних твердих домішок за допомогою складчастого фільтра; з кулястим потовщенням біля переходу у вузьку частину, куди поміщається ватний тампон, зручні для проціджування, а також для фільтрування з проціджуванням. Швидкістьпроціджування залежить від щільності укладання вати в кулясту частину лійки; під кутом 60° - хімічні, зручні для використання гладеньких фільтрів, призначених для збирання осадів, а також при виготовленні ін'єкційних розчинів. Лійку підбирають таким чином, щоб у ній містилося 25-30 % рідини для проціджування чи фільтрування.Вибір методу очищення розчину залежить від його призначення. Розчини для внутрішнього і зовнішнього застосування проціджують, очні краплі, концентровані й ін'єкційні розчини - фільтрують.

Проціджування застосовують для відділення великих часток, для чого рідину пропускають через грудочку вати чи кілька шарів марлі, рідше - полотнину, шовк, капрон та інші тканини.

Гігроскопічна вата повинна бути довговолокнистою і достатньо чистою, не містити кислих, лужних і відновлюючих речовин; хлориди, сульфати, солі кальцію допускаються лише в мінімальних кількостях. Найбільш придатна для проціджування медична вата сорту «очна». Марля побутова бавовняна може застосовуватися тільки знежирена, без домішок крохмалю та інших речовин. Марлеві фільтри мають велику пропускну здатність і майже не дають механічних забруднень.Проціджування розчинів проводять через ватний тампон, попередньо

промитий водою очищеною для видалення дрібних волокон. Чистота ліків у цьому випадку буде залежати від щільності грудочки вати, вкладеної в устя лійки. Зайва твердість ватного тампона небажана, бо це сповільнює швидкість проціджування. Слизи, емульсії, настої і відвари проціджують через подвійний шар марліабо полотно.

Фільтрування застосовують для відділення всіх суспендованих часток (включаючи і дрібні) за допомогою фільтруючого матеріалу, що має пори або капілярні ходи. Слово *«фільтр»* походить від латинського *filtrum* - повсть. У залежності від механізму затримки часток розрізняють фільтри *глибинні* (пластинчасті) і *мембранні* (екранні). У глибинному фільтрі частки зазвичай затримуються в місці перетинання волокон фільтра, тобто механічно або в результаті адсорбції на матеріалі фільтра. Як глибинні фільтри використовують бавовняно-волокнисті матеріали (вату, марлю), скло у вигляді спеченого порошку чи волокон, целюлозно-азбестові фільтри, матеріали з полімерних волокон.

Мембранні фільтри являють собою сита із середніми розмірами пор у вузькому діапазоні. Такі фільтри швидко засмічуються, тому для фільтрування розчинів використовують комбіновані фільтри з застосуванням вати медичної гігроскопічної, паперу фільтрувального лабораторного і марлі побутової бавовняної. Усі фільтруючі матеріали за якістю повинні цілком задовольняти вимоги, приведені у відповідній нормативно-технічній документації. їм належить мати визначену міцність, мати структуру, яка забезпечує ефективну затримку часток при високій проникності, не виділяти в розчин волокна або частинки, не взаємодіяти з лікарськими речовинами, витримувати термічну стерилізацію, тиск або розрідження в процесі фільтрування.В аптечній практиці для фільтрації розчинів можна використовувати фільтрувальний папір. Це непроклеєний папір, одержаний з бавовняного волокна. За прийнятих стандартами існують такі види фільтрувального паперу: швидкофільтруючий (марка Б), середньофільтруючий (марка С) і повільнофільтруючий (марка М). Співвідношення швидкості фільтрації між цими фільтрувальними паперами такі: Б:С:М = 4:2:1. Зольність не повинна перевищувати 0,8 %. Для окремих видів робіт фільтрувальний папір знезолюють, обробляючи хлористоводневою чи фтористоводневою кислотами. Відповідно до вимог ДФ XI фільтрувальний папір повинен складатися з чистої клітковини без темних місць і домішок деревини, хлоридів, солей заліза. Якщо фільтрувальний папір містить хоча б незначні сліди солей заліза, то при фільтруванні розчину натрію саліцилату чи іншого саліцилового препарату фільтрат набуває фіолетового чи рожевого забарвлення. Розчин адреналіну гідрохлориду втрачає свою фізіологічну дію.Для фільтрування рідких лікарських форм (самопливом) застосовують складчасті і гладенькі фільтри.

Складчастий фільтр має велику фільтруючу поверхню і завдяки значній кількості

складок щільно не пристає до стінок лійки, тому фільтрування проходить швидко. Роблять складчастий фільтр із квадратного шматка фільтрувального паперу,який складають спочатку навпіл, а потім кілька разів по діагоналі. При складанні фільтра не слід доводити складки до вершини, щоб вузький кінець його вийшов гострим, інакше кінчик фільтра розм'якшується і при фільтруванні папір у цьому місці може розірватися. Висота фільтра повинна бути нижче від верхнього краю лійки на 0,5-1 см, щоб запобігти переливанню фільтруючої рідини через край лійки. Кінець фільтра повинен входити у вузьку частину лійки, не «висіти» і не приставати до її стінок, а складки фільтра повинні доторкатися своїми виступаючими частинами до лійки.

Гладкий *фільтр* роблять із квадратного шматка фільтрувального паперу, учетверо складеного і перегнутого по діагоналі, зовнішній кінець якого обрізають по колу. Відтягнувши один шар, одержують конус.Для фільтрування за допомогою гладеньких фільтрів застосовують склянілійки з кутом 60°.Для затримки волокон, що відриваються від зовнішньої поверхні фільтра, і щоб уберегти його від можливого розриву, у лійку підкладають грудочку вати. При фільтруванні рідину наливають потроху на стінки фільтра, а лійку ставлять так, щоб її кінець був трохи нижче шийки флакона.Фільтрувати і проціджувати можна за допомогою металевого чи дерев'яного штатива.Щоб не забруднювати готовий лікарський препарат волокнами вати чи паперу,що пристають до стінок флакона і дуже важко відмиваються, фільтрують і проціджують спочатку частину лікарського препарату, збирають фільтрат в окремийпосуд і потім виливають його знову на фільтр, після чого фільтрують у флакон для відпуску. Потрібно при цьому враховувати адсорбційну здатність паперу і вати, пов'язану з деякою втратою рідких лікарських препаратів, причому ця втрата залежить від розмірів фільтра і кількості взятої вати. Звідси розміри фільтра і кількість вати повинні бути мінімальними. Якщо рідкі лікарські препарати виготовляють у кількості 100 мл і більше, то така незначна втрата не має істотного значення, тому що вона вкладається у встановлені норми.У тих випадках, коли фільтрують невеликі кількості розчинів (10-30 мл), відбувається значна втрата розчину і зменшується концентрація розчиненого лікарського засобу.Щоб цього не трапилось, застосовують особливі технологічні прийоми, про які буде сказано при виготовленні крапель. При фільтруванні водних розчинів слід мати на увазі, що папір електризуєтьсянегативно в результаті дисоціації молекул целюлози і тому при фільтруванні (меншепри проціджуванні) мають місце адсорбційні явища, які ведуть до деякого зменшення концентрації діючих речовин. Катіони лужних і лужноземельних металівадсорбуються мало, катіони важких металів - більше. За адсорбційною здатністю їх можна розташувати у визначеному порядку (ряд Кольтгоффа):

$Pb^{2+} > Hg^{2+} > Ca^{2+} > Ag^{+} > Zn^{2+}$

Значна адсорбція має місце при фільтруванні розчинів алкалоїдів, барвних речовин (метиленового синього, етакридину лактату), ферментів (пепсин). Слід мати на увазі, що розчини, які містять окислювачі (калію перманганат, срібла нітрат), відновлюються клітковиною. Вплив фільтрувального паперу і вати на розчини окислювачів залежить від ряду факторів: якості фільтрувального паперу, часу контакту цих розчинів з папером і ватою, концентрації розчинів, щофільтруються.

Метод фільтрування через папір (самопливом) малопродуктивний і трудомісткий через недостатню швидкість фільтрування (2-3 л/год) і частого відшаровування волокон від фільтрувального матеріалу. Для вдосконалення процесуфільтрування рідких лікарських форм в аптеках запропоновано використовувати скляні фільтри. Це пористі скляні пластинки, отримані шляхом сплавки скляного порошку, вставлені в лійки конічної чи циліндричної форми. Вони використовуються в тих випадках, коли або розчин для фільтрування розкладається,стикаючись з папером, або папір адсорбує розчинені лікарські препарати. При їх застосуванні значно знижується адсорбція розчинених речовин. Скляні фільтри зручні для фільтрування розчинів алкалоїдів, барвних речовин, ферментів, окислювачів, захищених колоїдів і деяких інших. Ці фільтри випускаються з різним діаметром пор № 1 - 90-150 мкм (розмір пор відповідає ватному тампону), № 2 - 40-90 мкм (розмір пор відповідає пухкому фільтрувальному паперу), № 3 - 20- 40 мкм і № 4 - 10-20 мкм (розмір пор відповідає дуже щільному фільтрувальному паперу). Найбільш крупно пористі фільтри № 1 і № 2, через які рідина проходить самовільно без вакууму, зазвичай використовуються для проціджування розчинів для внутрішнього і зовнішнього застосування. Фільтри № 3 і № 4 вимагають створення вакууму. їх використовують для фільтрування очних крапель та ін'єкційних розчинів.

Перед фільтруванням скляні фільтри, що не були у вживанні, промивають теплою (50-60 °С) очищеною водою. При вмісті в промивних водах великої кількості скляного пилу фільтри обробляють концентрованою сірчаною кислотою протягом 15-20 годин, після чого багаторазово промивають теплою водою очищеною до негативної реакції на сульфат-іони в промивних водах. Після використання фільтри ретельно миють теплою водою (з боку трубчастого відростка лійки), сильно забруднені обробляють кислотою сірчаною концентрованою з додаванням 1 % розчину натрію нітрату або перхлорату з додержанням техніки безпеки. Важлива перевага скляних фільтрів - можливість їх стерилізації. Недолік скляних фільтрів - їх крихкість. Вони незручні при фільтруванні концентрованих розчинів: пори фільтрів швидко засмічуються.

ОЦІНКА ЯКОСТІ Й ОФОРМЛЕННЯ РІДКИХЛІКАРСЬКИХ

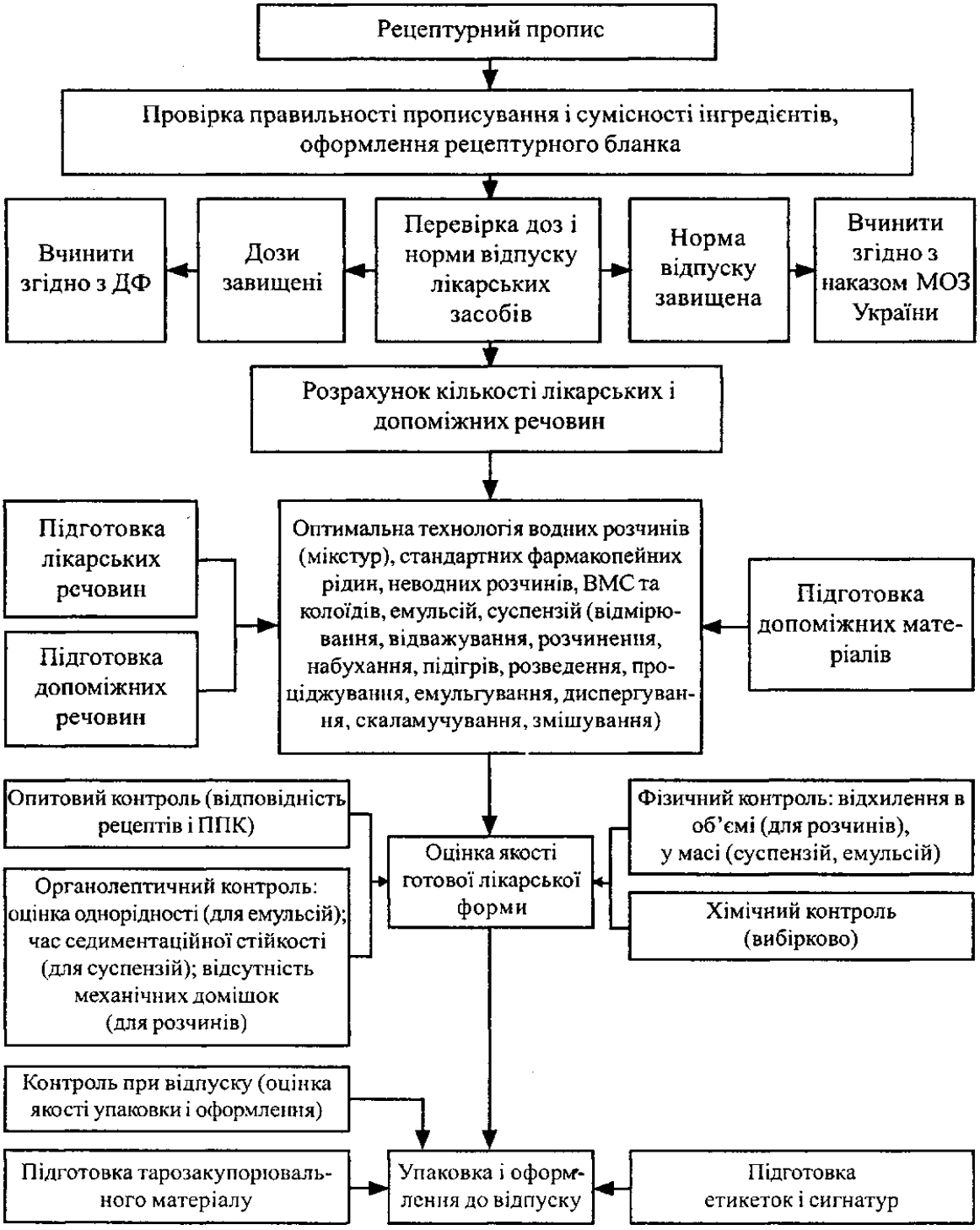
ПРЕПАРАТІВ ДО ВІДПУСКУ

Готові лікарські препарати перевіряють на чистоту, а посуд, у якому вони знаходяться, - на герметичність. Якщо флакон з готовим лікарським препаратом перевернути пробкою вниз, то при легкому постукуванні об долоню рідина не повинна просочуватися через пробку. Закупорений флакон з рідким лікарським препаратом (розчином) злегка струшують, перевертають і переглядають у прямому івідбитому світлі. У рідині не повинно бути помітно будь-яких сторонніх часток. На флакон наклеюють оформлену і відповідно заповнену етикетку

«Внутрішнє» чи «Зовнішнє». Розчини, що містять отруйні речовини, опечатують, оформляють сигнатурою і додатковою етикеткою «Поводитися з обережністю». Якщо лікарський препарат вимагає особливих умов зберігання, то наклеюють додаткові етикетки, наприклад, «Зберігати в прохолодному місці», «Перед уживанням збовтувати» і т.д.

Оцінку якості рідких лікарських форм проводять відповідно до вимог нормативно-технічної документації. Структурно-логічна схема технології і контролю якості рідких лікарських форм представлена на схемі 1.

СТРУКТУРНО-ЛОГІЧНА СХЕМА ТЕХНОЛОГІЇ І КОНТРОЛЮЯКОСТІ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ



КОНЦЕНТРОВАНІ РОЗЧИНИ ДЛЯ БЮРЕТКОВОІ УСТАНОВКИ

Концентровані розчини - це недозований вид аптечної заготовки, що застосовується для виготовлення лікарських форм із рідким дисперсійним середовищем, шляхом розведення або в суміші з іншими лікарськими речовинами.

Концентровані розчини - це робочі розчини лікарських речовин у виразно більшій

концентрації, ніж ці речовини прописуються в рецептах, у розрахунку на відповідне розведення водою до зазначеної в рецепті концентрації. їх зазвичай називають «концентратами». Застосування концентрованих розчинів має ряд переваг у порівнянні з виготовленням мікстур із сухих речовин: полегшується робота фармацевта, підвищується якість і прискорюється відпуск лікарських препаратів хворим.

Номенклатура концентрованих розчинів визначається запитами екстемпоральної рецептури, що надходить в аптеку, і залежно від потреби список концентрованих розчинів може змінюватися. В інструкції з виготовлення в аптеках лікарських форм із рідким дисперсійним середовищем у додатку 1 (див. додаток 3 підручника) приводиться зразковий список концентрованих розчинів, найчастіше уживаних при виготовленні рідких лікарських препаратів.При виготовленні концентрованих розчинів слід уникати концентрацій,близьких до насичених, тому що при зниженні температури розчину можливе випадання осаду розчиненої речовини. У зв'язку з тим, що концентровані розчини можуть стати середовищем для розвитку мікроорганізмів, їх слід готувати в асептичних умовах насвіжоперегнаній воді очищеній. Всі застосовувані допоміжні матеріали, а також посуд для їх виготовлення і зберігання повинні бути попередньо простерилізованими, а отримані розчини обов'язково профільтровані (а не проціджені).

Концентровані розчини після виготовлення піддають повномухімічному контролю (істинність, кількісний вміст діючих речовин). Всі приготовлені концентровані розчини записують у лабораторний журнал, а на етикетці посудини, в якій вони зберігаються, зазначають: назву і концентрацію розчину, номер серії й аналізу, дату виготовлення. Запаси концентрованих розчинів зберігають у щільно закупорених бутлях у прохолодному і захищеному від світла місці при температурі 20-22 °С чи в холодильнику (3-5 °С).

В аптеках концентровані розчини виготовляють у таких кількостях, які можуть бути використані протягом установлених для них термінів придатності. Граничні терміни зберігання для окремих розчинів встановлені залежно від їх стійкості від 2 до ЗО днів.

Якщо розчин є середовищем для розмноження мікроорганізмів, тотермін його зберігання невеликий, наприклад: 5 і 20 % розчини глюкози зберігають протягом двох діб. Зі збільшенням концентрації розчину глюкози до 40 і 50 % термін його зберігання збільшується до 15 діб. Останнє зв'язано з тим, що підвищується осмотичний тиск розчину, що знижує умови виживання мікроорганізмів.

Зміна кольору, помутніння розчинів, поява пластівців, нальотів - ознака їх непридатності, навіть якщо термін придатності не минув.

Готування концентрованих розчинів. Концентровані розчини виготовляють масо-об'ємним методом з використанням мірного посуду. Необхідну кількість води можна також

розрахувати, використовуючи коефіцієнти збільшення об'єму або значення щільності розчину (див.додаток 3 підручника).

Наприклад, необхідно приготувати 1 л 20 % (1:5) розчину калію броміду.

1. Готування розчину в мірному посуді.

У стерильну мірну колбу ємністю 1 л поміщають через лійку відважені на технічних вагах 200,0 г калію броміду і розчиняють у невеликій кількості свіжоперевареної (охолодженої) очищеної води. Потім воду доливають до мітки. Розчин фільтрують у матеріальну склянку з темного скла з притертою пробкою, перевіряють на істинність, чистоту і кількісний склад, наклеюють етикетку з позначенням назви і концентрації розчину, дати його виготовлення, номера серії і номера аналізу.

2. Готування розчину з використанням КЗО.

Якщо врахувати коефіцієнт збільшення об'єму, рівний для калію броміду 0,27 мл/м, то об'єм, який займає 200,0 г калію броміду, дорівнює 54 мл (200,0 х 0,27), тоді води для виготовлення розчину необхідно 946 мл (1000 мл - 54 мл). У цьому випадку використання мірного посуду не потрібно.У підставку відмірюють 946 мл свіжоперевареної (охолодженої) води очищеної і розчиняють у ній 200,0 г калію броміду. Далі роблять, як зазначено вище.

3. Готування розчину з урахуванням його щільності.

Щільність 20 % розчину калію броміду - 1,144, виходить, 1 л цього розчину повинен мати масу 1144,0 г (відповідно до формули P = V x d, де P - маса розчину, V - об'єм і d - щільність). Оскільки в даному розчині калію бромід береться за масою, води повинно бути 1144.0 - 200,0 = 944,0 г. Об'єм розчину при цьому буде 1 л, а його маса - 1144,0 .

У підставку відмірюють 944 мл свіжоперевареної очищеної води і розчиняють у ній 200,0 г калію броміду. Якщо необхідну кількість води відміряти неможливо, її відважують у попередньо старовану підставку. Після розчинення фільтрують, як було зазначено вище.

При визначенні кількості розчинника, необхідного для виготовлення

20 % розчину калію броміду різними способами (по щільності розчину і з використанням коефіцієнта збільшення об'єму), одержуємо дані, що відрізняються на 2 мл (946 і 944 мл відповідно), що можна пояснити помилкою досліду.

Лікарські речовини (кристалогідрати) відважують з урахуванням фактичного вмісту вологи.

Наприклад, необхідно приготувати 1 л 50 % роз-ну глюкози (вологість 10 %). Глюкозу відважують з урахуванням фактичного вмісту в ній вологи, к-ть розраховують за формулою:

де a - кількість безводної глюкози, зазначена у прописі; b - вміст вологи вглюкозі,

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

%.

$$x = \frac{500 \times 100}{100 - 10} = 555{,}5 \text{ г.}$$

У мірну колбу наливають невелику кількість гарячої води, розчиняють 555,5 г глюкози. Після повного розчинення речовини й охолодження розчин доводять водою до об'єму 1 л і фільтрують. Проводять повний хімічний аналіз (істинність, чистота, кількісний склад).

Залежно від результату кількісного аналізу концентровані розчини відповідно розбавляють водою або зміцнюють додаванням сухої лікарської речовини до необхідної концентрації.

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

1. *Якщо розчин виявився міцнішим необхідного,* його розбавляють до потрібної концентрації водою, кількість якої розраховують за формулою:

де

X - кількість води, необхідна для розведення приготовленого розчину, мл;

A - об'єм приготовленого розчину, мл; B -

необхідна концентрація розчину, %;C -

фактична концентрація розчину, %.

Цей розрахунок можна зробити іншим способом, без використання формули. Для цього знаходять масу калію броміду, що міститься в 3000 мл 23 % розчину калію броміду:

$$X = \frac{3000\ (23 - 20)}{20} = \frac{9000}{20} = 450 \text{ мл (води).}$$

21 % і вище - ±1 %.

Структурно-логічна схема технології концентрованих розчинів приведена Наприклад, слід було приготувати 3 л 20 % (1:5) розчину калію броміду. Аналіз показав, що розчин містить 23 % лікарської речовини.

Використовуючи приведену вище формулу, знаходять кількість води, необхідну для розведення розчину:

З цієї кількості (690,0 г) можна приготувати 3450 мл 20 %розчину калію броміду:

23,0 – 100 мл

x – 3000 мл

$$x = \frac{23,0 \times 3000}{100} = 690,0 \text{ г.} = 3450 \text{ мл.}$$

Отже, щоб одержати розчин необхідної концентрації, до нього необхідно додати 450 мл свіжопереваренної і охолодженої води очищеної і знову перевірити концентрацію.

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

2. *Якщо розчин виявився слабкішим необхідного,* його необхідно зміцнити додаванням лікарської речовини, кількість якої розраховують за формулою:

де X - кількість сухої речовини, яку слід додати для зміцнення розчину, г; A - об'єм приготовленого розчину, мл; B - необхідна концентрація розчину, %; C - фактична концентрація розчину, %; d - щільність розчину необхідної концентрації.

Наприклад, слід було приготувати 1 л 20 % розчину калію броміду. Аналіз показав, що розчин містить 18 % лікарської речовини (що так само, як ів першому випадку, не відповідає припустимим нормам відхилень).

Використовуючи приведену вище формулу, знаходять:

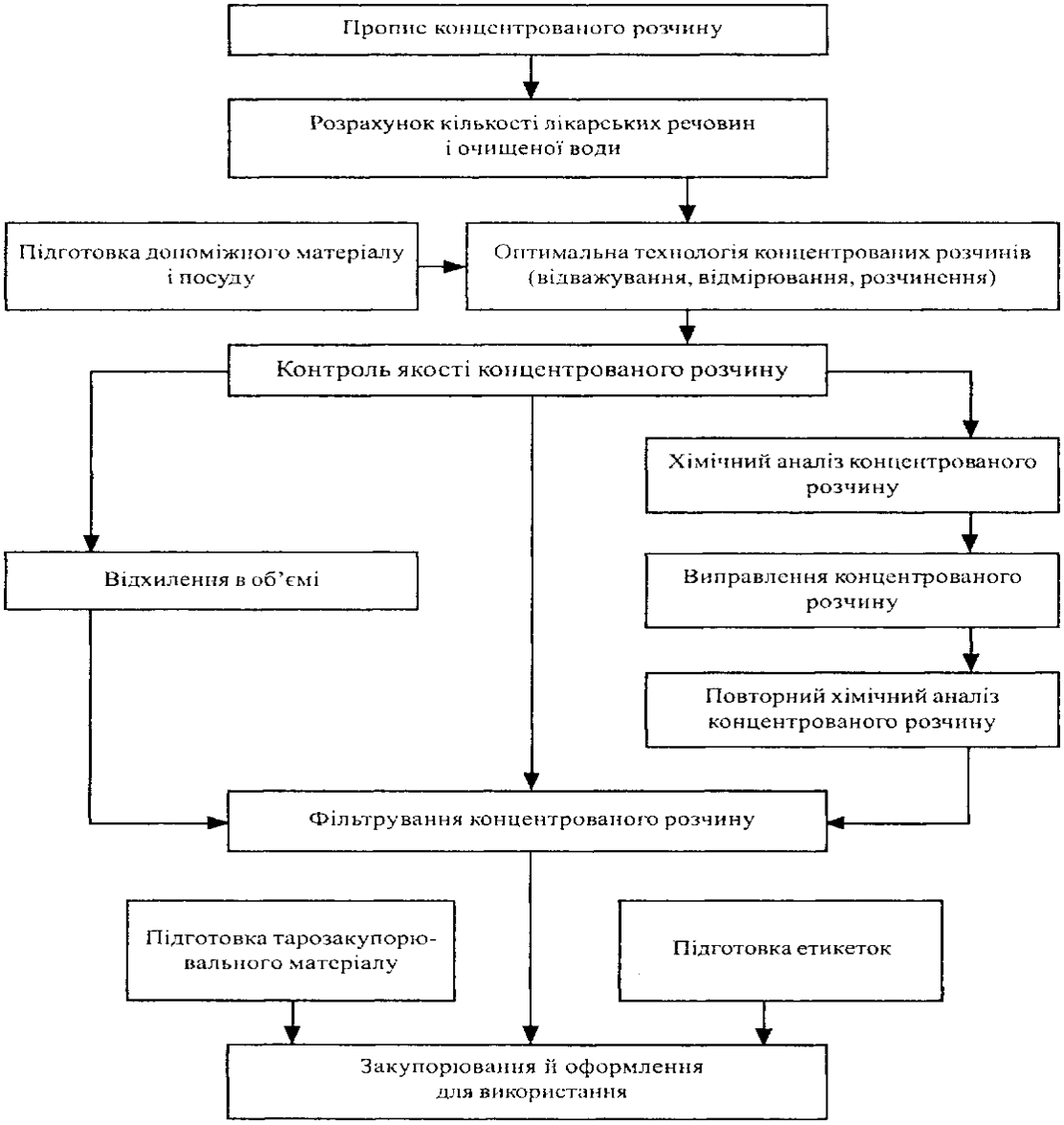
$$X = \frac{1000\,(20 - 18)}{(100 \times 1,144) - 20} = \frac{2000}{94,4} = 21,18 \text{ г,}$$

тобто для зміцнення розчину необхідно додати 21,18г калію броміду. Після зміцнення розчину його знову фільтрують і аналізують.

Допустимі відхилення концентрації в розчинах, що містять речовини до 20% включно, складають ±2 % від позначеної; у розчинах з концентрацією на схемі 2.

Схема 2

СТРУКТУРНО-ЛОГІЧНА СХЕМА ТЕХНОЛОГІЇ КОНЦЕНТРОВАНИХРОЗЧИНІВ



ПРИГОТУВАННЯ РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КОНЦЕНТРОВАНИХ РОЗЧИНІВ СУХИХ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Дуже важливим питанням при виготовленні рідких лікарських форм масо- об'ємним методом є визначення загального об'єму, який розраховують підсумовуванням всіх об'ємів рідких інгредієнтів. У загальний об'єм входять: розчинник, водні і спиртові розчини лікарських речовин, настойки, рідкі екстракти і всі інші прописані рідини, що виписуються в рецептах у мілілітрах. Якщо необхідно установити об'єм рідких лікарських форм, до складу яких входять в'язкі, леткі, а також рідини з більшою щільністю, враховують їх щільність. Кількість сухих речовин при визначенні загального об'єму не враховується. При визначенні загального об'єму необхідно враховувати спосіб прописування розчинника. Наприклад:

Rp.:Natrii hydrocarbonatis 2,0

Tincturae Valerianae 6 ml

Sirupi simplicis 10 ml

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

У приведеному прописі зазначена кількість розчинника. У цьому випадку розрахунок загального об'єму мікстури проводиться підсумовуванням об'ємів рідких інгредієнтів: 200 мл води очищеної + 6 мл настойки валеріани + 10 мл сиропу цукрового, що складе 216 мл. Мікстуру можна приготувати з використанням концентрованого розчину натрію гідрокарбонату 5 % (1:20).

Розрахунок:

Розчину натрію гідрокарбонату 5 % (1:20) 20 х 2,0 = 40 мл

Води очищеної 200 - 40 = 160 мл

ППК

Дата № рецепта

Aquae purificatae 160 ml

Solutionis Natrii hydrocarbonatis 5 %(1:20) 40 ml

Sirupi simplicis 10 ml (чи 13,0)

Tincturae Valerianae 6 ml

$V_{заг.}$ = 216 ml

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Якщо кількість розчинника зазначена «до визначеного об'єму», то рідкіінгредієнти включаються в об'єм водного розчину. Наприклад:

Rp.: Nartii hydrocarbonatis 2,0

Tincturae Valerianae 6 ml

Sirupi simplicis 10 ml

Aquae purificatae ad 200 ml

M. D. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

Загальний об'єм мікстури в даному випадку дорівнює 200 мл. Кількістьводи очищеної: 200 - (40 + 6 + 10) = 144 мл.

ППК

Дата № рецепта

Aquae purificatae 144 ml

Solutionis Natrii hydro-carbonatis 5 % (1:20) 40 ml

Sirupi simplicis 10 ml (чи 13.0)

Tincturae Valerianae 6 ml

$V_{заг.}$=200 ml

Приготував:(підпис)

Перевірив:(підпис)

Необхідно звернути увагу, що в мікстурі прописаний сироп цукровий заоб'ємом, але оскільки це в'язка рідина, дозувати його можна і за масою з урахуванням щільності, що дорівнює 1,3 г/мл, (тобто замість 10 мл сиропу відважують 1,3 х 10 = 13,0 г).Що стосується настойки валеріани, то її відмірюють піпеткою чи мірним циліндром і додають в останню чергу до готової мікстури. Це пояснюється тим, що при додаванні спиртових розчинів до водного відбувається виділення нерозчинних у воді речовин.Якщо екстракційні препарати додавати в останню чергу, то заміна розчинника у великому об'ємі розчину буде відбуватися з різкою зміною концентрації спирту етилового, внаслідок чого утворюється багато центрів кристалізації, суспензія виходить дрібнодисперсна, тривалий час знаходиться в суспендованому стані, легко дозується. Якщо екстракційні препарати відмірювати в першу чергу і до них додавати водний розчин - заміна розчинника буде відбуватися повільно, в результаті утворюється менше центрів кристалізації, осад виходить грубозернистий (пластівчастий).

При додаванні настойок до концентрованих розчинів солей відбувається явище висолювання екстрактивних речовин з настойок у вигляді великих часток.

При виготовленні мікстур з концентрованих розчинів керуються такими правилами:

- у першу чергу у флакон для відпуску відмірюють воду очищену, потім концентровані розчини отруйних і сильнодіючих речовин, а потім концентровані розчини лікарських речовин загального списку в порядку їхвиписування в рецепті;
- мікстури не проціджують і виготовляють відразу у флаконі для відпуску.

З огляду на всі ці вимоги стосовно приведеного рецептурного пропису, мікстуру виготовляють у такий спосіб: у відпускний флакон відмірюють 160 мл води очищеної, потім сюди ж відмірюють 40 мл 5 % розчину натрію гідрокарбонату, 10 мл сиропу цукрового і в останню чергу 6 мл настойки валеріани. Флакон закупорюють і оформляють до відпуску.

При відсутності концентрованих розчинів мікстури виготовляють з урахуванням процентного вмісту сухих лікарських речовин у загальному об'ємі розчину.

Якщо до складу рідкої лікарської форми входять сухі лікарські речовини в сумарній кількості до 3 %, концентровані розчини яких відсутні, то їхрозчиняють у відміряній кількості прописаної води чи іншої рідини без обліку КЗО.

Наприклад:

Rp.: Analgini 3,0

Kalii bromidi 4,0

Tincturae Belladonnae 8 ml

Tincturae Valerianae 10 ml

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

Опалесціююча мікстура, до складу якої входять сильнодіючі речовини (анальгін і настойка беладони, приготовлена на 40 % спирті), світлочутлива речовина калію бромід і настойка валеріани, приготовлена на 70 % спирті.

Перевірку разових і добових доз анальгіну і настойки беладони здійснюють шляхом порівняння їх з вищими разовими і добовими дозами для прийому усередину в такій послідовності.

Загальний об'єм мікстури: 200 мл + 10 мл + 8 мл = 218 мл.3,0 г анальгіну (концентрат якого відсутній) в об'ємі 218 мл складуть:

218 мл – 3,0 г

100 мл – x

$$x = \frac{3,0 \times 100}{218} = 1,7, \text{ тобто менше 3 \%}$$

При розчиненні 3,0 г анальгіну (КЗО = 0,68 мл/г) об'єм збільшиться на 2,04 мл (0,68х3,0 = 2,04).

Для мікстури об'ємом більше 200 мл відхилення від норми допускається ±1 %. Для об'єму 218 мл це відхилення складе 2,18 мл. Як видно, в об'ємі, що займає 3,0 г анальгіну, не перевищує допустимої норми, тому що 2,18 мл більше, ніж 2,04 мл. У таких випадках КЗО не враховують.

Розрахунок: Розчину калію броміду 20 % (1:5) 5 х 4 = 20 мл

Води очищеної 200 - 20 = 180 мл

У підставку відмірюють 180 мл води очищеної, у якій розчиняють 3,0 г анальгіну. Розчин проціджують у відпускний флакон і додають спочатку 20 мл 20 % розчину калію броміду, потім 8 мл настойки беладони, в останню чергу -10 мл настойки валеріани. Закупорюють і оформляють до відпуску.

1. Рідкі лікарські форми зі вмістом сухих речовин у сумарній кількості 3

% і більше виготовляють з використанням концентрованих розчинів чи у мірному посуді або об'єм води, необхідний для розчинення сухих речовин, визначають шляхом розрахунку, з огляду на КЗО.

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5 % 200 ml

Glucosi 60,0

Natrii bromidi 3,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

Мікстура - розчин, до складу якої входить світлочутлива речовина - натрію бромід, сильно гігроскопічна речовина – кальцію хлорид і глюкоза, прописана в концентрації більше 3 %. Мікстуру виготовляють, використовуючиконцентровані розчини.

Кальцію хлорид – дуже гігроскопічна речовина, що розпливається на повітрі до консистенції сироповидного розчину. Користуватися кристалічним кальцію хлоридом незручно (кристали мокрі і бруднять ваги; при зважуванніемає впевненості в точному дозуванні, тому що невідомий вміст у даній солі гігроскопічної води). Щоб уникнути псування лікарської речовини і неточного дозування кальцію хлориду, з нього виготовляють концентрований розчин 50 % чи 20 %. який застосовують для виготовлення рідких лікарських препаратів. Розчин стійкий і добре зберігається тривалий час.

Розрахунок: Розчину кальцію хлориду 50 % (1:2) 10,0х2 = 20 мл

Розчину глюкози 50 % (1:2) 60,0 х 2 = 120 мл

Розчину натрію броміду 20 % (1:5) 3,0 х 5 = 15 мл

Води очищеної 200-(20+120+ 15) = 45мл

У флакон для відпуску відмірюють 45 мл води очищеної, 20 мл 50 % концентрованого розчину кальцію хлориду, 120 мл 50 % концентрованого розчину глюкози, 15 мл 20 % концентрованого розчину натрію броміду.

У випадку відсутності концентрованого розчину глюкози кількість розчинника розраховують, використовуючи коефіцієнт збільшення об'єму для глюкози. При розчиненні 60,0 г глюкози об'єм розчину збільшиться на 41,4 мл (0,69 х 60 = 41,4). Тому кількість очищеної води для одержання 200 мл розчину буде дорівнювати 123,6 мл (200 - 20 -15 - 41,4 = 123.6).

У 123,6 мл підігрітої води розчиняють 60,0 г глюкози, розчин прохолоджують, проціджують у флакон для відпуску і додають розраховану кількість концентрованих розчинів кальцію хлориду і натрію броміду.

2. *Якщо в рецепті виписані лікарські речовини в сухому вигляді порізно в кількості менше 3 %, а в сумі у кількості більше 3 %, то при розрахунку води необхідно враховувати об'єм, який займе кожна з лікарських речовин.*

3. Рідкі лікарські форми, у яких як розчинник використовують не воду

очищену, а ароматні води чи інші рідини (пертусин, водні витяжки з рослинної сировини, поліети-леноксид-400, спирт етиловий та ін.), виготовляють без використання концентрованих розчинів лікарських речовин і обліку КЗО при розчиненні речовин.

Rp.: Natriihydrocarbonatis 2,0

Natrii benzoatis 1,5

Liquoris Ammonii anisati 4 ml

Sirupi sacchari 10 ml

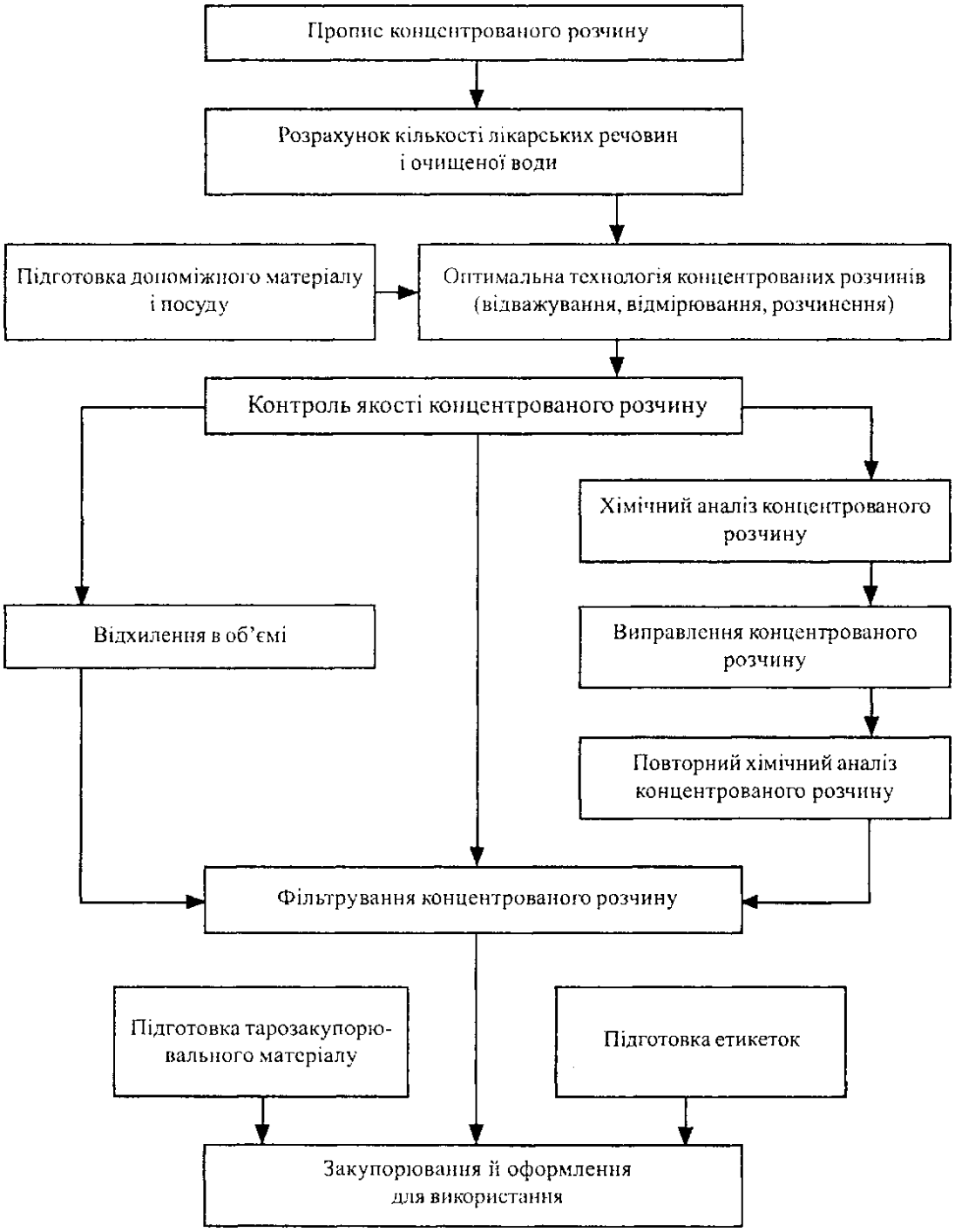
Aquae Menthae 100 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

Опалесцентна мікстура з нашатирно-анісовими краплями, які додають доводних розчинів особливим методом.

У підставку відмірюють 100 мл м'ятної води, у якій розчиняють 2,0 г натрію гідрокарбонату і 1,5 г натрію бензоату. Розчин проціджують у флакон для відпуску. В окремій баночці до 10 мл цукрового сиропу додають 4 мл нашатирно- анісових крапель, перемішують і переносять у флакон для відпуску.Якщо цукровий сироп у прописі не зазначений, то нашатирно-анісовікраплі попередньо змішують із приблизно рівною кількістю водного розчину. При безпосередньому додаванні нашатирно-анісових крапель до водних розчинів електролітів виділяється анетол, що міститься в анісовій олії, яка осаджується пластівцями на стінках флакона.

КОНЦЕНТРОВАННИЙ РОЗЧИН.



Стандартні фармакопейні розчини (рідини)- цеводнірозчини(заводського виробництва)деяких лікарських речовину строго визначеній концентрації, зазначеній у відповідних статтях ДФУ.

До них відносяться розчини твердих, рідких чи газоподібних речовин (розчин калію ацетату, рідина Бурова, кислота хлористоводнева, розчин аміаку, перекис водню, формалін та ін.). При виготовленні рідких лікарських форм із перерахованих стандартних розчинів керуються відповідними вказівками ДФ. а також положеннями «Інструкції з виготовлення в аптеках лікарських форм із рідким дисперсійним середовищем». Ці рідини легко змішуються

з водою, і їх розчини виготовляють безпосередньо у флаконі для відпуску, в який спочатку відмірюють воду, а потім розраховану кількість рідини. При необхідності розчин проціджують.

Стандартні фармакопейні розчини можуть виписуватися під двома назвами: умовною та хімічною ,від чого залежить розрахунок їх кількості.

Якщо в рецептурному прописі рідина прописана під умовною назвою, то при розрахунках концентрацію стандартного розчину приймають за одиницю (100 %).

Якщо зазначена хімічна назва, то при розрахунках виходять з фактичноговмісту речовин у стандартних розчинах, використовуючи наступну формулу:

$$X = V \times \frac{B}{A},$$

де X - об'єм стандартної рідини, мл;

V - об'єм розчину, який необхідно приготувати, мл; В

– прописана концентрація розчину, %;

А - фактична концентрація стандартної рідини, яка підлягає розведенню,

%. Кількість води в обох випадках розраховують по різниці між загальним об'ємом розчину, що готується, і розрахованою кількістю стандартної рідини.

При виготовленні водних розчинів та інших рідких лікарських форм потрібно точно додержувати правил, наведених вище.

Для виготовлення рідких лікарських форм використовують лікарські засоби фармакопейної якості. Якщо лікарську речовину в ДФУ зазначено в кристалічному і зневодненому вигляді, то використовують речовину в кристалічному вигляді. У залежності від властивостей лікарських речовин, їх розчинності, стійкості і призначення розчинів розрізняють кілька способів їх виготовлення.Розчини з легкорозчинними лікарськими речовинами. Розчинення переважної більшості твердих речовин носить самовільний характер, особливо в тих випадках, коли в прописаних розчинах концентрація лікарських речовин далека від межі розчинності. При розрахунку кількості води очищеної враховують процентний вміст лікарської речовини (чи суми речовин). *Якщо розчини виготовляють у концентрації до 3 %, то води беруть за об'ємом стільки, скільки прописано розчину в рецепті,* тому що при розчиненні невелика кількість лікарської речовини істотно не змінює об'єм розчину. Наприклад:

Rp.: Solutionis Analgini 2 % 150 ml

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

Мікстура - розчин з добре розчинною лікарською речовиною списку Б,виписаною у

кількості до 3 %.

Якщо в розчинах для внутрішнього застосування прописані отруйні і сильнодіючі речовини, то насамперед звертають увагу на правильність їх дозування.

Розрахунок:Анальгіну 3,0 г 2,0 - 100 мл

х - 150 мл $x = \frac{2 \times 150}{100} = 3{,}0$ г.

Води

очищеної

200мл

Перевірка доз:

Об'єм розчину дорівнює 150 мл

число прийомів – 150: 15 = 10

л.р.д. 3,0:10 = 0,3 м в.р.д. = 1,0 г

л.д.д. 0,3 х 3 = 0,9 м в.д.д. = 3,0 гДози не

завищені

У підставку відмірюють 150 мл води очищеної. Відважують 3,0 г анальгіну, висипають у підставку і розчиняють. Проціджують у флакон для відпуску. Закупорюють і оформляють.

Розчини в концентрації вище 3 % виготовляють у мірному посуді або розраховують кількість води за допомогою коефіцієнтів збільшення об'єму.

Коефіцієнт збільшення об'єму (мл/г) показує приріст об'єму розчину в мл при розчиненні 1,0 г речовини при 20 °С.

Rp.: Solutionis Magnesii sulfatis 20 % 150 ml

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

Мікстура - розчин з добре розчинною лікарською речовиною магнію сульфатом (кристалогідрат), виписаним у кількості понад 3 %. Подрібнювати магнію сульфат попередньо не потрібно, тому що він легко розчинний у воді.

Технологія розчину з використанням мірного посуду. У мірний циліндр поміщають приблизно 80 мл води очищеної. На ВР-100 відважують 30,0 г магнію сульфату, висипають у циліндр і перемішують до повного розчинення за допомогою скляної палички. Потім доводять розчин до об'єму 150 мл. Проціджують у заздалегідь підібраний флакон і відповідно оформляють до відпуску.

ППК

Дата № рецепта

Magnesii sulfatis 30,0

Aquae purificatae ad 150 ml

$V_{заг.}$= 150 ml

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Технологія розчину з використанням коефіцієнта збільшення об'єму (КЗО).

Для магнію сульфату КЗО дорівнює 0,50.

Розрахунок:Магніюсульфату30,0г

Води очищеної 150мл- (30,0х0,50) =135мл

У підставку відмірюють 135мл води очищеної, у якій розчиняють 30,0гмагнію сульфату, проціджують у флакон для відпуску й оформляють.

ППК

Дата № рецепта

Aquae purificatae135ml

Magnesii sulfatis 30,0

$V_{заг.}$=150ml

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Виключенням з цього правила є розчинна тріютіосульфату 60%,Застосовуваний для лікування корости.

Rp.:Solutionis Natrii thiosulfatis 60% 100ml

D.S.Зовнішнє (розчин№1)

Пропис цього розчину авторський, тому його виготовляють за масою(60.0г +40,0г)=100,0г. Якщо необхідно приготувати 100мл розчину вмасо-об'емній концентрації, слід зробити певні розрахунки. 100,0г 60% розчину натрію тіосульфату займає об'єм 73,5мл, тому для виготовлення100мл розчину слід взяти натрію тіосульфату 81,63г:

60,0-73,5мл

х-100мл

$$x = \frac{60,0 \times 100}{73,5} = 81,63\ \%.$$

У мірному посуді в частині води розчиняють 81,63г натрію тіосульфату й об'єм розчину доводять водою до 100мл (чи виготовляютьз урахуванням КЗО натрію тіосульфату: 100-(81.63х0,51)=58мл).

Забороняється готувати розчин шляхом розчинення 60,0гнатрію тіосульфату і доведенням отриманого розчину до об'єму100мл,тому що масо-об'ємна концентрація лікарської речовини в розчині складе тільки 46,37%.

Особливі випадки виготовлення розчинів. Ця група розчинів доситьвелика Готування кожного з них має свої особливості.

Розчини з повільно розчинними лікарськими речовинами. Повільна розчинність лікарських речовин у воді може бути обумовлена різними факторами: міцністю кристалічної решітки, малою швидкістю дифузії важких іонів або відносно поганою змочуваністю лікарської речовини розчинником. Для прискорення розчинення використовують додаткові технологічні прийоми: розчинення в гарячому розчиннику або подрібненняв ступці.

Доповільно розчинних у холодній воді відносяться термостійкі лікарські речовини: кислота борна, натрію тетраборат,галуниалюмокалієві, кофеїн, кальцію глюконат, міді сульфат, етакридину лактат, фурацилін та ін.

Rp.:Solutionis Acidi borici 2 % 200 ml

Da. Signa. Для полоскання порожнини рота.

1,0 г кислоти борної розчиняється в 25 мл холодної води й у 4 мл киплячої води, тому її розчиняють у гарячій воді при збовтуванні. Мірним циліндром відмірюють 200 мл гарячої води, переливають у підставку і розчиняють при перемішуванні 4,0 г кислоти борної. Розчин після охолодження проціджують у флакон для відпуску.

Rp.: Solutionis Cupri sulfatis 3 % 200ml

Da. Signa. Для спринцювань.

Розчин для зовнішнього застосування з повільно розчинною крупнокристалічною лікарською речовиною. Розчинність міді сульфату у воді хороша 1:3. Проте внаслідок поганої змочуваності водою кристалів (речовина крупнокристалічна) розчинення прискорюють розтиранням у ступці з водою.

У підставку відмірюють 200 мл води. У ступку поміщають 6,0 г міді сульфату і розчиняють при розтиранні з частиною води, потім додають воду,що залишилася. Розчин призначений для спринцювання, тому його фільтруютьу флакон для відпуску. Флакон закупорюють і оформляють до відпуску.

Rp.: Solutionis Furacilini (1:5000) 250ml

Da. Signa. Для полоскання.

Розчин для зовнішнього застосування з малорозчинною у воді (1:4200) речовиною. Розчини фурациліну виготовляють на ізотонічному розчині натрію хлориду (0,9 %), що

підсилює фармакологічну дію фурациліну.

У колбу з термостійкого скла відмірюють 250 мл очищеної води, додають 2,25 г натрію хлориду і 0,05 г фурациліну (відваженого з урахуванням правил для барвних речовин). Вміст нагрівають у колбі до повного розчинення фурациліну і проціджують у флакон. Оформляють до відпуску.

Розчини кодеїну. Кодеїн повільно і мало розчинний у холодній очищеній воді (1:150), розчинний у гарячій (1:17), легко розчинний у 90 % спирті (1:2,5), урозведених кислотах, тому виготовлення його розчинів має свої особливості. Наприклад, для виготовлення 100 мл 1 % розчину кодеїну 1,0 г речовини розчиняють у 3 мл 95 % етилового спирту (у мірному циліндрі чи колбі) шляхом легкого збовтування. Спиртовий розчин розбавляють очищеною водоюдо одержання об'єму 100 мл. При необхідності проціджують. Отриманийрозчин можна зберігати протягом 10 днів.

Розчини кальцію глюконату. Кальцію глюконат важко і повільно розчиняється в холодній воді (1:50), легко - у киплячій (1:5), практично не розчинний в етиловому спирті. Розчини виготовляють 5-10 % концентрації, застосовуючи особливі технологічні прийоми, тому що при нагріванні він може утворювати стійкі пересичені розчини. Для очищення розчинів кальціюглюконату додають активоване вугілля в кількості 3-5 % від маси речовини.

Rp.: Solutionis Calcii gluconatis 5 % 100ml

Da. Signa. По 1 чайній ложці 2-3 рази в день перед їжею.

У колбу з термостійкого скла поміщають 5,0 г кальцію глюконату, додають97,5 мл очищеної води і нагрівають до повного розчинення речовини. До розчину додають 0,25 г подрібненого активованого вугілля (1 таблетку карболену) і кип'ятять на слабкому вогні протягом 10 хвилин, кілька разів збовтуючи вміст колби.

Розчин фільтрують гарячим через паперовий фільтр. Після охолодження (20 °С) отриманий розчин доводять до об'єму 100 мл, перевіряють на прозорість (розчин повинен бути безбарвним) і переливають у флакон, який закупорюють і оформляють до відпуску.

Розчини ртуті дихлориду. Застосовується як сильний антисептичний засіб у вигляді 0,1 % розчину на шкіру і 0,1-0,2 % розчину на слизові оболонки. Сулема повільно розчиняється в холодній воді (1:18,5), при нагріванні її розчинністьпідвищується (1:3).

Rp.: Solutionis Hydrargyri dichloridi (1:1000) 200 ml

Da. Signa. Для дезінфекції шкіри.

Розчин для зовнішнього застосування з особливо отруйною (список А) повільно

розчинною у воді речовиною. Звертають увагу на оформлення рецепта і лікарського препарату.

У підставку відмірюють 200 мл теплої очищеної води, розчиняють 0,2 г ртуті дихлориду (сулеми), відваженої на спеціальних ручних вагах для речовин списку А за правилами відважування отруйних лікарських речовин, підфарбовують розчином еозину (1 %) і проціджують крізь вату у флакон для відпуску. Закупорюють, опечатують сургучевою печаткою, приклеюютьетикетки: «Отрута» (із зображенням черепа зі схрещеними кістками), «Поводитися з обережністю», «0,1 % розчин ртуті дихлориду». На сигнатурі роблять оцінку про те, що розчин підфарбований еозином.

При виготовленні розчинів дуже малої концентрації ртуті дихлорид краще розчинити спочатку в пробірці в невеликій кількості води (при нагріванні), а при виготовленні більш концентрованих розчинів, призначених длядезінфекції, рекомендується додавати рівну кількість натрію хлориду. Додавання натрію хлориду трохи знижує дезінфікуючі властивості розчину, але при цьому зникає кисла реакція розчину і попереджується випадання основних солей, які можуть утворюватися в результаті гідролізу ртуті дихлориду.

В аптеках для прискорення роботи часто користуються концентрованим розчином ртуті дихлориду (1:10), що містить однакову кількість речовини, натрію хлориду і еозину. Розчин можна готувати також шляхом розчинення таблеток, що випускаються масою по 0,5 і 1,0 г, містять суміш рівних кількостей ртуті дихлориду і натрію хлориду, підфарбованих еозином. Е пропис таблеток для виготовлення розчинів сулеми для зовнішнього застосування наступного складу:

Ртуті дихлориду 0,5 чи 1,0 г,

Натрію хлориду 0,5 чи 1.0 г.

Еозину - достатня кількість.

Концентрований розчин і таблетки ртуті дихлориду також повиннізберігатися в шафі для речовин списку А.

Розчини фенолу.

Rp.: Solutionis Phenoli puri 2 % 100 ml

Da. Signa. Для промивання.

Розчин для зовнішнього застосування з пахучою лікарською речовиною. Фенол кристалічний (кислота карболова) дуже повільно розчиняється у воді. Для зручності виготовлення його водних розчинів виходять з рідкого фенолу (Phenolumpurumliquefactum), що виготовляється шляхом додавання до 100,0 г фенолу, розплавленого на водяній бані, 10 мл води. Виходячи з цього, рідкого фенолу беруть на 10 % більше, ніж кристалічного. По

приведеному рецепту для виготовлення розчину відмірюють 97,8 мл води і додають 2,2 мл рідкого фенолу.

Фенол у чистому вигляді чи в розчинах з концентрацією вище 5 % відпускають з етикетками «Поводитися з обережністю», «Кислота карболова».

Розчини з лікарськими засобами - сильними окислювачами. Срібла нітрат і калію перманганат - сильні окислювачі. Вони легко руйнуються в присутності органічних речовин, зокрема, при фільтруванні розчинів. Крім того, фільтрувальний папір значно адсорбує іони срібла (до 3 мг на 1,0 г паперу).Тому окислювачі краще розчиняти в попередньо профільтрованій чи процідженій воді, а при необхідності фільтрувати через скляний фільтр № 1 чи № 2. Установлено, що руйнування окислювачів знижується зі зменшенням концентрації розчинів (до 5 %)і особливо, якщо фільтр і вату попередньо промити гарячою водою, то концентрація істотно не змінюється.

Rp.: Solutionis Kalii permanganatis 0,1 % 300ml

Da. Signa. Для промивання ран.

У попередньо підготовлений флакон жовтогарячого скла для відпуску відмірюють 300 мл свіжоперегнаної профільтрованої очищеної води і розчиняють у ній 0,3 г калію перманганату, обережно відваженого на ВР-1 на кружечку пергаментного паперу (барвна речовина; пил калію перманганату подразнює носоглотку). Після повного розчинення речовини розчин оформляють до відпуску в темному флаконі (щоб уникнути активації процесу відновлення).

Важлива умова одержання стійких розчинів - застосування доброякісної очищеної води, що не містить органічних речовин. Необхідно застосовувати тільки свіжоперегнану воду. Вода, що зберігалася більше доби, часто виявляється забрудненою мікроорганізмами і продуктами їх життєдіяльності, які мають відновну здатність.Якщо калію перманганат прописаний у вигляді концентрованого розчину(3,4, 5 %), то для прискорення розчинення його обережно розтирають у ступці з частиною теплої процідженої очищеної води, а потім додають решту розчинника.

Rp.: Argenti nitratis 0,12

Aquae purificatae 200 ml

Da in vitro nigro

Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день перед їжею.

Мікстура - розчин з лікарською речовиною списку А, що легко розкладається. Необхідно перевірити разову і добову дози.

У флакон для відпуску темного скла відмірюють 200 мл профільтрованої очищеної води і розчиняють у ній 0,12 г срібла нітрату. У випадку забруднення розчин профільтровують

через скляний фільтр № 1. При відсутності скляного фільтра можна процідити розчин через ватний тампон, ретельно промитий гарячою водою. Розчини срібла нітрату відпускають в опечатаному вигляді з етикеткою «Поводитися з обережністю». Відпуск розчинів з концентрацією вище 2 % допускається тільки в руки лікаря чи на його доручення. При виготовленні додержують усіх правил роботи з отруйними речовинами. Оформляють сигнатурою (з написом «Для внутрішнього вживання»).

Розчини з лікарськими речовинами, що утворюють розчинні солі Розчини йоду. Кристалічний йод розчинний у воді 1:5000. Для медичних цілей застосовуються розчини йоду з концентрацією не менше 1 %. Для одержання більш концентрованих розчинів використовують *здатність йоду утворювати легкорозчинні комплексні сполуки з калію чи натрію йодидами* (утворюються перйодиди). Найбільш розповсюджені в медичній практиці розчини Люголя: 5 % - для внутрішнього і 1 % - для зовнішнього застосування. Якщо в рецепті калію йодид не зазначений, то його додають у подвійній кількості стосовно маси прописаного йоду.

В аптеках найчастіше виготовляють водний і гліцериновий розчини Люголя. Водні розчини застосовують у середину по 5-10 капель на молоці для лікування і профілактики ендемічного зоба й інших захворювань, а також зовнішньо для змазування слизової оболонки глотки, гортані; гліцеринові розчини йоду застосовують тільки зовнішньо.

Rp.: Solutionis Lugoli 20 ml

Da. Signa. По 7 крапель 3 рази в день після їжі на молоці.

Йод - сильнодіюча речовина. У ДФ X приведені вища разова і добова дози для 5 % спиртового розчину йоду в краплях. У таблиці крапель приведені дані тільки для 5 % спиртового розчину йоду (1 г - 49 крап.; 1 мл - 48 крап.). Оскільки в рецепті виписаний водний розчин йоду, необхідно знайти співвідношення між кількістю крапель у водному і спиртовому розчинах йоду.

1 г 5 % спиртового розчину йоду - 49 крап. 1 г 5 % водного розчину йоду - 20 крап.

20 крап. 5 % водного р-ну йоду відповідає 49 крап. 5 % спирт. р-ну йоду

1 крап. 5 % водного розчину йоду - x крап. 5 % спиртового розчину йоду

1 крап. 5 % водного розчину йоду - 2,45 крап. 5 % спиртового розчину йоду

$$x = \frac{49}{20} = 2{,}45 \text{ крап.}$$

Виходячи з цього співвідношення, перевіряють дози:

л.р.д. (по рецепті 7 х 2,45= 17,5 крап. 5 % спиртового розчину йоду

л.с.д. 17,5 х 3 = 51,45 крап. 5 % спиртового розчину йоду

в.р.д. - 20 крап.; в.с.д. - 60 крап.

Дози не завищені.

Розрахунок:

Йоду 1,0

Калію йодиду 2,0

Води очищеної з урахуванням КЗО йоду в розчині

калію йодиду = 0,23; КЗО калію йодиду = 0,25 20 -

(0,23 + 0,25 х 2) = 19,3 мл.

У даному випадку коефіцієнт збільшення об'єму можна не враховувати, тому що на об'єм 20 мл допустиме відхилення складає ± 4 %.

Відважують 2,0 г калію йодиду, поміщають у флакон для відпуску і розчиняють приблизно в 2 мл очищеної води (розчинність 1:0,75), попередньовідміряної у флакон для відпуску (20 мл). На кружечку пергаментного паперу відважують 1,0 г йоду і висипають у підставку. Внаслідок леткості йоду і здатності його парів діяти на метал (призми і коромисло ваг) зважуванняповинне проводитися по можливості швидко. Чашки ваг після відважування йоду витирають ватою, змоченою міцним спиртом (для видалення залишків йоду,пари якого отруйні). Після повного розчинення кристалічного йоду в концентрованому розчині калію йодиду додають весь розчинник і при необхідності розчин проціджують через невеликий ватний тампон у флакон для відпуску жовтогарячого скла. Флакон закупорюють гумовою чи поліетиленовою пробками.

Розчини осарсолу. Осарсол - препарат миш'яку (список А). Дуже мало розчинний у воді, легко - у розчині натрію гідрокарбонату. У даному випадку в результаті реакції нейтралізації утворюється водорозчинна сіль осарсолу. Якщо натрію гідрокарбонат у рецепті не зазначений, то його додають з розрахунку 0,61 г на 1,0 г осарсолу.

Rp.: Osarsoli 1,5

lodi 0,06

Kaliiiodidi 0,3

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Glycerini 15,0

Aquae purificatae 15 ml

Misce. Da. Signa. Для піхвових тампонів.

Натрію гідрокарбонат розчиняють у воді і до розчину додають осарсол при постійному збовтуванні (додержуючи правил роботи з отруйними речовинами). Калію йодид розчиняють у декількох краплях води, виходячи з його розчинності (1:0,75). У концентрованому розчині калію йодиду розчиняють йод, додають гліцерин і потім розчин

осарсолу. Оформляють до відпуску згідно з правилами.

*Розчини з лікарськими речовинами, що взаємно погіршують розчинність.*Відомо, що розчинення твердих речовин може супроводжуватися хімічною зміною з утворенням нових речовин.

Rp.: Natrii benzoatis 4,0

Solutionis Calcii chloridi 5 % 150 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

У процесі виготовлення мікстури за загальними правилами утворюється осад погано розчинного у воді кальцію бензоату. Тому виготовляють даний лікарський препарат роздільно в двох підставках, змішуючи розраховані кількості води і концентрованих розчинів, після чого обидва розчини зливають у флакон для відпуску – виходить прозорий розчин.

НЕВОДНІ РОЗЧИНИ

У медичній практиці широке застосування знаходять розчини на неводних розчинниках (неводні розчини) як примочки, полоскання, змазування, обмивання, інтраназальні краплі, інгаляції. У залежності від властивостей розчинника розрізняють неводні розчини на *летких, нелетких* і *комбінованих* розчинниках.

До летких рідин, що застосовуються як розчинники, відносяться спирт етиловий, хлороформ, ефір. До нелетких - гліцерин, жирні олії (персикова, мигдальна, соняшникова), масло вазелінове, димексид, ПЕО-400 та інші, характеристика яких представлена в розділі «Розчинники». Природно, що чим більше використовується розчинників, тим різноманітніша рецептура цієї групи розчинів.

Готування розчинів на летких розчинниках. У даному випадку необхідно враховувати можливість значних втрат розчинника і відповідне збільшення концентрації розчину за рахунок випаровування в процесі виготовлення. Для уникнення цих втрат небажано проводити такі операції, як нагрівання, фільтрування чи проціджування. Крім того, спирт етиловий, ефір, за винятком хлороформу, вогненебезпечні, тому розчинення в даному випадку слід проводити при додержанні техніки безпеки (подалі від вогню).

Спиртові, ефірні і хлороформні розчини виготовляють безпосередньо у відпускних флаконах. Флакони повинні бути чистими і сухими, бо вода погано змішується з органічними розчинниками (крім спирту) і змінює їх розчинюючу здатність.При виготовленні спиртових розчинів, на відміну від водних, у сухий флакон для відпуску поміщають лікарську речовину, що розчиняється спочатку, (якщо вона об'ємна і рихла, то використовують суху лійку), а потім розчинник, бовсипати порошок через змочену спиртом шийку флакона важко.

Проціджування цих розчинів роблять у разі потреби через маленьку грудочку сухої

вати за допомогою лійки, прикритої склом. Проціджувати ефірні розчини особливо небажано. Проціджений ефірний розчин необхідно зважити і втрату розчинника заповнити додаванням ефіру. *Як* леткий розчинник найчастіше в аптечній практиці використовується спирт етиловий.

Спиртові розчини. Спирт етиловий і його водні розчини застосовують для розчинення багатьох лікарських речовин (органічних кислот, основ, алкалоїдів, ефірних олій, йоду, камфори, резорцину, ментолу, перекису водню, формаліну та інших речовин). Спиртетиловий може застосовуватися і як лікарський засіб, що має дезінфікуючу, освіжаючу і подразнюючу властивості, для компресів і т. д.

Якщо в рецепті не зазначена концентрація спирту етилового, то використовують 90 %. Виняток складає 10 % розчин йоду, який виготовляють з використанням 95 % спирту за прописом ДФ X ст. 356, а також деякі розчини, відповідно до затвердженої нормативно-технічної документації (див. додаток 3 підручника). Якщо міцність етилового спирту зазначена у відсотках, слід розуміти об'ємні відсотки.

Rp.: Acidi salicylici 0,3

Spiritus aethylici 30 ml

Misce.

Da. Signa. Протирати ступні ніг.

Рецепт повинен бути оформлений штампом лікувальної установи, особистою печаткою і підписом лікаря, печаткою лікувальної установи «Для рецептів».

Для виготовлення 1 % розчину кислоти саліцилової використовують 70 % спирт.У чистий сухий флакон з добре підібраною пробкою поміщають 0,3 г кислоти саліцилової, відмірюють мірним циліндром ЗО мл 70 % етиловогоспирту і швидко закривають пробкою, щоб попередити вивітрювання спирту. Лікарський препарат оформляють сигнатурою.Якщо в аптеці готового 70 % спирту не виявилося, то його виготовляють зі спирту наявної концентрації.

Розведення спирту етилового водою до потрібної концентрації вимагає проведення відповідних розрахунків. Для цього використовують алкоголеметричні таблиці ДФУ № 3 – таблиця для одержання спирту різної міцності при 20 °С, № 4 - таблиця, що показує кількість (у мл при 20 °С) води і спирту різної міцності, які необхідно змішати, щоб одержати 1 л спирту міцністю 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 %.

В аптеки, як правило, надходить спирт зі вмістом у ньому безводного спирту понад 96 % (96,1-96,7). Тому для виготовлення стандартних водно- спиртових розчинів розбавляють наявний міцний спирт,), у якій вказується (у мл при 20 °С) кількість води і спирту різної міцності (95,1-96,5), який необхідно змішувати, щоб одержати 1 л (при 20°С)

спирту міцністю 30, 35, 40,45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80. 85, 90, 95 %.

Концентрація вихідного спирту дана в об'ємних відсотках для 95 %; 96 %; 96,1 %; 96,2 %; 96,3 %; 96,4 %; 96,5 %; 96,6 %; 96,7 %.

$$X = \frac{V \times Б}{A},$$

де X - кількість міцного спирту, мл;

V - кількість етилового спирту необхідної концентрації, мл;А-

концентрація міцного спирту, мл;

Б - необхідна концентрація, %.

Для виготовлення 70 % спирту за вищенаведеним рецептом кількість90 % спирту складає 23,3 мл:

$$x = \frac{30 \times 70}{90} = 23{,}3 \text{ мл}$$

Кількість води, необхідну для виготовлення 70 % спирту, не можна розраховувати шляхом вирахування об'єму 90 % спирту з загального об'єму розчину, тому що необхідно враховувати *контракцію* - зменшення в об'ємі. Знайдену кількість 90 % спирту (23,3 мл) відмірюють мірним циліндром при

20 °С, додають приблизно 7 мл води, розчин перемішують і охолоджують до

20 °С, а потім доводять водою до потрібного об'єму 30 мл. При відсутності необхідного мірного посуду кількість води для розведення спирту етилового розраховують по таблиці № 3.

на 1000 мл 90 % спирту - 310 мл водина 23,3 мл 90 % спирту - х мл води

$$x = \frac{23{,}3 \times 310}{1000} = 7{,}22 \text{ мл}$$

По таблиці № 4 (ДФ XI) можна розрахувати кількість обох компонентів: спирту 90 % - 23,34 мл води - 7.2 мл

Оскільки предметно-кількісний облік в аптеках ведуть за масою, одночасно роблять перерахунок об'ємних одиниць у вагові.

Коефіцієнт збільшення об'єму при розчиненні порошків, прописаних у кількості більше 3 %, у спиртових розчинах не враховують (КЗО для спиртових розчинів і суспензій використовують тільки при аналізі лікарської форми).

Rp.: Acidi salicylici 1,5

Laevomycetini 3,0

Camphorae 1,0

Sp. Aethylici 50 ml

Tincturae Calendulae 10 ml

Misce. Da. Signa. Протирати шкіру обличчя.

У флакон для відпуску поміщають 3,0 г левоміцетину, 1,5 г саліциловоїкислоти, 1,0 г камфори, додають 50 мл 90 % спирту етилового і збовтують.

Після розчинення речовин додають 10 мл настойки календули.

Готування розчинів на нелетких розчинниках. Розчини лікарських речовин на нелетких розчинниках виготовляють за масою, тому що значна в'язкість розчинників приводить до великих втрат при відмірюванні. Маса таких розчинів складається із суми кількостей лікарських речовин і розчинника. З огляду на те, що розчинення у в'язких розчинниках протікає повільно, доцільно проводити його при нагріванні з урахуванням властивостей лікарських речовин. Проте в цьому випадку необхідно уникати виготовлення насичених розчинів, бо при охолодженні такого розчину розчинна речовина може випадати в осад. Розчини на в'язких розчинниках виготовляють безпосередньо у флаконах для відпуску, а проціджують лише вкрайніх випадках і тільки крізь марлю.

Гліцеринові розчини широко застосовуються як різні змазування.

У вигляді гліцеринових розчинів прописують кислоту борну, натрію тетраборат, йод, танін, іхтіол та інші речовини. Гліцерин має значну в'язкість, тому виготовлення гліцеринових розчинів може відбуватися при підігріванні і без підігрівання, що цілком залежить від термолабільності вхідних лікарських речовин. При підігріванні до 40-50 °С в'язкість гліцерину знижується і процес розчинення прискорюється. Натрію тетраборат і кислоту борну краще розчиняти в підігрітому гліцерині, при розчиненні вони утворюють гліцероборну кислоту, що додає розчинам кислу реакцію. Для нейтралізації гліцероборної кислоти часто поряд з кислотою борною прописують натрію гідрокарбонат. Додавати його слід обережно невеликими порціями, тому що реакція нейтралізації протікає бурхливо і може відбуватися розбризкування розчину.

Rp.: Acidi borici 1,0

Glycerini 90,0

Misce. Da. Signa. Для змочування тампонів.

У сухий флакон для відпуску з підібраною пробкою поміщають кислотуборну, тарують на технічних вагах і відважують 90,0 г гліцерину, підігрівають на водяній бані при температурі 50-60 °С до повного розчинення кислоти борної.Оформляють до відпуску.

Rp.: Natrii tetraboratis 1,0

Aquae purificatae

Glycerini aa 5,0

Misce. Da. Signa. Змазування.

Розчинність натрію тетраборату у воді 1:25, у гліцерині 1:2,5. Отже, у флакондля відпуску поміщають 1,0 г натрію тетраборату (через суху лійку), тарують його (без лійки) і туди відважують гліцерин, закривають пробкою і підігрівають на водяній бані шляхом занурення флакона в теплу воду до повного розчинення натрію тетраборату. Потім додають 5 мл очищеної води.

При виготовленні гліцеринових розчинів йоду підігрівання небажане.

Rp.: Iodi 1,0
Kalii iodidi 2,0
Aquae purificatae 3 ml
Glycerini 94,0
Misce. Da. Signa. Для тампонів при вульвовагініті.

Спочатку виготовляють концентрований розчин калію йодиду. У відпускний флакон з жовтогарячого скла відмірюють воду очищену і розчиняють у ній калію йодид, потім йод, флакон тарують на технічних аптечних вагах, відважують гліцерин, збовтують до одержання розчину й оформляють до відпуску. Якщо в рецепті не прописана вода, її необхідно взяти в мінімальній кількості (що дорівнює кількості калію йодиду).

Олійні розчини. Жирні олії, а також вазелінове масло - гарні розчинники для багатьох лікарських засобів, які досить широко застосовуються у вигляді вушних та інтраназальних крапель. З метою прискорення розчинення застосовують легке підігрівання. Якщо в олійному розчині прописана летка речовина, наприклад, ментол, камфора, то для попередження втрат розчинення проводять у попередньо підігрітій олії при температурі не вище 40 °С.

Rp.: Mentholi 0,1
OleiVaselini 10,0
Misce. Da. Signa. Краплі в ніс.

У сухий флакон для відпуску відважують 10,0 г масла вазелінового, підігрівають на водяній бані не вище 40-50 °С і потім розчиняють у ньому 0,1 гментолу (пахуча речовина).

Проціджують у разі потреби.

При виготовленні олійних розчинів необхідно звернути увагу навиготовлення вушних крапель з карболовою кислотою.

У ДФ Х мається два препарати фенолу: кристалічний і рідкий. Якщо в рецепті не зазначено, який треба застосовувати, то застосовують кристалічний. Рідкий фенол застосовується для виготовлення тільки водних розчинів.

Rp.: Acidi carbolici 0,4
Olei Helianthi 20,0

Misce. Da. Signa. Вушні краплі.

У сухий флакон для відпуску поміщають 0,4 г фенолу кристалічного, відваженого на ручних вагах на кружку з пергаментного паперу (намагаючись не торкатися руками, щоб уникнути опіків). Флакон тарують на технічних аптечних вагах, куди відважують 20,0 г олії соняшникової, закривають раніше підібраною пробкою з прокладкою і збовтують до повного розчиненняфенолу.

До неводних розчинників належать також евтектичні сплави, які одержують у результаті взаєморозчинення двох твердих речовин, що мають високі кріоскопічні константи чи низькі температури плавлення, чи те та інше.

Готують евтектичні сплави шляхом поміщення прописаних лікарських речовин у флакон для відпуску, який добре закривають пробкою і ставлять у теплу воду (40 °С) до повного їх розплавлення. При виготовленні значних кількостей рідких евтектичних сплавів іноді застосовують розтирання іперемішування в ступці.

Rp.: Camphorae

Chlorali hydrati aa 1,5

Misce. Da. Signa. Зубні краплі.

У сухий флакон для відпуску поміщають камфору і хлоралгідрат, щільнозакривають пробкою, поміщають у теплу воду (40 °С) і витримують до повного розплавлення - утворюється рідина.

Rp.: Iodi 10,0

Dimexidi ad 100,0

Misce. Da. Signa. Змазувати нігті, стопи ніг.

У сухий флакон для відпуску поміщають 10,0 г йоду, тарують флакон івідважують 90,0 г димексиду і збовтують до розчинення (розчинність йоду в димексиді 1:1).

Готування розчинів на комбінованих розчинниках. Якщо в рецептах прописуються комбіновані розчинники (наприклад, вода очищена, спирт етиловий, гліцерин та ін.), то насамперед орієнтуються на розчинність лікарських речовин, а також враховують властивості окремих розчинників - леткість, в'язкість - і відповідно вибирають найбільш доцільні технологічні прийоми та їх послідовність. У розрахунках беруть до уваги різні способи дозування етилового спирту, ефіру, гліцерину, димексиду й ін. Крім того, об'єм, що витісняється лікарськими речовинами, у разі потреби віднімають від об'єму того розчинника, що має найбільшу розчинюючу здатність стосовно даноїлікарської речовини.

Rp.: Acidi salicylici 1,0

Resorcini 2,0

Acidi borici 1,5

Aetheris medicinalis 30,0

Spiritus aethylici 70 %

Aquae purificatae aa 50 ml

Misce. Da. Signa. Протирати шкіру обличчя вранці і ввечері.

Із прописаних лікарських речовин кислота борна легко розчинна в гарячій воді (1:3), кислота саліцилова мало розчиняється у воді (1:500), але легко - у 70 % етиловому спирті (1:5,5) і ефірі (1:2), резорцин дуже легко розчинний у воді. З розчинників ефір найбільш леткий. Його дозують за масою, воду очищену і спирт етиловий - за об'ємом.

Об'єм лікарського препарату з урахуванням щільності ефіру (0,7160 г/см^3) складає: 50 + 50 + 30,0:0,7160= 141,8 мл.

У сухий флакон для відпуску поміщають кислоту саліцилову і розчиняють у 50 мл 70 % спирту етилового. Додають приготовлений у підставці розчин кислоти борної і резорцину в 50 мл води очищеної. В останню чергу додають 30,0 г ефіру. Оформляють до відпуску сигнатурою.

Rp.: Analgini 2,0

Butadioni 0,5

Furacilini 0,3

Dimexidi 30,0

Spiritus aethylici 50 ml

Misce. Da. Signa. Змазувати уражені ділянки шкіри.

Розчинність анальгіну і фурациліну в димексиді значно вища, ніж в етиловому спирті. Бутадіон, навпаки, легко розчиняється в етиловому спирті ігірше в димексиді.

У флакон для відпуску відважують 30,0 г димексиду і розчиняють у ньому анальгін і фурацилін. У підставці в 50 мл 90 % етилового спирту розчиняють бутадіон. Обидва розчини зливають разом і збовтують. При необхідності проціджують.

ВДОСКОНАЛЕННЯ ЯКОСТІ І ТЕХНОЛОГІЇ РОЗЧИНІВ

Удосконалення якості розчинів насамперед пов'язане з розширенням асортименту розчинників, що мають гарно розчиняючу здатність стосовно більшості лікарських речовин, хімічно і фармакологічно індиферентних, які забезпечують необхідну біодос-тупність і високу стабільність, а, отже, збільшують терміни придатності.

Крім того, загальна тенденція до зниження використання в технології лікарських форм етилового спирту, що має наркотичну дію, обмеження застосування олій рослинних, які легко зиркають і є продуктами харчування, порушує питання про їх заміну іншими розчинниками.

У зв'язку з цим великий інтерес представляє впровадження в практику аптек поліетиленоксиду-400, димексиду і силіконових рідин, а також спонукає до пошуку нових, перспективних розчинників.

Питання для самоконтролю до теми :

1. Визначення порошків за ДФУ
2. Способи прописування порошків.
3. Загальні правила змішування порошків.
4. Розпорошуваність речовин та її вплив на порядок змішування порошків.
5. Виготовлення складних порошків, коли лікарські засоби складного порошку виписані в рівних або приблизно рівних кількостях.
6. Порядок змішування складних порошків коли лікарські засоби складного порошку виписані в різко різних кількостях.
7. Технологічні стадії та загальні правила виготовлення порошків прописаних в рівних кількостях.
8. Технологічні стадії та загальні правила виготовлення порошків прописаних в різко різних кількостях.
9. Окремі випадки виготовлення порошки

Список джерел до теми:

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В.

Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

« Технологія розчинів ВМС. Технологія колоїдних розчинів»

Актуальність теми:

В даний час розчини високомолекулярних з'єднань розглядаються як різновид справжніх розчинів. Як і інші справжні розчини, розчини високомолекулярних сполук є гомогенними (однофазними) молекулярно – чи іонодисперсними системами. Елементарними структурними одиницями в цих системах є гігантські молекули – макромолекули високомолекулярних з'єднань чи їхні іони. Ступінь дисперсності в розчинах високомолекулярних з'єднань має порядок 106–107 см-1. Колоїдні розчини мають високу біодоступність, вони не токсичні, що дозволяє використовувати їх в гінекології, офтальмології, отоларингології, гастроентерології, в педіатричній і геріатричній практиці. Раціональне

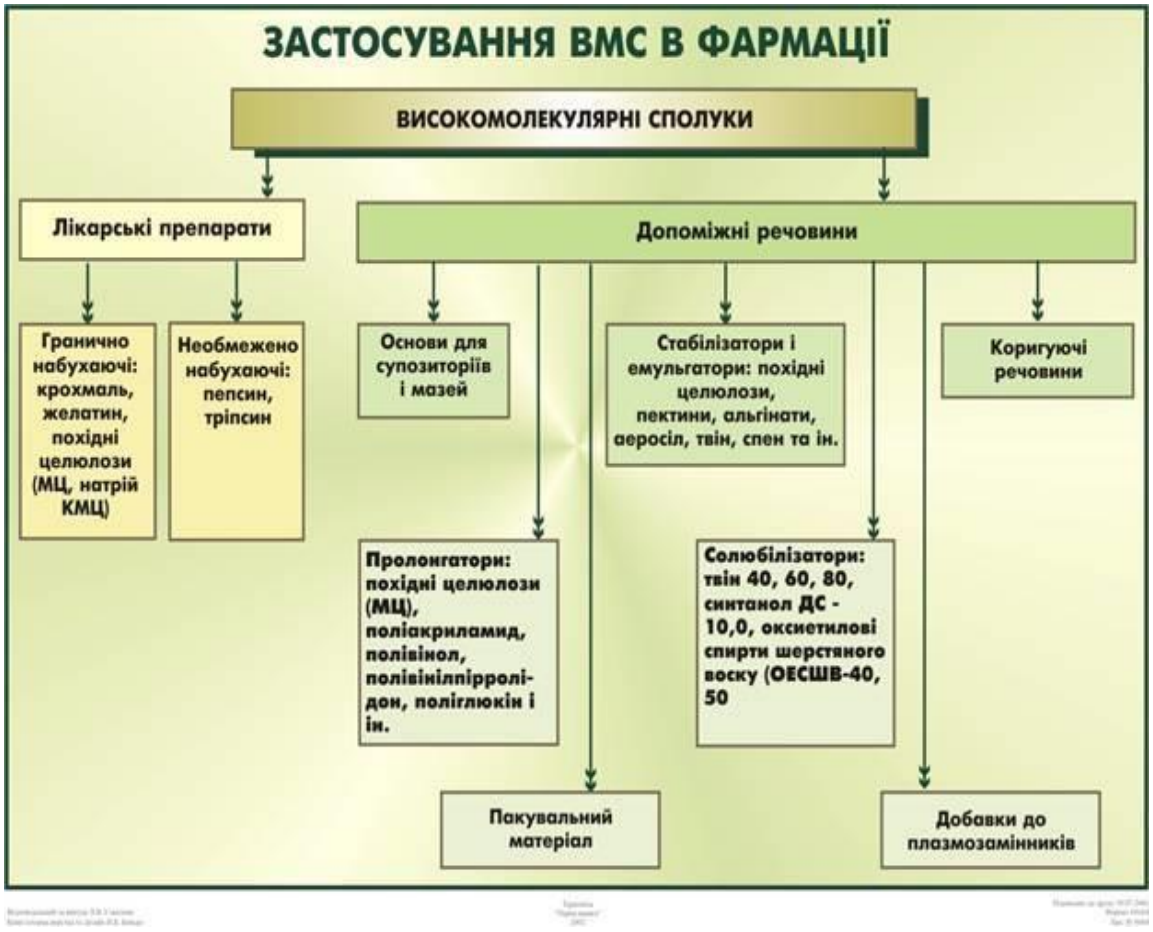
поєднання діючих речовин, способів їх введення і приготування дозволяє створювати високоефективні лікарські препарати.

Мета: Провізори повинні володіти питаннями технології виготовлення рідких лікарських форм і бути готовими до реалізації своїх знань. Колоїдні розчини мають високу біодоступність, вони не токсичні, що дозволяє використовувати їх в гінекології, отолярінгології, офтальмології, в педіатричній та гериартричній практиці. Раціональне співвідношення діючих речовин, способів їх введення і приготування дозволяє создавати високоефективні лікарські препарати.

Основні поняття:

1. Розчини ВМС. Вплив структури молекул ВМС на їх розчинність. Приготування розчинів пепсину, желатину, крохмалю, метилцелюлози та інших напівсинтетичних та синтетичних ВМС.
2. Правила роботи з високомолекулярними сполуками і захищеними колоїдами;
3. Характеристики і властивості колоїдних розчинів;
4. Вплив структури ВМС на процес розчинення обмежено і необмеженонабухаючих речовин;
5. Особливості приготування розчинів пепсину, желатину, крахмалю,метилцелюлози; протарголу, колларголу та іхтіолу;

Зміст лекційного матеріалу :



Високомолекулярними сполуками називаються природні чи синтетичні речовини з молекулярною масою від декількох тисяч (не нижче 10-15 тисяч) до мільйона і більш.

Молекули цих сполук представляють гігантські утворення, що складаються із сотень і навіть тисяч окремих атомів, зв'язаних один з одним силами головних валентностей, тому такі молекули прийнято називати макромолекулами. Молекули високомолекулярних сполук (ВМС) найчастіше являють собою довгі нитки, що переплітаються між собою чи згорнуті в клубки, причому довжина їх значно більша поперечника. Так, довжина молекули целюлози дорівнює 400-500 нм, а поперечник - 0,3-0,5 нм. Отже, ці молекули різко анізодіаметричні і при зіткненні з відповідним розчинником утворюють справжні (молекулярні) розчини. Характерна риса більшості ВМС - наявність у їх молекулах багаторазово повторюваних ланок. Це повторення залежить від ступеня полімеризації. Звідси ці речовини мають ще і другу назву - *полімери.*

Дослідженнями останніх десятиліть доведено, що розчини ВМС не можна віднести до типових колоїдних систем, хоча вони мають *властивості, характерні для колоїдних розчинів:* своєрідність часток розчиненої речовини; рух аналогічний броунівському; малі швидкості дифузії в їх розчинах через великі розміри молекул ВМС, внаслідок чого вони не здатні проникати через напівпроникні мембрани; малі значення осмотичного тиску; повільніше

протікання в розчинах ряду процесів (включаючи і хімічні, підвищену схильність до утворення різноманітних хімічних комплексів та ін.). Усе це вказує на те, що розчини ВМС сполучають у собі властивості як істинних, так і колоїдних розчинів. Пояснюється це тим, що в розчинах ВМС розчинена речовина роздроблена на молекули, і, отже, ці розчини являють собою гомогенні й однофазні системи. При розчиненні ВМС розчини утворюються самовільно, тобто не потрібні спеціальні добавки для їх утворення. Розчини ВМС - термодинамічно рівноважні системи, що тривалий час є стійкими, якщо немає впливу зовнішніх факторів (наприклад, розчинів електролітів). Розчини ВМС за молекулярно-кінетичними властивостями нічим не відрізняються від розчинів низькомолекулярних сполук. Незважаючи нате, що макромолекули не виявляються в ультрамікроскопі, вони мають здатність до світлорозсіювання, що приводить до опалесценції або деякої каламутності розчину.

Про властивості ВМС та їх розчинів докладно поданий матеріал у курсах органічної, фізичної і колоїдної хімії. Всі ВМС в наслідок їх великої молекулярної маси не леткі і не здатні переганятися. З цієї ж причини ВМС дуже чутливі до впливу різних зовнішніх факторів. Макромолекули легко розпадаються під впливом навіть незначних кількостей кисню та інших деструктивних агентів. Більшість ВМС при підвищенні температури розм'якшуються поступово і не мають визначеної температури плавлення. У цих речовин температура розкладання нижче температури кипіння, а тому вони можуть знаходитися тільки в конденсованому стані. Гігантські ланцюгоподібні молекули ВМС по окремих ланках неоднорідні, мають дифільний характер. Окремі ланки складаються з атомних груп, що мають полярний характер. До числа полярних атомних груп належать -COOH, - NH_2, -OH та ін. Ці радикали добре взаємодіють з полярними рідинами (водою, спиртом та ін.) - гідратуються, інакше кажучи, вони гідрофільні. Поряд з полярними макромолекули містять неполярні, гідрофобні радикали - - $-CH_3$, $-CH_2-C_6H_5$ та ін., що можуть сольватуватися неполярними рідинами (бензол, петролейний ефір та ін.), але не можуть гідратуватися. У природних ВМС майже завжди переважають полярні групи, тому, потрапляючи у воду, вони поводяться як гідрофільні речовини. Чим більше полярних ділянок у молекулі ВМС, тим краще вона розчинна у воді.

Властивості ВМС залежать від величини і форми їх молекули. Так, ВМС, що мають *сферичні молекули* (гемоглобін, глікоген, пепсин, трипсин, панкреатин та ін.) зазвичай являють собою порошкоподібні речовини і при розчиненні майже не набухають. Розчини цих речовин мають малу в'язкість навіть при порівняно великих концентраціях і підкоряються законам дифузії й осмотичного тиску. ВМС із дуже *асиметричними лінійними (розгалуженими), витягнутими молекулами* (желатин, целюлоза та її похідні) при розчиненні

дуже набухають і утворюють високов'язкі розчини, що не підкоряються закономірностям, властивим для розчинів низькомолекулярних речовин. Розчинення ВМС з лінійними молекулами супроводжується набуханням, останнє є першою стадією їх розчинення. Причина набухання в тому, що при розчиненні відбувається не тільки дифузія молекул речовини, яка розчиняється, у розчинник, як це відбувається при розчиненні низькомолекулярної речовини (НМР), але і дифундування розчинника у ВМС. Набухання полягає в наступному: молекули низькомолекулярної рідини-розчинника, рухливість яких у багато разів більша рухливості макромолекул, проникають у занурену в неї ВМС, заповнюючи вільні простори між макромолекулами. Далі розчинник починає надходити усередину речовини, що набухає, в наростаючій кількості завдяки гідратації полярних груп означених сполук. Основне значення гідратації полягає в ослабленні міжмолекулярних зв'язків, розпушенні цих сполук. Просвіти, що утворюються, заповнюються новими молекулами розчинника. Розсовуванню ланок і ланцюгів макромолекул сприяють і осмотичні явища, які протікають одночасно з гідратацією полярних груп високомолекулярних сполук. Після того, як будуть зруйновані зв'язки між макромолекулами, тобто коли нитки їх будуть достатньо відсунуті одна від одної, макромолекули, набувши здатності до теплового руху, починають повільно дифундувати у фазу розчинника. Набухання переходить у розчинення, утворюючи однорідний істинний (молекулярний) розчин. Таким чином, розчинення ВМС із лінійними макромолекулами протікає у дві стадії: перша (сольвата-ція-гідратація) супроводжується виділенням тепла, тобто зменшенням вільної енергії й об'ємним стиском. Основне призначення цієї стадії при розчиненні зводиться до руйнування зв'язків між окремими макромолекулами. В другій стадії набухання рідина поглинається без виділення тепла. Розчинник просто дифузно всмоктується в петлі сітки, утвореної поплутаними нитками макромолекул. У цій стадії відбувається поглинання великої кількості розчинника і збільшення об'єму набухаючої ВМС у 10-15 разів, а також змішування макромолекул з маленькими молекулами розчинника, що можна розглядати як чисто осмотичний процес. Варто мати на увазі, що набухання такої сполуки не завжди закінчується її розчиненням. Дуже часто після досягнення відомого ступеня набухання процес припиняється. Набухання може бути необмеженим і обмеженим.

Необмежене набухання закінчується розчиненням. Сполука спочатку поглинає розчинник, а потім при тій же температурі переходить у розчин. При обмеженому набуханні високомолекулярна сполука поглинає розчинник, а сама в ньому не розчиняється, скільки б часу вона не знаходилась у контакті.

Обмежене набухання такої сполуки завжди закінчується утворенням еластичного гелю (холодцю). Однак обмежене набухання, обумовлене обмеженим розчиненням, часто при зміні

умов переходить у необмежене. Так, желатин і агар- агар, що набухають обмежено в холодній воді, у теплій воді набухають необмежено, чим користуються при розчиненні цих речовин.

Набухання ВМС носить вибірковий характер. Вони набухають лише в рідинах, близьких їм за хімічною будовою. Так. сполуки, що мають полярні групи, набухають у полярних розчинниках, а вуглеводневі - тільки в неполярних рідинах. Розчини ВМС, якщо вони знаходяться в термодинамічній рівновазі, є, як і справжні розчини, агрегатно стійкими. Однак при введенні великих кількостей електролітів спостерігається виділення ВМС із розчину. Але це явище не тотожне коагуляції типових колоїдних систем, яке відбувається при введенні невеликих кількостей електроліту і є необоротним процесом. Виділення з розчину ВМС відбувається при додаванні великих кількостей електроліту і є оборотним процесом - після видалення з осаду електроліту чи промиванням діалізом ВМС знову стає здатним до розчинення. Різний і механізм обох явищ. Коагуляція відбувається в результаті стиснення подвійного електричного шару і зменшення або повного зникнення електричного заряду, що є основним фактором стійкості. Виділення з розчину полімеру при додаванні великої кількості електроліту пояснюється простим зменшенням розчинності ВМС у концентрованому розчині електроліту і називається висолюванням. Висолююча діярізних осадників - наслідок їх власної сольватації, при якій відбувається затрата розчинника, що веде до зниження розчинності ВМС. При додаванні нейтральних солей їх іони, гідратуючись, віднімають воду в молекул ВМС. При висолюванні головну роль грає не валентність іонів, а їх здатність до гідратації. Висолююча роль електролітів, головним чином, залежить від аніонів, причому за висолюючою дією аніони можна розташувати в наступному порядку: сульфат-іон, цитрат-іон, ацетат-іон, хлорид-іон, роданідіон.

Висолюючу дію мають не тільки аніони, але й катіони, такі як літій, натрій, калій, рубідій, цезій. З цих сполук найчастіше застосовуються сполуки, що містять катіони натрію і калію. Вони займають друге місце після аніонів за висолюючою дією. При додаванні електроліту розчинність ВМС знижується і вона випадає в осад.Чим вища здатність до гідратації іонів, тим сильніша їх висолююча дія. Тому при готуванні розчинів ВМС за прописами, до складу яких входять осадники,доцільно останні додавати до розчину ВМС у розчиненому вигляді. ВМС необхідно обов'язково розчиняти в чистому розчиннику, тому що в розчині солей розчинення цих речовин відбувається важко. Дегідратація, розчиненої сполуки, а отже і висолювання її можуть бути викликані і неіонізованими речовинами, наприклад, спиртом. Висолююче діють також концентровані розчини цукру (сиропи). Ці речовини гідратуються за рахунок макромолекул. Розчинник, витрачений на їх гідратацію, вже втрачає здатність брати участь у розчиненні первинно розчиненого ВМС. Цукор і спирт мають сильно дегідратуючу дію при введенні у значних кількостях, тому їх необхідно додавати до розчину ВМС частинами при

збовтуванні.Під дією вказаних факторів спостерігається також явище коацервації - поділ системи на два шари. Коацервація відрізняється від висолювання тим, що речовина, тобто дисперсна фаза, не відокремлюється від розчинника у виглядітвердого пластівчастого осаду, а збирається спочатку в невидимі неозброєним оком жирні краплі, що поступово зливаються в краплі великого розміру, а потім відбувається розшаровування на 2 шари: перший - концентрований шар полімеру і розчинника; другий - розведений розчин того ж полімеру. Під дією низьких температур можливі і такі явища, як желатинування, або драглiння, і синерезис.Від висолювання драглiння відрізняється тим, що не відбувається поділу системи з утворенням осаду, а вся система в цілому переходить в особливу проміжну форму свого існування - холодець, чи гель, причому цей стан характеризується повною втратою текучості. Наприклад, розчин желатину здраглюється при зниженні температури; при підвищенні температури він знову набуває плинності і його можна застосовувати. Процес драглiння може відбуватисяв самому гелі, що може призвести до поділу системи на 2 фази: концентрований гель і розчинник, що містить молекули ВМС. Це явище здраглювання, що відбувається в гелі, називається синерезисом і характерне для розчинів крохмалю.ВМС та їх розчини мають дуже важливе значення у всіляких галузях промисловості, сільському господарстві, а також медицині і фармації. У медицині їх використовують як лікарські засоби (ферменти, полісахариди, слизи, екстрактита ін.) і як допоміжні речовини при готуванні різних лікарських форм (основи для супозиторіїв та мазей, емульгатори, стабілізатори, пролонгатори, солюбілізатори, коригенти, як добавки при виготовленні кровозамінників), а також як пакувальний матеріал при відпуску лікарських препаратів, для виготовлення флаконів, плівок, пробок, банок та інших пакувальних виробів.

ВИГОТОВЛЕННЯ РОЗЧИНІВ НЕОБМЕЖЕНО НАБУХАЮЧИХ ВМС

До необмежено набухаючих ВМС. найчастіше застосовуваних у фармацевтичній практиці, відносяться пепсин, екстракти солодки, беладони та ін. При готуванні розчинів необмежено набухаючих речовин керуються загальними правилами виготовлення розчинів низькомолекулярних речовин, беручи до уваги властивості лікарських речовин і розчинників.

Rp.: Pepsini 2,0
Acidi hydrochlorici 5 ml
Aquae purificatae 200 ml
Misce. Da. Signa. По 1-2 столові ложки 2-3 рази в день під час їжі.

Мікстура-розчин, до складу якої входить необмежено набухаюча ВМС (фермент) - пепсин, добре розчинний у воді, і сильнодіюча речовина - кислотахлористоводнева.

Особливість технології мікстур з пепсином - дотримання послідовності змішування

компонентів. Оскільки пепсин інактивується в сильних кислотах, то змішування прописаних компонентів проводять у такій послідовності: спочатку готують розчин кислоти й у ньому розчиняють пепсин.

Розрахунок:

Пепсину 2,0 г

Розчину кислоти хлористоводневої (1:10) 50 мл

Води очищеної 205 - 50 = 155 мл

У підставку відмірюють 155 мл очищеної води, додають 50 мл розчину кислоти хлористоводневої у розведенні 1:10 і в отриманому розчині розчиняють 2,0 г пепсину, розмішуючи до повного розчинення. Розчин при необхідності проціджують через складену в кілька шарів марлю (краще через скляний фільтр № 1 чи № 2) у флакон для відпуску. Розчин повинен бути прозорим. Помутніння розчину вказує на домішку в пепсині розчинних сторонніх білків. При наявності осаду його потрібно видалити проціджуванням. Фільтрувати розчини пепсину через паперові фільтри не рекомендується, тому що пепсин легко адсорбується паперовим фільтром, оскільки в кислому середовищі білок як амфотерна сполука здобуває позитивний заряд, а папір, гідролізуючись, заряджається негативно. Відпускають розчини пепсину у флаконах з жовтогарячого скла з додатковою етикеткою «Зберігати в темному прохолодному місці».

Мікстури із сухими і густими екстрактами. Технологія мікстур із сухими екстрактами не відрізняється від технології мікстур з порошкоподібних лікарських речовин. При готуванні мікстур з густих екстрактів їх додають до рідин двома способами в залежності від кількості прописаного екстракту.

Rp.: Natrii benzoatis Natriihydrocarbonatis aa 2,0

Extracti Glycyrrhizae 4,0

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

Мікстура з ВМС - густим екстрактом солодки, прописаним у великій кількості. У зв'язку з тим, що промисловістю випускається два екстракти солодки- густий і сухий, при відсутності в рецепті точної вказівки мають на увазі густийекстракт.

У підставку відмірюють 140 мл води очищеної. Густий екстракт солодки відважують на невеликий кружок фільтрувального паперу і приклеюють його до закругленої частини товкачика (голівки) папером догори, змочують фільтрувальний папір водою або 70% спиртом етиловим, відокремлюють від екстракту. Екстракт, що залишився на голівці товкачика,

розтирають у ступці спочатку з невеликою кількістю води, потім додають поступово нові порції води доповного розчинення екстракту. Проціджують зі ступки у флакон для відпуску, куди додають 20 мл 10% розчину натрію бензоату і 40 мл *5%* розчину натрію гідрокарбонату.

Rp.:Analgini 2,0

Solutionis Calciichloridi 10% 200 ml

Extracti Belladonnae 0,15

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

Мікстура з ВМС - густим екстрактом беладони, прописаним у великій кількості. У цьому випадку зручно застосувати розчин густого екстракту беладони 1:2 (ExtractumBelladonnaesolutum), який додають краплями до розчинусолей у подвійній кількості стосовно вихідного густого екстракту.

Розрахунок:

Анальгіну 2,0 м

Розчину кальцію хлориду 20% (1:5) 20,0 х 5 = 100 мл

Розчину екстракту беладони густого (1:2)

крапель 18 (0,1 р-ну густого екстракту = 6 крап.)

Води очищеної 200 - 100 = 100 мл

У флакон для відпуску відмірюють 100 мл води очищеної, потім 100 мл 20%розчину кальцію хлориду й в останню чергу відкаліброваною піпеткою - 18 крапель розчину густого екстракту беладони.

ВИГОТОВЛЕННЯ РОЗЧИНІВ ОБМЕЖЕНО НАБУХАЮЧИХ ВМС

Прикладом обмежено набухаючих речовин у холодній воді і необмежено набухаючих при нагріванні є желатин і крохмаль.

Rp.: Solutionis Gelatinae 5% 50,0

Da. Signa. По 1 столовій ложці через 2 години.

Відважують 2,5 г сухого желатину, поміщають у таровану порцелянову (фарфорову) чашку, заливають 10-кратною кількістю холодної води і залишають набухати на 30-40 хвилин. Потім додають решту води, суміш ставлять на водяну баню (температура 60-70 °С) і при перемішуванні досягають повного розчинення желатину й одержання прозорого розчину. Доводять водою до необхідної маси. Отриманий розчин при необхідності проціджують у флакон і відпускають з етикеткою «Зберігати в прохолодному місці», оскільки під впливом мікроорганізмів може відбуватися псування розчину. Хворому треба пояснити, що перед застосуванням лікарську форму слід підігріти, бо розчин може ущільнитися. Для внутрішнього

вживання і клізм готують 2% розчин крохмалю, відповідно. Розчини такої концентрації готують у тих випадках, коли їх концентрація не позначена в рецепті. Наприклад:

Rp.: Solutionis Amyli 2% 100,0

Da. Signa. На 2 клізми.

Чи може бути просто виписано

Rp.: Mucilaginis Amyli 100,0

Da. Signa. На 2 клізми.

Розчин готують за масою в такий спосіб: 2 частини крохмалю змішують з 8 частинами холодної води і при перемішуванні додають до 90 частин киплячої води. Помішують, нагріваючи до кипіння. У разі потреби можна процідити через марлю. Розчини нестійкі, піддаються мікробному псуванню, тому їх готують extempore. Усередину застосовують розчини крохмалю як обволікаючий засіб для захисту чутливих закінчень слизової оболонки від впливу подразнюючих речовин. Метилцелюлоза (МЦ) відноситься до обмежено набухаючих речовин у гарячій воді і необмежено набухаючих в холодній. При нагріванні понад 50 °С у водних розчинах можлива коагуляція МЦ, але при охолодженні відбуваються зворотні процеси і МЦ цілком переходить у розчин. Однак тривале нагрівання розчинів приводить до зниження в'язкості. Для виготовлення водних розчинів МЦ заливають водою, нагрітою до 80-90 °С (для більш повного і швидкого розчинення) у кількості 1/2 від необхідного об'єму одержуваного розчину. Після охолодженнядо кімнатної температури додають решту холодної води, перемішують і залишають у холодильнику на 10-13 годин до повного розчинення метилцелюлози. Утворений прозорий розчин метилцелюлози проціджують черезскляний фільтр № 2. Охолоджені розчини прозорі. Необхідно враховувати, що розчини ВМС частіше прописуються в поєднанні з різними лікарськими речовинами, що можуть реагувати з ними, тому щоразу необхідно враховувати їх взаємосумісність.

ХАРАКТЕРИСТИКА КОЛОЇДНИХ РОЗЧИНІВ

Колоїдні розчини являють собою ультрамікрогетерогенну систему, у якій структурною одиницею є комплекс молекул, атомів та іонів, званих міцелами.

Розмір часток дисперсної фази колоїдних розчинів (від грецького *kolla*- клей і*eidos* -вид) знаходиться в межах від 1 до 100 нм (0.1 мкм). Ядро міцели утворюється внаслідок скупчення окремих молекул гідрофобної речовини. Подвійний шар іонів, що оточують ядро (адсорбційний і дифузійний), виникає або в результаті адсорбції іонів, або ж унаслідок дисоціації поверхнево розміщених молекул ядра під впливом зовнішнього середовища. Сполуки, з яких утворюються іони подвійного шару, називаються іоногенними групами. Згідно з правилом Фаянса, на поверхні ядра ліофобної міцели адсорбуються переважно ті

іони, які мають з ядром загальні хімічні елементи. Усі ці іони називаються потенціаловизначаючими іонами. Електрично заряджені частки, обмежені адсорбційним шаром, називаються гранулою. Іони, що нейтралізують гранулу, утворюють навколо ядра іонну атмосферу, розподіляючись між адсорбційним і дифузійним шарами. Ці іони називаються протиіонами. Як правило, в адсорбційному шарі міцели розміщаються потенціаловизначаючі іони, а в дифузійному - протиіони. Таким чином, міцелу можна розглядати як комплекс гранули і проти-іонів. Докладна будівля міцел розглядається в курсі фізколоїдної хімії.У фармацевтичній практиці застосовуються головним чином гідрозолі, тобто дисперсні системи, де дисперсійним середовищем є вода. У зв'язку з великим розміром часток *колоїдні розчини мають характерні властивості:* мала дифузійна здатність, низький осмотичний тиск, мала здатність до діалізу, здатність розсіювати світло у всі боки при розгляданні розчинів у відбитому світлі (утворюється характерний конус Тиндаля). Міцели в колоїдному розчині знаходяться в хаотичному русі. Для них характерний броунівський рух.

Колоїдні розчини є седиментаційно стійкими системами.

Седиментація - це процес осідання часток під дією сили ваги. Осіданню часток у колоїдних розчинах перешкоджає броунівський рух, який розподіляє частки по всьому об'єму.

Колоїдні розчини - агрегативно і термодинамічно нестійкі системи, тому що частки мають надлишкову поверхневу енергію. В результаті зменшення поверхневої енергії може відбуватися коагуляція колоїдних розчинів.

Коагуляція - це процес сполучення між собою часток у дисперсних системахз утворенням крупніших комплексів.

Укрупнення часток в колоїдних розчинах виникає під впливом молекулярних сил зчеплення і поверхневого натягу рідини. Сили міжмолекулярного притягання сприяють зчепленню часток при їх зіткненні, а сили поверхневого натягу рідини - зменшенню поверхні зіткнення рідини з частками. Однак, незважаючи на це, типові колоїдні розчини зберігають свою стійкість протягом визначених термінів, що можна пояснити наявністю факторів, які перешкоджають сполученню колоїдних часток. Один з таких факторів - наявність у колоїдних часток однойменних електричних зарядів, завдяки чому вони відштовхуються, а, отже, не з'єднуються у великі агрегати. Колоїдні розчини можуть бути стійкими тільки в присутності третього компонента - стабілізатора, що, адсорбуючись на поверхні розподілу частка - середовище, попереджає коагуляцію. Стійкість колоїдних систем поліпшується і за рахунок виникнення сольватних шарів з молекул розчинника.

Колоїдні розчини - нерівноважні системи: вони не мають властивості оборотності (якщо колоїдний розчин упарити чи осадити електролітом, а потім знову додати воду, то колоїдного розчину не вийде). Необхідно також мати на увазі, що при тривалому зберіганні може

відбуватися так зване «старіння», яке виявляється в злипанні часток, що приводить до їх коагуляції. Це явище також відрізняє колоїдні розчини від істинних.

Стійкість колоїдних розчинів порушується за рахунок самовільного злипання часток, при додаванні електролітів (які, гідратуючись, віднімають водувід міцели колоїдного розчину, тобто порушується водна оболонка навколо колоїдних часток, в результаті чого частки укрупнюються і відбувається їх осідання), при зміні температури, pH середовища, під впливом світла.

Стійкість системи забезпечується наявністю заряду на поверхні частки (дисоціація речовини, адсорбція однойменних іонів), сольватним шаром,оболонкою з ВМС, ПАР навколо часток дисперсної фази, що перешкоджає їх злипанню.

Механізм стабілізуючої дії ВМС і ПАР полягає в тому, що вони адсорбуються на поверхні часток і орієнтуються на межі розподілу фаз такимчином, що полярною частиною звернені до полярної рідини, а неполярною - до неполярних часток, утворюючи на поверхні фази мономолекулярний адсорбційний шар. Іони ПАР, адсорбуючись на поверхні розподілу, мають поверхневу активність, при цьому підвищуються сили відштовхування між часточками і знижується їх поверхневий натяг, що сприяє агрегатній стійкості. Крім того, навколо плівки ПАР, що оточує часточку, орієнтуються молекули сольватного шару (у воді - гідратна оболонка). Такі колоїди називаються *«захищеними».*

Оскільки розмір часток захищених колоїдів такий, що вони не проходять через фізіологічні мембрани, вони позбавлені здатності всмоктуватися, а їх препарати, отже, виявляють тільки місцеву дію.

ВИГОТОВЛЕННЯ РОЗЧИНІВ ЗАХИЩЕНИХ КОЛОЇДІВ

У фармацевтичній практиці застосовують в основному три захищених колоїдних препарати. Це коларгол, протаргол і іхтіол. Коларгол і протаргол застосовують як в'яжучі засоби, антисептики, протизапальні засоби. їх розчини застосовують для змазування слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, в очній практиці, для промивання сечового міхура, гнійних ран і т. п.

Розчин протарголу *(срібло білкове) – Argentum proteinicum* - це аморфний порошок коричнево-жовтого кольору, без запаху, слабко гіркого і злегка в'язкого смаку, легко розчинний у воді, є захищеним колоїдним препаратом срібла, містить 7,3-8,3% (у середньому 8%) срібла оксиду. Роль захисного колоїду виконуютьпродукти гідролізу білка (альбумінати).

Rp.: Solutionis Protargoli 2% 100 ml

Da. Signa. Для промивання порожнини носа.

При готуванні розчинів протарголу використовується його здатність набухати завдяки вмісту великої кількості (близько 90%) білка. Після набухання протаргол самовільно переходить у

розчин.2,0 г протарголу насипають тонким шаром на поверхню 100 мл води і залишають у спокої. Препарат набухає, і часточки протарголу, поступово розчиняючись, опускаються на дно підставки, даючи доступ наступним порціям води до препарату. Збовтувати розчин протарголу не рекомендується, бо при збовтуванні порошок злипається в грудки, утворюється піна, що обволікає частки протарголу і вповільнює його пептизацію. Отриманий розчин при необхідності проціджують у флакон для відпуску через пухку грудочку вати, промиту гарячою водою. Розчини протарголу можна фільтрувати через беззольний фільтрувальний папір або скляні фільтри № 1 і № 2. У зольному фільтрувальному папері містяться іони заліза, кальцію, магнію, які викликають коагуляцію протарголу й у результаті відбувається втрата лікарського препарату на фільтрі.Якщо в складі розчину, крім води, прописаний гліцерин, то протаргол спочатку розтирають у ступці з гліцерином і після його набухання поступово додають воду. Крім того, треба враховувати, що розчини протарголу треба відпускати в склянках з темного скла, тому що світло - це фактор, який впливає на коагуляцію колоїдних препаратів. Під дією світла оксид, що міститься в протарголісрібла, руйнується, окисляючи продукти гідролізу білка, у результаті чогопротаргол перетворюється в металеве срібло. Розчин протарголу не слід готувати в запас.

Розчини коларголу *(срібло колоїдне) - Argentumcolloidale*- це зеленкувато- чорні або синювато-чорні пластинки з металевим блиском, розчинні у воді, містять 70% срібла оксиду і 30% продуктів гідролізу білка (натрієві солі лізальбінової чи протальбі-нової кислот), що виконують роль захисного колоїду. Список Б. Коларгол також описаний у ДФУ. У зв'язку з малою кількістю білка (близько 30%) відбувається повільне розчинення препарату у воді. Тому для прискорення розчинення можна застосовувати два способи виготовлення залежно від концентрації прописаного розчину.

1. У скляний флакон для відпуску фільтрують (можна процідити) воду очищену, висипають коларгол і вміст склянки струшують до повного переходу коларголу в розчин. Цей метод зручний при невеликих концентраціях коларголу (до 1%).

Rp.: Solutionis Collargoli 2% 200 ml

Da. Signa. Для спринцювань.

2. Якщо приходиться готувати розчини більшої концентрації, то роблять так: коларгол поміщають у ступку, у даному випадку 4,0 г, додають невелику кількість води очищеної, суміш залишають на 2-3 хвилини для набухання, розтирають, а потім потроху при помішуванні додають решту води.

Набухання коларголу відбувається порівняно довго, тому раціональніше застосовувати другий спосіб. У разі потреби розчин коларголу фільтрують через скляний фільтр № 1 чи № 2 чи проціджують через пухку грудочку вати, промиту гарячою водою. Розчин світлочутливий,

тому відпускають у флаконі з жовтогарячого скла.

Розчини іхтіолу *(амонієва сіль сульфокислот сланцевої олії)* - *Ichtyolum*- це майже чорна чи бура сиропоподібна рідина своєрідного різкого запаху і смаку. Розчинний у воді, гліцерині, спирто-ефірній суміші. Водні розчини при збовтуванні дуже піняться. Є природним захищеним колоїдом.

Rp.: Solutionis Ichtyoli 1% 200 ml

Da. Signa. Для примочок.

Відважують 2,0 г іхтіолу в старовану порцелянову (фарфорову) чашку (абоємність з пергаментного паперу), поступово додають 200 мл води при безперервному помішуванні скляною паличкою, потім при необхідностіпроціджують у флакон для відпуску.

Rp.:Solutionis Ichtyoli 2% 100ml

Glycerini 10,0

Misce. Da. Signa. Для тампонів.

У таровану підставку відважують 10,0 г гліцерину (в'язка рідина) і туди ж відмірюють 100 мл води очищеної, збовтують до однорідності. Іхтіол відважують у таровану порцелянову (фарфорову) чашечку, потім додають частинами розчин гліцерину у воді і розтирають до повного розчинення, залишивши в підставці частину водно-гліцеринового розчину. Отриманий розчин іхтіолу при необхідності проціджують через пухку грудочку вати у флакон для відпуску об'ємом 150 мл. Порцелянову (фарфорову) чашку обполіскують залишком водно-гліцеринового розчину і ним же промивають ватний тампон. Флакон закупорюють і оформляють до відпуску. Для виготовлення гліцеринових розчинів іхтіолу флакон поміщають у гарячу воду для полегшення розчинення іхтіолу.

Rp.: Solutionis Ichtyoli 10% 100 ml

Kalii iodidi 2,0

Misce. Da. Signa. По 2 столові ложки на мікроклізму.

У даному випадку необхідно обрати оптимальний варіант технології, щоб уникнути дії електроліту, що коагулює - калію йодиду. З цією метою його доцільнододати до іхтіолу у вигляді водяного розчину. Зважують у таровану чашку 10,0 г іхтіолу і частинами при помішуванні додають 80 мл води. Розчин проціджують у флакон для відпуску, у який відмірюють 10 мл 20% розчину калію йодиду і збовтують до однорідності.

РОЗЧИНИ НАПІВКОЛОЇДІВ

Розчини напівколоїдів - це системи, які за певних умов є істинними розчинами, а при зміні концентрації дисперсної фази стають золями в колоїдному стані. У цьому випадку речовина

(дисперсна фаза) одночасно складається з молекул, іонів і різних агрегатів у вигляді міцел різної дисперсності. Міцели утворюються в результаті асоціації молекул розчиненої речовини. При цьому підвищується концентрація розчиненої речовини, що сприяє збільшенню колоїдної фракції. З підвищенням температури, навпаки, складнішим стає міцелоутворення, оскільки послабляються міжмолекулярні зв'язки і підсилюється молекулярно- кінетичний рух. До таких розчинів, що застосовуються в медичній практиці, відносяться розчини танідів, мил, деяких органічних основ (етакридину лактат). Внаслідок різко вираженої поверхневої активності напівколоїди легко адсорбуються на неполярних поверхнях і гідролізують їх. Особливо проявляється здатність до асоціації молекул у розчинах танідів та інших дубильних речовин, щозбільшується з підвищенням концентрації. Виготовлення розчинів напівколоїдів проводять в аптеках за загальними правилами виготовлення розчинів. Водні розчини танідів. У водних розчинах танідів, що є похідними фенолу, міцели утворюються не тільки внаслідок злипання молекул по гідрофобних ділянках, але і внаслідок утворення водневих зв'язків.

Rp.: Tannini 3,0

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Для змочування шкіри при опіках.

Розчин для зовнішнього застосування, до складу якого входить танін, що відноситься до напівколоїдів (концентрація його 3%).

У підставку відмірюють 98,2 мл теплої очищеної води і в ній розчиняють 3,0г таніну (КЗО = 0,61). Розчин проціджують через ватний тампон у флакон і оформляють до відпуску.

Водні розчини мил. Мила, що є солями жирних кислот, можуть існувати у водних розчинах у вигляді неіонізованих молекул, іонів, продуктів гідролізу мила, агрегатів (міцел) і молекул жирної кислоти. У досить концентрованих розчинах міцели мають сферичну форму. Вони складаються з молекул, що з'єднані своїми вуглеводневими групами і звернені назовні (у воду) іоногенними, сильнополярними групами. При більш високих концентраціях мила в розчинах утворюються міцели іншого складу (пластинчасті міцели).

У спирті мила утворюють молекулярні розчини, тому що спирт є розчинником як для полярної, так і для неполярної молекули мила.

У рецептурі аптек можуть зустрічатися рідкі лікарські форми, що представляють сполучення розчинів ВМС, колоїдних і напівколоїдних розчинів.

Питання для самоконтролю до теми :

1. Характеристика і класифікація високомолекулярних сполук (ВМС), їхкласифікація.
2. Використання ВМС у фармації.
3. Залежність розчинення ВМС від структури їх молекул.

4. Особливості технології розчинів пепсину, желатину, крохмалю і метилцелюлози.

5. Характеристика і властивості колоїдних розчинів.

6. Технологія розчинів захищених колоїдів: коларголу, протарголу, іхтіолу.

7. Правила додавання лікарських речовин до розчинів ВМС і захищенихколоїдів.

8. Оцінка якості і зберігання розчинів ВМС і колоїдів відповідно до вимогнормативно-технічної документації.

Список джерел до теми :

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий

фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

«Технологія суспензій. Технологія емульсій»

Актуальність теми: Суспензійні та емульсійні лікарські форми перспективні для застосування в медицині, оскільки в них можливо поєднувати рідини, що не змішуються, маскувати неприємний смак, регулювати біодоступність лікарських речовин, усувати подразнюючу дію деяких лікарських речовин, чим і обумовлена практична необхідність вивчення цієї теми.

Мета: Провізори повинні володіти питаннями технології виготовлення суспензій і бути готовими до реалізації своїх знань. Суспензії мають високу біодоступність, вони не токсичні, що дозволяє використовувати їх в гінекології, отолярінгології, офтальмології, в педіатричній та гериартричній практиці. Раціональне співвідношення діючих речовин, способів їх введення і приготування дозволяє створювати високоефективні лікарські препарати.

Основні поняття:

1. Визначення поняття суспензії.
2. Особливості приготування деяких суспензій.
3. Правила роботи з суспензіями.
4. Характеристики і властивості суспензій.
5. Визначення поняття емульсії. Особливості приготування деяких емульсій.

6. Правила роботи з емульсіями.
7. Характеристики і властивості емульсій.

Суспензії - рідка лікарська форма, що містить як дисперсну фазу одну чидекілька подрібнених порошкоподібних лікарських речовин, розподілених у рідкому дисперсійному середовищі.

Суспензії (завісі) являють собою мікрогетерогенні дисперсні системи, щоскладаються з твердої дисперсної фази і рідкого дисперсійного середовища. У залежності від величини часток суспензії розрізняють:

- *грубі,* які називають збовтаними мікстурами (Mixturaeagitandae), мають розмір часток дисперсної фази (тобто лікарської речовини) більше 1 мкм, при стоянні швидко осідають, тому їх не проціджують (у разі потреби проціджують тільки розчинник);

- *тонкі,* які називають мутними чи опалесцентними мікстурами (Mixturae turbidae), розмір часток від 0,1 до 1 мкм, відрізняються від грубих суспензій тим, що в них осад утворюється повільніше.

Залежно від способу застосування суспензії розрізняють для *внутрішнього, зовнішнього* і *парентерального* застосування. Якщо у формі суспензій прописуються лікарські речовини для внутрішнього застосування, то їх називають мікстурами-суспензіями. Як зовнішні засоби суспензії прописуються для змазувань, спринцювань та ін. Рідше суспензії застосовуються для ін'єкцій, в основному внутрішньом'язових (для внутрішньовенного введення не використовуються).

В аптечній практиці найбільше часто застосовують суспензії, у яких дисперсійним середовищем є вода, водні витяжки з лікарської рослинної сировини,гліцерин, жирні олії та ін.

Суспензії можуть бути готовими до застосування, а також у вигляді порошківчи гранул для суспензій, до яких перед застосуванням додають воду або іншу придатну рідину в кількості, зазначеній у власних статтях.

Суспензії утворюються в наступних випадках:

- при призначенні в складі рідких ліків твердих інгредієнтів, нерозчинних у прописаному розчиннику (наприклад, якщо як розчинник прописана вода, а як лікарська речовина - цинку оксид, камфора, фенілсаліцилат та інші речовини);

- при призначенні твердих розчинних речовин у кількостях, що перевищують межу їх розчинності (наприклад, борна кислота має розчинність у холодній воді 1:25, а виписана - 1:30, отже, нерозчинені частинки її будуть у вигляді осаду;

- коли в результаті протікаючих хімічних реакцій утворюються нові лікарські речовини, нерозчинні в прописаному розчиннику (наприклад, якщо змішати розчини кальцію хлориду і натрію гідрокарбонату, утворюється осад кальцію карбонату);

- коли при змішуванні двох розчинників погіршуються умови розчинності лікарських речовин (наприклад, при додаванні нашатирно-анісових крапель до водних розчинів солей виділяється анетол).

У медичній практиці суспензії мають певне значення:

- надають можливість вводити тверді нерозчинні речовини в рідину, де вонимають високий ступінь дисперсності, у силу чого швидше і повніше виявляють свою лікувальну дію, що доведено численними біофармацевтичними дослідженнями;

- дозволяють забезпечити пролонговану дію і регулювати її тривалість шляхом зміни величини часток лікарської речовини. Наприклад, суспензія аморфного цинку-інсуліну з частками близько 2 мкм викликає короткочасне зниження цукру в крові. Суспензія кристалічного препарату з частками 10-40 мкм чинить тривалу терапевтичну дію. Суміш аморфного і кристалічного препарату забезпечує раннє настання терапевтичного ефекту і його тривалість. Необхідно відзначити, що суспензії являють собою труднодозовані лікарські препарати. Отруйні і сильнодіючі речовини через труднощі їх дозування в суспензіях, як правило, не відпускаються. Виключення складає той випадок, коли кількість речовини списку Б, виписана у рецепті, не перевищує вищу разову дозу у всьому обсязі лікарської форми. Питання про відпуск сильнодіючих речовин у

суспензіях зважується в кожному окремому випадку індивідуально. Суспензії не відпускаються і в тих випадках, коли в результаті хімічної взаємодії між лікарськими речовинами утворюються отруйні осади.

ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СТІЙКІСТЬ ГЕТЕРОГЕННИХ СИСТЕМ. ЗАКОН СТОКСА

Суспензії не мають здатності дифундувати, осмотичного тиску, в них не спостерігається мимовільного хаотичного руху часток. Характерна риса суспензій - їх здатність до відстоювання. Тому однією з важливих вимог, що пред'являютьсядо суспензій, є їх стійкість.

Стійкість суспензій залежить у першу чергу від властивостей лікарських речовин, що містяться в них. а саме: чи є ці речовини поверхнево гідрофільними чи гідрофобними. Суспензії гідрофільних речовин стійкіші, бо гідрофільні часточки змочуються дисперсійним середовищем і навколо кожної з них утворюється водяна(гідратна) оболонка, що перешкоджає агрегації дрібних часток у більші.

Гідрофобні частки не захищені такою оболонкою, бо при зіткненні з водою вони не можуть утворювати стабілізуючу водяну оболонку, а тому легко і мимовільно (під дією молекулярних сил) злипаються, утворюючи агрегати-пластівці (коагуляція), що швидко осідають. Якщо при коагуляції суспензій утворюються пластівці, погано змочувані водою, то вони спливають па поверхню. Спливання великих пластівчастих агрегатів гідрофобної речовини на поверхню води називається *флокуляцією (від латинського слова flocculi - пластівці).*Флокуляція підсилюється при збовтуванні, бо поверхня гідрофобної речовини погано змочується і це сприяє фіксації пухирців повітря біля твердої фази.

Стійкість суспензій залежить також від ступеня дисперсності (подрібнення) часток дисперсної фази та їх електричного заряду, який перешкоджає укрупненню ікоагулюванню часток. Чим більш подрібнена речовина, тим стійкіша суспензія,тим точніше її дозування, ефективніша дія. Стійкість залежить від відношення щільностей диспергованих часток дисперсної фази і дисперсійного середовища. Якщо щільність дисперсної фази більша щільності дисперсійного середовища, то частки швидко осідають. Якщо щільність дисперсної фази менша від щільності дисперсійного середовища, то частки спливають. Якщо щільність дисперсної фази приблизно дорівнює щільностідисперсійного середовища, тоді суспензія найбільш стійка. Розрізняють седиментаційну і агрегатну стійкість суспензій.

Агрегатна стійкість-це стійкість проти зчеплення часток. При седиментації суспензій можуть спостерігатися два різних випадки: в одномувипадку частки осідають окремо, не з'єднуючись одна з одною. Осідання прицьому відбувається повільніше. Така дисперсна система називається агрегатностійкою.

Однак можливий і такий випадок, коли тверді частки суспензії коагулюють під дією молекулярних сил притягання й осідають у вигляді цілих пластівців. Такі системи називаються агрегатно нестійкими.

Седиментаційна стійкість це стійкість проти осідання часток, пов'язанатільки з їх розміром.

В усякій суспензії тверді речовини будуть седиментувати (осідати) зі швидкістю, що залежить від ступеня дисперсності твердих часток і деяких інших факторів.

Закон Стокса. У загальному виді швидкість седиментації відображається у формулі Стокса. При радіусі часток дисперсної фази менше 0,5 мкм формула Стокса незастосовна, тому що броунівський рух перешкоджає їх осаджуванню. Длякулястих часток у діаметрі від 0,5 до 100 мкм швидкість осідання часток дисперсної фази підпорядковується формулі Стокса.

Швидкість осідання прямопропорційно залежить від радіуса часток дисперсної фази, різниц іщільностей дисперсної фази і дисперсійного середовища і оберненопропорційна в'язкості дисперсійного середовища.

$$V = \frac{2 r^2 \times (d_1 - d_2) \times g}{9 \times \eta},$$

де V - швидкість руху (осідання), см/с;

r - радіус часток дисперсної фази;

d_1- щільність часток дисперсної фази, г/см^3;

d_2- щільність дисперсійного середовища, г/см^3;

η - абсолютна в'язкість дисперсійного середовища, г/см х с;g- прискорення сили ваги, см/с^2.

При застосуванні формули Стокса потрібно мати на увазі, що частки дисперсної фази повинні бути строго кулястої форми, абсолютно тверді і гладенькі; крім того, формула Стокса не відбиває явищ, які відбуваються награнiці розділу фаз і залежать від того, чи є речовини гідрофобними чи гідрофільними.

Оскільки стійкість є величиною за своїм значенням зворотною швидкостіседиментації, формулу Стокса можна дещо перетворити й одержати:

$$U = \frac{1}{V} = \frac{9 \times \eta}{2 r^2 \times (d_1 - d_2) \times g},$$

де U- стійкість суспензії.

Стійкість суспензії буде тим більша, чим менший радіус часток дисперсної фази, чим ближче значення щільності фази і середовища, чим більша в'язкість дисперсійного середовища. І тому, щоб підвищити стійкість суспензій, використовують такі прийоми:

- підвищення в'язкості дисперсійного середовища. Це досягається шляхом введення ПАР, в'язких рідин (гліцерину, сиропів), гідрофільних колоїдів, крохмалю та ін.;

- намагаються як можна тонше диспергувати тверді частки дисперсної фази. Це досягається шляхом ретельного подрібнення речовини в ступці спочатку в сухому вигляді, а потім у присутності невеликої кількості рідини.При подрібненні речовин у сухому вигляді ступінь дисперсності знаходиться в межах до 50 мкм, а якщо їх додатково подрібнювати в присутності води, то розмір часток виходить у межах 0,1-5 мкм.Необхідність додавання рідини пояснюється тим, що знижується твердість подрібнюваної речовини і, крім того, змочуючі рідини проникають у дрібні тріщини твердих часток, що утворюються при розтиранні речовини і

створюють розклинюючий тиск (Р), що діє протилежно стягуючій дії увігнутого меніска, так званому лапласівському тиску (Р). Мікротріщини розширюються, і відбувається подальше подрібнення речовини. Це явище відомеза назвою *«ефекту Ребіндера».* Чим вища енергія змочування, тим сильніш виражений розклинюючий ефект і буде краще відбуватися розщеплення речовини. Б. В. Дерягін установив, що *максимальний ефект диспергування в рідкому середовищі спостерігається при додаванні 0,4-0,6 мл рідини на 1,0 г твердої речовини* (40-60%). Відповідно до цього, у технології ліків існує *правило Дерягіна: для тоншого подрібнення твердої порошкоподібної речовини рідину беруть у половинній кількості від її маси.* Гідрофільні речовини легше руйнуються в присутності води, ніж у присутності неполярних рідин. Для полегшення диспергування гідрофобних речовин вигідніше використовувати спирт або ефір.

Стабілізація суспензій. Агрегатну стійкість суспензії здобувають тоді, коли їх частки покриті сольватними оболонками, що складаються з молекул дисперсійного середовища. Такі оболонки перешкоджають укрупненню часток, будучи для розведених суспензій фактором стабілізації. Для підвищення стійкості суспензій гідрофобних речовин, які на своїй поверхні не утворюють захисних гідратних шарів, їх треба ліофілізувати, тобто додавати гідрофільний колоїд (стабілізатор), тим самим надаючи їм властивість змочуваності. Як стабілізатори застосовують природні чи синтетичні високомолекулярні речовини: камеді, білки, желатозу, рослинні слизи, природні полісахаридні комплекси, метилцелюлозу, натрій-карбоксиметилцелюлозу, полівінілпіролідон, поліглюкін, твіни, спени, бентоніти та ін. Усі зазначені поверхнево-активні речовини (ПАР) зменшують запас поверхневої енергії в системі. Найсильніше виявляється захисна дія в суспензіях ВМС. Розчини цих речовин не тільки самі мають велику стійкість, але і передають цю властивість гідрофобним часткам. Стабілізуюча дія цих речовин полягає в утворенні гідратних шарів на поверхні часток суспензії, а також в охопленні цих часток довгими ланцюжкоподібними макромолекулами.

Співвідношення між твердою фазою суспензії і захисними ВМС залежить від ступеня гідрофобності препарату й гідрофілізуючих властивостей захисної речовини і встановлюється експериментальним шляхом. Для визначення концентрації ПАР, необхідної для змочування гідрофобних речовин, порошок лікарського препарату подрібнюють до 40 мкм, висушують до постійної маси і поміщають в ексикатор над висушеним кальцію хлоридом. Потім 0,02 г цієї речовини наносять на 1 $см^2$ поверхні розчину, що містить ПАР різних концентрацій у склянці місткістю ЗО мл і діаметром 45 мкм. Час занурення порошку в розчин ПАР фіксують секундоміром. На підставі отриманих даних будують графік залежності часу занурення порошку від концентрації ПАР. Від точки перетину дотичних поблизу області перегину ставлять перпендикуляр на вісь абсцис. Крапка перетину перпендикуляра з оссю абсцис указує

концентрацію ПАР, необхідну для змочування фармацевтичних порошків.

За результатами проведених досвідів роблять висновок про доцільну концентрацію ПАР, що забезпечує гідрофілізацію лікарського препарату. Ця кількість повинна бути оптимальною. При перевищенні межі відбувається процес здраглювання. При недостатній кількості ВМС може виникнути зворотне явище - астабілізація, бо часток ВМС невистачає на те, щоб покрити і захистити всю поверхню зважених часток. Часточки суспензій можуть бути стабілізовані і додаванням електролітів, що створюють у прикордонному шарі дзета-потенціал визначеного знаку і величини. Виникнення дзета-потенціалу в суспензіях пояснюється так само, як і заряджування ядра міцели в гідрофобному золі: адсорбція іонів з розчину і дисоціація або гідроліз поверхневого шару твердої фази. Слід мати на увазі, що електроліти стабілізують суспензії тільки у визначених концентраціях. Якщо перевищується концентрація електроліту, то стабілізуюча дія електроліту переходить у коагулюючу.

СПОСОБИ ВИГОТОВЛЕННЯ СУСПЕНЗІЙ

Суспензії лікарських речовин готують двома методами: *дисперсійним* і *конденсаційним.* В основі дисперсійного методу лежить принцип одержання визначеного ступеня дисперсності шляхом подрібнення порошкоподібної лікарської речовини. В основі конденсаційного способу - сполучення молекул у більші частки - агрегати, характерні для суспензій.При виготовленні суспензій дисперсійним методом виходять крупніші частки (грубі суспензії), а при виготовленні суспензій конденсаційним методом - дрібніші (тонкі суспензії). Технологія суспензій повинна включати такі технологічні прийоми, які забезпечили б отримання суспензій з тонко диспергованими частками. Суспензії з концентрацією лікарських речовин 3% і більше готують за масою.

Готування суспензій дисперсійним методом.

Залежно від того, які речовини входять до складу суспензії (гідрофільні чи гідрофобні), спосіб диспергування будерізним. До гідрофільних речовин відносяться магнію оксид, цинку оксид, крохмаль, біла глина, вісмуту нітрат основний та ін. До гідрофобних - камфора, ментол, тимол, сірка, фенілсаліцилат та інші аналогічні речовини. Готування суспензій з гідрофільними речовинами. При виготовленні суспензій з гідрофільних речовин тверду лікарську речовину спочатку розтираютьу ступці в сухому вигляді, а потім (за правилом Дерягіна) з половинною кількістю рідини (від маси сухої речовини). Отриману суміш у вигляді кашки (пульпи) розбавляють водою і зливають у флакон для відпуску.

Rp.: Zinci oxydi 10,0

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Для примочок.

Суспензія для зовнішнього застосування, до складу якої входить гідрофільна речовина - цинку оксид. 10,0 г цинку оксиду розтирають у ступці спочатку всухому вигляді, а потім додають 4-6 мл води і ретельно розтирають, щоб забезпечити максимальне диспергування. Потім частинами додають решту води і переносять у флакон для відпуску, намагаючись шляхом змивання зі стінок ступки кількісно перенести диспергований цинку оксид.

Оформляють етикетками «Зовнішнє» і «Перед уживанням збовтувати».

ППК

Дата № рецепта

Rp.: Zinci oxydi 10,0

Aquae purificatae 100 ml

$m_{заг.}$=110ml

Приготував: (підпис) Перевірив: (підпис)

Прийом скаламучування. Для одержання більш тонких і стійких суспензій застосовують прийом скаламучування (який є різновидом методу диспергування). Він використовується для виготовлення суспензій з гідрофільних речовин, які відзначаються великою щільністю.

Rp.: Bismuthi subnitratis 2,0

Aquae Menthae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

У цьому випадку 2,0 г вісмуту нітрату основного ретельно розтирають у ступці, потім додають 1 мл м'ятної води (за правилом Дерягіна), розтирають, додають 5- чи 10-кратну кількість м'ятної води (близько 10 мл), перемішують і залишають на 2-3 хвилини, щоб більші частки осіли, а тонку суміш зливають у флакон для відпуску. Залишок знову розтирають, додають 5-10-ти кратну кількість води, перемішують, дають відстоятися, а потім зливають у флакон для відпуску. Цю операцію повторюють доти, поки вся речовина не буде переведена в тонкодиспергований стан. Після скаламучування з водою помітна седиментація спостерігається через 2-3 години. Вихідна дисперсність мікстури легковідновлюється при збовтуванні перед уживанням. У даній мікстурі один зі стабілізуючих факторів - поверхневий потенціал - виникає в результаті електролітичної дисоціації поверхневого шару зважених часток вісмуту нітрату основного. Стійкість мікстур-суспензій з гідрофільними речовинами значно підвищується, якщо в пропис буде введено речовини, що збільшують в'язкістьдисперсійного середовища, не будучи при цьому ПАР. У якості в'язких рідин доцільно вводити в мікстури цукровий та інший

сиропи (якщо вони не прописані в рецепті, можна порадити лікарю). Тоді тверду речовину ретельно розтирають у сухому вигляді, потім з невеликою кількістю сиропу (половинна кількість стосовно речовини), потім додають решту сиропу і розбавляють водою. Сиропи підвищують в'язкість мікстури, внаслідок чого швидкість осідання зважених часток лікарської речовини зменшується, і вона точніше дозується.При виготовленні суспензій з набухаючих гідрофільних речовин їх спочатку розтирають у сухому вигляді (якщо в рецепті прописані інші порошки, то змішують з цими речовинами), а потім змішують з водою, не розтираючи з половинною кількістю води. Виготовлення суспензій з гідрофобними речовинами. Одержати стійку суспензію з гідрофобних речовин простим розтиранням з рідиною не вдається. У таких випадках гідрофобні речовини змішують з гідрофільним колоїдом для утворення на поверхні твердих часток адсорбційних оболонок, що надають суспензії необхідну стійкість.

Для речовин з *нерізко вираженими гідрофобними властивостями* (терпінгідрат, фенилсаліцилат, сульфаніламідні препарати та ін.) як стабілізатори використовують абрикосову камедь, желатозу, 5 % розчин метилцелюлози чи твін- 80.

Для речовин з *різко вираженими гідрофобними властивостями* (ментол, камфора та ін.) кількість стабілізаторів збільшується у 2 рази .

Гідрофілізуючі властивості зазначених захисних речовин проявляються уприсутності води. Для утворення первинної пульпи потрібна кількість води, рівнанапівсумі препарату і захисної речовини.

Rp.:Therpini hydrati 2,0

Natrii hydrocarbonatis 2,0

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

Мікстура-суспензія з терпінгідратом - речовиною з нерізко вираженимигідрофобними властивостями. Тому суспензії з терпінгідратом відзначаютьсясхильністю до флокуляції. Це призводить до швидкого осаджування.

У підставку відмірюють бюреткою 80 мл води очищеної і 20 мл 5 % розчину натрію гідрокарбонату. У ступці розтирають 2,0 г терпінгідрату з 10 краплями спирту (важкопорошкована речовина), потім додають 1,0 г желатози і 1,5 мл розчину натрію гідрокарбонату. Усе ретельно розтирають до одержання пульпи (однорідної суміші). Потім додають (невеликими порціями) розчин натрію гідрокарбонату, зливаючи отриману суспензію у флакон для відпуску.

ППК

Дата № рецепта

Rp.: Aquae purificatae 80 ml

Solutionis Natrii hydrocarbonatis 5 %20 ml

Therpini hydrati 2,0

Gelatosae 1,0

$V_{заг.}$= 100 ml

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Rp.:Mentholi 0,5

Natrii hydrocarbonatis

Natrii tetraboratis aa 1,5

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Полоскання.

Суспензія для зовнішнього застосування з гідрофобною пахучою і леткоюречовиною ментолом, з різко вираженими гідрофобними властивостями.

У підставку відмірюють 100 мл води і розчиняють натрію гідрокарбонат і натрію тетраборат (чи беруть натрію гідрокарбонат у вигляді 5 % розчину - 3О мл).У ступку поміщають 0,5 г ментолу, розтирають з 5 краплями спирту (як труднопорошковану речовину), додають 1,0 г 5 % розчину метилцелюлози і розтирають до одержання однорідної кашки. Потім додають приблизно 15 крапель водного розчину солей (за правилом Дерягіна), розтирають і невеликими порціями додають розчин солей. Після перемішування змивають вміст ступки у флакон для відпуску. При виготовленні суспензій з гідрофобними речовинами особливого підходу вимагає приготування суспензій сірки, бо вона відноситься до числа особливих речовин з різко вираженими гідрофобними властивостями. Сірка адсорбується на поверхні повітряних пухирців і її частки спливають на поверхню у вигляді пінистого шару. Застосовувати для стабілізації суспензій сірки загальноприйняті речовини не завжди доцільно, бо вони зменшують її фармакологічну активність. Якстабілізатор суспензій сірки для зовнішнього застосування використовують калійнечи зелене мило з розрахунку на 1,0 г сірки 0,1-0,2 г мила. Мило не застосовують, якщо в суспензію входять солі важких або лужноземельних металів, бо при цьому утворюються нерозчинні осади. Слід також враховувати, що медичне мило несумісне з

кислотами.

Rp.: Sulfuris praecipitati 2,0

Glycerini 5,0

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Втирати в шкіру голови.

Сірку розтирають з частиною гліцерину 0,8-1,2 г. Гліцерин має високі гідрофільні властивості, змочує поверхню часток сірки і сприяє їх подрібненню. Доотриманої пульпи додають решту гліцерину і очищену воду, змиваючи суміш у флакон для відпуску. В останню чергу додають 0,2 г калійного мила і ретельно збовтують флакон.

Rp.:Sulfuris praecipitati 2,0

Streptocidi 3,0

Camphorae 3,5

Acidi salicylici 2,0

Glycerini 3,0

Sp.aethylici 50 ml

Sol. acidi borici 3 % 50 ml

Misce. Da. Signa. Для протирання шкіри.

В флакон для відпуску відважують 2,0 г кислоти саліцилової, 1,5 г кислоти борної, 3,5 г камфори, додають 50 мл етилового спирту 90 %. Флакон закупорюютьі збовтують до розчинення порошків. У підставку відмірюють 50 мл води очищеної. У ступці подрібнюють 3,0 г стрептоциду з 15 краплями спирту 95 % (важкопорошкована речовина), додають 2,0 г сірки, 3,0 г гліцерини і розтирають дооднорідної кашки. Додають 50 мл (частинами) води очищеної, змиваючи суспензіюу флакон для відпуску.При виготовленні суспензій в об'ємі 1-3 л можна використовувати засобимеханізації - змішувач СЕС-1.

Готування суспензій конденсаційним методом. В аптечній практиці широке застосування при виготовленні суспензій знаходить конденсаційний метод. При цьому розрізняють наступні випадки утворення суспензій:

- за рахунок хімічної взаємодії;

- за рахунок заміни розчинника.

Конденсаційний метод одержання суспензій оснований на одержанні високодисперсних

часток речовин дисперсної фази, що знаходяться в молекулярному чи іонному стані. Процес утворення цих сполук залежить від цілого ряду умов: від температури; від концентрації розчинених речовин; від порядку змішування. В аптечних умовах такі мікстури-суспензії виходять найчастіше в результаті реакції обмінного розкладання, рідше - за рахунок реакції гідролізу, окислювально-відновних та інших реакцій.

Для одержання тонких дисперсій необхідно, щоб вихідні речовини були у стані розчинів або колоїдно-дисперсних систем.

Rp.: Calcii chlondi 10,0

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Aquae purificatae 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

Нерозчинна речовина утворюється при змішуванні розчинів кальцію хлориду інатрію гідрокарбонату. В результаті обмінного розкладання утворюється свіжоосадже-ний кальцію карбонат:

$$CaCl_2 + 2NaHCO_3 \rightarrow CaCO_3\downarrow + H_2O + 2NaCl$$

Для того, щоб одержати кальцію карбонат у тонко диспергованому стані, необхідно приготувати спочатку два розчини: розчин кальцію хлориду і розчин натрію гідрокарбонату, а потім ці розчини злити. В результаті виходить тонкий осад кальцію карбонату. Краще скористатися концентрованими розчинами: 50% розчином кальцію хлориду і 5% розчином натрію гідрокарбонату. Тоді у флакон для відпуску відмірюють 100 мл води очищеної, додають 20 мл 50% розчинукальцію хлориду і 80 мл 5% розчину натрію гідрокарбонату.

Rp.: Plumbi acetatis

Zinci sulfatis ana 1,5

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa.

$$Pb(CH_3COO)_2 + ZnSO_4 \rightarrow PbSO_4\downarrow + Zn(CH_3COO)_2$$

Для уретральних впорскувань.У даному випадку в результаті реакції обмінного розкладання відбувається утворення осаду свинцю сульфату.

У цьому прикладі використовувати роздільне розчинення речовин не можна,як у попередньому, бо випадуть кристали свинцю сульфату з гострими краями.

При спринцюванні такі кристали можуть поранити слизові оболонки і викликати гострий запальний процес. Тому суспензія готується в такий спосіб: у ступці розтирають тверді інгредієнти спочатку в сухому вигляді, а потім додають воду в половинній кількості від маси сухих речовин до одержання пульпи, додають рештуводи і зливають у флакон для відпуску.

За методом заміни розчинника виходять тонші суспензії, ніж при механічному диспергуванні. Найчастіше опалесцентні і мутні мікстури утворюються при додаванні до водних розчинів настойок, рідких екстрактів, нашатирно-анісових крапель (див. «Виготовлення рідких лікарських форм із використанням концентрованих розчинів і сухих лікарських речовин», стор. 245). У каламутних мікстурах осади, як правило, утворюються досить тонкі і добре розчиняються в рідкому середовищі при збовтуванні.

ОЦІНКА ЯКОСТІ, ЗБЕРЕЖЕННЯ Й УДОСКОНАЛЕННЯ СУСПЕНЗІЙ

Оцінку якості суспензій проводять відповідно до ДФ XI. Перевіряють однорідність часток дисперсної фази, час відстоювання, ресуспендованість, сухий залишок.

Однорідність часток дисперсної фази. Визначають при мікроскопуванні. Не повинно бути неоднорідних великих часток. Розмір часток повинен відповідати зазначеному в приватних статтях. Час відстоювання. За величиною відстояного шару при зберіганні судять про стійкість суспензій. Чим менша висота відстояного шару, тим стійкість більша. Ресуспендованість. При порушенні стійкості суспензій вони повинні відновлювати рівномірний розподіл часток по всьому об'єму після 24 годин зберігання при збовтуванні протягом 15-20 секунд, після 3 доби зберігання - протягом 40-60 секунд.

Сухий залишок. Визначають з мстою перевірки точності дозування суспензій. Для цього відмірюють необхідну кількість суспензії. висушують і встановлюють масу сухого залишку. Відхилення у вмісті діючих речовин у 1 г (мл) суспензії не повиннеперевищувати ±10%. Усі суспензії відпускають у флаконах з безбарвного скла, щоб можна було бачити результати збовтування, з додатковою етикеткою «Перед уживанням збовтувати». Зберігають мікстури-суспензії в прохолодному місці.В даний час перспективним г виготовлення «сухих суспензій» (у вигляді порошків або гранул), що представляють суміш лікарських речовин зі стабілізатором, іноді з додаванням консерванту. Готують їх у заводських умовах. Сухі суспензії зручні для транспортування, можуть зберігатися тривалий час. До основних напрямків удосконалювання суспензій відносяться: пошук нових стабілізаторів, консервантів; впровадження інструментальних методів оцінки якості; розробка засобів малої механізації.

Емульсії - однорідна за зовнішнім виглядом лікарська форма, що складається із взаємно нерозчинних тонко диспергованих рідин, призначена для внутрішнього, зовнішнього або парентерального застосування.

Для виготовлення емульсій використовують персикову, маслинову, соняшникову, касторову ефірні олії, вазелінове масло, а також риб'ячий жир, бальзами та інші незмішу-вані з водою рідини. Емульсії повинні бути стабілізовані емульгаторами.

Розмір часток (крапельок) дисперсної фази в емульсіях коливається в межах від 1 до 50 мкм. Але можуть бути приготовлені і більш високодисперсні системи.

Емульсії як лікарська форма мають свої позитивні і негативні якості.

До позитивних якостей емульсій відносяться:

- можливість призначати в одних ліках незмішувані рідини, що дуже важливо дляточності їх дозування;
- з подрібненням олії збільшується її вільна поверхня; це сприяє швидшій дії розчинених у ній лікарських речовин, а також прискорює процес гідролізу жирів ферментами шлунково-кишкового тракту, що дає швидкий терапевтичнийефект;
- в емульсіях є можливість пом'якшити подразнюючу дію деяких лікарських речовин на слизову оболонку шлунка;
- можна маскувати неприємні смаки і запахи жирних і ефірних олій, смол, бальзамів і деяких лікарських засобів, полегшується прийом в'язких олій, що погано дозуються;
- емульсії є цінними ліками в дитячій фармакотерапії. *До*

негативних якостей емульсій відносяться:

- мала стійкість, оскільки вони швидко руйнуються під впливом різних факторів;
- емульсії є сприятливим середовищем для розвитку мікроорганізмів;
- відносна тривалість виготовлення (при цьому вимагаються відповідні технологічні прийоми, практичний досвід);
- необхідність застосування емульгаторів, щоб утримати фазу в диспергованому стані. У зв'язку з тим, що емульсії являють собою нестійку гетерогенну дисперсну систему,яка легко руйнується під впливом різних факторів, їх готують тільки на короткий термін.

Типи емульсій. Дві незмішувані рідини можуть утворювати два типи емульсій залежно від того, яка з рідин буде перетворена в дисперсну фазу і дисперсійне середовище. Розрізняють емульсії типу олія-вода (О/В) і вода-олія (В/О).

В емульсіях О/В дисперсійним середовищем є вода, а дисперсною фазою - олії жирні чи ефірні, бальзами та інші гідрофобні рідини. В емульсіях В/О дисперсійним середовищем є олія, а дисперсною фазою - вода.

Емульсії типу О/В використовуються для внутрішнього чи парентерального застосування. Для зовнішнього застосування використовуються емульсії як О/В, так і В/О.

Емульсії типу О/В також називаються прямими, чи першого роду (водозмивні), а емульсії типу В/О - зворотними, чи другого роду (незмивні водою). Ці два типи емульсій

істотно відрізняються за своїми властивостях і умовами утворення. Крім того, розрізняють ще і множинні емульсії, в яких у краплі дисперсної фази диспергована рідина, що є дисперсійним середовищем. Вони можуть бути типу В/О/В чи О/В/О. Існує кілька ***способів визначення типу емульсій.***

Метод розведення заснований на тому, що емульсії типу О/В зберігають свою стійкість при розведенні водою і втрачають стійкість при розведенні олією. Емульсії зворотного типу В/О зберігають свою стійкість при додаванні олії і стають негомогенними при додаванні води.

Краплю випробовуваної емульсії поміщають на предметне скло і поруч поміщають краплю води - злиття крапель буде в тому випадку, якщо емульсія типу О/В. В іншому досліді поруч із краплею емульсії наносять краплю олії. Краплі зіллються, якщо випробовувана емульсія буде типу В/О. Можна цей дослід проробити в пробірках.

Метод фарбування заснований на фарбуванні дисперсійного середовищарозчинним барвником, що вибірково розчиняється або у воді, або в олії.

На краплю випробовуваної емульсії наносять крупинку фарби, розчинної у воді (наприклад, метиленовий синій), і спостерігають під мікроскопом. Якщо емульсія типу О/В, тоді дисперсійне середовище забарвиться в блакитний колір і буде видно незабарвлені краплі олії - «вічка». А якщо емульсія типу В/О, тоді крупинки метиленового синього залишаться лежати на поверхні краплі, бо фарбане може проникнути в крапельки води, через те що в олії вона нерозчинна. Якщо застосовувати фарбу, розчинну в олії (наприклад, судан III), тоді олійна фаза буде забарвлена, а крапельки води - незабарвлені.

Метод кондуктометричний заснований на тому, що емульсія типу О/В має високу електропровідність, а емульсія типу В/О - незначну.

Метод парафінованої пластинки полягає в тому, що коли нанести краплю випробовуваної емульсії на скляну пластинку, покриту шаром парафіну, крапля буде розтікатися, якщо дисперсійним середовищем буде олія (емульсія типу В/О); іне розтікатися, якщо ним є вода (емульсія типу О/В).

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ УТВОРЕННЯ ЕМУЛЬСІЙ

Емульсії - це термодинамічно нестійкі системи. Задача виготовлення агрегативно стійких емульсій зводиться в основному до пошуків найбільш ефективного емульгатора для даного сполучення компонентів.

Емульгатори - це дифільні ПАР, що орієнтовано розподіляються на межі розподілу двох рідин. Їх умовно класифікують за структурою і властивостями молекул, механізмом дії, медичним призначенням.

Емульгатори завжди повинні бути досить високими представниками гомологічних

рядів і мати в складі молекул як гідрофільні, так і гідрофобні частки, різні за об'ємами (площами) займаної поверхні і збалансовані так, що полярна частина повинна мати сильну спорідненість до води, щоб обумовлювати достатню розчинність речовини і сильну гідратацію, а вуглеводнева частина повинна бути досить розвинутою, наприклад, вуглеводневий ланцюг повинен мати достатню довжину, щоб забезпечувати утворення міцел зчепленням вуглеводневих груп, а при великих концентраціях розчину і в адсорбційному шарі приводити до розвиткугелеподібних структур. Цим вимогам задовольняють жирові мила, а також у різному ступені інші милоподібні емульгатори лужні солі відповідних органічних кислот: нафтенові мила, смоляні (каніфольні) мила, а також алкіл- і алілсульфати і відповідні сульфонові кислоти як у кислому вигляді, так і у вигляді лужних солей. Крім таких поверхнево-активних колоїдних електролітів, що є аніоноактивними, добре відомі і катіоноактивні мила, типовими представниками яких є неорганічні, наприклад, солянокислі, солі відповідних азотовмісних органічних основ як жирного, так і ароматичного ряду. Усі подібні милоподібні речовини є зазвичай ефективними змочувачами, піноутворювачами, емульгаторами і пептизаторами і мають велике значення у фармації для технології ліків (див. стор. 274 «Класифікація ВМС»). При виборі емульгаторів для стабілізації емульсій необхідно враховувати механізм їх стабілізації, токсичність, величину pH, хімічну сумісність з лікарськими речовинами. Емульгатор додають у кількості від 0.1 до 25%.

Про поверхнево-активні властивості емульгаторів можна судити за величиною *гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ).* ГЛБ - *це співвідношення гідрофільних і гідрофобних груп у молекулі, значення якого виражається визначеним числом.* Так. ПАР з ГЛБ 1,5-3 - піногасники. 3-6 - емульгатори типу В/О. 7-9 змочувачі, 8-18 емульгатори типу О/В, 13-15 - піноутворювачі, 15-18 - солюбілізатори. За величиною ГЛБ емульгаторів можна характеризувати тип утворюваної емульсії. Щодо теорії утворення емульсій і механізму стабілізуючої дії емульгаторів існувало кілька наукових уявлень. Наприклад, теорія об'єму фаз (W. Ostwald), теорія в'язкості (H. N. Holmes, W. D. Child), гідратаційна теорія (R. Fischer), теорія зниження міжфазового поверхневого натягу (1. Langmuir, W. D. Harkins та ін.). Логічним продовженням останньої теорії є *теорія утворення абсорбційної оболонки на поверхні дисперсної фази* (G. Clowes. W. Bancroft та in). Сучасні положення цієї теорії згодом були розвинуті вітчизняними вченими (П. А. Ребіндер та ін.), за якою механізм стабілізуючої дії емульгаторів полягає в тому, що вони, адсорбуючись на межі фаз, знижують поверхневий натяг і накопичуються на поверхні розподілу, а головне - обволікаючи крапельки диспергованої речовини, утворюють адсорбційну плівку. Плівка, шо утворилася, має механічну міцність, перешкоджає утворенню великих часток, злиттю крапельок у суцільний шар (коалесценції) і надає емульсії стійкість (вона як би "бронює" краплі дисперсної фази).

Школою академіка Ребіндера експериментально доведено, що плівка, яка утворилася, - основний фактор стабілізації емульсій. Захисні плівки можуть складатися з одного чи декількох молекулярних шарів емульгатора (моно- чи полімолекулярні плівки).При виготовленні емульсії в процесі змішування компонентів емульгатор концентрується на поверхні розподілу двох незмішуваних рідин. У процесі подальшого технологічного процесу відбувається утворення відповідного типу емульсії, що залежить від типу емульгатора, який визначає значення величин поверхневих натягів по обидві сторони утвореної оболонки, створюваних відповідними площами гідрофільної та гідрофобної частин даної поверхнево-активної речовини.Так, наприклад, мила з одновалентними катіонами колоїдно розчинні у воді,але не в олії, що дозволяє утворювати оболонку, змочувану краще водою, ніжолією, тому поверхневий натяг з боку води нижчий, ніж з боку олії. Оскількивнутрішня поверхня оболонки, що оточує кульку, менша зовнішньої, оболонкапрагне вигнутися так, щоб обволікати краплю олії, що знаходиться у воді.Внаслідок цього поверхня з більш високим поверхневим натягом зменшується домінімуму в порівнянні з поверхнею, що має менший поверхневий натяг. З іншогобоку, оболонка мила з дво- і тривалентними катіонами (такі мила колоїднорозчинні в олії, але не у воді) краще змочується олією, ніж водою. У цьому випадкуповерхневий натяг з боку олії нижчий, ніж з боку води, і оболонка прагневигнутися так, щоб обволікати краплі води, що знаходяться в об'ємі масляної фази.Міжфазовий шар складається з одного ряду молекул, звернених своєю полярною частиною до води, а неполярною - до олії. Полярні групи й вуглеводневі радикали сольватуються одночасно водяною і масляною фазами, і такий адсорбційно-сольватний шар має визначену механічну міцність.

Тип утворюваної емульсії залежить від розчинності емульгатора в тій чи іншій фазі. Дисперсійним середовищем стає та фаза, у якій емульгатор переважно розчиняється. Звідси витікає, що для одержання стійких емульсій типу О/В необхідно застосовувати гідрофільні емульгатори - камеді, білки,лужні мила, слизи, пектини, сапоніни, деякі рослинні екстракти, поліоксиетиленгліколеві ефіри вищих жирних спиртів, кислот, спенів (твін-80, препарат ОС-20) та ін.

Для одержання стійких емульсій типу В/О необхідно застосовувати олеофільні емульгатори -ланолін, похідні холестерину, фітостерин, природні солі, цетиловий і мирициловий спирти, магнієві й алюмінієві мила, окислені рослинні олії, пентол, емульгатор Т-2, моногліцериди дистильовані (МГД), багато синтетичних речовин. Ці емульгатори знаходять застосування в аптечній практиці тільки при виготовленні ліків для зовнішнього застосування.

Доведено, що найбільш стійкі емульсії утворюються емульгаторами, які мають здатність утворювати драглисті або в'язкі плівки.

Синергізм і антагонізм емульгаторів. Обернення фаз. При одержанні емульсій іноді застосовуються комбіновані емульгатори. Наприклад, суміш аравійської камеді і трагаканту. У цьому випадку вдається досягти підвищення ступеня дисперсності і стійкості емульсій, тобто спостерігається синергізм емульгаторів (одна речовина підсилює дію іншої). Проте слід враховувати, що в залежності від властивостей емульгатора емульсії можуть руйнуватися, тоді емульгатори діють як антагоністи.

Якщо до емульсії типу О/В додати емульгатор протилежного типу, то один тип емульсії може перейти в інший, тобто емульсія типу О/В може перетворитися вемульсію типу В/О. Те ж може відбутися і при значному надлишку емульгованої фази. Таке явище називають оберненням фаз емульсій. При цьому спочатку утворюються обидва типи емульсій, але потім залишається або переважає одна, стійкіша система. Для підвищення стійкості (стабільності) емульсій іноді сполучають емульгатори протилежного типу. Наприклад, в емульсію типу О/В, стабілізовану олеатом натрію, додають до 1 % хлориду кальцію чи алюмінію. При цьому в результаті реакції обміну частина іонів натрію в олеаті натрію заміщається на іони кальцію чи алюмінію з утворенням емульгатора протилежного типу і тому поряд з емульсією прямого типу О/В утворюється емульсія протилежного типу В/О, тобто в емульсії типу О/В частки олії будуть представляти не чисту олію, а емульсію типу В/О, що рівномірно розподілена у водній фазі. Через малу кількість емульгатора протилежного типу обернення фаз тут не спостерігається, однак значно підвищується стабільність таких емульсій і їх стійкість до висихання. Класичним прикладом стійкості емульсій за рахунок присутності емульгатора прямого і протилежного типів є молоко і вершкове масло.

Застосовувані для виготовлення аптечних емульсій колоїдні емульгатори, як правило, дають міцні плівки гелеподібної структури, механічні властивості якої здатні перешкоджати її прориву, необхідному для коалесценції.

Фактори, що впливають на стабільність емульсій. Емульсії повинні мати фізичну, хімічну і мікробіологічну стабільність.

Для *фізичної стабільності* емульсії дуже важлива достатня кількість емульгатора. Необхідно мати на увазі, що визначена кількість емульгатора може наситити лише визначену поверхню. Це означає, що при недостатній кількості емульгатора буде невеликий і ступінь дисперсності. Кульки олії в цьому випадку виходять настільки великими, що плівка не витримує ваги кульки і прориває́ться. Тому необхідно, щоб для кожного емульгатора й олії були відомі оптимальні співвідношення, які б забезпечили необхідний ступінь дисперсності і стабільність емульсії. Стійкість емульсії залежить не тільки від властивостей застосовуваного емульгатора, але і від ступеня дисперсності фази. Чим ближча щільність дисперсної фази до щільності дисперсійного середовища, тим менший міжфазний поверхневий натяг, тим вища

в'язкість дисперсійного середовища, тим стійкіша емульсія.

Розмір крапельок Дисперсної фази залежить від величини зниження поверхневого натягу на межі розподілу фаз і ід величини енергії, витраченої на подрібнення часток дисперсної фази. Особливо велику стійкість емульсії одержують у результаті гомогенізації, тобто при додатковому енергійному механічному впливі на готову емульсію. При гомогенізації не тільки підвищується дисперсність емульсії, але вона стає монодисперсною, що значно підвищує її стійкість.

Гомогенізація емульсії проводиться за допомогою спеціального приладу - гомогенізатора. Для цього грубодисперсну емульсію пропускають під великим тиском крізь наявні в гомогенізаторі вузькі канали. У цьому випадку великі краплі дисперсної фази руйнуються і виходить тонкодисперсна емульсія. При цьому діаметр крапель може зменшитися в десятки разів у порівнянні з початковим.

Хімічна стабільність емульсій визначається стабільністю лікарських речовин, відсутністю хімічних реакцій між інгредієнтами емульсій.

Хімічна нестійкість може відбиватися на фізичній стабільності емульсій (руйнування внаслідок омилення, окислювання, гідролізу, складових компонентів, їх взаємодії між собою і матеріалом упаковки).

З метою хімічної стабілізації емульсій їх зберігають в упаковці з інертних матеріалів у прохолодному місці, захищеному від впливу світла і повітря, вводять антиоксиданти (бутилокситолуол, бутилоксианузол, пропілгаллат та ін.).

Мікробіологічна стабільність емульсій є важливою вимогою, що визначає їх якість. При виготовленні емульсій (як і інших лікарських форм) необхідно дотримувати всіх заходів для забезпечення мікробної чистоти лікарських ідопоміжних речовин.

ТЕХНОЛОГІЯ ЕМУЛЬСІЙ

Готування олійних емульсій регламентується ДФУ. Олійні емульсії готують шляхом розтирання в ступці емульгатора з емульгованою рідиною і водою. При цьому на 10,0 г олії беруть 5,0 г желатози і 7,5 г води. Якщо емульгатор у рецепті не зазначений, то фармацевти на свій розсуд, з огляду на призначення емульсії, фізико-хімічні властивості вхідних інгредієнтів, підбирають відповідний емульгатор. Слід враховувати, що емульгатор буде надавати належну емульгуючу дію лише тоді, коли емульгатор, вода й олія будуть взяті у визначених кількостях.

При відсутності вказання олії в емульсії використовують персикове, оливкове чи соняшникове. При відсутності вказівок про концентрацію для виготовлення 100,0 г емульсії беруть 10,0 г олії.

У разі потреби до складу емульсії вводять консерванти (ніпагін. ніпазол, сорбінова кислота та інші), дозволені до медичного застосування.

Готування олійних емульсій складається з двох стадій:

- одержання первинної емульсії (корпусу);

- розведення первинної емульсії необхідною кількістю води.

Одержання первинної емульсії - найбільш відповідальний момент виготовлення емульсії. Якщо емульсія не вийшла і після додавання води видно великі краплі олії, то не слід виправляти таку емульсію. Її треба готувати заново.

При виготовленні первинної емульсії необхідно дотримувати визначених технологічних прийомів.

1. У ступку завжди першим вносять емульгатор, який ретельно розтирають, а потім додають олію і воду.

2. Товкачик необхідно обертати по спіралі при енергійному розтиранні маси увесь час в одному напрямку. Часточки олії при русі товкачика у в'язкому середовищі в одному напрямку витягаються в нитки, які, розриваючись, дають крапельці покриватися оболонкою емульгатора.

Якщо товкачиком рухають у різних напрямках, то витягування олії в нитці зменшується, а кульки, що утворюються при цьому, зіштовхуються і коалесціюють, процес диспергування утруднюється. Товкачик треба тримати так, щоб він максимально стикався зі стінками ступки. Він повинен не тільки розтиратиемульговану суміш, але й вбивати в неї повітря.

3. При виготовленні первинних емульсій слід також мати на увазі, що дуже холодні олії (при температурі нижче 15 °С) емульгуються з великими зусиллями. Тверді тригліцериди при цьому випадають в осад і не піддаються перетворенню в тонку дисперсію. У таких випадках олію злегка підігрівають.

4. Для кращого змішування інгредієнтів, що входять до складу первинної емульсії, рекомендується кілька разів зібрати целулоїдною пластинкою густу масу зі стінок ступки і товкачика в центр ступки. Після цього поступово при помішуванні додають решту води.

Для одержання первинної емульсії можуть бути використані три способи. *Континентальний (метод Бодримона).* У суху ступку поміщають оптимальну кількість емульгатора і ретельно його розтирають, потім додають олію і рівномірним рухом товкачика змішують олію з емульгатором до одержанняоднорідної маси, при цьому утворюється олеозоль. До цієї суміші краплямидодають воду в кількості, рівній половині суми маси олії і емульгатора (якщобереться желатоза чи аравійська камедь),і

продовжують розтирання до характерного потріскування. При цьому суміш набуває вигляду сметаноподібноїмаси, а при нанесенні краплі води, спущеної по стінці ступки, вона залишає білийслід; це вказує на те, що первинна емульсія готова і немає вільної олійної поверхні.Якщо первинна емульсія не готова, то крапля води, нанесена на її поверхню, нерозтікається.

По закінченні емульгування доцільно отриману первинну емульсію залишити на 5- 10 хвилин для руйнування емульсії зворотного типу, що завжди утворюється, а потім перемішати ще раз. За цим способом дооре виходить емульсія тільки в тому випадку, якщо ступка і емульгатор будуть сухими. Якщо емульгатор не буде сухим, то олія не зможе змочити вологий емульгатор.

Англійський спосіб. У ступку поміщають оптимальну кількість емульгатора, який розтирають, а потім змішують з водою до одержання однорідної маси, при цьому утворюється гідрозоль. До цієї суміші при ретельному перемішуванні додаютькраплями олію. Коли всю олію буде заемульговано, до первинної емульсії додають решту води.

Цей метод трудомісткий, але практика показала, що він дає хороші результати. Емульсії в цьому випадку виходять гарної якості, якщо навіть ступка і емульгатор будуть недостатньо сухими, що дуже важливо, і особливо, якщо доводиться працювати з таким емульгатором, як желатоза, що дуже гігроскопічна і завжди містить вологу.

Російський спосіб. У ступку поміщають оптимальну кількість емульгатора. У порцелянову (фарфорову) чашечку відважують воду, а на поверхню води відважують олію, суміш виливають у ступку і розтирають до одержання первинної емульсії. Цей метод досить простий і зручний тоді, коли в емульсію не входять речовини, розчинні в олії.

Як видно, способи одержання первинної емульсії відзначаються послідовністю змішування компонентів і деяких технологічних прийомів.

Розведення первинної емульсії. Готову первинну емульсію розводять необхідною кількістю води до заданої маси. При цьому воду додають у кілька прийомів при перемішуванні. При занадто швидкому розведенні водою можливе руйнування чи обернення фаз емульсії. Тому розведення первинної емульсії роблять поступово при помішуванні. Готову емульсію проціджують у разі потреби крізь два шари марлі в тарований флакон для відпуску і доводять до заданої маси водою. Правильно приготовлена емульсія являє собою однорідну рідину, що нагадує молоко з характерним запахом і смаком залежно від узятої олії.

Розрахунок кількості компонентів. При визначенні маси олії, води і емульгатора основні положення такі:

- кількість олії визначається прописом у рецепті;
- кількість емульгатора - його емульгуючою здатністю;
- кількість води для утворення первинної емульсії - розчинністю емульгатора уводі.

Тому і рецептура одержання первинної емульсії різна в залежності від застосовуваного емульгатора. Наприклад, якщо в якості емульгатора для виготовлення 100,0 г емульсії застосовується желатоза, то на 10,0 г олії береться 5,0 г желатози, води половинна кількість від суми олії і емульгатора (10 + 5) : 2 = 7,5 мл. Води для розведення первинної емульсії 100 - (10 + 5 + 7,5) = 77,5 мл.

При використанні інших емульгаторів на 10,0 г олії береться:

- 2,0 г твіну-80 (у 2-3 мл води);
- 2,0 г калійного або натронного мила (чи суміш 1,0 г калійного мила в сполученні з 1,0 г емульгатора Т-2 у вигляді гелю для емульсії бензилбензоату);
- 10,0 г сухого молока (у розчині з 10 мл води);
- 1,0 г метилцелюлози (у вигляді 5 % розчину - 20 мл);
- 0,5 г натрій-карбоксиметилцелюлози (у вигляді 5% розчину - 10 мл, усполученні з 0,5 г метилцелюлози в 5 % розчині - 10 мл);
- 2,0 г поліоксил-40-стеарату (розплавляють і в теплій ступці змішують з 10,0 г олії, додають 2-3 мл води, емульгують і розбавляють водою до 100,0 г);
- поліоксил-40-стеарат із твіном-80 (1,0 г твіну-80 у теплій ступці змішуютьз 1,0 г поліоксил-40-стеаратом, додають 10,0 г олії, розтирають, додають 2-3 мл води, емульгують і розбавляють водою до 100,0 г);
- 5,0 г крохмалю (у вигляді 10 % клейстеру - 50 мл розчину);
- лецитин (1,2 % від маси емульсії);
- Т-2 (15 % від маси олії);
- фосфатиди (1-1,5 % від маси емульсії).

Розчинність твінів залежить від довжини поліетиленоксидних ланцюгів. Наприклад, при виготовленні олійної емульсії з твіном-20 на 10,0 г олії береться емульгатора 5,0 м, води 7,5 мл (половинна кількість від суми олії і емульгатора).

Емульгатор при цьому нашаровують на олію, а потім додають воду і розтирають. Одержують первинну емульсію, що розбавляють до 100,0 г. Аналогічно готують емульсії з твіном-40 і твіном-60.

В даний час у фармацевтичній практиці твіни широко використовують (як солюбілізато-ри) для одержання прозорих розчинів олій. З використанням твіну-20 отримано водний розчин м'ятної олії. Твін-60 розчиняє трояндову і м'ятну олії, твін-80 - трояндову і лавандову.

Додавання лікарських речовин до емульсій. До складу олійних емульсій часто входять різні лікарські речовини, спосіб введення яких може вплинути на терапевтичну дію

ліків. Тому необхідно враховувати властивості цих речовин, їх концентрацію і кількість.

1. *Якщо лікарські речовини розчинні у воді,* то їх розчиняють у частині води, призначеної для розведення первинної емульсії. Розчин цих речовин додаютьдо готової емульсії в останню чергу. Додавати такі речовини безпосередньо до первинної емульсії, а тим більше вводити їх у первинну емульсію не можна, бо може відбутися руйнування емульсії за рахунок висолюючої дії електроліту або великої концентрації речовини. Використання концентрованих розчинів допускається в тому випадку, якщо їх об'єм на 1/2-1/3 менший від об'єму води, призначеної для розведення первинної емульсії.

Rp.: Emulsi olei Persicorum 100,0

Coffeini-natrii benzoatis 0,5

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Олійна емульсія типу О/В с водорозчинною речовиною - кофеїн-бензоатомнатрію (список Б).

У порцелянову (фарфорову) ступку поміщають 5,0 г желатози і ретельно її розтирають, потім додають 7,5 мл води, змішують, одержують гідрозоль, а потім поступово (краще по краплях) додають 10,0 г персикової олії при ретельномурозтиранні й емульгуванні. Масу кілька разів зі стінок ступки і товкачика збирають целулоїдною пластинкою. Перевіряють готовність первинної емульсії, і потім до неї поступово додають воду, яку розраховують:

100 - (7.5 - 5.0 + 10,0) = 77,5 мл.

Оскільки в емульсію входить кофеїн-бензоат натрію, то для його розчинення залишають приблизно 20-25 мл води (або використовують 10% концентрований розчин - 5 мл), а рештою води розбавляють первинну емульсію. Після цього додають розчин кофеїн-бензоату натрію.

ППК

Дата № рецепта

Gelatosae 5,0

Aquae purificatae 85 ml

Olei Persicorum 10,0

Coffeini-natrii benzoatis 0,5

$m_{заг.}$ = 100,5

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Аналогічно додають хлоралгідрат, натрію бромід, спиртові розчини, сиропи, екстракти.

2. *Якщо лікарські речовини розчинні в оліях* (камфора, ментол, тимол, а також жиророзчинні вітаміни, гормональні та інші препарати), то їх розчиняють в олії до введення її у первинну емульсію. При цьому кількість емульгатора розраховують з урахуванням маси олійного розчину.Виняток з цього правила складає кишковий антисептик фенілсаліцилат. Його розчиняти в олії не рекомендується, бо він погано гідролізується в кишківнику, в результаті чого розчин не має антисептичної дії.

3. *Якщо лікарські речовини не розчинні у воді й оліях,* то їх додають у вигляді дрібних порошків шляхом ретельного розтирання з готовою емульсією, а якщо потрібно, то додають емульгатор у необхідній кількості.

Rp.: Emulsi olei Ricini 200,0

Camphorae 1,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

Олійна емульсія типу О/В з розчинною в олії пахучою, леткою речовиною - камфорою. У порцелянову чашку відважують 20,0 г касторової олії і розчиняють у ньому 1,0 г камфори, можна при нагріванні (до 40°С) на водяній бані. У ступку поміщають 4,2 г твіну-80, додають олійний розчин камфори, змішують. Краплями додають 5 мл води і емульгують до одержання первинної емульсії. Готову первинну емульсію розбавляють водою (201,0 - (21,0 + 4,2 -і- 5.0) = 170,8 мл), яку додають у кілька прийомів.

Rp.: Emulsi oleosi100,0

Phenylii salicylates

Bismuthi subnitratis ana 2,0

Misce. Da. Signa. По 1 столовій ложці 3 рази в день.

Емульсія типу О/В, до складу якої входять фенилсаліцилат, що має нерізко виражені гідрофобні властивості, і вісмуту нітрат основний - гідрофільна речовиназ великою щільністю.

У невелику порцелянову (фарфорову) чашку відважують 20,0 г 5% розчину метилцелюлози, переносять у ступку, додають невеликими порціями 10,0 г мигдальної чи персикової олії, ретельно змішують до готовності первинної емульсії, а потім частинами додають 70 мл води очищеної.2,0 г фенілсаліцилату розтирають у ступці як важкопорошковану речовину з 20 краплями етилового спирту. Після звітрювання спирту змішують з 2,0 г 5% розчину метилцелюлози, потім додають 2,0 г вісмуту нітрату основного і до суміші додають при помішуванні приблизно 4,0 г емульсії, ретельно розтираючи. Отриману масу розбавляють емульсією і переносять у склянку для відпуску.

Rp.: Benzylii benzoatis 20,0

Saponis viridis 2,0

Aquae purificatae 78 ml

Misce. Da. Signa. Змазувати шкіру рук.

Для виготовлення даної емульсії можна замінити 1,0 г мила медичного на рівну кількість емульгатора Т-2. У порцеляновій чашці розплавляють емульгатор Т-2, виливають у підігріту ступку, додають 1-2 мл гарячої води очищеної, розмішують до утворення сметаноподібної маси, потім частинами додають решту гарячої води з розчиненим у ній 1,0 г мила медичного і ретельно перемішують. Далі при постійному перемішуванні частинами додають 20,0 г бензилбензоату. Емульсія може розшаруватися на четверту добу після виготовлення, та легко відновлюється при збовтуванні. Стабільна протягом 2 місяців.

В аптечній практиці інших країн, наприклад, Болгарії, емульсію з бензилбензоатом готують за прописом: бензилбензоату 100,0 г, триетаноламіну 2,0 г, олеїнової кислоти 8,0 г, води очищеної до 300,0 г.

Крім виготовлення емульсій у ступках, зараз пропонуються й інші способи:

- струшування в спеціальних установках;
- перемішування мішалками чи турбінними установками;
- дроблення за допомогою ультразвуку або струмів високої частоти.

ОЦІНКА ЯКОСТІ, ЗБЕРЕЖЕННЯ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЕМУЛЬСІЙ

Оцінку якості емульсій проводять відповідно до ДФУ і власних фармакопейних статей за наступними показниками: однорідність часток дисперсної фази, час розшаровування, термостійкість, в'язкість.Однорідність часток дисперсної фази. Розмір часток, обумовлених при мікроскопуванні, не повинен перевищувати показників, зазначених у власних статтях.

Час розшаровування. Розшаровування емульсій визначають за допомогою центрифуги. Емульсію вважають стійкою, якщо не спостерігається розшаровування системи в центрифузі з числом обертів 1,5 тис./хв. Термостійкість емульсій. Емульсія вважається стійкою, якщо витримує температуру нагрівання 50 °С без розшаровування.

В'язкість в емульсіях визначають по фармакопейних методиках за допомогою спеціальних приладів - віскозиметрів та ін.

При зберіганні емульсій може порушуватися їх однорідність у результаті відстоювання. При відстоюванні частки дисперсної фази не зливаються, а збираються у верхніх шарах, бо диспергованічастки олії хоча й покритіадсорбційною оболонкою емульгатора, але в силу того, що вони легші, ніж вода, спливають на поверхню. Таку емульсію легко відновити шляхом енергійного збовтування. Тому емульсія, що відстоюється, відпуску підлягає, бо *відстоювання*

- це процес оборотний. Необхідно вміти відрізняти процес відстоювання емульсії від необоротного процесу *розшаровування,* що полягає в повільному і поступовому зниженні ступеня дисперсності олійної фази, якщо це емульсія типу О/В, і водної фази, якщо це емульсія типу В/О. При розшаровуванні спочатку кульки олії спливають на поверхню, потім починають злипатися (коалесценція) в суцільну масу, рідини розшаровуються, і таку емульсію не можна відновити. Розшаровування відбувається тим швидше, чим слабкіша поверхнева захисна оболонка кульок (часток) олії. Згідно з цими основними тенденціями удосконалення фармацевтичних емульсій - це підвищення фізичної стійкості і пролонгація дії лікарських речовин, що входять у їх склад.

Найбільш перспективними шляхами пролонгації дії лікарських речовин, включених до складу емульсій, є розробка лікарських препаратів на основі множинних емульсій, а також модифікація фізико-хімічних властивостей дисперсійного середовища за допомогою введення гідрофільних розчинників, солюбілізаторів та ін.

Для підвищення стабільності емульсій доцільне використання комплексу синтетичних неіонних ПАР (емульгаторів О/В та В/О), що мають виражений стабілізуючий ефект.

Не менш важлива роль у стабілізації емульсій належить раціональній технології, яка включає не тільки визначені температурні режими і порядок змішування компонентів, але й використання сучасного устаткування.

Тому перспективним напрямком розвитку емульсій є впровадження засобів малої механізації (диспергатори, гомогенізатори та ін.); розширення асортименту стабілізаторів; впровадження інструментальних методів оцінки якості.

Питання для самоконтролю до теми :

Питання для самоконтролю до теми :

1. Характеристика суспензій, як лікарської форми і дисперсної системи.
2. Вимоги, що пред'являються до суспензій.
3. Випадки утворення суспензій.
4. Класифікація суспензій в залежності від складу і способу приготування.
5. Чинники, що впливають на стійкість гетерогенних систем.
6. Дисперсійний метод приготування суспензій з гідрофільними і гідрофобними лікарськими речовинами. Прийом скаламучування.
7. Значення ефекту Ребіндера і правила Дерягіна при приготуванні суспензій.
8. Конденсаційний спосіб отримання суспензій (хімічне диспергування, заміна розчинника).
9. Оцінка якості суспензій, правила упаковки, оформлення і зберіганнявідповідно до вимог нормативно-технічної документації.

10. Оцінка якості емульсій, правила упаковки, оформлення і зберіганнявідповідно до вимог нормативно-технічної документації.
11. Характеристика емульсій як лікарської форми та дисперсної системи, їх класифікація.
12. Вимоги ДФ до емульсій.
13. Типи олійних емульсій і методи їх визначення.
14. Характеристика емульгаторів, які використовуються при приготуванні емульсій, їх класифікація і механізм дії.
15. Загальні правила і способи приготування олійних емульсій. Розрахунки кількості емульгатора, води і олії.
16. Введення лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями до складу масляних емульсій. Особливості введення фенілсаліцилату і сульфаніламідів.

Список джерел до теми:

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий

фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

« Водні витяги з лікарської рослинної сировини, настої. Особливості виготовлення»

Актуальність теми :В останні роки спостерігається збільшена увага до фітотерапії. Водні витяги з лікарської рослинної сировини (ЛРС) володіють високою біодоступністю, по зрівнянні з індивідуальними лікарськими речовинами чинять більш м’яку дію на організм, практично без побічної дії. В теперішній час не може бути універсальної технології водних витягів з рослинної сировини, яка містить різні групи діючих речовин. Для кожної сировини повинна бути індивідуальна раціональна технологія, за допомогою якої дістають максимум діючих речовин.

Мета :Водні витяги мають широке застосування в медичній практиці, а також як складові лікарських препаратів у вигляді мікстур, примочок, промивань, інгаляцій. Настої і відвари – рідкі лікарські форми, що представляють собою водні витяги з лікарської рослинної сировини, а також розчини сухих чи рідких екстрактів (концентратів).

Основні поняття :Способи прописування настоїв.Правила приготування настоїв із рослинної сировини і додавання до них лікарських речовин згідно з вимогами Державної фармакопеї. Особливості приготування водних витяжок з рослинної лікарської сировини, що містить алкалоїди, кардіоглікозиди, ефірні олії, дубільні речовини, антраценопохідні, сапоніни

тощо.Особливі випадки приготування настоїв та відварів («подвійні» настої, відвари з листя сени та ін.). Авторські прописи водних витяжок (мікстура Дерягіна, Кватера, Равкіна та ін.). Оцінка якості, зберігання водних витяжок, закупорювання і оформлення їх до відпуску.

Зміст лекційного матерілу:

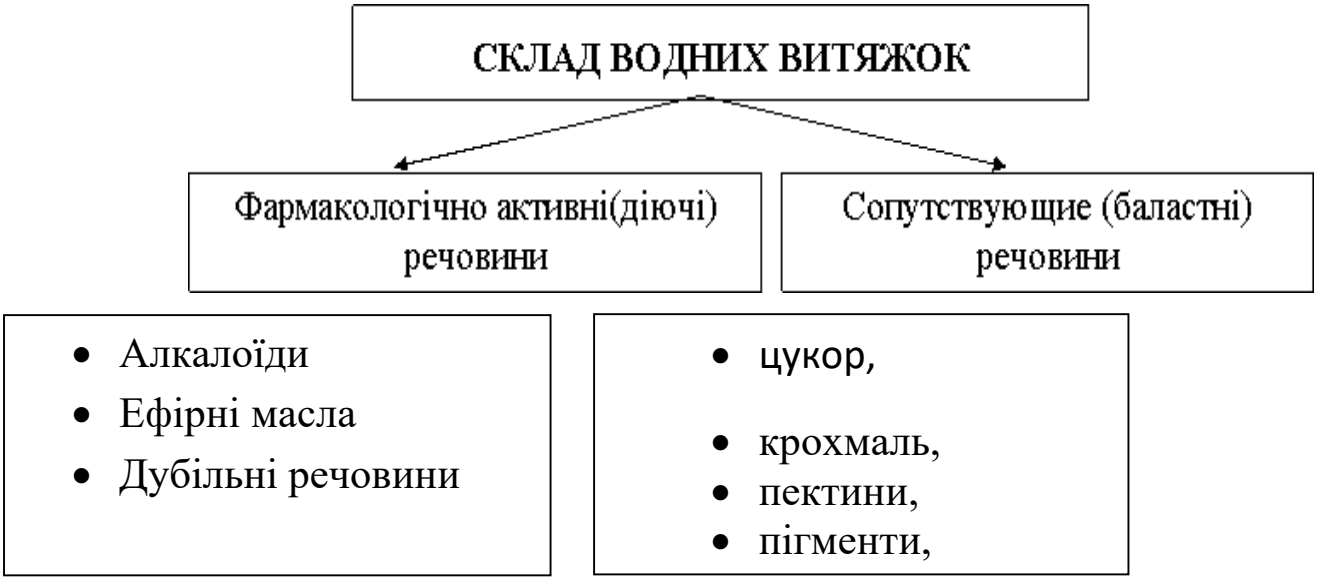
За фізико-хімічною природою водні витяжки є комбінованими дисперсними системами: поєднанням істинних розчинів або розчинів ВМС із колоїдними розчинами. Іноді у витяжки переходять емульговані чи суспендовані компоненти.Водні витяги мають широке застосування в медичній практиці самі по собі, а також як складові лікарських препаратів у вигляді мікстур, полоскань, примочок, промивань, ванн, інгаляцій.

До позитивних якостей цієї лікарської форми відносяться:

- максимальний терапевтичний ефект від дії комплексу біологічно активних і супутніх речовин, що містяться в рослинній сировині;
- пролонгованість дії;
- відсутність побічного ефекту, властивого багатьом хімічним речовинам;
- для деяких діючих речовин, що містяться в рослинному матеріалі, не розроблено методики виділення їх у чистому вигляді або не встановлена хімічна структура, у зв'язку з чим їх неможливо синтезувати чи одержувати якимсь іншим способом;
- простота виготовлення.

До негативних якостей водних витягів відносяться:

- нестійкість при зберіганні (мікробна, хімічна, термодинамічна), що обмежує терміни зберігання;
- нестандартність витягів через численні фактори, що впливають на їх якість привиготовленні;
- тривалість готування.



ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАКЦІЇЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Процес екстрагування діючих речовин із сировини дуже складний і складається зі стадій *набухання, утворення первинного соку всередині клітин* і*масообміну.*

Процес екстрагування рослинного матеріалу являє собою не просте розчинення складових частин рослини. Його необхідно розглядати якряд фізико- хімічних процесів, що проходять як усередині клітини, так і на її поверхні. Поряд ізпроцесами розчинення відбуваються явища дифузії, осмосу, адсорбції та ін. Для екстрагування найчастіше застосовується висушений матеріал, у якому внаслідок втрати вологи об'єм протоплазми зменшується, і утворені порожнечі в клітинній оболонці заповнюються повітрям.

Стадія набухання. У перші моменти зіткнення з екстрагентом клітини сухої рослинної сировини набухають. Тривалість цього процесу залежить переважно від гістологічної будівлі рослинного матеріалу, від ступеня його подрібнення, а також природи екстрагента. У ході набухання клітин повітря витісняється з них екстрагентом, що витягує спочатку з зовнішніх, переважно зруйнованих клітин як розчинні, так і нерозчинні речовини.

Стадія утворення первинного соку всередині клітин. Потім екстрагент проникає через нерозчинні оболонки в глибше розташовані клітини і розчиняє речовини, що містяться в них, утворюючи концентрований розчин зі значним осмотичним тиском –«первинний сік».

Стадія масообміну. У результаті високої концентрації «первинного соку» всередині клітин створюється значний осмотичний тиск, що викликає дифузійний обмін між вмістом клітин і навколишньою рідиною з меншим осмотичним тиском. Це і є основою процесу екстрагування, який приводить до розведення утвореного концентрованого розчину екстрагентом, що знаходиться поза клітинами. Цей процес дифузії й осмосу відбувається доти, поки не наступить рівновага, тобто концентрація речовин, що проходять через клітинну оболонку, у клітинах і зовні буде однаковою.При цьому відбуваються молекулярна і конвективна дифузії.

Молекулярна дифузія - це перенос речовини, здійснюваний за рахунок хаотичного руху молекул, який залежить від запасу кінетичної енергії часток (молекул). Швидкість молекулярної дифузії залежить від температури витягування (при її збільшенні зростає швидкість руху молекул), величини поверхні, що розділяє речовини, товщини шару, через який проходить дифузія. Нарешті, переміщення речовини вимагає визначеного часу (чим довше триває дифузія, тим більша кількість речовини переходить з одного середовища в інше).

Цей процес можна виразити рівнянням Фіка-Щукарєва:

$$\frac{DS}{dt} = - DF \frac{dc}{dx},$$

де $\frac{DS}{dt}$ швидкість дифузійного процесу, $м^2 \times с^{-1}$;

D – коефіцієнт молекулярної дифузії, $м^2/с$;

F – площа дифузійного обміну (сумарна площа подрібненої рослинної сировини), $м^2$;

$\frac{dc}{dx}$ – градієнт концентрації (Зміна концентрації речовини на відстані dx). (-) - дифузійний процес спрямований у сторону зменшення концентрації.

Формула приведена для дифузії,що протікає водному напрямку. У 1905р. А.Ейнштейн вивів залежність коефіцієнта дифузії від часу.

Конвективнадифузія-це перенос речовини в результаті причин, що викликають переміщення рідини: струс, зміна температури, перемішування. Цей вид дифузії здійснюється значно швидше і відбувається за рахунок конвекції, тобто переносу маси з одного місця рухливого середовища в інше.

Через тещо процес екстрагуванняв умовах аптеки проводиться тією ж кількістю екстрагента, то діючі речови низрослинного матеріалу ніколи цілко мне екстрагуються, що є одним з недоліків існуючих методів. Для підвищення ефективності процесу витяжки необхідно підтримувати максимально можливим перепад концентрації речовин в середині і по зарослинним матеріалом шляхом подачі «свіжих» порцій екстрагента до настання стану рівноваги. Це досягається перемішуванням. Виходячи з цього, при одержанні настоїв і відварів настоювання сировини проводити причастому перемішуванні. Таким чином, витягування складається з наступних основних процесів: дифузії, десорбції, розчинення, діалізу і вимивання, які від буваються самовільной одночасно. Фактори, що виливають на повноту і швидкість витягування діючих речовин.

На динаміку екстракційного процесу,а отже, і на Якість настоїв і відварів впливають такі фактори: *співвідношенням іж кількістю сировини і екстрагента; стандартність сировини; гістологічна будівля сировини; ступінь подрібнення сировини: матеріал застосовуваної апаратури; температура і час настоювання; вплив ферментів і мікрофлори :хімічний склад діючих речовин; pHсередовища.* Співвідношення кількості сировини і екстрагента. Настої і відвари в рецептах можуть прописуватися різними способами:

Вказується кількість вихідної рослинної сировиний об'єм водяного витягу.

Наприклад:

Rp.:Infusi herbae Hyperici ex10,0-200ml

Da.Signa.Дляполосканняпорожнинирота.

Заданим прописом необхідно з 10 вагових частин трави звіробою приготувати 200 об'ємних частин настою.

Вказується тільки об'єм витяжки. Лікар у цьому випадку надає право фармацевту вирішити питання про кількість рослинної сировини відповідно до вказівок ДФХІ.

Якщо кількість лікарської рослинної сировини загального списку в рецепті не зазначена, настої і відвари готують у співвідношенні (1:10). Наприклад:

Rp.: Infusi herbae Leonuri 200 ml

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

У даному випадку необхідно з 20 вагових частин трави собачої кропиви приготувати 200 об'ємних частин настою. '

Настій із трави горицвіту, кореневища з коренями валеріани готують з розрахунку 1:30 (по ДФУ у такому ж співвідношенні готують водні витяги зі споришу, трави конвалії, кореня китятки, сени, синюхи, собачого мила, бульб морської цибулі).

Витяги з лікарської рослинної сировини, що містить сильнодіючі речовини (трави термопсису, листя наперстянки та ін.), готують за прописом лікаря, а при відсутності вказівок про кількість сировини - у співвідношенні 1:400 і в основному з екстрактів-концентратів. Для одержання повноцінних витяжок необхідно використовувати максимально можливу за даних умов кількість води, тому що лікар у рецепті вказуєкількість (об'єм) готового витягу, а не води, необхідної для його одержання. При цьому треба враховувати, що частина рідини після екстрагування завжди утримується (поглинається) рослинним матеріалом, тому готової витяжки виходитьменше, ніж було взято води. Для одержання необхідної кількості витяжки приходиться додавати воду, що приводить до часткового розведення настою чи відвару. Це небажано, бо втрати діючих речовин пропорційні кількості рідини, яка залишається в сировині. Шляхом віджимання сировини ці втрати можна трохи зменшити, однак цілком позбутися їх неможливо, тому що під впливом капілярних сил частина витяжки завжди буде безповоротно залишатися в рослинномуматеріалі. Крім того, втрата води відбувається за рахунок випаровування і змочування стінок інфундирки. У зв'язку з цим для виготовлення водних витягів доцільно брати води трохи більше, ніж треба за рецептом готової витяжки. Кількість води, що поглинається, залежить від гістологічної будови і ступенюподрібнення сировини. Тому необхідно використовувати індивідуальні коефіцієнти поглинання води сировиною.

Коефіцієнт водопоглинання (К) показує кількість рідини, утримувану 1.0 г рослинної сировини стандартного ступеня подрібнення після його віджимання в перфорованій склянці інфундирки. Для найбільш часто застосованих видів сировини $К_в$ приведені в ДФУ. Якщо ***Ки*** не зазначений, то рекомендується використовувати загальноприйняті коефіцієнти: длякоренів

$$X = \frac{A \times B}{Б},$$

- 1,5; кори, квіток і трав - 2,0; насіння - 3,0. Таким чином, кількість води, необхідну для виготовлення настою або відвару, визначають підсумовуванням об'єму витягу, зазначеного в рецепті, і додаткової кількості води, яку розраховують шляхом множення маси сировини на коефіцієнт водопоглинання.

Наприклад, для одержання 200 мл настою з трави собачої кропиви води треба взяти:

200 + (20,0 х 2) = 240 мл.

Ця додаткова кількість води значно поліпшує процес екстрагування діючих речовин і підвищує їх вміст у приготовлених настоях і відварах, причому, чим важче розчиняються у воді діючі речовини, тим краще сприяє додавання води.

Однак при виготовленні витяжок з урахуванням коефіцієнта водопоглинання їх об'єм все одно виходить трохи меншим, тому, відповідно до ДФУ до процідженої витяжки після віджимання сировини додають воду через ту ж саму сировину до об'єму, прописаного в рецепті.

Кількість води, необхідну для одержання витяжки, не можна зменшувати, бо це приведе до зменшення витягування діючих речовин із сировини. Тому в багатокомпонентних прописах рідких лікарських форм, що містять водні витяги і порошкоподібні речовини, у випадку приготування настоїв і відварів з рослинної сировини не можна користуватися концентрованими розчинами солей.

Стандартність сировини. Склад і концентрація водних витягів, сила і характер їх дії на організм залежать від вихідної сировини і, зокрема, від вмісту в ньому діючих речовин. Кількість останніх у рослинному матеріалі коливається в залежності від умов і районування рослин, часу збору, режиму сушіння та інших факторів. *Стандартною називається сировина, що відповідає вимогам НТД.* Лікарська сировина повинна надходити в аптеки з указанням на етикетці упаковки вмісту діючих речовин у відсотках чи біологічної активності в одиницях дії (ОД).

Згідно з ДФУ, для одержання водних витяжок може застосовуватися тільки стандартна, або сировина з великим вмістом діючих речовин і підвищеною біологічною активністю.

У цьому випадку необхідно зробити перерахунок нестандартної сировини заформулою:

Де Х - кількість сировини з підвищеним вмістом діючихречовин;

А - кількість сировини, прописана в рецепті, г;

Б - фактична кількість діючих речовин у сировині, виражена у відсоткахабокількості ОД у 1,0 г сировини;

В - стандартний вміст діючих речовин у тих же одиницях.

Наприклад, в аптеку надійшла трава термопсису зі вмістом 2,5% алкалоїдів(стандартність сировини по ДФ - 1,5%), тоді за поданим рецептом:

Rp.: Infusi herbae Thermopsidis ex 0,5 - 200 ml

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

Необхідно взяти замість 0,5 г трави термопсису - 0,3 г.

$$X = \frac{A \times B}{Б} = \frac{0,5 \times 1,5\%}{2,5\%} = 0,3 \text{ г}$$

Застосовувати сировину, яка містить діючих речовин менше, ніж передбачено ДФУ, неприпустимо, бо це приводить до одержання водних витяжокз підвищеним вмістом супутніх речовин, каламутних і менш стійких призберіганні.

Гістологічна будова сировини. Швидкість екстрагування багато в чому залежить від структури клітинних оболонок, що є значною перешкодою для проходження екстрагента, причому у тим більшому ступені, чим вони товщі і щільніші. Якщо клітинна оболонка дуже щільна, клітинна тканина недостатньо пухка, а міжклітинних ходів і каналів мало, то екстракція протікає повільніше. Велике значення має і склад клітинної оболонки. Кістяк клітинної тканини складається з целюлози. Клітинна тканина багатьох рослин просочена кутином, церином і лігніном, що утруднюють змочування целюлози. Пектини, якими просочені клітинні оболонки, при дії холодної води набухають, а в киплячій воді утворюють гідрозолі. Наявність у рослинному матеріалі інших гідрофобних та гідрофільних речовин також затримує витягування.

При виготовленні водних витяжок вибір способу екстракції рослинного матеріалу, як правило, визначається його гістологічною будовою. *З пухкої сировини(квітки, листя, трави) зазвичай готують настої, із щільної (кора, корені, кореневища) -відвари. Винятки: корені з кореневищем валеріани (готують настій),листя мучниці, Сени, брусниці (відвари).*

Ступінь подрібнення рослинного матеріалу. Для одержання водних витяжок рослинну сировину застосовують у висушеному, подрібненому і просіяному вигляді. Подрібнення рослинної сировини викликається необхідністю полегшити проникнення розчинника в товщу матеріалу, який має клітинну структуру різної анатомічної будови й містить неоднакову кількість гідрофільних речовин, що поліпшують змочуванність сировини.

Зі збільшенням ступеня подрібнення рослинної сировини збільшується поверхня її контакту з екстрагентом, що полегшує його проникнення в клітини, а отже, прискорюється і сам процес екстрагування. Однак дуже тонке подрібнення на практиці виявляється нераціональним. Дрібний порошок легше злежується, а при значному вмісті в ньому пектинових речовин, слизу і крохмалю полегшується розчинення і набухання цих речовин і утворюються грудки (за рахунок склеювання ослизнених клітин), що осідають на дно судини. Все це дуже сповільнює процес екстрагування. Крім того, зі збільшенням зруйнованих клітин підсилюється процес вимивання, що призводить до одержання каламутної витяжки, яка швидше піддається псуванню. Відповідно до ДФУ були прийнято листя, квітки і трави подрібнювати до5 мм,

листя мучниці, евкаліпта, брусниці та інші шкірясті листки - до 1 мм; стебла, кору і корені - до 3 мм; плоди і насіння - до 0,5 мм. Розміри часток кукурудзяних приймочок повинні бути не більше 10 мм. Однак для кожного виду рослинної сировини повинен бути встановлений оптимальний ступінь подрібнення, що забезпечує повноту і швидкість екстрагування діючих речовин.

Тому ДФУ вказує, що *рослинна сировина повинна бути подрібнена відповідно до вимог НТД* (тобто ступінь подрібнення окремих видів сировини повинен бути зазначений у власних статтях). Оптимальний розмір часток сировинине повинен перевищувати 7 мм. Наприклад, трава звіробою - 7 мм, листя сени - 7 мм, кора калини-7 мм, листя брусниці, мучниці, пагони багна - 3 мм, листя евкаліпта - 5 мм, суплідця вільхи - 10 мм. Для подрібнення рослинної сировини з усіх відомих принципів (роздавлювання, нарізання, розмелювання, розколювання, стирання і т. п.) найбільш часто в аптеці застосовують: нарізання (для трав, листя, коренів) за допомогою трави чи коренерізок, роздавлювання і стирання в ступці (для насіння і плодів). Як правило, сировина в аптеки надходить уже подрібнена, або різано-пресована чи брикетована, що найбільш оптимально, бо шматочки здавленої валками сировини не містять усередині повітря, що сприяє швидкому проникненню розчинника в клітини і повнішому використанню сировини. Температура і тривалість процесу екстрагування (кінетика екстрагування). Режим екстракції, тобто температурні умови екстракції і тривалість контакту рослинної сировини з екстрагентом, впливають на якісний і кількісний склад витяжки. Підвищення температури збільшує швидкість дифузійного обміну і тому прискорює екстракцію. Одночасно гаряча вода сепарує шматки сировини, розділяє рослинні тканини, полегшуючи проникнення води в глибинні шари шматків сировини. У більшості речовин, що екстрагуються, з підвищенням температури збільшується розчинність і дифузія. При цьому важливо, що температура підвищується поступово, а отже, пектини, білки, камеді встигають розчинитися і продифундувати раніше, ніж згорнутися чи набухнути. Крім того, вплив температури призводить до загибелі мікроорганізмів, що дуже важливо для зберігання якості водних витягів.

З іншого боку, тривалий вплив високої температури приводить до руйнування термолабільних речовин, наприклад, глікозидів серцевої групи, ефірних олій. Нагрівання небажане також з огляду на значне збільшення виходу супутніх речовин і втрату летких компонентів. В аптечній практиці для приготування водних витяжок використовують методи гарячого екстрагування - Infusa calida parata (настої, відвари, слизи) і холодного екстрагування - Infusa frigida parata (тільки для настою кореня алтея).

Відповідно до вимог ДФУ настої нагрівають на киплячій водяній бані протягом 15 хвилин, відвари - протягом ЗО хвилин. Після закінчення зазначених термінів екстрагування

охолоджують при кімнатній температурі: настої протягом 45 хвилин, відвари - 10 хвилин.

При виготовленні водних витяжок з лікарської рослинної сировини об'ємом 1000— 3000 мл час нагрівання на водяній бані для настоїв збільшується до 25 хвилин, для відварів - 40 хвилин; час охолодження залишається той же (45 і 10 хвилин відповідно).

У випадку вказівки в рецепті «Cito» (при необхідності швидко приготувати водний витяг) настоювання проводять протягом 25 хвилин з наступним штучним охолодженням.

Таким чином, технологічний процес настоїв і відварів відрізняється тільки тривалістю термічного впливу. Питання про тривалість температурного режиму настоювання для настоїв і відварів розроблений ще недостатньо, незважаючи на те,що саме ці фактори найбільше здатні вплинути на кінетику екстракційного процесу. У фармакопеях різних країн приводяться різні режими настоювання. Дуже впливає на якість препарату тривалість охолодження і температура проціджуваної витяжки. До питання про значення тривалості охолодження настоїв і відварів необхідно підходити диференційовано залежно від хімічного складу лікарської сировини.

Відповідно до ДФУ настої проціджують тільки після повного охолодження, не раніше ніж через 45 хвилин. Це зв'язано з тим, що 15-хвилинного настоювання на водяній бані, як правило, недосить для повного витягу діючих речовин з рослинної сировини і при охолодженні йде додатковий процес екстрагування. Для деяких настоїв охолодження важливе ще й тому, що їх діючі речовини краще розчинні в холодній, ніж у гарячій воді. Наприклад, глікозиди наперстянки (зокрема, дигитоксин) чи горицвіту (адоніверназид) при нагріванні настою на киплячій водяній бані коагулюють і переходять знову в розчин тільки в процесі охолодження настою. В інших випадках у процесі охолодження витяжки відбувається її самоочищення від деяких супутніх (баластових) речовин, які мало розчиняються в холодній воді і випадають в осад (смоли та ін.). Стадія охолодження для відварів коротша, ніж для настоїв, що пов'язано з довшим терміном їх настоювання на водяній бані і вмістом значної кількості ВМС,розчини яких після охолодження сильно густішають і погано проціджуються.

Ферменти і мікрофлора. Як відомо, у лікарських рослинах містяться численніферменти, що є речовинами білкової природи. Під впливом ферментів у живій рослині відбуваються дуже складні процеси утворення і розкладу різних речовин. Більшість ферментів, знаходячись у живій рослині, обумовлюють у ньому процеси життєдіяльності. Причому при житті рослини дії ферментів направляютьсяі регулюються рослиною. При відмиранні рослини починається глибокий розпад речовин (у тому числі і діючих) внаслідок хаотичної дії ферментів - цей процес називається автолізом: повне саморозчинення (руйнування) речовин, що входять у клітину. Діяльність ферментів протікає переважно у вологому і слабокислому середовищі. Короткочасний температурний вплив вище 60-70°С зазвичай приводить до денатурації й

інактивації ферментів. У зв'язку з цим ряд дослідників пропонують рослинний матеріал заливати гарячою водою. Однак, як показують дослідження інших учених, дія ферментів не є миттєвою. Тому, якщо залити рослинний матеріал холодною водою і поставити нагрівати, то за 5-10 хвилин, поки температура води досягне 60-70°С (температура інактивації ферментів), помітного розкладання діючих речовин не відбудеться. У той же час застосування холодної води створює кращі умови для екстрагування діючих речовин з рослинного матеріалу, що містить значну кількість білкових речовин. Під час сушіння рослинних матеріалів біля клітинних стінок утворюється білкова плівка. Білок під дією холодної, з поступовим нагріванням, води набухає і розчиняється. До моменту, коли вода нагрівається до температури коагуляції білка, він розподіляється по всій порожнині клітини і випадає у вигляді дрібних пластівців, що не перешкоджають процесові витягу. Руйнівна діяльність ферментів припиняється при висушуванні рослин. Тому велике практичне значення для стабілізації рослинної сировини має його сушіння. Всі види свіжих рослин необхідно висушувати якомога швидше після їх збору. В аптеках водні витяжки готують тільки з висушеної рослинної сировини, яка зберігається в сухому і провітрюваному приміщенні (способи й умови сушіння можуть бути різними, докладно про них розповідається в посібниках з фармакогнозії).При виготовленні водних витяжок необхідно враховувати, що рослинна сировина не є вільною від мікроорганізмів. Навіть у добре консервованій сировині зазвичай знаходяться різні грунтові мікроорганізми. Мікрофлора може потрапити увитяжку і з повітря під час виготовлення і, викликаючи різні бродильні процеси (молочнокисле, оцтовокисле, спиртове бродіння), призвести до псування. Температура киплячої водяної бані приводить до загибелі мікроорганізмів. При необхідності до водних витягів у процесі виготовлення додають різні консерванти, дозволені до медичного застосування.

Залежно від способу приготування і складу розрізняють наступні групи водних витягів: настої – infusa, відвари – decocta і слизи – mucilagines.

Настоями і відварами є водні витяги з лікарської рослинної сировини або водні розчини екстрактів, спеціально приготованих для цієї мети. По своїй физико-хімічній природі водні витяги є поєднанням дійсних, колоїдних розчинів і розчинів високомолекулярних з'єднань (ВМС), що витягують з лікарської рослинної сировини.

Відвари і настої призначаються для внутрішнього і рідше для зовнішнього застосування (полоскання, промивання і тому подібне). Найширше в медичній практиці застосовуються настої. У аптеках отримують переважно водні витяги. Готують їх ex tempore, оскільки вода є хорошим середовищем для розвитку мікроорганізмів. Спиртні і інші витяги проводять на фармацевтичних заводах і фабриках.

Водні витяги, разом з іншими лікарськими формами, володіють рядом позитивних сторін. Сюди

перш за все необхідно віднести:

– порівняльна простота виготовлення; – доступність початкової лікарської рослинної сировини;

– дешевизна і індиферентність екстрагента, що забезпечують перевагу водних витягів перед іншими лікарськими формами;

– наявність у водних витягах комплексу речовин, що діють, містяться в лікарській рослинній сировині;

– по відношенню до інших ліків, водні витяги швидше всмоктуються;

– виготовлення окремих настоїв із спеціально приготованих для цієї мети екстрактів-концентратів.

Недоліки водних витягань:

– нестійкість і нестандартність водних витягів;

– недосконаліть існуючих аптечних методів приготування водних витягів. Характеристика і склад лікарської сировини. Як початковий рослинний матеріал для отримання водних витягів застосовують різні висушені частини лікарських рослин

– кора, коріння, кореневища, листя, трави, стебла і так далі Лікарську рослинну сировину необхідно розглядати як комплекс різноманітних речовин, який умовно можна розділити на речовини, що діють і баластні. До речовин, що діють, від яких головним чином, залежить лікувальна дія відносяться

– алкалоїди, глікозиди, дубильні речовини, ефірні масла, вітаміни, органічні кислоти, фітонциди і ін.

До баластних (супутніх) речовин, що зазвичай не мають істотного значення для лікувальної дії, відносяться – клітковина, білки, пектинові речовини, солі, крохмаль, смоли, віск, і ін. Необхідно відзначити, що, як і речовини, що діють, так і баластні, володіють різними властивостями (розчинністю, стійкістю і так далі), що часто доводиться враховувати при приготуванні витягів.

Процес витягання проходить в три стадії:

Перша стадія – змочування рослинного матеріалу і проникнення екстрагенту всередину. Проникнення екстрагенту всередину клітини носить назву ендоосмос, тобто рух води через пористу перегородку. Після проникнення води всередину рослинної клітини перша стадія закінчується.

Друга стадія – утворення ”первинного соку”. Усередині клітин екстрагент взаємодіє з речовинами, що знаходяться в них: речовини, що здатні утворювати дійсні розчини, розчиняються; необмежено набрякаючі ВМС набрякають і пептизуються; ВМС, що обмежено набрякають, набухають, утворюючи гелі. Утворення усередині клітин концентрованого 10 розчину розчинних речовин – “первинного соку” –закінчується друга стадія витягання.

Третя стадія – перехід речовини з рослинного матеріалу в рідке середовище – називається масообміном. В результаті високої концентрації “первинного соку” усередині клітин створюється осмотичний тиск, що викликає дифузійний обмін між вмістом клітин і рідиною, що оточує їх, з меншим осмотичним тиском. Цей обмін йде до моменту зрівнювання осмотичного тиску по обидві сторони клітинних оболонок. Процеси екзо- і эндоосмосу протікають мимоволі, поки концентрації розчинів зовні і усередині клітини не стануть однаковими. При цьому відбувається молекулярна і конвективна дифузії. *Молекулярна дифузія* здійснюється за рахунок хаотичного руху молекул і залежить від запасу кінетичної енергії частинок (молекул). Швидкість молекулярної дифузії залежить від температури витягання, величини поверхні тієї, що розділяє речовини, товщину шару, через який проходить дифузія. Нарешті, переміщення речовини вимагає певного часу: чим довша дифузія, тим більша кількість речовини переходить з одного середовища в іншу.

Конвективна дифузія – перенесення речовини в результаті причин, що викликають переміщення рідини: струс, зміна температури, перемішування. Таким чином, витягання речовин, що діють, з рослинної лікарської сировини залежить від ряду умов: стандартності рослинної сировини, подрібненості сировини, співвідношення кількості сировини і екстрагента, кінетики екстракції, хімічної природи лікарських речовин і вживаної апаратури.

Стандартність сировини.

Якість водних витягів в значній мірі залежить від кількісного вмісту речовин, що діють, в початковій сировині, яка може коливатися залежно від умов і місця зростання, режиму сушки, часу збирання і інших причин. Лікарська рослинна сировина повинна поступати в аптеки з вказівкою вмісту в ньому речовин, що діють, і його біологічної активності.

Стандартною називається сировина, відповідна вимогам нормативно-технічної документації. Для отримання водних витягань може застосовуватися тільки стандартна сировина або сировина з підвищеним вмістом (підвищеній кондиції) речовин, що діють. При використанні сировини підвищеної кондиції його слід брати в менших кількостях.

Розрахунок маси сировини проводять по формулі:

$$X = \frac{A \times B}{Б}$$

де: Х- кількість сировини з підвищеним вмістом речовин, що діють, в грамах;

А - прописана кількість рослинної сировини в рецепті, в грамах;

Б - фактична кількість одиниць дії в 1,0 сировини або речовин, що діють, в %;

В - стандартний вміст речовин, що діють, в грамах.

Застосовувати сировину, що містить речовин, що діють, менше, ніж передбачено в ГФ, не рекомендується, тому, що при цьому збільшується кількість баластних речовин у витяжці.

Ступінь подрібнення рослинної сировини. Необхідність подрібнення рослинної сировини, що підлягає витягненню, обумовлено прагненням полегшити проникнення екстрагента всередину клітини. Із збільшенням ступеня подрібнення сировини збільшується також і поверхня його зіткнення з екстрагентом, що прискорює процес витягання. Проте, дуже тонке подрібнення рослинної сировини не раціональне, оскільки така сировина, поперше, легко злежується; по-друге, вміст в такій сировині пектинових речовин, слизу, крохмалю, сприяє швидкому розчиненню і набуханню цих речовин і утворення у витягах осаду. У зв'язку з цим для різного виду рослинної сировини встановлена визначена, найбільш раціональний ступінь подрібнення. Листя, квітки і трави подрібнюють до частинок розміром не більш 5мм (листя толокнянки, евкаліпта і інше щільне, шкірясте листя подрібнює до частинок розміром не більш 1мм), стебла, кору, кореневища, коріння – не більше 3 мм, плодів і насіння – не більш 0,5мм. 12 Подрібнення сировини проводять без залишку. Подрібнену сировину відсівають від пилу через сито з діаметром 0,16-0,2 мм.

Співвідношення кількості сировини і екстрагента.

На якість витягів великий вплив робить кількісне співвідношення між сировиною і витягуючою рідиною. У рецепті зазвичай указується кількість рослинного матеріалу і кількість готового водного витягу. Відповідно до ДФУ за відсутності вказівок в рецепті про кількість лікарської рослинної сировини настої і відвари готують:

– з сильнодіючої лікарської рослинної сировини (листя наперстянки, трава термопсису) водні витяги готують в співвідношенні 1:400;

– з кореневищ з корінням валеріани, коріння істоду, трави горицвіту, трави конвалії, ріжок – 1:30;

– з кореня алтея – 1:20;

– з решти видів не сильнодіючої лікарської рослинної сировини – 1:10.

При приготуванні водних витягів рослинна сировина після його віджимання завжди утримує частину екстрагента, поглиненого набрякаючими клітинами. Щоб уникнути втрати речовин, що діють, і небажаного подальшого розбавлення витягу чистим екстрагентом рекомендується для витягання рослинної сировини брати екстрагента більше, тобто з урахуванням коефіцієнта водопоглинання. Коефіцієнт водопоглинання показує, яка кількість рідини утримується в 1г рослинної сировини після його віджимання в перфорованому стакані інфундирки (прес-цідилці). Додаткову кількість екстрагента розраховують шляхом множення прописаної маси рослинної сировини на відповідний коефіцієнт. У тих випадках коли для рослинної сировини не встановлений коефіцієнт водопоглинання, то слід керуватися умовно прийнятими коефіцієнтами: для коріння і кореневищ – 1,5; для кори, квіток і трав – 2,0; для насіння –3,0.

Кінетика витягання. Режим настоювання грає важливу роль при отриманні водних витягів.

Всі водні витяги (за невеликим винятком) 13 отримують шляхом настоювання на киплячій водяній бані в інфундирному апараті, при чому настої протягом 15хв, відвари – 30хв. При цьому підвищується розчинність дубильних речовин, алкалоїдів, крохмалю, пектинових речовин і ін., збільшується дифузія. Дія температури приводить до загибелі мікроорганізмів. Дуже важливо, що при наполяганні температура в інфундирці підвищується поступово. Це приводить до того, що пектинові речовини, камедь, протеїни встигають розчинитися і продифундирувати раніше, ніж згорнутися і набубнявіти. Але тривале нагрівання має і негативні сторони: можливе руйнування термолабільних речовин (глікозидів, ефірних масел) і збільшення виходу баластних речовин. Для виготовлення водних витягів використовують декілька способів екстрагування, що відрізняються режимом настоювання. Це виготовлення настоїв, відварів і слизів. Як правило, з рихлої рослинної сировини(листя, трава, квітки) готують настої, тобто настоюють в інфундирці 15хв. Виняток становить лист толокнянки. З щільнішої рослинної сировини (коріння, кореневища, кора, а також лист толокнянки) готують відвари (30хв.), оскільки дифузія йде поволі. Виняток становить коріння з кореневищами валеріани (ефірне масло) з них готують настої. Після настоюванні на киплячій водяній бані слід продовжити настоювання при кімнатній температурі. Настій наполягають не менше 45хв, відвари – 10хв, при охолоджуванні відбувається подальший витяг. В цей час настої і відвари збагачуються речовинами з крупними молекулами, які поволі дифундують (ВМС).

Глікозиди наперстянки коагулюють при нагріванні і розчиняються при охолоджуванні. Різний час охолоджування у настоїв і відварів з’ясовують експериментально.

Вважають, що відвари, які настоювались тривалий час при нагріванні, дуже загущуються при тривалому охолоджуванні, оскільки витягуються ВМС (крохмаль, пектин), тому їх проціджують гарячими після 10хв охолоджування. Виключенням служать відвари з рослин, що містять 14 дубильні речовини (кора дуба, кореневище змійовика), які проціджують гарячими, без охолоджування, оскільки розчинність дубильних речовин залежить від температури. При виготовленні водних витягів у великих об'ємах від 1 до 3 літрів збільшують настоювання на водяній бані для настоїв до 25хв, для відварів до 40хв. Готувати водні витяги об'ємом більше 3л нераціонально, оскільки не відбувається повного витягу речовин, що діють.

Якщо настої готують по рецептах з позначкою ”Cito”, то нагрівання проводять протягом 25хв, після чого витягання охолоджують штучно (під струменем холодної води або на льоду). Апаратура для приготування водних витягань. У аптечних умовах приготування водних витягів проводять в спеціальних інфундирних апаратах. Ці апарати влаштовані у вигляді водяних бань з електричним або іншим підігрівом і бувають різної конструкції. Вони мають спеціальної форми судини (інфундирки), в яких відбувається екстракція з лікарської рослинної сировини речовин, що діють. Випускаються інфундирки різної ємкості і з різного матеріалу. Слід

зазначити, що швидкість нагрівання рідини в інфундирці залежить від матеріалу з якого вона виготовлена. Наприклад, фарфорові інфундирки менш теплопровідні, чим металеві, і тому екстрагент в них нагрівається повільніше. При використанні фарфорової інфундирки її необхідно, ще до внесення рослинної сировини, підігріти протягом 15 хвилин на киплячій водяній бані. Для відділення отриманого водного витягу від відпрацьованої лікарської рослинної сировини найчастіше користуються прес – цідилкою.

Технологія водних витягів

При приготуванні настоїв і відварів подрібнену лікарську рослинну сировину поміщають в заздалегідь прогріту протягом 15хв фарфорову інфундирку. Заливають розрахованою кількістю води кімнатної температури, закривають кришкою і настоюють на киплячій водяній бані при частому помішуванні: відвари – протягом 30 хв., настої – 15 хв., потім інфундирку знімають з водяної бані і охолоджують при кімнатній температурі: відвари – 10 хв., а настої не менше 45 хв. після цього 15 проціджують в мірний циліндр через подвійний шар марлі з ватяним тампоном, віджимають за допомогою прес-цідилки залишок рослинної сировини і додають воду (у разі потреби) через віджату рослинну сировину до необхідного об'єму витягу.

Особливості технології водних витягів з лікарської рослинної сировини, що містить ефірні масла. З сировини, що містить ефірні масла (кореневище з корінням валеріани, листя пом'яте, трава чабрецю, квітки ромашки і так далі), готують переважно настої, тому що ефірні масла летучі, особливо при нагріванні. Процес витягу проводять в інфундирках, щільно закритих кришками. Вміст інфундирки не перемішують в процесі настоювання, проціджують тільки після повного охолодження настою.

Особливості технології водних витягів з рослинної сировини, що містить дубильні речовини. З сировини, що містить дубильні речовини, готують відвари, а не настої. До даної групи сировини відносяться: кора дуба, кореневища перстача, змійовика, листя толокнянки. Особливістю виготовлення відварів з сировини, що містить дубильні речовини, є проціджування безпосередньо після нагрівання, минувши охолодження. Листя толокнянки містить не менше 6% глікозиду арбутину, який, гідролізуючись, утворює гідрохінон, що володіє антисептичними і діуретичними властивостями. Глікозид супроводжують дубильні речовини, які адсорбують на своїй поверхні арбутин. При охолоджуванні протягом 10 хв разом з дубильними речовинами осідає і арбутин, який віддаляється разом з листям.

Особливості технології водних витягів з лікарської рослинної сировини, що містить антрахінони.

До цієї групи сировини відносяться корінь ревеню, кора жостеру, лист сенны, ягоди жостеру і ін. З них готують відвари. Відвари з листя сенни проціджують після повного охолодження, щоб звільниться від смолянистих речовин, що надають побічну дію. В корені ревеню містяться

фармакологічні антагоністи: антраглікозиди (які визначають послаблюючу дію), манноглікозиди, що обумовлюють 16 закріплюючу дію. Відвари кореня ревеню слід проціджувати негайно після зняття з водяної бані, інакше відбувається зменшення кількості оксиметилантрахінонів. Речовини жостеру (глюкофрангулін і франгулін), що діють, добре розчиняються у воді і відвари проціджують негайно після зняття з водяної бані.

Введення лікарських речовин в настої і відвари. Лікарські речовини (солі, сиропи, настоянки, екстракти і тому подібне) слід додавати до процідженого витягу. Після розчинення сухих речовин, отриманий розчин необхідно ще раз процідити. Сиропи, ароматні води, настоянки і рідкі екстракти вводять в останню чергу, відміряючи їх за об'ємом. Використання концентрованих розчинів при приготуванні мікстур (ускладненому пропису), до складу яких входять водні витяги, не допускається, оскільки витяг довелося б готувати на зменшеній кількості води, що привело б до зменшення змісту речовин, що діяли. У тому випадку, коли використовують екстракти-концентрати, то сольові препарати вводять у вигляді концентрованих розчинів. Нерозчинні речовини вводять у водні витяги шляхом суспендування або емульгування.

Приготування водних витягів з використанням екстрактів – концентратів.

Настої і відвари можна готувати не тільки з лікарської рослинної сировини, але і розчиненням спеціально приготованих відповідних екстрактів – концентратів.

Екстракти–концентрати – це особлива група екстрактів, основне призначення яких полягає в тому, щоб служити початковим матеріалом для приготування аптечних витягів (настоїв і відварів). Фармацевтичною промисловістю випускається особлива група стандартизованих екстрактівконцентратів для виготовлення настоїв і відварів. Вони можуть бути сухими (extracta sicca standartisata 1:1 або 1:2) і рідкими (extracta fluida standartisata 1:2). У таблиці приведена номенклатура таких екстрактів для виготовлення настоїв і відварів. Стандартні екстракти-концентрати для виготовлення настоїв і відварів Екстракт Розведення Алтея, сухої Валеріани рідкий Горицвіту сухої Горицвіту рідкий, Конвалії сухої ,Наперстянки сухої , Пустирника рідкий 1:1 1:2 1:1 1:2 1:2 1:1 1:2

Екстракти–концентрати добре розчиняються у воді з утворенням прозорих розчинів. Застосування їх в умовах аптеки не тільки прискорює процес приготування ліків, покращує їх якість, а також стандартизацію. Використання готових екстрактів дозволяє застосовувати концентровані розчини солей. Але разом з перевагами, застосування екстрактів концентратів має і негативні сторони. Деякі сухі екстракти концентрати гігроскопічні.

При зберіганні вони часто відволожуються, що порушує правильність дозування і утрудняє зважування. Водні витяги, приготовані з екстрактів концентратів і безпосередньо з лікарської рослинної сировини, часто мають зовнішні відмінності по інтенсивності забарвлення і ступеня

прозорості, особливо настої з кореня алтея і екстракту-концентрату алтея сухого (1:1).

При приготуванні настою або відвару шляхом розчинення екстракту концентрату беруть в кількості, відповідній лікарській рослинній сировині, вказаного в рецепті. Приготування настоїв з екстрактів – концентратів не відрізняється від технології рідких препаратів з сухих і рідких лікарських засобів. В цьому випадку інші лікарські речовини можуть додаватися як в сухому вигляді, так 18 і у вигляді концентрованих розчинів. При цьому необхідно сухий екстракт–концентрат спочатку розчинити у воді і лише після цього змішувати з концентрованими розчинами солей. В тому випадку, якщо безпосередньо змішувати концентровані розчини солей з сухими екстрактами-концентратами, можливе випадання осаду або утворення муті (висолювання екстрактних речовин).

Апаратура для виготовлення водних витяжок

В аптечних умовах виготовлення водних витяжок проводять в спеціальних інфундирних апаратах. Ці апарати влаштовані у вигляді водяних бань з електричним чи іншим підігрівом і бувають різної конструкції. Вони мають посудини спеціальної форми (інфундирки), в яких відбувається вилучення екстрагентів рослинного матеріалу. Випускаються інфундирки різною місткістю і з різних матеріалів. Швидкість нагрівання рідини в інфундирці залежить від матеріалу, з якого вона виготовлена. Наприклад, фарфорові інфундирки менш теплопровідні, ніж металеві, через це екстрагент в ній нагрівається повільніше. При використанні фарфорової інфундирки її необхідно, ще до внесення рослинної сировини, підігріти протягом 15 хв на киплячий водяній бані.

Інфундирний апарат та інфундирка

Стадії приготування водних витяжок

1. Розрахунок кількості води і сировини. Особливістю розрахунків і приготування водних витяжок є те, що сировина при настоюванні на водяній бані поглинає певну кількість води, яка утримується в ній навіть після віджимання. Тому, щоб приготувати прописаний об'єм водної витяжки, воду розраховують з урахуванням коефіцієнта водопоглинання або за допомогою коефіцієнт витрат (тільки для коренів алтею). Коефіцієнт водопоглинання показує, яка кількість рідини (мл) затримується 1, 0 г ЛРС після її віджимання в перфорованому стакані інфундирки. Цей коефіцієнт можна знайти в таблицях ДФУ.

2. Подрібнення ЛРС. Основне правило – подрібнювати без залишку. Міра подрібненості вказана в статтях ДФУ для ЛРС.

3. Очищення сировини від пилу.

4. Відважена сировина поміщається в попередньо нагріту інфундирку, заливається розрахованою кількістю води очищеної кімнатної температури так, як кипляча вода викликає коагуляцію білка і заварювання слизу – при кімнатній температурі води білок повільно набухає

і розчиняється в міру підвищення температури, рівномірно розприділяючись в екстрагенті.

5. Настоювання на водяній бані.

6. Настоювання при кімнатній температурі.

7. Проціджування через подвійний шар марлі в циліндр чи підставку.

8. Віджимання маси, що залишилася в циліндр чи підставку.

9. Доведення водою очищеною до необхідного об'єму.

10. Додавання лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями. Існують деякі особливості введення лікарських речовин в настої та відвари. Так, розчинні лікарські препарати розчиняють в необхідній послідовності в повністю готовій і процідженій водній витяжці. Перед поміщенням в склянку для відпуску отриманий розчин обов'язково ще раз проціджують через шматочок вати чи крупнопористий скляний фільтр.

Настойки, рідкі екстракти та інші рідкі препарати, які можуть викликати помутніння настоїв та відварів, додають до складних мікстур в останню чергу безпосередньо у склянку для відпуску.

11. Упаковка і оформлення до відпуску, зберігання. Настої та відвари відпускають у флаконах із безкольорового чи коричневого скла відповідної місткості, укупорюють за загальними правилами. Оформлення готової лікарської форми проводять з урахуванням застосування, гетерогенності системи, особливої чутливості до мікробного псування водних витяжок і фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, що входять до ЛФ. При відпуску на флаконах повинні бути етикетки «Зберігати в прохолодному місці» та «Перед вживанням збовтувати».

12. Оцінка якості настоїв та відварів проводиться за наступними показниками: аналіз документації, правильність упаковки і оформлення, органолептичний контроль, відсутність механічних домішок, відхилення в об'ємі.

Особливості технології настоїв з сировини, що містить алкалоїди.

При приготуванні настоїв і відварів з сировини, що містить алкалоїди (трава термопсису, листя беладонни, трава плауна баранця, корінь іпекакуани, ріжки, кора хіни та інше) їх екстрагують водою, підкисленою хлористоводневою кислотою. Звичайно алкалоїди містяться в рослинах у вигляді основ, танатів або солей органічних кислот, важко розчинних у воді. Обробіток сировини кислотою необхідний для переведення алкалоїдів у легко розчинні солі, що забезпечує максимальний перехід їх у витяжку.

За вказівкою ДФУ кислоти за масою беруть стільки, скільки міститься алкалоїдів у взятій кількості рослинної сировини в перерахунку на хлористий водень. Для ріжок кислоту хлористоводневу додають в 4-кратній кількості до вмісту в ній алкалоїдів. Що стосується кількості алкалоїдів у рослинній сировині, то ці відомості указані у власних статтях на стандартну рослинну сировину.

Rp. : Infusi herbae Thermorsidis ex 0, 5 200 ml

Natrii benzoatis 4, 0

M. D. S. По 1 столовій ложці 3 р/д.

Розраховують кількість алкалоїдів, що містяться в 0, 5 г сировини.

Стандартність сировини за ДФУ 1, 5%, це значить, що 1, 5 г алкалоїдів міститься в 100, 0 г сировини.

х г алкалоїдів – о, 5 г х = 0, 0075 г алкалоїдів.

Розчину кислоти хлористоводневої 0, 83%:

0, 83 г кислоти HCl міститься в 100 мл розчину

0, 0075 г кислоти HCl – х мл

х = 0, 9 мл = 18 крапель (1 мл – 20 крапель).

У підігріту фарфорову інфундирку поміщають 0, 5 г подрібненої трави термопсису, змочують 18 краплями 0, 83% розчину кислоти хлористоводневої і додають 200 мл води. Настоюють протягом 15 хв на киплячий водяній бані, періодично помішуючи. Потім охолоджують протягом 45 хв і проціджують у мірний циліндр, віджимають, доводять до 200 мл водою через сировину і переносять у підставку. Розчиняють у готовому настої 4, 0 г натрію бензоату, проціджують у флакон для відпуску

ППК

Дата Номер рецепту

Herbae Thermopsidis 0, 5

Sol. Acidi hydrochlorici (1: 10) gtts XVIII

Aquae purificatae 200 ml

Infusi herbae Thermopsidis ad 200 ml

Natrii benzoatis 4, 0

наперстянки, трава горицвіту, жовтушника, бульби морської цибулі та ін.

Особливості технології цієї групи настоїв: pH середовища повинно бути нейтральне, бо в кислому і лужному середовищах серцеві глікозиди розщеплюються до генінів; дотримання визначеного ступеня подрібнення рослинної сировини;

Суворе дотримання температурного й часового режимів настоювання на киплячий водяній бані – не більше 15 хв і тривалість охолодження – не менше 45.

Це пояснюється тим, що серцеві глікозиди – досить термолабільні речовини і відхилення від визначеного температурного режиму може привести до розщеплення глікозидів до генінів, які мають меншу біологічну активність.

Особливості технології водних витяжок із рослинної сировини, що містить ефірні олії

З сировини, що містить ефірні олії (кореневища з коренями валеріани, листків м'яти, трави чебрецю, материнки, квіток ромашки і т. д.), готують переважно настої тому. що ефірні олії

легко леткі, особливо при нагріванні. Процес витягання проводять в інфундирках, щільно закритих кришками. Вміст інфундирки не перемішують у процесі настоювання, проціджують тільки після повного охолодження настою.

Особливості водних витяжок із рослинної сировини, що містить дубильні речовини

З сировини, що містить дубильні речовини, готують завжди відвари, а не настої, що зв'язано з грубістю використовуваної сировини.

Водні витяжки найчастіше готують з такої рослинної сировини: кора дуба, кореневища ракових шийок, кореневища перстачу, кореневища з коренями родовика, плоди чорниці, листя мучниці, листя брусниці і т. д.). Відвари з даної групи сировини негайно проціджують після зняття інфундирки, бо дубильні речовини добре розчинні в гарячий воді, а при охолодженні випадають у вигляді пластівчастого осаду.

Листя мучниці містять фенологлікозиди – арбутин (близько 6%), метиларбутин, а також 30-35% дубильних речовин пірогалової групи, які в цьому випадку – супутні речовини.

Глікозиди мучниці термостійкі, розчиняються як у холодній. так і в гарячій воді, не розкладаються навіть при кип'ятінні. Арбутин в організмі розщеплюється на гідрохінон і глюкозу, чим і пояснюється його антисептична дія (при чому діє ще й як діуретик). Відвар мучниці так же, як і інші витяжки, що містять дубильні речовини, проціджують негайно тому, що при охолодженні випадатимуть дубильні речовини, які на своїй поверхні можуть адсорбувати діючі речовини (арбин, метиларбутин), в результаті чого якість відвару значно погіршується. Часто в рецепті разом з відваром виписується гексаметилентетрамін. Враховуючи, що дана речовина створює лужне середовище і утворює з дубильними речовинами мучниці важко розчинні в воді танати, які випадають у вигляді грубої суспензії, більшість дослідників вважають, що гексаметилентетрамін слід відпускати окремо у вигляді розділених порошків.

Питання для самоконтролю :

Список джерел до теми :

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. :

Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

«Відвари з лікарської рослинної сировини. Рідкі лікарські засоби з використанням

екстрактів- концентратів. Слизи.»

Актуальність теми :В останні роки спостерігається збільшена увага до фітотерапії. Відвари з лікарської рослинної сировини (ЛРС) володіють високою біодоступністю, по зрівнянні з індивідуальними лікарськими речовинами чинять більш м'яку дію на організм, практично без побічної дії. В теперішній час не може бути універсальної технології водних витягів з рослинної сировини, яка містить різні групи діючих речовин. Для кожної сировини повинна бути індивідуальна раціональна технологія, за допомогою якої дістають максимум діючих речовин.

Мета :Відвари з лікарської рослинної сировини мають широке застосування в медичній практиці, а також як складові лікарських препаратів у вигляді мікстур, примочок, промивань, інгаляцій. Відвари – рідкі лікарські форми, що представляють собою водні витяги з лікарської рослинної сировини, а також розчини сухих чи рідких екстрактів (концентратів).

Основні поняття :. Характеристика лікарської форми. Класифікація відварів.Загальна технологія відварів. Характеристика процесу вилучення.Фактори, які впливають на процес вилучення.Апаратура для виготовлення водних витяжок.Стадії приготування водних витяжок.Власна технологія приготування відварів. Особливості технології відварів з сировини, що містить алкалоїди.Особливості технології з сировини, що містить серцеві глікозиди.Особливості технології відварів з сировини, що містить антраглікозиди .

Зміст лекційного матерілу:

Залежно від способу приготування і складу розрізняють наступні групи водних витягів: настої – infusa, відвари – decocta і слизи – mucilagines.

Настоями і відварами є водні витяги з лікарської рослинної сировини або водні розчини екстрактів, спеціально приготованих для цієї мети. По своїй физико-хімічній природі водні витяги є поєднанням дійсних, колоїдних розчинів і розчинів високомолекулярних з'єднань (ВМС), що витягують з лікарської рослинної сировини. **Відвари призначаються для внутрішнього і рідше для зовнішнього застосування (полоскання, промивання і тому подібне). Найширше в медичній практиці застосовуються настої. У аптеках отримують переважно водні витяги.** Готують їх ex tempore, оскільки вода є хорошим середовищем для розвитку мікроорганізмів. Спиртні і інші витяги проводять на фармацевтичних заводах і фабриках.

Водні витяги, разом з іншими лікарськими формами, володіють рядом позитивних сторін. Сюди перш за все необхідно віднести:

- порівняльна простота виготовлення; – доступність початкової лікарської рослинної сировини;
- дешевизна і індиферентність екстрагента, що забезпечують перевагу водних витягів перед іншими лікарськими формами;
- наявність у водних витягах комплексу речовин, що діють, містяться в лікарській рослинній сировині;
- по відношенню до інших ліків, водні витяги швидше всмоктуються;
- виготовлення окремих настоїв із спеціально приготованих для цієї мети екстрактів-концентратів.

Недоліки водних витягів.:

- нестійкість і нестандартність водних витягів;
- недосконаліть існуючих аптечних методів приготування водних витягів. Характеристика і склад лікарської сировини. Як початковий рослинний матеріал для отримання водних витягів застосовують різні висушені частини лікарських рослин
- кора, коріння, кореневища, листя, трави, стебла і так далі Лікарську рослинну сировину необхідно розглядати як комплекс різноманітних речовин, який умовно можна розділити на речовини, що діють і баластні. До речовин, що діють, від яких головним чином, залежить лікувальна дія відносяться
- алкалоїди, глікозиди, дубильні речовини, ефірні масла, вітаміни, органічні кислоти, фітонциди і ін.

До баластних (супутніх) речовин, що зазвичай не мають істотного значення для лікувальної дії, відносяться – клітковина, білки, пектинові речовини, солі, крохмаль, смоли, віск, і ін. Необхідно відзначити, що, як і речовини, що діють, так і баластні, володіють різними властивостями (розчинністю, стійкістю і так далі), що часто доводиться враховувати при приготуванні витягів.

Процес витягання проходить в три стадії:

Перша стадія – змочування рослинного матеріалу і проникнення екстрагенту всередину. Проникнення екстрагенту всередину клітини носить назву ендоосмос,тобто рух води через пористу перегородку. Після проникнення води всередину рослинної клітини перша стадія закінчується.

Друга стадія – утворення ”первинного соку”. Усередині клітин екстрагент взаємодіє з речовинами, що знаходяться в них: речовини, що здатні утворювати дійсні розчини, розчиняються; необмежено набрякаючі ВМС набрякають і пептизуються; ВМС, що обмежено набрякають, набухають, утворюючи гелі. Утворення усередині клітин концентрованого 10 розчину розчинних речовин – “первинного соку” –закінчується друга стадія витягання.

Третя стадія – перехід речовини з рослинного матеріалу в рідке середовище – називається масообміном. В результаті високої концентрації “первинного соку” усередині клітин створюється осмотичний тиск, що викликає дифузійний обмін між вмістом клітин і рідиною, що оточує їх, з меншим осмотичним тиском. Цей обмін йде до моменту зрівнювання осмотичного тиску по обидві сторони клітинних оболонок. Процеси екзо- і эндоосмосу протікають мимоволі, поки концентрації розчинів зовні і усередині клітини не стануть однаковими. При цьому відбувається молекулярна і конвективна дифузії. *Молекулярна дифузія* здійснюється за рахунок хаотичного руху молекул і залежить від запасу кінетичної енергії частинок (молекул). Швидкість молекулярної дифузії залежить від температури витягання, величини поверхні тієї, що розділяє речовини, товщину шару, через який проходить дифузія. Нарешті, переміщення речовини вимагає певного часу: чим довша дифузія, тим більша кількість речовини переходить з одного середовища в іншу.

Конвективна дифузія – перенесення речовини в результаті причин, що викликають переміщення рідини: струс, зміна температури, перемішування. Таким чином, витягання речовин, що діють, з рослинної лікарської сировини залежить від ряду умов: стандартності рослинної сировини, подрібненості сировини, співвідношення кількості сировини і екстрагента, кінетики екстракції, хімічної природи лікарських речовин і вживаної апаратури.

Стандартність сировини. Якість водних витягів в значній мірі залежить від кількісного вмісту речовин, що діють, в початковій сировині, яка може коливатися залежно від умов і місця зростання, режиму сушки, часу збирання і інших причин. Лікарська рослинна сировина повинна

поступати в аптеки з вказівкою вмісту в ньому речовин, що діють, і його біологічної активності.

Стандартною називається сировина, відповідна вимогам 11 нормативно-технічної документації. Для отримання водних витягань може застосовуватися тільки стандартна сировина або сировина з підвищеним вмістом (підвищеній кондиції) речовин, що діють**.** При використанні сировини підвищеної кондиції його слід брати в менших кількостях.

Розрахунок маси сировини проводять по формулі:

$X = \frac{A \times B}{Б}$ де: Х- кількість сировини з підвищеним вмістом речовин, що діють, в грамах;

А - прописана кількість рослинної сировини в рецепті, в грамах;

Б - фактична кількість одиниць дії в 1,0 сировини або речовин, що діють, в %; В - стандартний вміст речовин, що діють, в грамах.

Застосовувати сировину, що містить речовин, що діють, менше, ніж передбачено в ГФ, не рекомендується, тому, що при цьому збільшується кількість баластних речовин у витяжці.

Ступінь подрібнення рослинної сировини. Необхідність подрібнення рослинної сировини, що підлягає витягненню, обумовлено прагненням полегшити проникнення екстрагента всередину клітини. Із збільшенням ступеня подрібнення сировини збільшується також і поверхня його зіткнення з екстрагентом, що прискорює процес витягання. Проте, дуже тонке подрібнення рослинної сировини не раціональне, оскільки така сировина, поперше, легко злежується; по-друге, вміст в такій сировині пектинових речовин, слизу, крохмалю, сприяє швидкому розчиненню і набуханню цих речовин і утворення у витягах осаду. У зв'язку з цим для різного виду рослинної сировини встановлена визначена, найбільш раціональний ступінь подрібнення. Листя, квітки і трави подрібнюють до частинок розміром не більш 5мм (листя толокнянки, евкаліпта і інше щільне, шкірясте листя подрібнює до частинок розміром не більш 1мм), стебла, кору, кореневища, коріння – не більше 3 мм, плодів і насіння – не більш 0,5мм. 12 Подрібнення сировини проводять без залишку. Подрібнену сировину відсівають від пилу через сито з діаметром 0,16-0,2 мм.

*Співвідношення кількості сировини і екстрагента.*На якість витягів великий вплив робить кількісне співвідношення між сировиною і витягуючою рідиною. У рецепті зазвичай указується кількість рослинного матеріалу і кількість готового водного витягу. Відповідно за відсутності вказівок в рецепті про кількість лікарської рослинної сировини настої і відвари готують:

– з сильнодіючої лікарської рослинної сировини (листя наперстянки, трава термопсису) водні витяги готують в співвідношенні 1:400;

– з кореневищ з корінням валеріани, коріння істоду, трави горицвіту, трави

конвалії, ріжок –1:30;
– з кореня алтея – 1:20;
– з решти видів не сильнодіючої лікарської рослинної сировини – 1:10.

При приготуванні водних витягів рослинна сировина після його віджимання завжди утримує частину екстрагента, поглиненого набрякаючими клітинами. Щоб уникнути втрати речовин, що діють, і небажаного подальшого розбавлення витягу чистим екстрагентом, для витягання рослинної сировини брати екстрагента більше, тобто з урахуванням коефіцієнта водопоглинання.Коефіцієнт водопоглинання показує, яка кількість рідини утримується в 1г рослинної сировини після його віджимання в перфорованому стакані інфундирки (прес-цідилці). Додаткову кількість екстрагента розраховують шляхом множення прописаної маси рослинної сировини на відповідний коефіцієнт. У тих випадках коли для рослинної сировини не встановлений коефіцієнт водопоглинання, то слід керуватися умовно прийнятими коефіцієнтами: для коріння і кореневищ – 1,5; для кори, квіток і трав – 2,0; для насіння –3,0.

Кінетика витягання. Режим настоювання грає важливу роль при отриманні водних витягів. Всі водні витяги (за невеликим винятком) 13 отримують шляхом настоювання на киплячій водяній бані в інфундирному апараті, при чому настої протягом 15хв, відвари – 30хв. При цьому підвищується розчинність дубильних речовин, алкалоїдів, крохмалю, пектинових речовин і ін., збільшується дифузія. Дія температури приводить до загибелі мікроорганізмів. Дуже важливо, що при наполяганні температура в інфундирці підвищується поступово. Це приводить до того, що пектинові речовини, камедь, протеїни встигають розчинитися і продифундирувати раніше, ніж згорнутися і набубнявіти. Але тривале нагрівання має і негативні сторони: можливе руйнування термолабільних речовин (глікозидів, ефірних масел) і збільшення виходу баластних речовин.Для виготовлення водних витягів використовують декілька способів екстрагування, що відрізняються режимом настоювання. Це виготовлення відварів і слизів. Як правило, з рихлої рослинної сировини(листя, трава, квітки) готують настої, тобто настоюють в інфундирці 15хв. Виняток становить лист толокнянки. З щільнішої рослинної сировини (коріння, кореневища, кора, а також лист толокнянки) готують відвари (30хв.), оскільки дифузія йде поволі. Виняток становить коріння з кореневищами валеріани (ефірне масло) з них готують настої. Після настоюванні на киплячій водяній бані слід продовжити настоювання при кімнатній температурі. Настій наполягають не менше 45хв, відвари – 10хв, при охолоджуванні відбувається подальший витяг. В цей час настої і відвари збагачуються речовинами з крупними молекулами, які поволі дифундують (ВМС). Глікозиди наперстянки коагулюють при нагріванні і розчиняються при охолоджуванні. Різний час охолоджування у настоїв і відварів з'ясовують експериментально. Вважають, що відвари, які настоювались тривалий час при нагріванні, дуже загущуються при тривалому охолоджуванні, оскільки витягуються ВМС (крохмаль, пектин), тому їх

проціджують гарячими після 10хв охолоджування. Виключенням служать відвари з рослин, що містять 14 дубильні речовини (кора дуба, кореневище змійовика), які проціджують гарячими, без охолоджування, оскільки розчинність дубильних речовин залежить від температури. При виготовленні водних витягів у великих об'ємах від 1 до 3 літрів збільшують настоювання на водяній бані для настоїв до 25хв, для відварів до 40хв. Готувати водні витяги об'ємом більше 3л нераціонально, оскільки не відбувається повного витягу речовин, що діють. Якщо настої готують по рецептах з позначкою ”Cito”, то нагрівання проводять протягом 25хв, після чого витягання охолоджують штучно (під струменем холодної води або на льоду). Апаратура для приготування водних витягань. У аптечних умовах приготування водних витягів проводять в спеціальних інфундирних апаратах. Ці апарати влаштовані у вигляді водяних бань з електричним або іншим підігрівом і бувають різної конструкції. Вони мають спеціальної форми судини (інфундирки), в яких відбувається екстракція з лікарської рослинної сировини речовин, що діють. Випускаються інфундирки різної ємкості і з різного матеріалу. Слід зазначити, що швидкість нагрівання рідини в інфундирці залежить від матеріалу з якого вона виготовлена. Наприклад, фарфорові інфундирки менш теплопровідні, чим металеві, і тому екстрагент в них нагрівається повільніше. При використанні фарфорової інфундирки її необхідно, ще до внесення рослинної сировини, підігріти протягом 15 хвилин на киплячій водяній бані. Для відділення отриманого водного витягу від відпрацьованої лікарської рослинної сировини найчастіше користуються прес – цідилкою. При приготуванні відварів подрібнену лікарську рослинну сировину поміщають в заздалегідь прогріту протягом 15хв фарфорову інфундирку. Заливають розрахованою кількістю води кімнатної температури, закривають кришкою і настоюють на киплячій водяній бані при частому помішуванні: відвари – протягом 30 хв., настої – 15 хв., потім інфундирку знімають з водяної бані і охолоджують при кімнатній температурі: відвари – 10 хв., а настої не менше 45 хв. після цього 15 проціджують в мірний циліндр через подвійний шар марлі з ватяним тампоном, віджимають за допомогою прес-цідилки залишок рослинної сировини і додають воду (у разі потреби) через віджату рослинну сировину до необхідного об'єму витягу. Особливості технології водних витягів з лікарської рослинної сировини, що містить ефірні масла. З сировини, що містить ефірні масла (кореневище з корінням валеріани, листя пом'яте, трава чабрецю, квітки ромашки і так далі), готують переважно настої, тому що ефірні масла летучі, особливо при нагріванні. Процес витягу проводять в інфундирках, щільно закритих кришками. Вміст інфундирки не перемішують в процесі настоювання, проціджують тільки після повного охолодження настою. Особливості технології водних витягів з рослинної сировини, що містить дубильні речовини. З сировини, що містить дубильні речовини, готують відвари, а не настої. До даної групи сировини відносяться: кора дуба, кореневища перстача, змійовика, листя толокнянки. Особливістю виготовлення

відварів з сировини, що містить дубильні речовини, є проціджування безпосередньо після нагрівання, минувши охолодження. Листя толокнянки містить не менше 6% глікозиду арбутину, який, гідролізуючись, утворює гідрохінон, що володіє антисептичними і діуретичними властивостями. Глікозид супроводжують дубильні речовини, які адсорбують на своїй поверхні арбутин. При охолоджуванні протягом 10 хв разом з дубильними речовинами осідає і арбутин, який віддаляється разом з листям.

Особливості технології водних витягів з лікарської рослинної сировини, що містить антрахінони.

До цієї групи сировини відносяться корінь ревеню, кора жостеру, лист сенны, ягоди жостеру і ін. З них готують відвари. Відвари з листя сенни проціджують після повного охолодження, щоб звільниться від смолянистих речовин, що надають побічну дію. В корені ревеню містяться фармакологічні антагоністи: антраглікозиди (які визначають послаблюючу дію), манноглікозиди, що обумовлюють 16 закріплюючу дію. Відвари кореня ревеню слід проціджувати негайно після зняття з водяної бані, інакше відбувається зменшення кількості оксиметилантрахінонів. Речовини жостеру (глюкофрангулін і франгулін), що діють, добре розчиняються у воді і відвари проціджують негайно після зняття з водяної бані.

Введення лікарських речовин в настої і відвари. Лікарські речовини (солі, сиропи, настоянки, екстракти і тому подібне) слід додавати до процідженого витягу. Після розчинення сухих речовин, отриманий розчин необхідно ще раз процідити. Сиропи, ароматні води, настоянки і рідкі екстракти вводять в останню чергу, відміряючи їх за об'ємом. Використання концентрованих розчинів при приготуванні мікстур (ускладненому пропису), до складу яких входять водні витяги, не допускається, оскільки витяг довелося б готувати на зменшеній кількості води, що привело б до зменшення змісту речовин, що діяли. У тому випадку, коли використовують екстракти-концентрати, то сольові препарати вводять у вигляді концентрованих розчинів. Нерозчинні речовини вводять у водні витяги шляхом суспендування або емульгування.

Приготування водних витягів з використанням екстрактів – концентратів, настої і відвари можна готувати не тільки з лікарської рослинної сировини, але і розчиненням спеціально приготованих відповідних екстрактів – концентратів.

Екстракти–концентрати – це особлива група екстрактів, основне призначення яких полягає в тому, щоб служити початковим матеріалом для приготування аптечних витягів (настоїв і відварів). Фармацевтичною промисловістю випускається особлива група стандартизованих екстрактівконцентратів для виготовлення настоїв і відварів. Вони можуть бути сухими (extracta

sicca standartisata 1:1 або 1:2) і рідкими (extracta fluida standartisata 1:2). У таблиці приведена номенклатура таких екстрактів для виготовлення настоїв і відварів. 17

Стандартні екстракти-концентрати для виготовлення настоїв і відварів Екстракт Розведення Алтея, сухої Валеріани рідкий Горицвіту сухої Горицвіту рідкий, Конвалії сухої ,Наперстянки сухої , Пустирника рідкий 1:1 1:2 1:1 1:2 1:2 1:1 1:2

Екстракти–концентрати добре розчиняються у воді з утворенням прозорих розчинів. Застосування їх в умовах аптеки не тільки прискорює процес приготування ліків, покращує їх якість, а також стандартизацію. Використання готових екстрактів дозволяє застосовувати концентровані розчини солей. Але разом з перевагами, застосування екстрактів концентратів має і негативні сторони. Деякі сухі екстракти концентрати гігроскопічні.

При зберіганні вони часто відволожуються, що порушує правильність дозування і утрудняє зважування. Водні витяги, приготовані з екстрактів концентратів і безпосередньо з лікарської рослинної сировини, часто мають зовнішні відмінності по інтенсивності забарвлення і ступеня прозорості, особливо настої з кореня алтея і екстракту-концентрату алтея сухого (1:1).

При приготуванні настою або відвару шляхом розчинення екстракту концентрату беруть в кількості, відповідній лікарській рослинній сировині, вказаного в рецепті. Приготування настоїв з екстрактів – концентратів не відрізняється від технології рідких препаратів з сухих і рідких лікарських засобів. В цьому випадку інші лікарські речовини можуть додаватися як в сухому вигляді, так 18 і у вигляді концентрованих розчинів. При цьому необхідно сухий екстракт–концентрат спочатку розчинити у воді і лише після цього змішувати з концентрованими розчинами солей. В тому випадку, якщо безпосередньо змішувати концентровані розчини солей з сухими екстрактами- концентратами, можливе випадання осаду або утворення муті (висолювання екстрактних речовин).

Апаратура для виготовлення водних витяжок. В аптечних умовах виготовлення водних витяжок проводять в спеціальних інфундирних апаратах. Ці апарати влаштовані у вигляді водяних бань з електричним чи іншим підігрівом і бувають різної конструкції. Вони мають посудини спеціальної форми (інфундирки), в яких відбувається вилучення екстрагентів рослинного матеріалу. Випускаються інфундирки різною місткістю і з різних матеріалів. Швидкість нагрівання рідини в інфундирці залежить від матеріалу, з якого вона виготовлена. Наприклад, фарфорові інфундирки менш теплопровідні, ніж металеві, через це екстрагент в ній нагрівається повільніше. При використанні фарфорової інфундирки її необхідно, ще до внесення рослинної сировини, підігріти протягом 15 хв на киплячий водяній бані.

Інфундирний апарат та інфундирка Стадії приготування водних витяжок

1.
озрахунок кількості води і сировини. Особливістю розрахунків і приготування водних витяжок є те, що сировина при настоюванні на водяній бані поглинає певну кількість води, яка утримується в ній навіть після віджимання. Тому, щоб приготувати прописаний об'єм водної витяжки, воду розраховують з урахуванням коефіцієнта водопоглинання або за допомогою коефіцієнт витрат (тільки для коренів алтею). Коефіцієнт водопоглинання показує, яка кількість рідини (мл) затримується 1, 0 г ЛРС після її віджимання в перфорованому стакані інфундирки. Подрібнення ЛРС. Основне правило–подрібнювати без залишку. Міра подрібненості вказана в статтях ДФУ для ЛРС. Очищення сировини від пилу. Відважена сировина поміщається в попередньо нагріту інфундирку, заливається розрахованою кількістю води очищеної кімнатної температури так, як кипляча вода викликає коагуляцію білка і заварювання слизу – при кімнатній температурі води білок повільно набухає і розчиняється в міру підвищення температури, рівномірно розподіляючись в екстрагенті.
2. Настоювання на водяній бані.
3. Настоювання при кімнатній температурі.
4. Проціджування через подвійний шар марлі в циліндр чи підставку.
5. Віджимання маси, що залишилася в циліндр чи підставку.
6. Доведення водою очищеною до необхідного об'єму.
7. Додавання лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями. Існують деякі особливості введення лікарських речовин в настої та відвари. Так, розчинні лікарські препарати розчиняють в необхідній послідовності в повністю готовій і процідженій водній витяжці. Перед поміщенням в склянку для відпуску отриманий розчин обов'язково ще раз проціджують через шматочок вати чи крупнопористий скляний фільтр.

Настойки, рідкі екстракти та інші рідкі препарати, які можуть викликати помутніння настоїв та відварів, додають до складних мікстур в останню чергу безпосередньо у склянку для відпуску.

8. Упаковка і оформлення до відпуску, зберігання. Настої та відвари відпускають у флаконах із безкольорового чи коричневого скла відповідної місткості, укупорюють за загальними правилами. Оформлення готової лікарської форми проводять з урахуванням застосування, гетерогенності системи, особливої чутливості до мікробного псування водних витяжок і фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, що входять до ЛФ. При відпуску на флаконах повинні бути етикетки

«Зберігати в прохолодному місці» та «Перед вживанням збовтувати». При необхідності До водних витяжок додають консерванти (нипагін, нипазол, сорбінову кислоту та інші, дозволені для медичного призначення речовини).

9. Оцінка якості настоїв та відварів проводиться за наступними показниками: аналіз документації, правильність упаковки і оформлення, органолептичний контроль, відсутність механічних домішок, відхилення в об'ємі.

Особливості технології настоїв з сировини, що містить алкалоїди.

При приготуванні настоїв і відварів з сировини, що містить алкалоїди (трава термопсису, листя беладонни, трава плауна баранця, корінь іпекакуани, ріжки, кора хіни та інше) їх екстрагують водою, підкисленою хлористоводневою кислотою. Звичайно алкалоїди містяться в рослинах у вигляді основ, танатів або солей органічних кислот, важко розчинних у воді. Обробіток сировини кислотою необхідний для переведення алкалоїдів у легко розчинні солі, що забезпечує максимальний перехід їх у витяжку.

Кислоти за масою беруть стільки, скільки міститься алкалоїдів у взятій кількості рослинної сировини в перерахунку на хлористий водень. Для ріжок кислоту хлористоводневу додають в 4-кратній кількості до вмісту в ній алкалоїдів. Що стосується кількості алкалоїдів у рослинній сировині, то ці відомості указані у власних статтях на стандартну рослинну сировину.
Rp. : Infusi herbae Thermorsidis ex 0, 5 200 ml
Natrii benzoatis 4, 0
M. D. S. По 1 столовій ложці 3 р/д.

Розраховують кількість алкалоїдів, що містяться в 0, 5 г сировини.

Стандартність сировини за ДФУ – 1, 5%, це значить, що 1, 5 г алкалоїдів міститься в 100, 0 г сировини.

х г алкалоїдів – о, 5 г х = 0, 0075 г алкалоїдів. Розчину кислоти хлористоводневої 0, 83%:

0, 83 г кислоти HCl міститься в 100 мл розчину 0, 0075 г кислоти HCl – х мл

х = 0, 9 мл = 18 крапель (1 мл – 20 крапель).

У підігріту фарфорову інфундирку поміщають 0, 5 г подрібненої трави термопсису, змочують 18 краплями 0, 83% розчину кислоти хлористоводневої і додають 200 мл води. Настоюють протягом 15 хв на киплячий водяній бані, періодично помішуючи. Потім охолоджують протягом 45 хв і проціджують у мірний циліндр, віджимають, доводять до 200 мл водою через сировину і переносять у підставку. Розчиняють у готовому настої 4, 0 г натрію бензоату, проціджують у флакон для відпуску

ППК

Дата Номер рецепту

Rp.:Herbae Thermopsidis 0, 5
Sol. Acidi hydrochlorici (1: 10) gtts XVIII
Aquae purificatae 200 ml
Infusi herbae Thermopsidis ad 200 ml
Natrii benzoatis 4, 0

наперстянки, трава горицвіту, жовтушника, бульби морської цибулі та ін. Особливості технології цієї групи настоїв: pH середовища повинно бути нейтральне, бо в кислому і лужному середовищах серцеві глікозиди розщеплюються до генінів; дотримання визначеного ступеня подрібнення рослинної сировини;

Суворе дотримання температурного й часового режимів настоювання на киплячий водяній бані – не більше 15 хв і тривалість охолодження – не менше 45. Це пояснюється тим, що серцеві глікозиди – досить термолабільні речовини і відхилення від визначеного температурного режиму може привести до розщеплення глікозидів до генінів, які мають меншу біологічну активність. Особливості технології водних витяжок із рослинної сировини, що містить ефірні олії З сировини, що містить ефірні олії (кореневища з коренями валеріани, листків м'яти, трави чебрецю, материнки, квіток ромашки і т. д.), готують переважно настої тому. що ефірні олії легко леткі, особливо при нагріванні. Процес витягання проводять в інфундирках, щільно закритих кришками. Вміст інфундирки не перемішують у процесі настоювання, проціджують тільки після повного охолодження настою.

Особливості водних витяжок із рослинної сировини, що містить дубильні речовини З сировини,

що містить дубильні речовини, готують завжди відвари, а не настої, що зв'язано з грубістю використовуваної сировини.

Водні витяжки найчастіше готують з такої рослинної сировини: кора дуба, кореневища ракових шийок, кореневища перстачу, кореневища з коренями родовика, плоди чорниці, листя мучниці, листя брусниці і т. д.).

Відвари з даної групи сировини негайно проціджують після зняття інфундирки, бо дубильні речовини добре розчинні в гарячий воді, а при охолодженні випадають у вигляді пластівчастого осаду.

Листя мучниці містять фенологлікозиди – арбутин (близько 6%), метиларбутин, а також 30-35% дубильних речовин пірогалової групи, які в цьому випадку – супутні речовини.

Глікозиди мучниці термостійкі, розчиняються як у холодній. так і в гарячій воді, не розкладаються навіть при кип'ятінні. Арбутин в організмі розщеплюється на гідрохінон і глюкозу, чим і пояснюється його антисептична дія (при чому діє ще й як діуретик). Відвар мучниці так же, як і інші витяжки, що містять дубильні речовини, проціджують негайно тому, що при охолодженні випадатимуть дубильні речовини, які на своїй поверхні можуть адсорбувати діючі речовини (арбин, метиларбутин), в результаті чого якість відвару значно погіршується. Часто в рецепті разом з відваром виписується гексаметилентетрамін. Враховуючи, що дана речовина створює лужне середовище і утворює з дубильними речовинами мучниці важко розчинні в воді танати, які випадають у вигляді грубої суспензії, більшість дослідників вважають, що гексаметилентетрамін слід відпускати окремо у вигляді розділених порошків.

Особливості технології відварів з сировини, що містить антраглікозиди

До рослинної сировини. що містить антраглікозиди, належать: корені ревеня, кора крушини, листя сени, ягоди жостеру та ін. З цієї сировини, як правило, готують відвари, бо форма настою не забезпечує повноти переходу діючих речовин (антраглікозидів) у витяжку. Тривале нагрівання протягом 30 хв на водяній бані може привести до розщеплення оксиметилантрахінонів.

Відвари з кореневища ревеня і кори крушини проціджують негайно після зняття інфундирки з водяної бані тому, що охолодження навіть протягом 10 хв може привезти до зменшення вмісту в витяжці оксиметилантрахінонів.

Крім того, необхідно враховувати строк збору кори крушини, бо для приготування відвару дозволяється використовувати кору після річної витримки. Це зв'язано з тим, що в свіжозібраній корі крушини міститься первинний антраглікозид франгулярозид, що має блювотну дію, подразнює слизову. При річному зберіганні кори (або її термічній обробці протягом 1 години при 100°С у сушильній шафі) франгулярозид окислюється до біозиду глюкофрангуліну, який під впливом ферментів розщеплюється до моноглікозиду франгуліну і глюкози. проносна дія кори крушини обумовлена присутністю франгуліну і глюкофрангуліну. Строк збирання повинен бути зазначений на етикетці упаковки сировини.

Відвари з листків сени проціджують після повного охолодження (не менше ніж через 3-4 годони), щоб уникнути переходу в витяжку смолистих речовин, які можуть викликати болі і різі в кишечнику.

Особливості водних витяжок із рослинної сировини, що містить сапоніни

До лікарської сировини, що містить сапоніни, належать: корінь сенеги, китятки, корінь солодки, кореневища з коренями синюхи та інші.

Сапоніни являють собою групу глікозидів, що мають ряд специфчних властивостей: з них готують завжди відвари;

вони легко розчинні у воді, утворюючи колоїдні розчини;

водні витяжки при розбовтуванні сильно піняться, утворюючи стійку піну; найповніше екстрагуються в ледь лужному середовищі, частіше в присутності натрію гідрогенкарбонату, який додають з розрахунку 1, 0 г на 10, 0 г сировини, але лише в тому випадку, коли він прописаний у рецепті.

Упаковка, зберігання і відпустка водних витягів.

Водні витяги, а також всі рідкі ліки, які містять водні витяги, унаслідок їх малої стійкості, відпускаються тільки свіжоприготованими з попереджувальними етикетками: “Зберігати в прохолодному місці” і “Перед вживанням збовтувати”. У випадку, якщо вони не були своєчасно отримані хворими, зберігаються в аптеках не більше 2 діб. Контроль якості проводять за тими ж показниками, що і для інших рідких лікарських форм: відповідність пропису, колір, смак, запах, відсутність механічних вкраплень (прозорість), відхилення в об'ємі, упаковка, оформлення до відпуску. Відпускають їх в простерилізованих флаконах безбарвного або оранжевого скла, укупорених поліетиленовими пробками і пластмасовими кришками, що нагвинчуються. Зберігають настої і відвари відповідно до физико-хімічних властивостей речовин, що входять в їх склад, при температурі не вище 25°С або в холодильнику (3-5°С).

Характеристика і технологія слизів

Слизи – це густі в'язкі розчини ВМС, безазотистих речовин, близьких до полісахаридів. Застосовують їх у медицині як обволікаючі і пом'якшувальні засоби у вигляді мікстур від кашлю, у складі живильних клізм та ін. Деякі слизи використовують як емульгатори й стабілізатори (крохмаль, камеді). Для приготування слизів застосовують різну рослинну сировину, що містить слизисті речовини. Це алтейний корінь, льняне насіння, бульби салепу, насіння айви, подорожнику та ін. Одержують їх шляхом витягнення водою з рослинного матеріалу або шляхом розчинення. Методи їх приготування визначаються фізико-хімічними властивостями слизистих речовин, гістологічною будовою рослинної сировини, наявністю в ній супутніх речовин.

В аптечній практиці найчастіше готують настій із алтейного кореня, одержуючи слиз. В алтейному корені міститься 35% слизу і близько 37% крохмалю. При приготуванні витяжки алтейного кореня необхідно забезпечити максимальне витягнення слизу (як діючої речовини) і мінімальне – супутних речовин (крохмалю). При витягненні крохмалю настої стають в'язкими, служать хорошим середовищем для розмноження мікрофлори і швидко піддаються синерезису.

При приготуванні настою алтейного кореня необхідно враховувати такі особливості якщо в рецепті прописаний настій, відвар або слиз, то завжди готують настій за ДФ IX методом мацерації – холодного настоювання при звичайній (кімнатній) температурі протягом 30 хв при легкому перемішуванні скляною паличкою. Холодне настоювання викликане необхідністю

забезпечити перехід у витяжку тільки слизу, хоч при цьому методі будуть діяти ферменти і мікрофлора. При гарячому настоюванні може переходити супутна речовина – крохмаль, яка при нагріванні перетворюється в крохмальний клейстер безпосередньо в клітинах, у результаті чого затруднюється перехід слизу в витяжку;

якщо в рецепті не вказані кількості сировини, настій готують у співвідношенні 1: 20, тобто з 5, 0 г кореня алтеї необхідно одержати 100 мл витяжки з урахуванням видаткового коефіцієнта;

витяжку готують без наступного віджимання сировини, бо при цьому потрапляють набухлі зерна крохмалю, уривки клітин тканини, тому настій виходить каламутним і швидко псується;

алтейний корінь поглинає значну кількість води, яка міцно утримується набухлим матеріалом.

Так, наприклад, якщо готувати настій алтейного кореня в концентрації 1: 20, тобто якщо 5, 0 г кореня залити 100 мл води, то настою вийде 77 мл. Тому, щоб одержати 100 мл настою, необхідно збільшити кількість вихідних речовин за рецептом (кореня і води).

Знаючи фактичний вихід настою с 5, 0 г кореня і 100 мл води, не важко для цього випадку вивести витратний коефіцієнт.

Витратний коефіцієнт показує, у скільки разів необхідно збільшити кількість сировини й води, щоб одержати необхідну кількість витяжки.

Знаючи, що 5, 0 г кореня утримує 23 мл води, 1, 0 г – 4, 6 мл води.

Звідси витратний коефіцієнт: кількість сировини, прописана в рецепті. Підставляючи значення у формулу, одержують:

тоді для приготування настою необхідно взяти: кореня 6, 5 г (5 1, 3) і води 130 мл

(100 1, 3).

Для інших концентрацій настою кореня алтеї розраховують за вище наведеною формулою.

Якщо кореня прописано 1, 0 – 100 мл – витр. коеф. = 1, 05

2, 0 – 100 мл – витр. коеф. = 1, 10

3, 0- 100 мл – витр. коеф. = 1, 15

4, 0- 100 мл – витр. коеф. = 1, 20

5, 0- 100 мл – витр. коеф. = 1, 30 Rp. : Infusi radicis Althaeae 100 ml Natrii benzoatis 3, 0

Natrii hydrocarbonatis 2, 0 Liquoris Ammonii anisati 3 ml Sirupi simplicis 10 ml

M. D. S. По 1 столовій ложці 3 р/д.

Мікстура з сировини, що містить слиз, з речовинами, розчинними у воді, пахучою речовиною – нашатирно-анісовими краплями, які мають певні особливості введення, і в'язкою рідиною – цукровим сиропом.

У підставку поміщають 6, 5 г кореня алтеї подрібненого, відсіяного від пилу, заливають 130 мл

води очищеної і настоюють при кімнатній температурі протягом 30 хв при легкому помішуванні скляною паличкою. Після цього настій проціджують через подвійний шар марлі у мірний циліндр і, не віджимаючи сировини, доводять водою через сировину до об'єму 100 мл. Одержаний настій переливають у підставку, де розчиняють спочатку 2, 0 г натрію гідрокарбонату (повільно розчинний), потім натрію бензоат, проціджують ц флакон для відпуску. у окрему підставку відмірюють 10 мл сиропу простого і туди ж – 3 мл нашатирно-анісових крапель, перемішують скляною паличкою і при розбовтуванні додають до готового настою.

Слиз насіння льону (Mucilago semenis Lini). У насінні льону міститься близько 6% слизу і близько 35% жирної олії, крохмалю майже не має. слиз міститься в поверхневому шарі насінини (в шкірці). Тому їх застосовують у неподрібненому вигляді. При приготуванні слизу з подрібненого насіння у нього можуть перейти барвники, білки і краплі жирної олії, що надають слизу неприємного смаку.

Відповідно до ДФУ для приготування слизу з льняного насіння беруть його 1 частину і 30 частин гарячої води.

Для приготування 90, 0 г слизу беруть 3, 0 г льняного насіння, швидко промивають холодною водою, висипають у склянку в 90 мл гарячої води (температура близько 95°С), закупорюють пробкою і розбовтують протягом 15 хв, після чого відділяють насіння від слизу, проціджують крізь полотно або подвійний шар марлі, доводять водою до необхідної маси у флакон для відпуску.

Слиз насіння айви (Mucilago Seminum Cydoniae, Mucilago Cydoniae) готують у співвідношенні 1: 50 з цілого насіння (містить близько 20% слизу, який знаходиться в епідермісі) з холодною водою шляхом струшування протягом 5 хв.

Слиз блошного насіння (Mucilago Seminis Plantaginis psylli seu majoris). Витяжку готують у співвідношенні 1: 10 з цілого насіння шляхом розбовтування з окропом протягом 15 хв. Слиз блошного насіння застосовують при лікуванні хронічних атонічних і спастичних запорів. З цією метою призначають слиз насіння великого подорожника.

Слиз салепу (Mucilago Salep) готують у співвідношенні 1: 100 шляхом розчинення середньокрупного порошка бульб, причому спочатку його змочують у сухій склянці рівним об'ємом спирту (він витісняє повітря і зернить порошок, не дає йому склеюватися), потім додають 10 мл холодної води для набухання ВМС, після чого додають 88 мл киплячої води і струшують до охолодження.З бульб салепу екстрагується не тільки слиз, але й крохмаль, тому розчин йоду з йодистим калієм забарвлюють слиз у синій колір. під впливом холодної води відбуваються процеси набухання слизу і крохмалю, а киплячою водою максимально екстрагується слиз і відбувається клейстеризація крохмалю. Порошок салепу, облитий безпосередньо киплячою водою, неминуче злипається в дуже погано екстраговану грудку.Слиз салепу має здатність добре стабілізувати багато гідрофобних суспензій. Особливі випадки приготування водних витяжок. Авторські прописи.

При включенні в ДФУ і в офіційний каталог нових лікарських рослин автори часто дають технологію настоїв і відварів, що відрізняються від загальної технології. Зокрема, за індивідуальною технологією готують водні витяжки із брунькового чаю, трави баранця, березового гриба і т. д. Настій листків брунькового чаю (ортосифону) готують у співвідношенні 3, 5: 200. 3, 5 г сировини, подрібненої до 5 мм, заливають 200 мл киплячої води () і настоюють у теплому місці протягом 30 хв. Потім витяжку проціджують, сировину віджимають і доводять об'єм до 200 мл. Використовують при набряках, порушенні функції нирок, при холециститах по 0, 5 склянки 2 рази на день за 30 хв до їжі.

Відвар трави баранця готують у співвідношенні 10, 0: 200. 10, 0 г трави баранця, подрібненої до частинок не більше 5 мм, поміщають у колбу, заливають 220 мл води, кип'ятять на слабкому вогні 15 хв. Потім рідину охолоджують, сировину віджимають, проціджують і доводять водою до 260 мл. Зберігають у холодильнику не більше 2 діб. Застосовують для лікування алкоголізму і псоріазу. Через 3-15 хв хворому дають 3-5 мл алкоголю всередину і крім того, нюхати алкоголь. Інколи цю процедуру повторюють до настання блювотної реакції. Зберігають за списком Б.

Відвар квіток оману готують у співвідношенні 10, 0: 100. 10, 0 г подрібнених квіток оману заливають 120 мл гарячої води і нагрівають до кипіння. Потім настоюють протягом 1-2 години при кімнатній температурі, проціджують і доводять до 100 мл. Відвар зберігають у скляному посуді прохолодному місці не більше 3-5 днів. Застосовують як відхаркувальний засіб при захворюваннях дихальних шляхів, а також ШКТ як кровоспинний і протизапальний засоби.Відвар вовчуга польового готують у співвідношенні 30, 0: 500. 30, 0 г подрібнених коренів вовчуга польового заливають 1000 мл води і кип'ятять до одержання 500 мл. Потім витяжку проціджують, віджимають і доводять водою до необхідного об'єму. Відвар зберігають у прохолодному місці в закритому посуді не більше 3-5 днів.

Застосовують, головним чином, при геморої для нормалізації випорожнення (проносний) і зменшення болів.

Настій березового гриба готують у співвідношенні 1: 5. Вимити березовий гриб з метою розм'якшення заливають невеликою кількістю перевареної води, залишають на 4 години, після чого подрібнюють його у м'ясорубці або розтирають на тертушці. На одну вагову частину подрібненого гриба додають п'ять об'ємних частин перевареної води (температура не вище 50°С), настоюють протягом 48 годин, після чого рідину зливають, залишок віджимають і до одержаної рідини додають воду, в якій замочувався гриб. Відвар зберігають не більше 4 днів. Використовують як симптоматичний засіб, поліпшуючий у деяких випадках самопочуття хворих з різними пухлинами.

Відвар плодів черемхи готують у співвідношенні 1: 200. 1 столову ложку висушених плодів черемхи звичайної подрібнюють до частинок не більше 0, 5 мм. Заливають 200 мл перевареної води і кип'ятять протягом 20 хв, після чого витяжку проціджують.

Настій трави материнки готують у співвідношенні 10, 0: 200. 10, 0 г трави материнки, подрібненої до величини частинок 0, 5 мм, заливають 220 мл перевареної води, настоюють 15-20 хв при кімнатній температурі, проціджують, віджимають і п'ють у теплому вигляді.

Настій плодів шипшини готують у співвідношенні 20, 0: 400.

1. 20, 0 г неочищених плодів шипшини заливають склянкою окропу, кип'ятять у закритому емальованому посуді протягом 10 хв, потім настоюють 22-24 години і проціджують.
2. 20, 0 г очищених плодів шипшини заливають 2 склянками окропу, кип'ятять у закритому

емальованому посуді протягом 10 хв, настоюють 2-3 години і проціджують. До особливих випадків технології водних витяжок належить також приготування багатокомпонентних настоїв і відварів, які найчастіше є авторськими прописами. Якщо в них поєднуються види сировини, що містить одну і ту ж групу біологічно-активних речовин, незалежно від гістологічної будови витяжку готують одночасно згідно з вимогами ДФУ.

Наприклад, подвійний настій під назвою «мікстура Кватера».

Rp. : Infusi radicibus Valeriane ex 10, 0
Infusi foliorum Menthae ex 4, 0 200 ml
Coffeini-natrii benzoatis 0, 4
Analgini 0, 6
Natrii bromidi 3, 0
Magnesii sulfatis 0, 8
M. D. S. По 1 столовій ложці 3 р/д.

Витяжку готують одночасно в одній інфундирці тому, що обидва види сировини містять ефірні олії. Води беруть: 200 + (10, 0 2, 9) + (4, 0 2, 4) =238, 6 239 мл. Після доведення настою до заданого об'єму розчиняють прописані інгредієнти і проціджують у флакон для відпуску.

В аптечній практиці відомий ряд авторських прописів водних витяжок, що являють собою одно- або багатокомпонентні водні витяжки з добавленням різних лікарських речовин. Так, наприклад, мікстури Войцеховського, Дрягіна, Смоленського, Шарка, Шмідта, в основі яких лежить настій кореня валеріани в різних співвідношеннях; мікстура Равкіна, яка містить настій трави собочої кропиви і лікарські речовини заспокоюючого характеру.

Проте зустрічаються і складні багатокомпонентні витяжки, як антиастматична мікстура Траскова, складена з листків кропиви і м'яти перцевої, трави хвоща польвого і горицвіту, плодів анісу і шипшини, хвої сосни з додаванням лікарських речовин або ще більш складна мікстура Здренка, яка готується із двох зборів, що містять у сумі 34 види рослинної сировини та ін.

Контроль якості, зберігання ті відпуск водних витяжок

Водні витяжки, а також усі рідкі ліки, що містять водні витяжки, внаслідок їх малої стійкості, відпускаються тільки свіжоприготовленими з попереджувальними етикетками: «Зберігати в прохолодному місці» та «Перед вживанням розбовтувати». У випадку, якщо вони не були

своєчасно одержані хворими, зберігають в аптеці не більше 2 діб.

Контроль якості проводять за тими ж показниками, що й для інших рідких ЛФ: відповідність рецепта ППК, колір, смак, запах, відсутність механічних домішок (прозорість), відхилення в об'ємі, закупорювання, оформлення до відпуску.

В наш час є надзвичайно важливим удосконалення технології виготовлення різних лікарських форм. Загальними напрямками удосконалення технології настоїв і відварів є: розширення асортименту екстрактів-концентратів; Застосування сучасних методів екстрагування рослинної сировини з використанням ультразвуку, іонізуючого випромінювання, додавання ПАР, впровадження засобів малої механізації; розробка апаратури нової конструкції. Так, за допомогою ультразвуку час приготування настою трави термопсису скорочується у 6 разів, а настою ріжок – у 3 рази.

При додаванні ПАР до екстрагенту (Т. І. Касимова) підвищується вміст ефірних олій у настоях, що приготовлювалися з ефірно-олійної сировини. В Польщі такий метод одержання настоїв з ефірно-олійної сировини узаконений (застосовується гуміарабік, лауринсульфат натрію).

Застосування іонізуючого випромінювання (В. Г. Дем'яненко та ін.) для розробки нової ресурсозберігаючої технології п'яти препаратів « Плантаглюцид «, « Раунатин «, « Мукалтин «, « Цикорин «, « Екстракт алтейного кореня сухий « дозволило збільшити швидкість поглинання екстрагенту сировиною і коефіцієнт дифузії у 3-8 разів, підвищити вихід екстрактивних речовин на 25-60%, знизити витратні норми сировини на 25-60%. Фармакологічні і хімічні дослідження вищеназваних препаратів показали, що вони відповідають вимогам НТД для даних препаратів, одержаних з неопроміненої сировини. Застосування нового способу технології настою кореня алтеї з опроміненої сировини для аптечного виробництва дозволило знизити витрати сировини на 35% і збільшити строк зберігання лікарської форми в 2-3 рази.

Додавання до водних витяжок консервантів, дозволених до медичного застосування (натрію бензоату, кислоти сорбінової, ніпагіну, ніпазолу та ін.) значно підвищує стабільність настоїв і відварів.

Застосування вихревої екстракції (І. О. Муравйов та ін.) також підвищує стійкість водних витяжок. Витяжки, приготовлені методом вихревої екстракції, можуть зберігатися при зниженій температурі більше 14 днів. Велике значення для підвищення якості водних витяжок має розробка сучасних методів фізико-хімічного аналізу. Перспективним напрямком підвищення якості водних витяжок є заміна їх новими лікарським формами промислового виробництва. Це

сумарний легко розчинний чай, що містить повну суму біологічно активних речовин, одержаний методом розпилювального сушіння. Він зручний для тривалого застосування. Зараз розробляються чаї жовчогінної, проносної, в'яжучої, противиразкової дій.

« Сухі « мікстури від кашлю для дітей і дорослих, що містять екстракти- концентрати з лікарської рослинної сировини, які розбавляються в домашніх умовах відповідною кількістю води, можна готувати як в аптечних, так і в заводських умовах. створення таких лікарських форм дозволить не тільки підвищити якість водних витяжок, але й більш раціонально використати цінну рослинну сировину.

Питання для самоконтролю :

1. Характеристика настоїв і відварів як лікарських форм і дисперсних систем. Способи прописування настоїв і відварів.
2. Теоретичні основи процесу екстракції з рослинної сировини.
3. Чинники, що впливають на процес екстракції.
4. Правила приготування настоїв і відварів з лікарської рослинної сировини ідодавання до них різних лікарських речовин відповідно до вимог нормативно- технічної документації.
5. Апаратура, яка вживається для приготування настоїв і відварів.
6. Особливості технології настоїв і відварів з сировини, що містить алкалоїди, серцеві глікозиди, ефірні олії, дубильні речовини, сапоніни.
7. Особливі випадки приготування настоїв і відварів («подвійні» настої, відвари з листя сени і т. д.).
8. Авторські прописи водних витяжок.
9. Особливості приготування водних витяжок з сировини, яка містить слиз (корінь алтею, насіння льону, тощо).
10. Оцінка якості, правила упаковки, оформлення і зберігання настоїв і відварів відповідно до вимог нормативно-технічної документації.

Список джерел до теми :

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту,

Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

« М’які лікарські форми. Лініменти. Мазі гомогенні, технологія виготовлення, особливості»

Актуальність теми : М'які лікарські форми одні з прадавніх лікарських форм, не втратили свого значення і нині. Сфера застосування препаратів у вигляді м'яких лікарських форм постійно розширюється. Лініменти застосовуються в багатьох областях медицини. При цьому

переважний розвиток отримують протизапальні, антибактеріальні, фунгіцидні і інші засоби для застосування в дерматології, хірургії, гінекології, комбустіології, проктології, тощо. Мазі відносяться до числа древніх лікарських форм, які знаходять широке застосування в побуті, на різних виробництвах, в косметиці і медицині з метою захисту шкіри рук і відкритих частин тіла. М'які косметичні засоби для догляду за шкірою широко використовуються для профілактики і лікування косметичних вад і захворювань шкіри, для захисту відкритих частин тіла, які особливо чутливі до дії несприятливих природних умов або виробничих чинників.

Мета: Лініменти відносяться до числа стародавніх лікарських форм, які знаходять широке вживання в побуті, на різних виробництвах, в косметиці і медицині зметою захисту шкіри рук і відкритих частин тіла (обличчя, шиї) від дії органічних розчинників, розчинів кислот, лугів і інших хімічних подразників і алергенів; для пом'якшення шкіри, живлення її вітамінами, жирами, для видалення пігментних плям, лікування і видалення бородавок, ластовинок і інших косметичних недоліків шкіри. Особливе місце займають лініменти, широко вживані в різних областях медицини: дерматології, гінекології, проктології, ларингології і ін. Іноді лініменти призначають як ліки загальної дії з метою резорбції, тобто всмоктування, що містяться в них лікарських речовин в товщу шкіри, підшкірну клітковину абонавіть в кров'яне русло. Їх наносять на шкіру, рани, слизисті оболонки шляхом намазування, втирання або за допомогою пов'язок.

Основні поняття:Класифікація лініментів. Державне нормування виробництва лініментів.Основна нормативно-технічна документація.Контроль якості лініментів в умовах аптеки.Класифікація мазей.Основні терміни та поняття мазей.Державне нормування виробництва мазей.Основна нормативно-технічна документація.Контроль якості мазей в умовах аптеки.

Зміст лекційного матеріалу:

Лініменти (або рідкі мазі) - лікарська форма для зовнішнього застосування, що представляє собою густі рідини або драглисті маси, що плавляться при температурі тіла.

Лініменти займають як би проміжне положення між рідкими і м'якими лікарськими формами: вони дуже близькі до інших груп мазей за використовуваними речовинами, способом застосування, у той же час технологічніприйоми виготовлення, рідка консистенція поєднують їх з рідкими лікарськими формами.

Назва лініментів походить від латинського слова *linire (втирати)* і вказує на спосіб застосування даної лікарської форми - шляхом втирання в шкіру. Ця характерна ознака відрізняє лініменти від інших груп мазей і рідких лікарських форм для зовнішнього застосування (крапель,промивань,примочок).

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛІНІМЕНТІВ

Лініменти - древня лікарська форма, що не утратила свого значення і в даний час. У ДФУ лініменти включені до складу загальної статті «Мазі». У ДФУ вони виділені в окрему статтю «Лініменти».

Сучасна екстемпоральна рецептура лініментів різноманітна і може бути досить складною. Значна кількість лініментів випускається промисловістю. Це лініменти-розчини: капсин, капситрин, перцево-камфорний, перцево-аміачний, хлороформний складний, метилсаліцилату складний, скипидарний складний, санітас; лініменти-емульсії: аміачний, нафтальгін; лініменти-суспензії: бальзамічний по Вишневському; комбіновані лініменти: левоміцетину, стрептоциду.Широке застосування лініментів у медичній практиці обумовлено їх

перевагами:

- лікарські речовини з лініментів легко всмоктуються шкірою, тобто мають високу біологічну доступність;
- у порівнянні з мазями лініменти легше наносяться на шкіру;
- менше залишають слідів на шкірі й одязі хворого.
- *Недоліки даної лікарської форми:*
- невисока стабільність ряду прописів;
- незручність транспортування.

Класифікація лініментів. Існує медична і фізико-хімічна класифікація. За терапевтичною дією лініменти бувають *анальгезуючі, подразнюючі (відволікаючі), протизапальні, в'язкі, висушуючі, інсектицидні, фунгіцидні.* Найчастіше зустрічаються анальгезуючі і подразнюючі лініменти.

За фізико-хімічною природою лініменти являють собою дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем. За характером дисперсійного середовища лініменти розділяють на *жирні, спиртові, мильно-спиртові, вазоліменти.*

Жирні лініменти (Linimenta pinquia seu Olimenta) як дисперсійне середовище містять жирні олії або жироподібні речовини (ланолін). Найбільш часто використовують соняшникову, лляну, касторову олії. До складу жирних лініментів можуть входити як рідкі лікарські речовини (хлороформ, скипидар, ефір, дьоготь), так і порошкоподібні (камфора, ментол, новокаїн, дерматол та ін.).

Спиртові лініменти (Linimenta spirituosa) містять спирт або настойки (найчастіше настойку перцю стручкового), а також різні лікарські речовини.

Мильно-спиртові лініменти (Saponimenta) як дисперсійне середовище містять спиртові розчини мила. Вони можуть бути рідкими (якщо містять калієве мило) або щільними, драглеподібними (якщо містять натрієве мило). При втиранні в шкіру викликають емульгування шкірного жиру, тому швидко проникають у неї, захоплюючи лікарські речовини.

Вазоліменти (Vasolimenta) характеризуються наявністю вазелінової олії. У зв'язку з

хімічною інертністю вазелінової олії вони досить стійкі при зберіганні. Вданий час мильно-спиртові лініменти і вазоліменти застосовуються рідко.

Затипомдисперснихсистемлініментирозділяютьна гомо- і гетерогенні.До *гомогенного* відносяться *лініменти-розчини* та *екстракційні,* до*гетерогенних - лініменти-суспензії, емульсії* та*комбіновані.*

ВЛАСНА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІНІМЕНТІВ

Лініменти-розчини - *це прозорі суміші (істинні або колоїдні розчини) жирних олій з ефірними оліями, хлороформом, метилсаліцилатом, ефіром,скипидаром.* До їх складу можуть входити різноманітні тверді речовини, розчинні в прописаних рідинах: камфора, ментол, анестезин та ін. Типовим прикладом лініменту-розчину є втирання скипидарне складне:

Rp.: Chlorofonnii 10,0

Olei Helianthi

Olei Therebinthinae aa 20,0

Misce. Da. Signa. Втирати в хворий суглоб.

Лінімент-розчин, до складу якого входить сильнодіюча, світлочутлива речовина - хлороформ, пахуча - скипидар і світлочутлива - соняшникова олія. Всітри рідких компоненти взаєморозчинні один в одному.

У суху таровану склянку для відпуску з жовтогарячого скла відважують 20,0г олії соняшникової, потім (не знімаючи з ваг) 10,0 г хлороформу і в останню чергу

- 20,0 г скипидару. Закупорюють, збовтують до однорідності й оформляють до відпуску.

ППК

Дата № рецепта

Olei Helianthi 20,0

Chloroformii 10,0

Olei Therebinthinae 20,0

$m_{заг.}$ =50 ml

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Rp.: Mentholi 2,0

Camphorae 3,0

Olei Helianthi 80,0

Methylii salicylatis 5,0

Misce. Da. Signa. Втирати у хворий суглоб.

Лінімент-розчин, до складу якого входять леткі, пахучі речовини - ментол і камфора, що

утворюють евтектичну суміш, пахуча, летка, світлочутлива речовина - метилсаліцилат, світлочутлива - соняшникова олія.

Прописані сухі речовини (ментол, камфора) добре розчинні в соняшниковій олії, однак, через утворення евтектичної суміші їх варто розчиняти по черзі чи в окремих порціях розчинника.

У суху склянку для відпуску з темного скла поміщають 2,0 г ментолу, тарують і відважують 80,0 г соняшникової олії, розчиняють (можна при нагріванні на теплій водяній бані). Після повного розчинення ментолу додають 3,0 г камфори і розчиняють. В останню чергу додають 5,0 г метилсаліцилату. Закупорюють, струшують і оформляють до відпуску.

До лініментів-розчинів відносяться також драглеподібні маси, що плавляться при температурі тіла. Наприклад, йодо-хлороформо-парафіновий лінімент - паста Розенталя.

Rp.:Iodi 0,3

Paraffini 15,0

Spiritus aethylici 95 % 10 ml

Chloroformii 80,0

Misce. Da. Signa. Для теплих пов'язок.

Лінімент-розчин у момент виготовлення і застосування, до складу якоговходять дві сильнодіючих світлочутливих речовини - йод і хлороформ. Йод повільно розчинний у спирті, добре - у хлороформі, отже, краще його розчиняти в хлороформі. Парафін розчинний у хлороформі при нагріванні. Хлороформ добре змішується зі спиртом.

У суху склянку для відпуску поміщають 0.3 г йоду, відваженого на пергаментному кружечку, додають 15,0 г подрібненого на тертці парафіну, тарують і відважують 80,0 г хлороформу. Потім нещільно закривають пробкою і нагрівають на теплій водяній бані (температура 40-50 °С) до розчинення. Після остигання додають 10 мл 95 % спирту.

Закупорюють, збовтують до однорідності. Оформляють до відпуску сигнатурою з додатковими етикетками: «Перед уживанням підігріти в теплій воді»,

«Зберігати в прохолодному темному місці», «Наносити сіточкою або крапками».

Нагрівати хлороформ при розчиненні парафіну необхідно дуже обережно, нещільно прикривши склянку, щоб не відбулося розриву флакона. Хворого треба попередити про те, що перед застосуванням лінімент слід розігріти в теплій воді, відкривши кришку, до повного розчинення парафіну. Наносити на шкіру даний лікарський препарат необхідно у вигляді сіточки чи крапками, а не по всій поверхні, тому що паста Розенталя - лінімент подразнюючої дії, і якщо його втирати в шкіру, він викликає сильні опіки.

При виготовленні даного лікарського препарату можна використовувати готовий 10 % розчин йоду в 95 % спирті етиловому (при наявності в аптеці). У такому випадку в склянці для відпуску в хлороформі розчиняють парафін (при нагріванні), а потім, після охолодження, додають 7 мл 95 % спирту етилового і 3мл 10 % розчину йоду.

До складу пасти Розенталя можуть входити різноманітні лікарські речовини, наприклад:

Rp.: Iodi 1,0

Kalii iodidi 2,0

Paraffini 20,0

Spiritus aethylici 70 % 20 ml

Chlorofonnii 130,0

Misce. Da. Signa. Для теплих пов'язок.

Як відомо з попереднього матеріалу, йод добре розчинний у водних розчинахкалію йодиду з утворенням комплексної сполуки, що добре розчинна в спирті. Тому технологія лініменту за даним прописом буде такою.

У сухій склянці для відпуску з темного скла в хлороформі розчиняють парафін при нагріванні. У підставці в 5,8 мл води очищеної розчиняють калію йодид, в отриманому насиченому розчині калію йодиду розчиняють йод. Додають 14,6 мл 95 % спирту, переносять у склянку для відпуску з хлороформним розчином парафіну, закупорюють, збовтують і оформляють до відпуску.

Якщо до складу пасти Розенталя додатково входять інші лікарські речовини, наприклад, новокаїн, ментол, атропіну сульфат, то їх вводять за загальними правилами: розчиняють у тому розчиннику, у якому вони краще розчинні: новокаїн, атропіну сульфат - у воді; ментол - у спирті, а потім змішують з іншими компонентами.

Лініменти-суспензії-*це двофазні системи, що представляють собою тонкі зависі не розчинних у прописаних рідинах порошкоподібних лікарських речовин.*

Найчастіше вони включають такі речовини: цинку оксид, тальк, ксероформ, кальцію карбонат, крохмаль, сульфаніламідні препарати. Як дисперсійне середовище використовують гліцерин, жирні олії, спирт, воду та ін. Готують їх за загальними правилами виготовлення суспензій.

Rp.:Xeroformii

Picis liquidae Betulae aa 3,0

Olei Ricini 100,0

Misce. Da. Signa. Для нанесення на рани.

Лінімент-суспензія, до складу якого входить пахуча речовина - дьоготь і нерозчинна в основі, пахуча, світлочутлива - ксероформ (лінімент Вишневського).Для подрібнення ксероформу як придатну рідину доцільно використовувати дьоготь (менш в'язка речовина, ніж касторова олія).

У ступку поміщають 3,0 г відваженого на ручних вагах ксероформу, подрібнюють у сухому вигляді. Потім додають половинну кількість дьогтю - 1,5г (відмірюють краплями) і подрібнюють ксероформ за правилом Дерягіна. При перемішуванні додають 1,5 г дьогтю, що

залишилися, і частинами 100,0 г касторової олії (попередньо відваженої в склянку для відпуску). Переносять у склянку для відпуску, закупорюють і оформляють.

Лінімент бальзамічний по Вишневському іноді називають маззю Вишневського, що зв'язано зі способом застосування даного препарату - він не втирається в шкіру, як більшість лініментів, а намазується або накладається на рани за допомогою стерильної пов'язки.

У прописі лініменту Вишневського можливі заміни: ксероформу - на дерматол, дьогтю - на бальзам Шостаковського (вінілін), олії касторової - на риб'ячий жир. Наприклад:

Rp.: Xeroforrnii 3,0

Vinilini (Balsami Schostakovsky) 6,0

Olei Ricini 100,0

Misce. Da. Signa. Для нанесення на рани.

Вінілін (полівінілбутиловий ефір) - це густа в'язка рідина специфічного запаху, практично не розчинна у воді, що добре змішується з оліями. Виготовленняпрепарату за даним прописом аналогічно попередньому рецепту.В даний час лінімент Вишневського виготовляють переважно в заводських умовах. Для підвищення стабільності в процесі зберігання (запобігання осідання ксероформу) до його складу вводять аеросіл 5%.

Rp.: Iodoromii10,0

Glycerini45,0

Spiritus aethylici 95 % 45 ml

Misce, fiat linimentum Da.Signa. Для розтирань.

Лінімент-суспензія з нерозчинною у спирті і гліцерині пахучою речовиною - йодоформом. Йодоформ розтирають у ступці в сухому вигляді, а потім додають приблизно 4,0-6,0 г гліцерину, попередньо відваженого у флакон (45.0 г), ретельно розтирають і додають решту гліцерину. Переносять зі ступки у флакон для відпуску. Залишки суспензії змивають 45 мл спирту у флакон і оформляють до відпуску.

Rp.: Zinci oxydi

Talci aa 5,0

Amyli

Olei Ricini aa 10,0

Olei Helianthi 70,0

Misce. fiat linimentum

Da. Signa. Для пов'язок на ногу.

Лінімент-суспензія, що містить лікарські речовини, не розчинні в жирних оліях. У ступку поміщають порошкоподібні речовини в порядку прописування, розтирають, додають приблизно 10,0 г олії соняшникової (з відпускного широкогорлого флакона, у якому заздалегідь зважено 70,0

г олії соняшникової), і ретельно подрібнюють до одержання тонкої пульпи. Потім у 2-3 прийоми додають олію, що залишилася, і перемішують, час від часу знімаючи масу зі стінок ступки і товкачика целулоїдною пластинкою. У відпускний флакон, що звільнився, зважують 10,0 г олії касторової, додають її в ступку і перемішують до одержання однорідної маси. Готовий лінімент переносять у відпускний флакон і оформляють до відпуску.

Лініменти-емульсії - *це двофазнісистеми, що можуть бути емульсією типу О/В чи В/О.* Вони складаються із суміші жирних олій з лугами або містять розчини мила. Емульгатор або зазначений у прописі, або утворюється в результаті взаємодії компонентів, що входять до складу лініментів. Типовий приклад, що представляє собою емульсію типу О/В, - лінімент аміачний, або леткий.

Rp.: Olei Helianthi 74,0

Liquoris Ammonii caustici 25 ml

Acidi oleinici 1,0

Misce. Da. Signa. Для втирань.

Емульсійний лінімент типу О/В. до складу якого входить пахуча рідина, - розчин аміаку. Емульгатором служить олеат амонію, що утворюється в результаті реакції нейтралізації. Емульсія утворюється легко, при збовтуванні двох рідин з емульгатором, тому немає необхідності готувати в ступці.

У склянку для відпуску відважують 74,0 г олії соняшникової, додають 1,0 г олеїнової кислоти (краплями) і перемішують. Потім додають 25 мл розчину аміаку, закупорюють і збовтують. Оформляють до відпуску.

Лінімент нестабільний і готується на нетривалий час. При зберіганні олеат амонію перетворюється в амід олеїнової кислоти (емульгатор II роду), відбуваєтьсяперетворення фаз емульсії і вона густішає. Такий лінімент до відпуску не придатний. М. Т. Алюшин запропонував замінити соняшникову олію в аміачному лініменті полідиетилсилоксановою рідиною - есилоном-4. Аміачний лінімент, приготовлений на есилоні-4, стабільний протягом року.

До емульсійних лініментів відноситься також широко застосовуваний ранішепри опіках вапняний лінімент. Він складається з рівних частин лляної олії і вапняної води. Емульгатором служить кальцію олеат, що утворюється при нейтралізації вільних жирних кислот лляної олії вапняною водою. Оскільки це емульгатор II роду, утворюється емульсія типу В/О. При виготовленні збовтують у склянці для відпуску рівні частини вапняної води і лляної олії. У даний час вапняний лінімент практично не застосовується.

Комбіновані лініменти - *це сполучення різних дисперсних систем: емульсій, суспензій, розчинів.* Готують їх за загальними правилами виготовлення окремих дисперсних систем. Порошкоподібні лікарські речовини вводять до складу комбінованих лініментів у залежності від їхніх фізико-хімічних властивостей: розчинні в олії - вводять в олійну фазу; розчинні у воді - у

водну фазу до
одержання емульсії; нерозчинні ні у воді, ні в олії вводять по типу суспензій у готову емульсію. Наприклад:

Rp.: Linimenti ammoniati 50,0

Mentholi 0,5

Misce. Da. Signa. Розтирати поперек.

Комбінований лінімент емульсія-розчин, до складу якого входять пахучі, леткі речовини, - розчин аміаку і ментол; дві в'язкі рідини - олія соняшникова і кислота олеїнова. Ментол добре розчинний в олії, отже, його потрібно вводити в олійну фазу до одержання емульсії.

У склянку для відпуску з темного скла поміщають 0,5 г ментолу, тарують і відважують 37,0 г олії соняшникової, розчиняють. Додають 0,5 г олеїнової кислоти,розчиняють, додають 12,5 мл розчину аміаку, закупорюють і енергійно струшують.

Прикладами комбінованих лініментів є лініменти синтоміцину (1 %, 5 % і 10%), стрептоциду (5 %) і левоміцетину (1 %).

Rp.:Laevomycetini 1,0
Olei Ricini 20,0
Emulgentis 9,0
Thymoli 0,15seu
Acidi salicylici 0,125
Aquae purificatae ad 100,0
Misce. Da. Signa. Для пов'язок.

Комбінований лінімент: емульсія-суспензія-розчин. Олія касторова з водою і емульгатором утворюють емульсію. Левоміцетин - не розчинний ні у воді, ні в олії, утворює суспензію. Тимол (або кислота саліцилова) вводиться як консервант. Оскільки захист від мікробної обсіяності необхідний для водної фази, консервант раціональніше розчинити уводі.

Для приготування олію касторову сплавляють з емульгатором № 1, потім при інтенсивному перемішуванні додають розчин консерванту в теплій воді і емульгують. Левоміцетин подрібнюють за правилом Дерягіна і вводять у готову емульсію. Оскільки до складу пропису входить антибіотик (левоміцетин), готують в асептичних умовах. Як емульгатор можна також використовувати твін-80 чиемульгатор Т-2.

Rp.: Sol. Ammonii caustici 10 ml
Novocaini 0,5
Chloroformii 10,0
Mentholi30,0
Olei Helianthi0,3

Комбінований лінімент: емульсія-розчин, до складу якого входить дві сильнодіючих світлочутливих речовини - новокаїн і хлороформ; пахучі леткі -ментол і розчин аміаку. Олія соняшникова з розчином аміаку утворює емульсію. Емульгатором служать амонійні солі вільних жирних кислот соняшникової олії. Оскільки вільних жирних кислот в оліях небагато, емульсія утворюється грубодисперсна.

Утруднення викликає введення новокаїну. Він не розчинний в оліях, добре розчинний у воді. Однак у водному розчині аміаку із хлористоводневої солі новокаїну виділяється четвертинна амонієва основа новокаїну, нерозчинна у воді, але добре розчинна в хлороформі.

У склянці для відпуску з темного скла в соняшниковій олії розчиняють ментол. У підставці в розчині аміаку розчиняють новокаїн. Основу новокаїну, що випала, розчиняють у хлороформі і додають у склянку для відпуску, закупорюють, енергійно струшують і оформляють до відпуску.

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, ЗБЕРІГАННЯ Й УДОСКОНАЛЕННЯТЕХНОЛОГІЇ ЛІНІМЕНТІВ

Контроль якості лініментів здійснюють за відхиленням у масі, а також за органолептичними показниками: однорідністю, відсутністю сторонніх включень, кольором, запахом.

Упаковують лініменти зазвичай в скляні флакони з нагвинчуваними кришками. Відповідно до вказівок фармакопеї лініменти, як і всі мазі, зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці, якщо немає інших вказівок у власних статтях. Гетерогенні лініменти оформляють додатковою етикеткою «Перед вживанням збовтувати». Лініменти густої консистенції відпускають у широкогорлих флаконах.

Удосконалення технології лініментів проводиться в декількох напрямках. Використання засобів малої механізації (установки для приготування мазей

- УПМ-2; змішувачі для емульсій і суспензій - ЗЕС; подрібнювана тканин - ПТ-2; дозаторів) дозволяє не тільки прискорити і полегшити виготовлення лініментів, алей у ряді випадків при виготовленні емульсійних лініментів підвищити їх якість.

Підвищення стабільності ряду прописів лініментів можна досягтиправильним підбором і використанням нових емульгаторів, загущувачів і т.п. Для підвищення хімічної стабільності, уповільнення розкладання ліпофільних основ перспективне використання антиоксидантів (а-токоферолів, бутилоксіанізолу та ін.).

Зниженню мікробної дії сприяє введення до складу лініментів консервантів (спирту бензилового, ніпагіну, ніпазолу, кислоти сорбінової) і розробка нових видів упаковки.

Види лініментів :

Мазі відносяться до числа древніх лікарських форм, що знаходять широке застосування в побуті, на різних виробництвах, у косметиці і медицині з метою захисту шкіри рук і відкритих частин тіла (обличчя, шиї) від впливу органічних розчинників, розчинів кислот, лугів та інших хімічних подразників і алергенів; для зм'якшення шкіри, живлення її вітамінами, жирами, для видалення пігментних плям, лікування і видалення волосся, бородавок, ластовиння та інших косметичних вад.

Особливе місце займають мазі, широко застосовувані в різних областях медицини: дерматології, гінекології, проктології, ларингології та ін. Іноді мазі призначають як ліки загальної дії з метою резорбції, тобто всмоктування наявних у них лікарських речовин у товщу шкіри, підшкірну клітковину чи навіть у кров'яне русло.

У сучасній рецептурі аптек мазі складають у середньому 10-15 %. їх наносять на шкіру, рани, слизові оболонки шляхом намазування, втирання або за допомогою пов'язок; іноді в порожнини тіла вводять тампони, просочені маззю,або використовують спеціальні шприци.

Мазі-м'яка лікарська форма, призначена для нанесення на шкіру,рани чи слизові оболонки.

Мазі складаються з основи і лікарських речовин, рівномірно в нійрозподілених. У мазі можуть бути введені консерванти, поверхнево-активні й інші допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування.

За фізико-хімічною класифікацією: *мазі - вільні всебічно дисперсні безформні (безструктурні) чи структуровані системи з пластично-пружно- в'язким дисперсійним середовищем.* При кімнатній температурі мазі унаслідок високої в'язкості зберігають форму і

втрачають її при підвищенні температури, перетворюючись в густі рідини. Від типових рідин вони відрізняються відсутністю помітної текучості.

Мазі як лікарська форма мають свої позитивні і негативні якості.

Позитивні якості: можливість введення до складу мазей різних лікарських речовин (рідких, м'яких, твердих); можливість призначення мазей з метою місцевої чи резорбтивної дії; досягнення високої концентрації лікарських речовин у шкірі, тканинах, біологічних рідинах організму: відносна простота і безпека застосування мазей у порівнянні з іншими лікарськими формами (ін'єкційними, пероральними і т. д.); економічність і технологічність мазей.

Негативні якості: деякі мазі мають обмежений спектр фармакологічної активності (односпрямована лікувальна дія, наприклад, тільки протизапальне); окремі сполуки мазей на гідрофобних основах обумовлюють виражений «парниковий» ефект, що обмежує їх застосування в медичній практиці; деякі мазі діють на шкіру подразнююче.

Вимоги до мазей. Мазі повинні володіти визначеними консистентними властивостями, що характеризуються реологічними показниками: пластичністю, в'язкістю, періодом релаксації, від яких значною мірою залежить ступінь фармакодинаміки мазей.

М'яка консистенція мазей забезпечує зручність застосування їх при намазуванні на шкіру, слизові оболонки, а також вивільнення з них лікарських речовин. Реологічні показники служать критерієм оцінки якості мазей як при виробництві, так і в процесі їх зберігання.

Мазі повинні мати оптимальну дисперсність лікарських речовин і їх рівномірний розподіл, що гарантує максимальний терапевтичний ефект і незмінність сполуки при зберіганні. Одночасно вони повинні бути стабільні, без сторонніх домішок і з точною концентрацією лікарських речовин.

КЛАСИФІКАЦІЯ МАЗЕЙ

Існує медична і фізико-хімічна класифікація мазей. Відповідно до *медичної класифікації* мазі розділяють за дією та місцем застосування. Залежно від дії розрізняють мазі *поверхневої* і *глибокої* дії.

Мазі *поверхневої дії* - це мазі, що не всмоктуються шкірою, дія яких обмежується переважно шаром епідермісу чи поверхнею слизової. До нихвідносяться покривні, захисні і косметичні мазі.

Покривні зм'якшують сухий епідерміс, перешкоджають його висиханню і забрудненню, захищають ушкоджену шкіру від мікробної інфекції.

Захисні за своїм призначенням близькі до покривного. Застосовують їх з профілактичною метою на різних виробництвах. Вони повинні захищати шкіру від впливу отруйних речовин, розчинів кислот і лугів, розчинників та інших агресивних рідин.

Косметичні мазі і креми призначені для лікування або усунення косметичнихвад шкіри.

Мазі *глибокої дії* всмоктуються шкірою і поділяються на проникаючі та резорбтивні.

До проникаючих відносять мазі, що проникають до більш-менш глибоких шарів шкіри. Ступінь і глибина їх проникнення в шкіру залежать від виду мазевої основи, властивостей лікарських речовин, що входять до їх складу, способів нанесення та інших умов.

З мазевих основ проникають у шкіру тільки розчинні в ліпідах, а з них краще за інші проникають рослинні і тваринні жири, близькі за складом до жиру шкіри людини. Вазелін та інші вуглеводні самі по собі не проникають у шкіру. Основний бар'єр для всмоктування - шар епідермісу. Дерма, багата лімфатичними і кровоносними судинами, не перешкоджає всмоктуванню. Проникання мазевих основ і лікарських речовин у глибоко розташовані шари дерми відбувається, імовірно, головним чином по протоках сальних залоз. Мазеві основи значно гірше проникають у здорову шкіру з неушкодженим епідермісом, ніж у шкіру, позбавлену епідермісу внаслідок поранення, хворобливого процесу і т.п.

Лікарські речовини, що містяться в мазі, проникають у здорову шкіру в різному ступені. Леткі (йод, ртуть, ефірні олії), розчинні в ліпідах (основи алкалоїдів і деякі інші речовини) зазвичай проникають глибоко. Навпаки, лікарські речовини, не розчинні в ліпідах, проникають у шкіру значно гірше. Лікарські речовини, що містяться в мазі у розчиненому вигляді, діють інтенсивніше, ніж ті, що містяться у вигляді суспензії. Проникнення лікарських речовин з мазей, нанесених на ушкоджену шкіру з вилученим епідермісом, приблизно такс ж, як і з мазі, нанесеної на слизову. Проникаючими мазями є, наприклад, мазі з антибіотиками.

Мазі резорбтивної дії відрізняються тим, що лікарські речовини, які містяться в них, проникають з місця нанесення мазі в кров'яне русло. Застосовують їх переважно в тих випадках, коли необхідно підсилити чи доповнити дію лікарського препарату, прийнятого всередину, або коли інший спосіб введення незручний чи неможливий.Резорбція лікарських речовин відрізняється від їх проникаючої дії. Вона залежить головним чином від хімічної будови лікарських речовин і в меншому ступені - від виду мазевої основи. Більш глибока резорбція, як і проникнення, спостерігається у речовин, розчинних у ліпоїдах. До мазей резорбтивної дії відносяться, наприклад, мазь «Нітронг» (містить 2 % олійний розчин нітрогліцерину і застосовується для профілактики приступів стенокардії), а також мазі, що містять деякі гормони, вітаміни, алкалоїди та ін.

За місцем застосування розрізняють мазі: *дерматологічні* (власне мазі), застосовувані на шкіру; *очні,* застосовувані на кон'юнктиву ока; *для носа,* що наносяться на слизову оболонку нижньої носової раковини; *вагінальні, уретральні* і *ректальні.* Останні три види мазей вводяться за допомогою спеціальних шприців.

Відповідно до *фізико-хімічної класифікації* мазі розділяють за консистенцією, типом дисперсних систем і мазевих основ.Залежно від консистенції розрізняють: *рідкі* мазі (чи лініменти), *креми, гелі, власне мазі,* щільні мазі - *пасти, сухі* мазі-напівфабрикати, призначені

для розведення водою або жирами.

За типом дисперсних систем (у залежності від ступеня дисперсності лікарської речовини і характеру її розподілу в основі) розрізняють *гомогенні* і *гетерогенні* мазі.

Гомогенні мазі − це системи, що характеризуються відсутністю міжфазноїповерхні розділу між лікарськими речовинами й основою мазі.

У цьому випадку лікарська речовина розподілена в основі по типу розчину, тобто доведена до молекулярного чи міцелярного ступеня дисперсності. До гомогенних відносяться: *мазі-розчини, мазі-сплави* і *екстракційні мазі.*

Гетерогенні мазі - це системи, що мають поділ фаз з різними прикордонними шарами. До них відносяться *суспензійні* (чи тритураційні), *емульсійні* і *комбіновані мазі.*

Різний фізичний стан лікарських речовин у мазях пояснюється переважно їх властивостями (розчинністю чи нерозчинністю у воді й олії і т.д.), залежно від яких утворюється і відповідний тип мазі.

За типом (характером) мазевих основ розрізняють мазі, приготовлені на: *гідрофобних (ліпофільних), гідрофільних* і *дифільних (гідрофільно-ліпофілмших)* основах.

Таким чином, медична класифікація дає загальне уявлення про мазі (призначення, застосування і т. п.), а фізико-хімічна - відбиває технологію мазей і критерії їх якості.

ОСНОВИ ДЛЯ МАЗЕЙ, ВИМОГИ ДО НИХ ТА ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ

Мазеві основи можуть бути у вигляді індивідуальних чи суми різних речовин, які обумовлюють необхідний обсяг, відповідну консистенцію і деякі специфічні особливості мазі. Завдяки консистенції основа - прекрасний змазуючий засіб для шкіри, що робить її м'якою, гладенькою, еластичною і охороняє від висихання. Під дією основи природний жировий захист шкіри підсилюється, швидше загоюються тріщини і садна, зменшується випаровування води, завдяки чому набухає роговий шар і затримується природна теплота, чим досягається значний захист від вологості і холоду. Остання обставина має істотне значення для плавців, що перебувають у воді в період змагань. Крім того, основи добре вбирають у себе зовнішнє забруднення шкіри і полегшують його видалення.

Між лікарською речовиною й основою існують складні взаємини, що недозволяють розглядати її як інертного носія, який не приймає участі в дії мазі. Мазінеобхідно розглядати як єдність форми і вмісту. Форма повинна бути активною у відношенні прояву і розкриття її вмісту.

Доведено, що та сама лікарська речовина, застосовувана у вигляді мазі, може діяти зовсім по-різному в залежності не тільки від того, як вона введена у мазь, алеі від того, з якою мазевою основою вона скомбінована. Так, наприклад, мазі багатьох антибіотиків на вазеліні малоактивні, але ті ж мазі, приготовлені на гідрофілізованій вазелін-ланоліновій основі, мають

більш виражену антибіотичну дію. ;'

Саліцилова кислота у вигляді 5 % мазі на вазеліні має переважно поверхневу дію. Така ж мазь, приготовлена на емульсійній основі, володіє яскраво вираженою кератолітичною дією. Заміна вазелін-ланолінової основи на водорозчинну поліетиленоксиднупідвищує активність левоміцетину. Ці та інші дослідження показують, що мазева основа не просто індиферентний носій, а активний компонент фармакодинаміки мазі.

Вибір мазевої основи залежить від фізико-хімічних властивостей призначуваних лікарських засобів і характеру дії мазі. Основа, яка б забезпечувала максимальний терапевтичний ефект мазі, *повинна відповідати таким вимогам:*

- мати мажучу здатність, тобто необхідні структурно-механічні (консистентні) властивості: в'язкість, пластичність, текучість, тиксотропність і т. п.;
- добре сприймати лікарські речовини, тобто мати абсорбуючу здатність;
- не змінюватися під дією повітря, світла, коливань температури і не реагувати з лікарськими речовинами, що вводяться в неї, тобто мати хімічну стійкість;
- бути індиферентною у фармакологічному відношенні, не мати подразнюючої і сенсибілізуючої дії, сприяти зберіганню первісного значення pH шкіри (3-4 од.) чи слизової оболонки;
- не піддаватися обсіменінню мікроорганізмами;
- не повинна бруднити одягу, не бути занадто липкою, легко змиватися за допомогою мила і без нього;
- властивості основи повинні відповідати меті призначення мазі: основи захисних мазей, застосовувані з профілактичною метою, повинні швидко засихати і щільно прилягати до поверхні шкіри; основи для поверхнево діючих мазей не повинні всмоктуватися; основи для мазей резорбтивної дії повинні, навпаки, глибоко проникати в шкіру, досягати кров'яного русла і сприяти всмоктуванню лікарських речовин.

Однак мазевих основ, що цілком відповідали б цим вимогам, немає. Тому для одержання необхідної якості основи часто застосовують суміші різних речовин (складні мазеві основи).

Класифікація основ. Речовини, використовувані як основи для мазей, відрізняються за джерелами одержання, хімічним складом, фізико-хімічними властивостям і т. п. Це знайшло своє відображення в класифікації основ, приведених у різних навчальних посібниках, підручниках, оглядах і статтях. Істотним недоліком багатьох пропонованих класифікацій є те, що вони змішують основи для мазей з їх окремими компонентами.

Залежно від джерел одержання мазеві основи та їх компоненти підрозділяються на *натуральні* і *штучні.* В останню групу входять основи, що є різноманітними синтетичними чи напівсинтетичними речовинами або їх сумішами як одна з одною, так і з натуральними

речовинами.

За хімічним складом основи поділяються на *ефіри гліцерину з вищими жирними кислотами, стадні ефіри цих кислот з високомолекулярними одноатомними спиртами, високомолекулярні вуглеводні і їх аміни, неорганічні сполуки, полісахариди* та ін.

В основу класифікації повинна бути покладена найбільш характерна ознака, що дозволяє об'єднати речовини в єдину, органічно зв'язану групу. Така характернаознака для всіх речовин чи композицій основ - їх здатність взаємодіяти з водою. Поінтенсивності взаємодії з водою всі основи поділяють на три групи: *гідрофобні, гідрофільні* та *дифільні*. Така класифікація вважається найбільш раціональною. Вона прийнята ДФУ.

Гідрофобні основи мають яскраво виражену ліпофільність, тобто здатність, як правило, цілком змішуватися з жирами, жироподібними речовинами або розчинятися в них. Винятки з цього правила рідкі і відносяться до розряду несумісностей. Так, наприклад, олія касторова погано змішується з вуглеводнями.

Характерна властивість цієї групи основ - вони не змішуються з водою і не емульгують її, якщо не рахувати тих невеликих кількостей води чи водних розчинів, які вони можуть утримати за рахунок своєї в'язкості.

Гідрофільні основи: гелі високомолекулярних вуглеводів і білків (ефіри целюлози, крохмалю, желатину, агару), гелі неорганічних речовин (бентоніти), гелі синтетичних високомолекулярних сполук (поліетиленоксиду, полівінілпіролідону, поліакриламіду) та ін.

Характерна властивість для цієї групи основ - активна взаємодія з водою: вони або змішуються з нею необмежено, або змочуються чи набухають у ній.

Дифільні (ліпофільно-гідрофільні) основи - безводні сплави ліпофільних основ з емульгаторами (сплав вазеліну з ланоліном або з іншими емульгаторами). Емульсійні основи типу В/О (суміш вазеліну з водяним ланоліном, консистентна емульсія вода/ вазелін та ін.) і О/В в якості емульгаторів використовують натрієві, калієві, триетаноламінні солі жирних кислот, твін-80 та ін.

Запропонована класифікація дає можливість чіткіше характеризувати властивості мазевих основ, важливі в технологічному відношенні, допомагає зробити більш правильний вибір основи залежно від фізико-хімічних властивостей лікарської речовини, визначити спосіб її введення. Крім того, поділ мазевих основ на зазначені групи дає можливість певною мірою судити про швидкість надходження лікарської речовини з мазі в тканини та рідини організму.

Характеристика ліпофільних основ.До цієї групи відносяться: жирові, вуглеводневі та силіконові основи.

Жирові основи.Серед жирових основ найбільш широке застосування мають жири тваринного і рослинного походження, а також продукти їх промислової переробки. Вони є тригліцеридами вищих жирних кислот і близькі за своїм складом до жирових виділень шкіри.

Жири індиферентні, добре всмоктуються, змішуються з багатьма лікарськими речовинами і добре їх вивільняють, порівняно легко змиваються теплою мильною водою.Але разом з тим вони недостатньо стійкі і розкладаються (гіркнуть) з утворенням вільних жирних кислот, альдегідів та інших сполук, які можуть вступати в хімічні реакції з наявними у складі мазей лікарськими речовинами і діяти подразнююче на шкіру.

Свинячий жир (Adeps suillus depuratus. Axungia porcina depurata) одержують витоплюванням жиру, що покриває внутрішні органи свині. Він являє собою сумішз 62-68 % тригліцеридів олеїнової кислоти і до 35 % трипальмітину і тристеарину. Продукт білого кольору, м'якої ніжної консистенції, має дуже слабкий запах, плавиться при температурі 34-35 °*С,* у свіжому вигляді не подразнює шкіру і не перешкоджає шкірному подиху, досить легко проникає крізь епідерміс і добре передає шкірі змішані з ним лікарські речовини.

Свинячий жир легко змішується і сплавляється з іншими жирами, восками, вуглеводнями, смолами і жирними кислотами, не втрачає мазеподібної консистенції при поглинанні до 20 % води (завдяки наявності невеликої кількості холестерину). Під впливом зовнішніх факторів (тепла, світла, кисню повітря та ін.) свинячий жир легко гіркне, набуваючи неприємного запаху, кислої реакції та подразнюючої дії.

Хоча свинячий жир належить до числа кращих основ для мазей, його застосування дуже обмежене, бо він є харчовим продуктом.Можливо застосовувати жир при виготовленні мазі сірчаної простої,мазі калію йодиду і мазі ртутної сірої. Остання готується з додаванням яловичого жиру.

Яловичий жир (Sebum bovinum) відноситься до числа твердих жирів, оскільки містить до 58 % три-гліцеридів твердих насичених жирних кислот пальмітинової і стеаринової і порівняно мало тригліцеридів ненасичених кислот типу лінолевої. Він має жовтувате забарвлення і слабкий запах, температура його плавлення 42-52 °С. При кімнатній температурі він твердий і крихкий, через те в чистому вигляді як мазева основа непридатний. Іноді він використовується для ущільнення мазей на жирових основах.

Аналогічні властивості і застосування має баранячий жир.

Гусячий жир (Adeps anserinum) - м'яка маса жовтувато-кремового кольору з температурою плавлення 26-34 °С; належить до числа важкозастигаючих жирів, використовується у складі мазей при обмороженнях.

Рослинні жири (олії). Велика частина рослинних жирів відноситься до числа рідких, тому вони в чистому вигляді як основи не використовуються. Вони досить широко застосовуються як добавки до твердих основ (жирів, восків, вуглеводнів), утворюючи сплави м'якої консистенції. У технології мазей використовують олії: мигдальну, абрикосову, персикову, соняшникову, сливову, бавовняну, оливкову та ін.

Гідрогенізовані жири - це продукти промислової переробки жирів і рослинних олій.

Процес гідрування природних жирів здійснюється в реакторах при підвищеній температурі (180-240 °С) і тиску, у присутності каталізаторів (зазвичай мідно-нікелевих) і при постійній подачі водню.

В результаті насичення воднем гліцеридів негранічних жирних кислот останні перетворюються в граничні, утворюючи продукти будь-якої консистенції з різними температурами плавлення аж до твердих продуктів, що мають більшу стабільність фізико-хімічних показників.

Гідрогенізовані жири можуть бути використані:

а) самостійно як основи для мазей, якщо вони в'язкопластичні;

б) як компоненти основ для мазей, якщо вони тверді чи напіврідкі.

ДФУ як мазеві основи рекомендує використовувати такі мазеподібні продукти: *Саломас,* чи гідрожир (Adeps hydrohenisatus), одержуваний зрафінованих рослинних олій, схожий зі свинячим жиром, але більш щільний.

Рослинне сало (Axungia vegetabilis) — сплав, що складається з 88-90 % гідрожиру і 10-12 % рослинної олії.

Комбіжир (Adeps compositus) - сплав, що складається з 55 % саломасу, 30 % рослинної олії і 15 % яловичого, свинячого чи гідрованого китового жиру.

Вуглеводневі основи. У 1876 р. у фармацевтичну практику був уведенийвазелін як основа для мазей. Як компоненти основ для мазей у цей час стали такожзастосовувати рідкі і тверді парафіни. Комбінації рідких і твердих вуглеводнівдавали можливість створювати мазеві основи необхідної консистенції, які б негіркли, були нейтральними і сумісними з великою кількістю лікарських препаратів. *Вазелін* (Vaselinum) являє собою очищену суміштвердих,м'яких і рідких вуглеводнів, одержуваних з нафти.

Однорідна, що тягнеться нитками, мазеподібна маса без запаху, білого чи жовтуватого кольору. При намазуванні на скляну пластинку дає рівну несповзаючуплівку. З жирними оліями і жирами змішується у всіх співвідношеннях. При розплавлюванні дає прозору рідину зі слабким запахом парафіну або нафти. Температура плавлення 37-50 °С. Не омилюється розчинами лугів, не окисляється, не гіркне на повітрі і не змінюється при дії концентрованих кислот. Вазелін широко застосовують як самостійну мазеву основу для поверхнево діючих дерматологічних мазей. Для застосування на слизові оболонки і збільшення резорбтивної здатності вазеліну його комбінують з ланоліном.

Для очної практики застосовують вазелін сорту «для очних мазей», очищений від відновлюючих домішок і підданий гарячому фільтруванню і стерилізації.

Поряд з фармакопейним застосовують також вазелін медичний, одержуваний сплавкою церезину, парафіну, очищеного петролатуму чи їх домішок з очищеною нафтовою олією.

Петролатум (Petrolatum) - це суміш твердого парафіну з мінеральною олією,ясно-

коричнева маса з температурою плавлення вище 60 °С. Одержують при депарафінізації нафтових авіаційних олій. Для медичних цілей додатково очищається і використовується у складних основах для мазей як наповнювач.

Парафін (Paraffinum solidum) являє собою білу кристалічну масу, жирну на дотик. Складається з граничних високомолекулярних вуглеводнів, має температуруплавлення 50-57 °С, застосовується як добавка до основ з метою ущільнення їх консистенції. В умовах жаркого клімату до звичайної основи ДФУ рекомендує додавати 10 % парафіну чи воску.

Олія вазелінова, чи рідкий парафін (Oleum Vaselini, Paraffinum liquidum) - це фракція нафти, одержувана після відгонки гасу. Безбарвна маслянистa рідина без запаху і смаку, нерозчинна у воді і легко змішується у всіх відношеннях з рослинними оліями (крім касторової). Застосовується з метою одержання основи м'якшої консистенції.

Озокерит (Osokeritum) - воскоподібний природний мінерал, чи гірський віск,суміш високомолекулярних вуглеводнів. Застосовується у складних основах у вигляді знесмоленого озокериту - ясно-жовтої маси, що плавиться при температурі вище 60 °С.

Церезин (Ceresinutn) - рафінований озокерит, що представляє собою аморфнубезбарвну ламку масу, що плавиться при 68-72 °С. У хімічному відношенні індиферентний. Добре сплавляється з жирами і вуглеводнями, утворюючи сплави, що не кристалізуються. Застосовується для одержання складних мазевих основ (штучних вазелінів).

Вазелін штучний (Vaselinum artificiale) - цс складні сплави, приготовлені з рідкого і твердого парафінів, знесмоленого озокериту або церезину, іноді з добавкою петролатуму. У найпростішому випадку це сплав I частини парафіну і 4 частин вазелінової олії (Unguentum Paraffini). Сплав схильний до синерезису і при зберіганні стає зернистим. Якість цих сплавів зазвичай тим краща, чим складнішеїх поєднання.

Нафталанська нафта (Naphthalanum liquidum, Naphtha Naphthalani) - густа сиропоподібна рідина чорного кольору з зеленкуватою флюоресценцією і своєрідним запахом. Змішується у всіх співвідношеннях із гліцерином, оліями і жирами. Діє дезинфікуюче і болезаспокійливо. Ефективний лікувальний засіб при опіках I і II ступеня. Є ряд прописів з нафталанською нафтою для лікування корости, сверблячки, екзем, бешихи шкіри, артритів, радикулітів та іншихзахворювань.

Входить до складу нафталанної мазі (Unguentum Naphthalani), яка представляє собою суміш з 70 частин нафталанської рафінованої нафти, 18 частин парафіну і 12 частин петролатуму (пропис ДФ IX).У вітчизняній літературі є відомості про використання технічних вуглеводнів у складі основ для мазей. Так, для лікування лускатого лишаю, екземи, нейродерміту рекомендуються мазі, шо містять амідохлоридну ртуть, ксероформ, вісмуту нітрат основний, приготовлені на штучному вазеліні Боля (парафіну твердого - 1 частина, автолу чи олії турбінної - 2 частини). Для лікування екзем, псоріазу, дерматозів рекомендується

мазь на основі, що складається з технічного автолу № 17 - 60 %, парафіну твердого - 30 % (до складу мазі входить дерматол і вісмуту нітрат основний по 5 %).Однак застосовувати технічні, малоочищені вуглеводні слід обережно, щоб уникнути негативного впливу на шкіру чи на слизові оболонки.

Силіконові основи. У даний час наша промисловість виробляє *полідиметил-, полідіетил-* і *поліметилфеніл-силіконові рідини.*

З перерахованих силіконових рідин найкращу сумісність з лікарськими речовинами та іншими компонентами основ мають полідіетилсилоксани. Вони змішуються з вазеліновою чи рослинною оліями (крім касторової), сплавляються з вазеліном, парафіном, церезином, жирами, спермацетом, воском та ін. У полідіетилсилоксанових рідинах добре розчиняються ментол, камфора, фенилсаліцилат, дьоготь, фенол та інші лікарські речовини.

На відміну від жирних олій силіконові рідини при зберіганні не гіркнуть. Вони також застосовуються для виготовлення захисних мазей, кремів, тому що не змочуються водою і не розкладаються від впливу мінеральних кислот.

Поряд з есилоном-4 і есилоном-5 у фармацевтичній практиці широко використовується кремнію діоксид $Si0_2$, відомий за назвою оксил чи *аеросил* - білий аморфний порошок, непористий, високодисперсний, має високу адсорбційну здатність. Аеросил може утримувати без втрати сипкості 15-60 % різних рідин, у воді не набухає, але зв'язує її, утворюючи суспензію, яку потім можна перетворити в гомогенну мазеву основу.

При виготовленні м'яких лікарських форм доцільно використовувати аеросилз високою питомою поверхнею, тобто аеросил А-380 (промисловістю випускаються марки: А-175, А-300, А-380, що розрізняються ступенем дисперсності). Як допоміжна речовина аеросил використовується як загущувач і стабілізатор мазевих основ у концентрації до 5 %,

Відома *есилон-аеросильна основа,* що представляє собою 84 % есилону-5, загущеного 16 % аеросилу. Це безбарвний високов'язкий прозорий гель, нейтральної чи слабокислої реакції зі своєрідним запахом.

Есилон-аеросильна основа має високу хімічну стабільність, не розшаровується і не гіркне при тривалому зберіганні, забезпечує місцеву поверхневу дію і стабільність лікарських речовин. Може бути використана і як захисна мазь для захисту шкіри від пролежнів, при лікуванні кишкових свищів та ін.

Характеристика гідрофільних основ

Гідрофільні мазеві основи містять у собі речовини різної хімічної природи, поєднувані загальною властивістю розчинятися чи набухати у воді. Вони являють собою драглі високомолекулярних сполук (природні або синтетичні) чи високодисперсних гідрофільних глин.Деякі з цих основ добре всмоктуються через шкіру, інші - утворюють на шкірі більш-менш пружні захисні плівки, тобто втрачають воду за рахунок випаровування. Оскільки

випаровування води пов'язане з поглинанням тепла, гідрофільні основи мають охолоджуючу дію, що нагадує дію вологої пов'язки. Гідрофільні основи сумісні з багатьма лікарськими сполуками і легко їх віддають іззовнішньої водної фази в тканини організму.

Мильні основи одержують розчиненням мила при нагріванні у воді або в результаті взаємодії гліцерину і стеаринової кислоти з розчинами натрію чи калію карбонатів. Концентрація мила коливається від 5 до 10 %. Вони легко всмоктуються в шкіру, добре змішуються з жирними основами, утворюючи емульсійні системи.

Основи на базі мил мають лужну реакцію і тому не можуть вважатися індиферентними.

Калійне (зелене) мило має необхідні для мазей консистентні властивості і досить часто використовується в складі протикоростяних мазей.

Желатино-гліцеринові основи виготовляються з різним вмістом желатину, гліцерину і води.

Желатинові гелі в концентрації до 3 % - ніжні легкоплавкі драглі, що розріджуються при втиранні в шкіру, повільно всмоктуються, широко застосовуються при виготовленні різних кремів.

Гелі, що містять більше 5 % желатину, густі, пружні, не плавляться при температурі тіла, важко розріджуються, наносяться на шкіру в розплавленому станіза допомогою пензлика.

Желатинові основи легко вражаються мікроорганізмами і вимагають консервування, при зберіганні піддаються висиханню.

Крохмально-гліцеринова основа, або гліцеринова мазь (Unguentum Glycerini) являє собою білуватого кольору напівпрозору драглюватої консистенції масу, легко розчинну у воді і секретах слизових оболонок. Ця остання обставина сприялаїї тривалому застосуванню як основи для виготовлення мазей, що наносяться на слизові оболонки. Крохмально-гліцеринову мазь готують шляхом змішування 7 частин пшеничного крохмалю з рівною кількістю води очищеної з наступним додаванням 93 частин гліцерину при обережному нагріванні на водяній бані до одержання 100 частин однорідної маси. Основа стійка у відношенні мікрофлори, але нестійка у фізико-хімічному відношенні, бо при зберіганні піддається синерезису.

Колагенові основи. *Колаген* - природний біополімер, що представляє собою фібрилярний білок сполучної тканини тварин. Одержують його з визначених ділянок шкіри у вигляді пастоподібної маси або розчину. Колаген раніше використовували для виготовлення ряду медичних виробів (шовний матеріал, судинні протези і т. п.). Потім з нього почали одержувати плівки, що містять лікарські речовини різного призначення. Колаген дуже перспективний для мазей, тому що забезпечує виражений терапевтичний ефект і пролонговану дію. Як гідрофільні основи були запропоновані трагаканто-гліцеринові драглі, що містять 3 % трагаканту і до 40 % гліцерину.

У закордонній практиці знайшли застосування: пектинові, альгінові, муцинові та інші

основи з рослинних ВМС.

У нашій країні були досліджені можливості застосування розчинів полісахаридів мікробного походження як основи для мазей.

Метилцелюлоза (МЦ) - простий ефір, одержуваний взаємодією лужної целюлози і хлористого метилу.

Введення МЦ у мазі на жирових основах надає їм гідрофільність і більш швидке вивільнення лікарських речовин, поліпшується контактування лікарських речовин з ураженими ділянками шкіри. Володіючи адсорбційними властивостями, МЦ поглинає різного роду виділення ушкодженої шкіри і створює захисну плівку на поверхні шкіри. МЦ сумісна з багатьма лікарськими препаратами.

Натрій-карбоксиметилцелюлоза (Натрій-КМЦ). Розчини натрій-КМЦ як основи для мазей застосовуються обмежено, хоча й мають перспективи.

Основи на базі МЦ і натрій-КМЦ зазвичай одержують, змішуючи їх із гліцерином за прописами:

1) метилцелюлози 6,0 г, гліцерину 20,0 г, води 74 мл;

2) натрій-КМЦ 6,0 г, гліцерину 10,0 г, води 84 мл. В основи додають консерванти. Заслуговують на увагу й інші похідні целюлози, що випускаються у виробничомумасштабі.

Як основи для мазей відоме застосування оксипропілметилцелюлози (ОПМЦ) і ацетофталілцелюлози (АФЦ).Поліетиленоксидні (поліетиленгліколеві) (ПЕО) основи одержують сплавлюванням твердих і рідких поліетиленоксидів.

ПЕО - основа складається з 60,0 г ПЕО-400 і 40,0 г ПЕО-4000 чи 70,0 г ПЕО- 400 і 30,0 г ПЕО-1500. На водяній бані при 70 °С розплавляють ПЕО-4000 (ПЕО- 1500), додають ПЕО-400 і перемішують механічною мішалкою протягом 30 хвилин до одержання однорідної м'якої сметаноподібної маси.Поліетиленгліколева основа - нейтральна, нетоксична, при тривалому застосуванні не мацерує шкіру, легко вивільняє лікарські речовини, не є середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Крім цього. ПЕО-основи мають здатність розчиняти гідрофільні та гідрофобні лікарські речовини; слабку бактерицидну дію, обумовлену наявністю в молекулі первинних гідроксильних груп; осмотичну активність, що сприятливо позначається при лікуванні забруднених ран. У таких випадках мазі на ПЕО діють як вимиваючі і очищаючі засоби.

Поліетиленові гелі (наприклад, аеросилу 4 ч., олії вазелінової 84 ч., парафіну 6 ч., поліетилену високого тиску 15 ч.) входять до складу захисних мазей (для захисту шкіри від дії лугів, кислот), прохолоджуючих емульсійних кремів та ін. Вони індиферентні, погано змиваються з поверхні шкіри, несумісні з водою і водними розчинами лікарських речовин, спиртом, березовим дьогтем, іхтіолом. Основи з глинистих мінералів. До складу глин і

глинистих порід входять найбільш характерні і специфічні для них мінерали: каолініт - основний мінерал медичної білої глини, монтморилоніт-бентонітових глин і т. п. Вони на 90 % складаються з оксидів кремнію, алюмінію, заліза, магнію і води. У незначних кількостях до складу мінералів також входять оксиди кальцію, натрію, калію, титану. Деякі з цих оксидів в окремих мінералах відсутні.Для фармацевтичних цілей бентоніт і інші глинисті мінерали повинні застосовуватися цілком очищеними від грубих домішок і піску. Це досягається відмулюванням з наступним висушуванням (і одночасною стерилізацією) порошку мінералу.За своїм станом глинисті мінерали - високодисперсні системи. Вони характеризуються активною фізико-хімічною взаємодією з водою (набухають і міцно її утримують). Так, наприклад, натрієві форми бентонітів при змочуванні водою набухають, збільшуючись в обсязі у 15-18 разів. Утворені м'які драглі добре розподіляються на шкірі і сприймають багато лікарських речовин, тому що мають хімічну індиферентність.Здатність бентоніту при додаванні води перетворюватися в гель робить можливим його використання для виготовлення сухих концентратів у формі порошків чи таблеток.За найпростішими прописами бентонітова основа складається з 13-20 % натрієвої форми мінералу, 10 % гліцерину і 70-77 % води.Фітостеринові основи. Фітостерин являє собою білий чи злегка жовтуватий порошок, жирний на дотик, одержуваний при гідролізі соснової деревини.При збовтуванні з гарячою водою розбухає і поглинає до 120 % води, утворюючи мазеподібні продукти різної щільності, має здатність стабілізувати емульсійні системи.Для виготовлення мазей запропонована основа, що складається з фітостерину(12-15 %) і води (85-88 %). Фітостерин змішують з холодною водою і суміш нагрівають до 50-60 °С протягом 4-6 годин при постійному перемішуванні. Утворюється біла чи злегка жовтувата маса, що легко і рівномірно намазується на шкірний покрив. Вона легко змішується з лікарськими речовинами і не змішуєтьсяз вазеліном, жирами й оліями. При тривалому зберіганні фітостеринова основа висихає. Однак при наступному змішуванні фітостерину, що залишився, з теплою водою (50-60 °С) знову утворюється маса, що має початкові властивості. Ця властивість фітостерину дає можливість одержувати сухі концентрати мазей. Фітостеринова основа сама по собі підсушує запалену шкіру.Характеристика ліпофільно-гідрофільних(дифільних)основ. Це різні за складом композиції, що мають як ліпофільні, так і гідрофільні властивості. Вони характеризуються здатністю змішуватися як з жиророзчинними речовинами, так і зводними розчинами лікарських речовин.

До цієї групи відносяться основи як безводні сплави ліпофільних основ з емульгаторами, що здатні поглинати значну кількість води (абсорбційні основи), так і водомісткі емульсійні основи.

Ліпофільно-гідрофільні основи, на відміну від вуглеводнів, забезпечують значну резорбцію лікарських речовин з мазей, не заважають газо- і теплообміну шкірного покриву,

мають гарні консистентні властивості. Таким чином, це одна з найбільш розповсюджених і перспективних основ.

Найпоширеніший представник цієї групи - ланолін (Lanolinum), який одержують із промивних вод овечої вовни. Тому часто цю речовину називають шерстяним воском (Adeps lanae). Природна суміш складних ефірів високомолекулярних циклічних спиртів, жирних кислот і вільних високомолекулярних спиртів (холестерину та ізохолестерину). Очищений ланолін -маса біло-жовтого кольору, густої, в'язкої, мазеподібної консистенції, зі своєрідним слабким запахом; температура плавлення 36-42 °С. У воді ланолін нерозчинний, але змішується з нею, поглинаючи (емульгуючи) її понад 150 %, не втрачаючи при цьому своєї мазеподібної консистенції. На цій важливій і цінній властивості засноване застосування безводного ланоліну (Lanolinum anhydricum), оскільки за допомогою його в мазі можна вводити велику кількість водних рідин. Безводний ланолін має досить високу стабільність і хімічну індиферентність. Він здатний всмоктуватися шкірою і слизовими оболонками, не подразнює їх, легко сплавляється з жирами, вуглеводнями і воском. Недолік безводного ланоліну як основи - висока в'язкість, клейкість і труднощі намазування - не дозволяє застосовувати його в чистому вигляді. З цієї причини він майже завжди застосовується в суміші з іншими основами і найчастіше - з вазеліном.

ДФУ рекомендує користатися ланоліном водним (Lanolinum hydricum, якщо в рецепті не зазначений вид ланоліну. *Водний ланолін - це*густа жовтувато-білого кольору в'язка маса, що складається з 70 частин ланоліну безводного і 3О частин води. При нагріванні, як всяка емульсійна система, він розшаровується.

Недолік ланоліну - несприятливий вплив на шкіру, що виявляється у вигляді алергійних реакцій, особливо в дерматологічних хворих. Для поліпшення
властивостей ланоліну його стали піддавати різній обробці. У результаті цього отримане ацетильоване похідне ланоліну. *Ацетильовинний ланолін* має меншу липкість, здатність змішуватися з мінеральними оліями, кращі **пластифікаційні** властивості, позбавлений алергійних властивостей. Використовують як пом'якшуючу добавку в мазях.

Розроблено методи одержання оксиетильованих похідних ланоліну, що одержали назву *водорозчинних ланолінів («водлани»).* Емульгуючі властивості їх невисокі, але вони гарні стабілізатори і пластифікатори, надають емульсіям кращого вигляду і стійкості при зберіганні.

З ланоліну шляхом гідролізу одержують вищі жирні спирти. Нерозділена суміш спиртів випускається у вигляді невеликих шматків, шо плавляться при температурі близько 60 °С. носить назву *спиртів шерстяного воску,* шо застосовуються як емульгатори при виготовленні емульсій типу В/О.

З метою поліпшення властивостей спиртів шерстяного воску (підвищення стійкості до впливу кислот і лугів, одержання продуктів стабільнішого складу, зменшення окисного

псування та ін.) їх піддають оксиетилюванню. *Оксиетильовані похідні спиртів* стабілізують емульсії типу О/В, а також можуть бути солюбілізаторами.

Для підвищення виходу спиртів ланолін піддають гідруванню. Гідрогенізаціяланоліну здійснюється методами, застосовуваними при гідруванні жирів. Був отриманий *гідролін,* який можна використовувати як емульгатор для одержання емульсійних основ для мазей. Гідролін у порівнянні з ланоліном має нижчі значення кислотного й ефірного чисел. Він ясно-жовтого кольору, майже позбавлений запаху, має меншу липкість і більш високу емульгуючу здатність.

Спермацет (Cetaceum) - твердий воскоподібний продукт, одержуваний з кашалотового жиру. Це складний ефір етилового спирту і пальмітинової кислоти, температура плавлення 45-54 °С, стійкий при зберіганні. Легко сплавляється зжирами, восками, вазеліном. Ці сплави мають визначену щільність, своєрідну слизькість і здатність поглинати водні рідини, утворюючи грубі емульсії, тому часто застосовуються в косметиці для виготовлення кремів.

Віск (Cera). Бджолиний віск являє собою тверду, зернисту, ламку масу від жовтого до коричневого кольору зі слабким запахом меду. Плавиться при температурі 63-65 °С.

З жовтого воску (Cera flava) під впливом сонячного світла на повітрі або хімічною обробкою одержують білий віск (Cera alba). Для виготовлення мазей краще використовувати віск жовтий.

Бджолиний віск добре сплавляється з жирами, вуглеводнями й іншими восками. Завдяки наявності вищих спиртів віск здатний емульгувати деякі кількості води. Він додає основам і мазям пластичність і підвищує їх щільність.Часто як основу використовують суміш, що складається з воску жовтого (10 частин), олії мигдальної (35 частин), води очищеної (25-30 частин). Іноді для пом'якшення шкіри як мазь використовують композицію, шо складається з воску жовтого (7 частин), спермацету (8 частин), олії мигдальної (60 частин), води очищеної (25 частин).

Емульсійні основи для мазей, як і всі емульсії, мікрогетерогенні дисперсні системи. Вони складаються, як правило, з рідини, нерозчинної чи малорозчинної в іншій рідині чи високов'язкій речовині. Найчастіше для виготовлення емульсійних мазевих основ використовують рідини з яскраво вираженого полярністю (вода, водні розчини гліцерину, вуглеводів, етиленгліколі і т. п.) і неполярні чи малополярні речовини (жири, вуглеводні, силіконові рідини та ін.). Емульсійні основи для мазей є концентрованими емульсіями як першого, так і другого роду, у яких вміст дисперсної фази часом досягає 50-70 % і більше. Через надлишок вільної поверхневої енергії на міжфазній поверхні емульсійні основи нестійкі, тому для одержання стабільних композицій у їх склад вводять поверхнево-активні речовини, так звані емульгатори.

Мазі на емульсійних основах характеризуються малими значеннями в'язкості, зменшують сухість шкіри, підвищують її м'якість і еластичність, підтримують нормальний

водний баланс шкіри, знижують запальні явища, мають гарний товарний вигляд.

Емульсійні основи типу О/В мають хорошу консистенцію, відмінний естетичний вигляд, не залишають на шкірі жирного сліду, легко з неї змиваються. Дисперсійним середовищем цих основ є вода, тому внаслідок її випаровування мазі, що готуються з їх допомогою, характеризуються охолоджуючою дією нашкіру і слизові.

Для стабілізації основ у якості емульгаторів використовують як іоногенні (катіонак-тивні й аніонактивні), так і неіоногенні ПАР. Катіонактивною ПАР є цетилперидинію хлорид - білий порошок, мильний на дотик, розчинний у воді і спирті, дуже легко розчинний в ефірі. При збовтуванні водних розчинів утворюється рясна піна. Як емульгатор О/В використовується в концентрації 0,1- 0,5 %. Катіонактивні ПАР використовуються обмежено внаслідок їх високої токсичності. Аніонактивні ПАР застосовуються значно ширше. Аніонактивними емульгаторами є мила й алкілсульфати.

Емульгатори - мила лужних металів. Натрієві, калієві й амонієві солі жирнихкислот добре емульгують рослинні і гідрогенізовані жири. Вони більше придатні для виготовлення рідких мазей (лініментів).

Емульгатори - полівалентні мила. Багатовалентні металеві мила (цинкове, кальцієве) можуть утворювати високодисперсні емульсії типу В/О з високим вмістом води (до 70 %) як дисперсної фази.

Емульгатори-мила, утворені триетаноламіном, також здатні своїми аніонами стабілізувати основи, утворюючи на олійній фазі поверхневі адсорбційні шари.

Емульгатори-алкілсульфати - сірчанокислі ефіри вищих спиртів. Найбільш застосовувані в даний час натрієві солі алкілсульфатів: натрійлаурилсульфат, натрійцетилсульфат, натрійстерилсульфат.

Поряд з алкілсульфатами знаходять застосування також деякі алкілсульфонати, наприклад, натрійцетилсульфонат.

Значно більше у фармацевтичній практиці використовуються ***неіоногенні****емульгатори,* гідрофільні властивості яких різко посилені оксиетилюванням.

Емульгатори-твіни одержують шляхом обробки спенів (спанів) оксидом етилену в присутності каталізатора - натрію їдкого.

У залежності від того, який зі спенів вступає в реакцію етерифікації і яка ступінь полімеризації оксиду етилену, розрізняють наступні твіни, що мають торгову назву Твін-20, Твін-40, Твін-60, Твін-80 та ін. Усі вони мають рідку консистенцію, добре розчиняються у воді й органічних розчинниках.

Емульгатори - суміш натрієвих солей сірчанокислих ефірів високомолекулярних спиртів каталогового жиру з температурою плавлення 49±2 °С і вільних високомолекулярних жирних спиртів (цетилового. октадецилового та ін.). Це тверда маса буруватого кольору, жирна на

Гідрогенізованого сульфожиру 2.0

Натрію альгінату

Парафіну 30,0

Воску білого 2,0

Води очищеної До100,0

дотик, із запахом кашалотового жиру. 1 частина емульгатора здатна заемульгувати 9 частин води.

Рекомендовано *емульсійну основу,* до складу якої входять натрію лаурилсульфат - 2 частини, білий віск - 1 частина, пропіленгліколь- 10 частин, цетиловий спирт - 15 частин, вода очищена - 72 частини. На водяній бані сплавляють віск, пропіленгліколь і цетиловий спирт. Отриманий сплав енергійно змішують з теплим (60 °С) водним розчином натрію лаурилсульфату до одержання однорідної маси. її можна використовувати для виготовлення мазей із сульфаніламідами, осадженою сіркою, саліциловою і бензойною кислотами, препаратами ртуті та ін.

Запропоновано емульсійні основи наступних сполук:

Триетаноламіну 2,0

Стеаринової кислоти 15.0

Ланоліну б/в 2,0

Масла вазелінового 25,0

Гліцерину 5,0

Води очищеної до 100.0

До сплаву стеаринової кислоти, ланоліну й масла вазелінового додають нагрітийрозчин триетаноламіну і гліцерину у воді і добре перемішують до охолодження.

Спочатку готують водний розчин натрію альгінату, що, набухаючи, утворює гель,інші компоненти сплавляють і змішують з гелем.

Емульсійних восків 7,0

Масла вазелінового 7,5

Гліцерину 12,5

Есилону-5 10,0

Натрію бензоату 0,2

Води очищеної 62.8

Виготовляють змішуванням у ступці сплаву емульсійних восків, есилону-5, масла вазелінового і гліцерину з підігрітим розчином натрію бензоату у воді. Ця основа використовується для виготовлення мазей з анестетиками (анестезин, новокаїн, тримекаїн, дикаїн).

Для виготовлення очних мазей з пілокарпіну гідрохлоридом використовують основу, що складається з емульгатора № і - 15 частин, коричного спирту - 0,15 частин і води очищеної - 77,85 частин.

Емульсійні основи типу В/О при тривалому перебуванні на шкірі можуть викликати її мацерацію, що ще більше сприяє резорбції лікарського препарату. Вони характеризуються

невеликими значеннями пластичної в'язкості, границі текучості, тому легко наносяться на шкіру. Будучи емульсіями другого роду, вони менше здатні змінювати свою консистенцію при зберіганні.

Емульгатори - вищі жирні спирти і їх похідні. Цінними компонентами мазевих основ є продукти омилення спермацету: цетиловий і стеариновий спирти, що мають температуру плавлення 50 і 59 °С відповідно. Обидва хороші емульгатори. Мазеві основи, що містять їх у кількості 5-10 %, здатні інкорпоруватидо 50 % водних розчинів, утворюючи емульсії типу В/О.

До похідних вищих жирних спиртів відноситься *емульгатор ДО,* застосовуваний у виробництві косметичних мазей. Він являс собою калієву сіль ефіру високомолекулярних спиртів (фракція, збагачена цетиловим спиртом) і фосфорної кислоти.

Сплав, що складається з 30 % емульгатора ДО і 70 % високомолекулярних спиртів кашалотового жиру, одержав назву *емульсійного воску.* Це тверда однорідна маса світло-кремового кольору, добре сплавляється з жирами, оліями, вуглеводнями

Емульгатори - похідні полімеризованого гліцерину. До цієї групи відносяться мазеві основи, приготовлені за допомогою твердих емульгаторів Т-1 і Т-2. Т-1 - суміш неповних моно- і диефірів дигліцерину зі стеариновою кислотою; Т-2 -суміш неповних складних диефірів тригліцерину і стеаринової кислоти.

Емульгатори - спани (спени). Цю назву мають неповні ефіри сорбітану і вищих жирних кислот. Залежно від того, яка кислота вступає у взаємодію із сорбітаном. утворювані спени мають різні властивості і розрізняються за цифровими позначеннями: спан-20, спан-40. спаи-60, спан-80 (відповідно ефіри сорбітану і лауринової. пальмітинової, стеаринової, олеїнової кислот).

Незважаючи на те, що майже всі спени стабілізують емульсії типу В/О, спен- 80 є емульгатором типу О/В.

У промислових масштабах виробляється сорбітанолеат, що представляє собою суміш моно- і диефірів сорбітану й олеїнової кислоти. За зовнішнім виглядом - це високов'язка, що тягнеться нитками, маса ясно-корнчневого кольору. Рекомендується для виготовлення емульсійних основ для мазей.

Емульгатор-пентол. ПАР. Шо представляє собою суміш моно-,ди-і тетраефірів чотириатомного спирту пентаеритриту й олеїнової кислої и. Сплавивазеліну з 5 % пентодом утворюють стійкі високодисперсні емульсійні системитипу В/О з 50-60 % води. Основа стійка при зберіганні, заморожуванні і нагріванні.

Емульгатори-жироцукри. Під жироцукрами розуміють неповні складні ефірисахарози з вищими кислотами («цукрові мила»).

Вихідною сировиною для одержання жироцукрів служать сахароза й індивідуальні жирні кислоти (стеаринова, пальмітинова, лауринова та ін.) або суміш кислот кокосової,

пальмової та інших рослинних олій.

За властивостями жироцукри є ПАР і, отже, можуть бути емульгаторами. Ф. А. Жогло синтезував і вивчив ряд моно- і диефірів сахарози. Ним установлено, що диефіри пальмітинової і стеаринової кислот у кількості 2 % здатні з вазеліновим маслом (47 %). водою (45 %), метилцелюлозою (1 %) і церезином (5 %) утворювати стійку консистентну емульсію типу В/О. Метилцелюлоза і церезин у ній виконують роль загущувана.

У чистому вигляді жироцукри являють собою безбарвні кристалічні речовини без смаку і запаху. В організмі розпадаються на жирні кислоти, глюкозу іфруктозу. Не діють алергічно на шкіру, зберігають постійні значення рН шкіри і нормальний водний баланс.

На базі емульгатора Т-2 Е. Н. Кутумова запропонувала мазеву основу, яка згідно з ФС 42-124-72 називається *«консистентна емульсія вода-вазелін»* і має такий склад:

Вазеліну 60.0

Емульгатора Т-2 10.0

Води очищеної 30,0

Вазелін з емульгатором сплавляють при помішуванні на водяній бані, поступово додають гарячу воду (90-95 %), знову перемішують доти, поки температура не знизиться до 30 °С, і залишають у прохолодному місці до наступного дня.

Маса мазеподібної консистенції білого кольору з жовтуватим відтінком. Вонавключена в ДФ IX як основа для виготовлення мазей сірчаної простої, скипидарної з калію йодидом.

Для аптечного виготовлення мазей рекомендовані дві *емульсійні основи.* До складу першої входить *ланолін безводний - 168 частин, вазелін -240 частин, вода очищена - 72 частини.*

Друга емульсійна основа складається з *ланоліну безводного, олії соняшникової і води очищеної, взятих у рівних кількостях.* Спочатку сплавляють ліпофільні компоненти, потім додають при помішуванні гарячу воду, емульгуванняпродовжують до повного охолодження основи.

Термін придатності цих основ обмежений при температурі не вище 25 °С дляпершої основи - 15 діб, для другої - 5 діб.

Абсорбційні основи. Поряд з емульсійними основами широке застосування знайшли безводні сплави ПАР з компонентами, що мають гідрофільні та гідрофобні властивості.

Ці своєрідні консистентні напівфабрикати ряд дослідників відносять до особливого класу мазевих основ, називаючи їх абсорбційними. Завдяки наявності ПАР ці основи здатні змішуватися з водою, водними розчинами лікарських речовин, утворюючи емульсії типу В/О або М/В. У зв'язку з цим термін «абсорбційна» позначає лише властивість основи інкорпорувати воду.

Запропоновано *абсорбційну основу* такого складу:

Спиртів шерстяного воску 6.0

Вазеліну 10,0

Церезину 24.0

Масла вазелінового 60,0

Ці інгредієнти сплавляються на водяній бані при 70-80 ºС. і суміш перемішується до охолодження. Допускається зміна концентрації церезину і вазелінового масла з мстою одержання основи будь-якої бажаної консистенції. Для одержання емульсійної основи на спиртах шерстяного воску слід до розплавлених інгредієнтів абсорбційної основи при перемішуванні додати 50 % води, нагрітої до 70-80 °С. В цю основу можна вводити різні лікарські речовини: сірку, цинку оксид, борну і саліцилову кислоти, гідрокортизон, левоміцетин, калію йодид, стрептоцид та ін. Стабільність мазі зберігається більше 2 років.До складу багатьох абсорбційних основ поряд з ПАР, оліями, восками включені вуглеводні. Це зв'язано з прагненням зменшити несприятливий вплив вуглеводнів на шкіру, слизову, раневі поверхні.

Для виготовлення мазей також використовуються сплави вазеліну з ланоліном безводним v різних співвідношеннях: 9:1, 8:2. 6:4.

Численні дослідження показують, що основи для мазей по їх здатності забезпечувати найбільш інтенсивне вивільнення і резорбцію лікарських препаратів можна розташувати в наступний ряд: гідрофільні, емульсійні типу О/В. емульсійні типу В/О, абсорбційні і гідрофобні. Але дотримувати зазначеної вище залежності активності мазі від характеру основи при одержанні мазей з новими лікарськими препаратами не можна. Існує чимало даних, які показують, що в кожному конкретному випадку в першу чергу необхідно враховувати направленість дії лікарського препарату, його властивості, характер взаємодії з компонентами основи й інші фактори.Далі проводять розрахунки лікарських речовин і основи, як це показано нижче. При відсутності вказання концентрації лікарської речовини в рецепті, слід готувати 10 % мазь. Мазі, прописи яких стандартизовані (тобто офіцінальні),готують відповідно до складу і концентрації лікарських речовин, зазначених вНТД.

Виготовлення мазей складається з декількох послідовних технологічних стадій: плавлення, розчинення, диспергування, емульгування, змішування,пакування, оформлення до відпуску. У процесі технології здійснюється постадійний контроль (повнота розчинення, однорідність змішування і т.д.), а також оцінка готової мазі за технологічними показниками якості.

Оскільки мазі як фізико-хімічні дисперсні системи можуть бути гомогеннимиі гетерогенними, то технологія їх може включати всі основні стадії чи деякі з них (плавлення і змішування; плавлення, розчинення і змішування і т. п.).

Введення лікарських речовин у мазі проводять з обліком їх фізико-хімічних властивостей і виписаних кількостей (див. «Власна технологія мазей»).

Лікарські речовини, не розчинні ні у воді, ні в основі (цинку оксид, вісмуту нітрат основний,

глина біла, дерматол, норсульфазол, сірка, стрептоцид, тальк та ін.), як правило, вводять до складу суспензійних мазей у вигляді порошків, подрібнених до максимального ступеня дисперсності. У суспензійні мазі вводять також водорозчинні речовини, що вимагають для розчинення значної кількості води (натрію тетраборат, кислота борна, сульфаніламідні препарати та ін.). Це стосується і речовин, важко розчинних у жирах.

Лікарські речовини, розчинні у воді (солі алкалоїдів, калію йодид, новокаїн, срібла нітрат та ін.) вводять переважно до складу емульсійних мазей, розчиняючи їх у мінімальній кількості водії.

Лікарські речовини, розчинні в жирах (камфора, ментол, тимол, хлоралгідрат, фенол кристалічний, анестезин до 2 %, фенілсаліцилат та ін.) вводять в однофазні мазі-розчини, розчиняючи їх у жирній основі.

Таким чином, спосіб виготовлення мазі вибирають з урахуванням фізико- хімічних властивостей прописаних речовин і дисперсної системи, що утворюється.

ВЛАСНА ТЕХНОЛОГІЯ МАЗЕЙ

Виготовлення гомогенних мазей. *Мазі-сплави* Для змішування інгредієнтів мазі використовують ступки відповідних розмірів чи засоби механізації для виготовлення мазей.

- *це сполучення декількох плавких взаєморозчинних компонентів.* До складу таких мазей можуть входити жири, воски, вуглеводні, смоли, пластирі, олії й інші речовини. Інгредієнти можутьбути як твердими, так і м'якими чи рідкими.

Сплавку компонентів проводять на водяній бані у порцеляновій чи емальованій чашці. Загальна технологія мазей-сплавів полягає в наступному: упершу чергу плавлять найбільш тугоплавкі речовини і до отриманого розплаву додають інші інгредієнти в порядку зниження температури плавлення; рідкі компоненти додають в останню чергу; отриманий рідкий розплав при необхідності проціджують крізь марлю в підігріту ступку (50-55 °С) і перемішують до охолодження. При цьому мазь стає пухкою, м'якою, легко розмазується внаслідок того, що перемішування перешкоджає утворенню мікрокристалічних каркасів, а також викристалізовуванню деяких твердих інгредієнтів, що надають мазі грубозернистої структури.Перемішування особливо доцільне, якщо у пропис мазі входить парафін,інакше він може виділитися у вигляді великих кристалів. Крім того, при розмішуванні мазі одержують

пухку пористу структурувнаслідокінкорпорування повітря. Порівняльна плавкість речовин, що входять до складу мазей-сплавів, приводиться нижче в такому порядку:

1. Церезин
2. Озокерит
3. Віск жовтий
4. Віск білий
5. Петролатум
6. Парафін твердий
7. Спермацет
8. Яловичий жир
9. Ланолін безводний
10. Вазелін
11. Гідрогенізовані жири
12. Нафталан
13. Олії рідкі

Використовуються як складові частини в мазевих основах у ролі ущільнювачів

Використовуються самостійно або входять до складу мазевих основ

Проціджування невеликих кількостей мазі (10,0-20,0 г) у процесі їх виготовлення за рецептами приводить до великих втрат, тому в аптеках користуються основами, попередньо процідженими.

Приклади мазей-сплавів: спермацетова мазь (UnguentumCetacei) - сплав 1частини воску з 2 частинами спермацету і 7 частинами персикової олії; мазь діахільна (UnguentumDiachylon) - сплав рівних частин пластиру свинцевого простого і вазеліну: офіцинальна мазь нафталанна.

Rp.: Naphthalani liquidi raffinati 70,0

Paraffini 18,0

Petrolati 12,0

Misce, fiat unguentum Da. Signa. Для пов'язок.

Розплавляють петролатум ($t_{плав.}$- 60-62 °С), до отриманого розплаву при помішуванні додають парафін ($t_{плав.}$ - 50-54 °С) і в останню чергу - нафту нафталанську. Сплав перемішують у теплій ступці до повного остигання.

ППК

Дата № рецепта

Petrolati 12,0

Paraffini 18,0

Naphthalani liquidi raffinati 70,0 $m_{заг.}$=100ml

Приготував:

(підпис)

Перевірив: (підпис)

Мазі-розчини-цемазі,щомістятьлікарськіречовини, розчиннів мазевій основі(незалежно від/У природи).

Лікарські речовини розчиняють у розплавленій основі в порцеляновій (фарфоровій) чашці при обережному нагріванні на водяній бані.

Якщо в складі мазі прописана рідина, у якій розчинна речовина, то її розчиняють у цій рідині, а потім змішують з іншими компонентами.

Якщо лікарські речовини легко розчиняються в мазевій основі і прописані в невеликих кількостях (до 5 %), то їх спочатку розтирають з рівною кількістюжирного або вазелінового масла до повного розчинення, потім частинами додають основу, ретельно перемішують до однорідності.

При виготовленні мазей-розчинів *потрібно враховувати наступне:*

> якщо лікарська речовина має леткі властивості (камфора, ментол та ін.), то її розчиняють у напівостиглому розплаві (45-50 °С);

> не слід готувати пересичені розчини, тому що при охолодженні можуть викристалізовуватися розчинені речовини;

> багато лікарських препаратів, розчинних у гідрофобних основах, знижують температуру плавлення останніх внаслідок утворення евтектик, тому для одержання досить щільних мазей-розчинів до складу мазевих основ вводять ущільнюючі компоненти (10 % воску чи парафіну).

Rp.: Mentholi 0,1
Vaselini 10,0
Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Мазь для носа.

У ступці 0,1 г ментолу розтирають з декількома краплями (0,1 г) вазеліновогомасла до повного розчинення і ретельно змішують з вазеліном.

Офіційний пропис мазі камфорної (ДФ IX ст. 721) трохи змінений: згідно ФС42-751 -73 у її склад введений парафін.

Rp.:Camphorae 10,0 seu
Vaselini 10,0

Paraffmi - 8,0

Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Для втирань у плече.

Ланолін безводний і вазелін розплавляють (за правилом сплавки) на водяній бані й в отриманому розплаві, охолодженому до 45-50 °С, розчиняють камфору (летка речовина) і помішують до охолодження. Технологія даної мазі з парафіном аналогічна. Мазь являє собою комбіновану систему: мазь-сплав і мазь-розчин.

Rp.: Anasthesini 0,25

Mentholi 0,1

Vaselini 20,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Для втирання.

Мазь-розчин, до складу якої входять лікарські речовини, розчинні у вазеліні, але такі, що утворюють при змішуванні евтектичний сплав, не розчинний у вазеліні. Тому в даному випадку потрібно послідовне розчинення речовин в основі. У розплавленому вазеліні розчиняють спочатку анестезин, а потім ментол, після чого перемішують до повного охолодження мазі.

При виготовленні мазей-розчинів по рецептах, щоб уникнути втрати часу на сплавку основ і розчинення лікарських речовин, доцільно використовувати заздалегідь приготовлені напівфабрикати - мазеві концентрати, що розбавляються основою згідно з вимогами рецепта.

Екстракційні мазі одержують шляхом екстрагування розплавленою основою діючих речовин з рослинних чи тваринних матеріалів.

Представниками цієї групи мазей є: мазь із шпанських мушок, мазь сухоцвітуболотного, мазь із листя волоського горіха та ін. Ці мазі готують у заводських умовах, тому їх технологія висвітлена в курсі заводської технології ліків.

Виготовленнягетерогеннихмазей іпаст.

Мазі-суспензії - це мазі, що містять тверді порошкоподібні, подрібнені до щонайдрібніших розмірів лікарські речовини, нерозчинні в основі і воді і розподіленів ній по типу суспензії.

Мазі-суспензії можуть містити одну чи кілька лікарських речовин, причому кожна з них має свою міжфазну границю розділу. За цією ознакою мазі-суспензії поділяються на дво-, три- і багатофазні системи.

Суспензійні мазі готують шляхом ретельного розтирання твердих порошкоподібних речовин з мазевою основою. Особливість мазеподібних суспензій - високий ступінь в'язкості дисперсійного середовища, що виключає седиментацію суспензійної фази або її флокуляцію. На відміну від водних суспензій, при виготовленні тритураційних мазей включення в мазеву основу навіть гідрофобних (у відношенні основи) твердих компонентів зазвичай не зустрічає утруднень і не вимагає застосування захисних речовин. Терапевтична активність суспензійних мазей, як і рідких суспензій, також залежить від ступеня дисперсності нерозчинної лікарської речовини. Отже, найбільш важливий технологічний момент - якомога тонше подрібнення твердої фази.

Процес диспергування твердих часток при наявності рідин з фізико-хімічної точки зору обумовлюється наступними факторами: механічний вплив сприяє рівномірному розподілу часток по всій масі; дрібні частки, що утворюються в результаті диспергування, ізолюються одна від одної рідиною, що перешкоджає їх укрупненню; сольватація порошку особливо сприяє диспергуванню. При виготовленні мазей розтирання твердої фази повинне проводитися в

присутності рідин, що знижують твердість часток і підсилюють ефект дроблення завдяки розклинюючій дії. Однак в'язкі рідини, якими є мазеві основи, для цієї мети не підходять, тому що вони дуже сповільнюють рух часток і вимагаютьвеликих зусиль при розтиранні.

Диспергування твердої фази проводять за допомогою невеликої кількостірослинної чи мінеральної олії, що додається спеціально в цьому випадку, або ж за допомогою частини розплавленої основи.

Оскільки кількість твердої фази в суспензійних мазях на практиці може широко варіювати від часток відсотка до 50 % і більше, то виникла необхідність *використання різнихтехнологічнихприйомів.*

Якщо нерозчинні препарати входять до складу мазі в кількості до 5 % від загальної маси мазі, то їх ретельно розтирають у ступці спочатку в сухому вигляді, а потім у присутності придатної до основи рідини. Як допоміжну рідину, у залежності від природи основи, застосовують масло вазелінове (при вуглеводневих основах), персикове чи мигдальне (при жирових основах) і воду або гліцерин (при гідрофільних основах). Зазначені рідини беруть у половинній кількості від маси лікарських речовин (правило Дерягіна). Якщо кількість нерозчинних речовин у мазі складає від 5 до 25 %, то їх ретельно розтирають у ступці спочатку в сухому вигляді, а потім з половинною кількістю від маси сухих речовин розплавленої основи. Використання допоміжних рідин у даному випадку недоцільне, тому що спричинить розрідження мазі і зниження концентрації лікарських речовин.

Типовими представниками суспензійних мазей є офіцинальні: мазь ртутна біла, ксероформна, цинкова та інші. Магістральні ж прописи тритураційних мазей мають виняткову різноманітність.

Rp.: Unguenti Streptocidi 3 % 10,0

Da. Signa. Змазувати рани.

Це суспензійна мазь зі вмістом твердих речовин менше 5 % (3 %). Стрептоцид (0,3 г) як важкопорошковану речовину подрібнюють у присутності декількох крапель спирту чи ефіру, а потім ретельно розтирають з декількома краплями (0,15 г) вазелінового масла і до отриманої кашкоподібної маси в 2-3 прийоми додають вазелін при постійному помішуванні до одержання однорідної маси.

ППК

Дата № рецепта

Streptocidi 0,3

OleiVaselini gttsIX

Vaselini 9,7 $m_{заг.}$=10,0ml

Приготував: (підпис

Перевірив: (підпис

Rp.:Furacilini 0,2

Vaselini ad 100,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Наносити на уражену шкіру.

Мазь фурацилінова (ФС 42-94-72) антисептична, що прискорює процеси грануляції і загоєння ран. Це мазь суспензійного типу зі вмістом твердої фази менше 5 %.

0,2 г фурациліну поміщають у ступку і ретельно розтирають з декількома краплями (0,1 г) вазелінового масла. До отриманої маси поступово додають при перемішуванні 99,7 г вазеліну.

В екстемпоральному пропису мазі, що містить водний ланолін, для забезпечення високої дисперсності фурациліну (менше 50 мкм) запропоновано розтирати фурацилін з 6 мл киплячої води (з ланоліну водного - 30 %), одержати суспензію, змішати її з ланоліном безводним і вазеліном, перемішати до однорідності.

Rp.: Resorcini 0,4

Vaselini ad 10,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Наносити на уражену шкіру.

Суспензійна мазь з лікарською речовиною, розчинною у воді, що вводитьсяпо типу суспензії.

Спочатку резорцин розтирають з декількома краплями (0,2 г) вазелінової олії,потім додають вазелін до загальної маси мазі (10,0 г) і розтирають до однорідності.

Rp.:Unguenti Xeroformii 100,0

Da. Signa. Мазь для пов'язок.

Для виготовлення даної мазі слід взяти 10,0 ксероформу і 90,0 вазеліну. У ступці ксероформ подрібнюють спочатку в сухому вигляді, а потім з половинною кількістю (5,0 г) розплавленого вазеліну. Після цього в кілька прийомів при ретельному розтиранні додають вазелін, що залишився.

Rp.: Zincioxydi 10,0

Vaselini 90,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Наносити на уражену ділянку шкіри.

Мазь цинкова (ДФ X, ст. 737). У ступці розтирають 10,0 г цинку оксиду (не занадто натискаючи товкачиком), потім додають половинну кількість (5,0 г) розплавленого вазеліну, після чого в кілька прийомів при розтиранні додають решту вазеліну.

Rp.: Streptocidi 1,0

Acidi salicylici 0,3

Vaselini 20,0

Misce, fiat unguentum Da. Signa. Мазь для рук.

Мазь-суспензія зі вмістом нерозчинних речовин понад 5 %. У ступку, попередньо підігріту, поміщають стрептоцид, подрібнюють з 5 краплями спирту 95%, додають кислоту саліцилову, ретельно розтирають у присутності 0.6-0,7 г розплавленого вазеліну. Потім у 2-3 прийоми додають решту вазеліну і перемішують до одержання однорідної маси. Готова мазь світло-жовтуватого кольору, однорідна по зовнішньому вигляду.

Rp.:Hydrargyriamidochloridi 0,5
Bismuthisubnitratis
Xeroformii aa 1,0
Lanolini
Vaselini 10,0
Misce, fiat u
Da. Signa. При мокнучій екземі.

Багатофазна суспензійна мазь, до складу якої входить три твердих речовини, не розчинних ні у воді, ні в основі.

Сумарний вміст лікарських речовин складає 2.5 г, тобто близько 11 % загальної маси мазі. При використанні для розтирання порошків вазелінового масла, останнього треба було б 1,25 г (половинну кількість від маси порошків), що складає більше 7 % від маси мазі. Така кількість занадто велика і сприяє зайвому розрідженню мазі. Правильним прийомом буде розтирання порошків у підігрітій ступці з частиною розплавленої основи.

При розтиранні декількох порошків слід починати з найбільш грубодисперсної лікарської речовини. Такою в даному випадку є ртуті амідохлорид. Його поміщають у ступку і ретельно розтирають. Потім додають вісмуту нітрат основний і продовжують розтирання. В останню чергу в ступку вносять ксероформ, змішують, додають частину (1,3 г) розплавленого вазеліну і розтирають. До отриманої одноманітної пульпи домішують залишок вазеліну іланоліну водного і перемішують мазь до однорідної маси, час від часу знімаючи її зі стінок ступки і товкачика целулоїдною пластинкою. Готову мазь переносять у відпускну баночку й оформляють до відпуску.

Пасти - це мазі, що містять понад 25 % твердої фази. Вони характеризуються щільнішою консистенцією. При температурі людського тіла пасти лише розм'якшуються, не плавлячись, а тому можуть більш тривалий час затримуватися на шкірі. Залежно від призначення пасти підрозділяються на дерматологічні, зуболікарські і зубні. Серед дерматологічних паст, у свою чергу, розрізняють лікувальні і захисні.

Дерматологічні пасти готують шляхом змішування порошкоподібних лікарських речовин з розплавленою основою. Додавання рідин для розтиранняtвердих речовин слід уникати, тому що це приводить до розм'якшення пасти. Нерозчинні лікарські речовини, що входять у пасту,

розтирають у дрібний порошок, змішують у нагрітій ступці і поступово, при ретельному помішуванні, додають до них усю розплавлену основу.Якщо кількість порошків, що входять до складу пасти, дуже велика (понад 75%), то може спостерігатися обернення фаз. Суміш починає розсипатися внаслідок того, що основа перестає бути суцільною фазою і перетворюється в дрібні частки, які прилипають до часток порошку, що перетворюється з дисперсної фази в дисперсійне середовище.

Rp.: Acidi salicylici 0,4

Zinci oxydi

Amyli aa 5,0

Vaselini 10,

Misce, fiat pasta

Da. Signa. Паста Лассара.

Цинку оксид, кислота саліцилова і крохмаль не розчиняються у воді і вазеліні. Саліцилова кислота при розтиранні утворює пил, що подразнює слизові.

У випарювальній порцеляновій (фарфоровій) чашці на водяній бані розплавляють вазелін. У підігрітій ступці (до 50 °С) подрібнюють цинку оксид, змішують із саліциловою кислотою і частиною розплавленого вазеліну (5,0 г). До напівохолодженої маси додають частинами крохмаль (крохмаль при змішуванні з гарячим вазеліном може утворювати крохмальний клейстер), додають решту розплавленого вазеліну і перемішують до утворення однорідної маси.

Пасти зуболікарські. До цієї групи лікарських препаратів відносять різні тістоподібні суміші лікарських речовин, найбільш часто з маслянистими рідинами, що повинні мати густу консистенцію.

Зуболікарські пасти з погляду медичного застосування не можна віднести до розділу мазей, тому що вони використовуються не для нанесення на шкіру чи слизові, а вводяться в канали зуба для умертвіння нерва, знеболювання, дезінфекції порожнини зуба. Однак, виходячи з фізико-хімічних особливостей зубних паст, їх консистенції, внутрішньої структури і технології, вони цілком відповідають у цьому відношенні дерматологічним пастам, тому вивчаються у цьому розділі.Для виготовлення зуболікарських паст використовуються різніпорошкоподібні речовини, що склеюються в тістоподібну масу за допомогою різних рідин (гліцерин, гвоздична олія, креозот, рідше - інші). Основні умови одержання зуболікарських паст - максимально тонке подрібнення порошкоподібних компонентів і обережне дозування рідин. Слід мати на увазі, що навіть незначний надлишок рідини призводить до одержання м'яких і мазких продуктів. Щоб уникнути цього, доцільно діляти порошкоподібні інгредієнти на 2 частини і при надлишку рідини ущільнювати масу порошками. Зуболікарські пасти готують у невеликих скляних ступках або на товстих скляних пластинках за допомогою вузького плоского шпателя або скальпеля.Прикладом зуболікарських паст є: миш'яковиста, йодоформна, трикрезолова та ін.

Rp.: Tricresoli 24,0

Formalini 6 ml

Boli albae 48,0

Glycerini ad 100,0

Misce, fiat pasta

Da. Signa. Паста зубна трикрезолформалінова.

Білу глину подрібнюють і змішують із трикрезолом і формаліном, потімдодають у 2-3 прийоми гліцерин (22,0 г), перемішуючи до утворення однорідної тістоподібної маси.

Зубні пасти призначені для догляду за зубами і порожниною рота. їх виготовляють на парфумерних фабриках.

Мазі-емульсії *- це гетерогенні системи, що складаються з двох фаз і мають поверхню розділу фази і середовища.*

До їх складу входять водні розчини або розчинні у воді лікарські речовини, що утворюють з мазевою основою емульсії, переважно типу В/О. На відміну від тритураційних, мазі-емульсії швидше проникають у шкіру, а лікарські речовини, знаходячись у водяній фазі, також діють швидше.При виготовленні емульсійних мазей виходять з кількості рідини, що може поглинутися основою.

> Лікарські речовини, легко розчинні у воді і виписані в невеликих кількостях (до 5 %), розчиняють у мінімальній кількості води. Якщо вони виписані у великихкількостях, то їх не розчиняють у воді (за винятком коларголу, протарголу, таніну), а вводять у мазь по типу суспензії.

> Сухі і густі екстракти вводять до складу мазей після попереднього розтирання їхзі спирто-водно-гліцериновою (1:6:3) сумішшю. При змішуванні водних розчинів лікарських речовин з основою утворюється емульсійна система, яка підкоряється загальним законам, що керують поводженням емульсій. Для утворення стабільної емульсійної системи необхідне застосування емульгатора, за який найчастіше використовують ланолін. Спермацет і віск застосовують значно рідше, тому що вони мають слабкі емульгуючі властивості. Техніка виготовлення емульсійних мазей зводиться до ретельного перемішування в ступці ланоліну чи іншого емульгатора з водним розчином лікарських речовин до повного його поглинання, після чого домішують основу.

Мазі-емульсії типу В/О.

Rp.: Kalii iodidi 5,0

Natrii thiosulfatis 0,1

Aquae purificatae 4,4 ml

Lanolini anhydrici 13,5

Basis emulsionis 27,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Для втирань.

Калію йодид і натрію тіосульфат розчиняють у воді й отриманий розчин емульгують безводним ланоліном. До отриманої емульсії додають при помішуванні консистентну емульсійну основу вода/вазелін. Мазь повинна мати жовтуватий колір. Додавання натрію тіосульфату має на меті зв'язування вільного йоду, який може виділитися навіть при нетривалому зберіганні. Наявність бурого забарвлення мазі вказує на виділення вільного йоду, і в цьому випадку мазь для застосування непридатна. Якщо ж у складі цієї мазі буде прописаний йод, то їїготують без додавання натрію тіосульфату.

Rp.: Novocaini 1,0

Kalii iodidi 0,5

Lanolini

Vaselini aa5,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Змазувати уражені ділянки шкіри.

Емульсійна мазь типу В/О з легкорозчинними речовинами. У складі мазіприписані інгредієнти, дуже легко розчинні у воді.

Розрахунок: Води очищеної (з ланоліну водного):

100% - 5,0

30 % - х х = 1,5 мл (30 крап.)

Ланоліну безводного 5,0 - 1,5 = 3,5 г

Новокаїн і калію йодид поміщають у ступку і розчиняють у 1,5 мл води, що входить до складу водного ланоліну (3О %), замінивши його після відповідних розрахунків ланоліном безводним. Потім додають 3,5 г ланоліну безводного і емульгують водний розчин лікарських речовин. До отриманої емульсії додають вазелін і перемішують до утворення однорідної маси.

ППК

Дата № рецепта

Novocaini 1,0

Kaliiiodidi 0,5

Aquae purificatae 1,5 ml (gtts XXX)

Lanolini anhydrici 3,5Vaselini5,0

$m_{заг.}$= 11,5 ml

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Rp.: Protargoli 1,0

Lanolini 3,0

Vaselini 12,0

Misce, fiat unguentum Da. Signa. Наносити на слизову носа.

Емульсійна мазь типу В/О з протарголом, що утворює колоїдний розчин. Протаргол вводять у мазь обов'язково у вигляді золю, для чого спочатку розтирають у ступці з невеликою кількістю гліцерину (на 1,0 г протарголу - 6-8 капель гліцерину), а потім - з водою. Якщо вода в рецепті не прописана, то для розчинення протарголу використовують воду, що входить до складу ланоліну водного.

У даному випадку в ступці розтирають протаргол з 6-8 краплями гліцерину, після чого його розчиняють у воді (0,9 мл). Отриманий розчин протарголу емульгують 2,1 г безводного ланоліну, додають вазелін і перемішують до одержання однорідної маси.

Rp.: Collargoli 3,0

Aquae purificatae 1 ml

Lanolini 2,0

Vaselini15,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Мазь для носа.

Коларгол (3.0 г) розтирають у ступці з водою (20 крапель) і залишають на кілька хвилин, потім додають водний ланолін (2.0 г) і перемішують до поглинання розчину, після чого додають вазелін і змішують до однорідності.

Дуже часто мазі для носа, у т. ч. і водомісткі, призначають на чистому вазеліні. Оскільки ці мазі погано розподіляються по вологій слизовій оболонці, необхідно рекомендувати лікарю введення 5-10% ланоліну. У разі потреби введення у вазелінову мазь значних кількостей водного розчину, добавка ланоліну може бути проведена без повідомлення лікаря з обов'язковою оцінкою в рецепті. Кількість вазеліну треба відповідно зменшити.

Мазі-емульсії типу О/В є переважно охолодними мазями. Для них характерний високий вміст води або водних розчинів, які додають цим мазям м'якості, рихлості. Будучи нанесеними на шкіру, вони діють заспокійливо, охолоджуюче, залежно від випаровування води. Охолоджуючі мазі показані при запальних процесах, гострій і підгострій формах екземи, дерматитах. Дію емульсійних мазей типу О/В порівнюють з дією вологих пов'язок.

Емульсія типу О/В дає мазь, що легко змивається зі шкіри водою, не залишаючи жирних плям. Крім того, у цю мазь можна легко ввести значну кількість водорозчинних лікарських речовин, таких як іхтіол, а також маслянистих рідин, таких як дьоготь та ін. Такі лікарські засоби в кількості до 10 % можуть змішуватися з готовою основою, а у великих кількостях - емульгуватися. Ці мазі відрізняються специфічного особливістю: при нанесенні на шкіру через

порівняно короткий проміжок часу (5-15 хвилин) вони утворюють щільний, м'який шар, до якого не прилипає і не забруднюється білизна. Цей шар тримається на шкірі досить довго.

Серед мазей-емульсій типу О/В є і захисні мазі. Емульгатором у них зазвичайє мила, що утворюються в процесі виготовлення мазі.

Rp.: Kalii carbonatis 1,0
Natrii tetraboratis 0,5
Olei Vaselini15,0
Stearini10,0
Aquae purificatae 70 ml Misce,
fiat unguentum
Da. Signa. Захисна мазь.

У теплий водний розчин калію карбонату і натрію тетраборату тонким струменем при постійному помішуванні додають сплав стеарину з олією. При цьому утворюється калію стеарат і одночасно відбувається загустіння маси. Після гомогенізації в ступці виходить м'яка мазь, що має лужну реакцію, яка при втиранні в шкіру добре і легко всмоктується в роговий шар епідермісу. Після випаровування водної фази на шкірі залишається тоненька плівка (мильно-олійна), непроникна для органічних розчинників, смол, лаків, що дозволяє використовуватиїї як захисну.

Ще краще як емульгатор застосовувати триетаноламін - сиропоподібну блідо-жовту рідину, яка змішується з водою, спиртом, гліцерином і більшістюорганічних розчинників. З жирними кислотами триетаноламін легко дає мила, що входять до складу дерматологічних мазей, підсилюють проникаючу здатність лікарських речовин. Емульсії з триетаноламіном не подразнюють шкіру. Широко застосовуються в косметичній промисловості (див. розділ 33).

Емульгуючі властивості мають також бентонітові глини.

Rp.: Picis liquidae 3,0
Bentoniti 2,0
Aquae purificatae ad 30,0
Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Наносити на уражену ділянку шкіри.

Дьоготь ретельно змішують з бентонітом. При диспергуванні дьогтю частки бентоніту своїми олеофільними ділянками прилипають до крапель дьогтю, гідрофільні ж ділянки залишаються при цьому вільними. При наступному додаванні води (частинами, при безперервному розтиранні) гідрофільні ділянки бентоніту добре адсорбують, маса при цьому набухає, приймаючи м'яку мазеподібну консистенцію.

Виготовлення комбінованих мазей. Ці мазі можна розглядати як мазі змішаного типу, що складаються з окремих типів мазей.

Комбіновані мазі - це складні багатокомпонентні мазі, що містять у своєму складі кілька лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями, які вимагають виготовлення різних типів мазей: суспензій, емульсій, розчинів, сплавів.

Виготовлення комбінованих мазей регламентується тими ж правилами, що передбачені в технології окремих типів мазей. При цьому з урахуванням наявності

виникаючих комбінацій (наприклад, мазь-суспензія і розчин чи мазь-емульсія і мазь-розчин та ін.) можлива різна послідовність технологічних стадій, що повинна бути раціональною.

В аптечних умовах виготовлення комбінованих мазей проводять в одній і тій же ступці, при необхідності зміщуючи отриману раніше частину мазі до носика чи на стінку ступки. Тому, якщо до складу комбінованої мазі входять лікарські речовини, що утворюють суспензійний тип мазі, доцільніше першою в ступці приготувати мазь-суспензію.

Існує два методи виготовлення суспензійно-емульсійних мазей: спочатку готують суспензійну мазь, потім емульсію або навпаки (мазь-емульсію, потім - мазь-суспензію) і одержують комбіновану дисперсну систему.При додаванні твердої фази до готової емульсійної мазі чи при початковому змішуванні її з жироподібною мазевою основою частки твердої речовини розташовуються в мазевій основі поруч із краплями емульгованої фази.

Можливий інший технологічний варіант, при якому тверда фаза, що маєгідрофільність, змочується спочатку водою чи водним розчином. При наступному змішуванні отриманої водної суспензії з мазевою основою виходить комбінована система - емульсія водної суспензії в жировому середовищі. Частки твердої фази в цих випадках виявляються включеними всередину емульгованих крапель водної фази, розподілених у свою чергу в жировій основі. В останньому випадку часто виходять мазі активніші в терапевтичному відношенні, ніж у першому випадку. Таким чином, технологія впливає на терапевтичну ефективність мазі.

Rp.:Ephedrinihydrochloridi 1,0

Mentholi0,15

Protargoli1,0

Lanolini 2,0

Vaselini 8,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Мазь для носа.

До складу мазі входять ефедрину гідрохлорид і протаргол, розчинні у воді, що утворюють мазь-емульсію, і ментол, розчинний в основі, що утворює мазь- розчин (у кількості до 5 %).

Спочатку доцільно приготувати мазь-розчин, а потім мазь-емульсію. З оглядуна те, що розчиняти протаргол і ефедрину гідрохлорид разом небажано (дія електроліту на колоїдний розчин), мазь готують так. У ступці розтирають 0,15 ментолу з декількома краплями вазелінового масла (0,15 г) і змішують з частиною вазеліну. Отриману суміш відсувають до

носика ступки. У ступку вносять ефедрину гідрохлорид і розчиняють у 1/2 частині води (6 крап.), що входить до складу водного ланоліну (30 %). Отриманий розчин емульгують частиною безводного ланоліну, змішують з розчином ментолу у вазеліні і відсувають до носика ступки. Потім протаргол розтирають з 6 краплями гліцерину, розчиняють у воді, що залишився, (6 крап.), емульгують рештою ланоліну, змішують із вмістом ступки і залишком вазеліну до одержання однорідної маси.

Rp.: Ephedrini hydrochloridi 0,1
Dimedroli 0,2
Mentholi 0,3
Zinci oxydi 2,0
Lanolini 8,0
Vaselini 20,0
Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Мазь для носа.

Комбінована мазь: стосовно ментолу - мазь-розчин, ефедрину гідрохлориду і димедролу (легко розчинні у воді) - мазь-емульсія, цинку оксиду (не розчинний ніу воді, ні в основі) - мазь-суспензія зі вмістом твердої фази більше 5 %.

У порцеляновій (фарфоровій) випарювальній чашці на водяній бані розплавляють близько 1/3-1/4 частини вазеліну при температурі не вище 50 °С і в ньому розчиняють 0,3 г ментолу. У теплу суху ступку поміщають 2,0 г цинку оксиду і ретельно розтирають з невеликою кількістю (= 1,0 г) розчину ментолу у вазеліні, потім додають решту розчину ментолу у вазеліні і перемішують до відсутності окремих видимих часток цинку оксиду. Отриману масу знімають целулоїдною пластинкою зі стінок ступки і поміщають на край ступки (чи зсувають до носика). У ступку, що звільнилася, поміщають 0,1 г ефедрину гідрохлориду і 0,2 г димедролу і розчиняють у 2,4 мл води (30 % водного ланоліну). До розчину додають 5,6 г ланоліну безводного і змішують до повного поглинання рідкої фази. Отриману емульсію ретельно змішують з раніше приготовленою маззю-суспензією і вазеліном, що залишився, до одержання однорідної маси ясно-жовтого кольору з характерним запахом ментолу.

Rp.: Streptocidi 0,5
Bismuthi subnitratis 1,0
Basis polyaethylen oxydi 10,0
Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Мазь дерматологічна.

Комбінована мазь: мазь-розчин (стосовно стрептоциду) і мазь-суспензія (стосовно вісмуту нітрату основного). Стрептоцид розчиняється вполіетиленоксидній основі, що являє собою сплав ПЕО-1500 і ПЕО-400 у співвідношенні (3:7).

Основу сплавляють у порцеляновій (фарфоровій) чашці на водяній бані, у сплаві розчиняють стрептоцид. У підігрітій ступці розтирають вісмуту нітрат основний спочатку в сухому вигляді, а потім з частиною розчину стрептоциду в розплавленій основі. Поступово частинами додають залишок розчину іперемішують до охолодження. Комбінованою (суспензія і частково емульсія) можна вважати і мазь такого складу:

Rp.: Kaliii iodidi

Lanolini ana ana 10,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Наносити на нігтьову пластинку.

Ця мазь застосовується для лікування грибкового ураження нігтів (оніхомікозу) і розрахована на здатність калію йодиду розпушувати нігтьовупластинку. Технологія мазі наступна: калію йодид ретельно розтирають у ступці з3 мл очищеної води (30 % від ланоліну водного). Потім до суспензії калію йодиду ічастково його розчину у воді домішують при розтиранні 7,0 г безводного ланоліну. Типовими комбінованими мазями є також мазі, що готуються на емульсійних основах. Вони, як правило, виготовляються в умовах укрупненого виробництва.Однак при наявності готових основ чи доступних емульгаторів вони можуть бутиприготовлені й в умовах аптеки. Так, наприклад, при наявності емульгатора Т-2 можна приготувати консистентну емульсію, а на її основі - мазі з різними дисперсними системами.

Rp.: Sulfuris praecipitati100,0

Basis emulsionis 200,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Втирати в шкіру.

Мазь сірчана проста (ФС 42-1380-80).

Комбінована мазь на емульсійній консистентній основі вода/вазелін.

Сірку обережно, але ретельно розтирають у підігрітій ступці, додають частину (50,0-60,0 г) основи і диспергують. Потім додають основу, що залишилася, і ретельно перемішують до одержання однорідної маси.

ОЦІНКА ЯКОСТІ МАЗЕЙ

Якість приготовлених мазей оцінюють так само, як і інших лікарських форм, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт), упаковку, оформлення, відсутність розшаровування і механічних включень, відхилень у масі. Визначення справжності проводять візуально за зовнішнім виглядом та органолептичними ознаками (запах, колір та ін.), які залежать від властивостей складових лікарських речовин та використаних мазевих основ.

Однорідність мазей визначають по величині часток твердої фази. Для цього використовують біологічний мікроскоп, оснащений окулярним мікрометром МОБ-1 при

збільшенні окуляра 15х і об'єктива 8х. Ціну поділки окулярного мікрометра вивіряють по об'єкт-мікрометру для проникаючого світла (ОПМ). Пробу мазі відбирають, як зазначено в статті «Добір проб лікарських засобів», і вона повинна бути не менше 5,0 г. Якщо концентрація лікарських речовин у мазях перевищує 10 %, то їх розбавляють відповідною основою до вмісту близько 10% і перемішують. При доборі слід уникати подрібнення часток.

Методика визначення. Із середньої проби мазі беруть наважку 0,05 г і поміщають на необроблений бік предметного скла. Інша сторона предметного скла оброблена в такий спосіб: на середині його алмазом чи якимось іншим абразивним матеріалом наносять квадрат зі стороною близько 15 мм і діагоналями. Лінії фарбують за допомогою олівця по склу. Предметне скло поміщають на водяну баню до розплавлювання основи, додають краплю 0,1 % розчину судануIII для жирових, вуглеводневих і емульсійних основ типу В/О чи 0,15 % розчину метиленового синього для гідрофільних і емульсійних основ типу О/В і перемішують. Пробу накривають покривним склом (24х24 мм). Фіксують його шляхом слабкого натиснення і переглядають у чотирьох полях зору сегментів, утворених діагоналями квадрата. Для аналізу одного препарату проводять п'ять визначень середньої проби. У полі зору мікроскопа повинні бути відсутні частинки, розмір яких перевищує норми, зазначені у власних статтях.

Визначення pH мазей необхідне для контролю стабільності лікарських речовин і основи під час зберігання. Порушення pH свідчить про зміну їх фізико- хімічних властивостей.

Важливий критерій якості мазей - показники їх структурно-механічних (реологічних) властивостей. Консистенція мазей впливає на процеси їх виготовлення і розфасовки, намазуваності мазей і вивільнення з них лікарських речовин.

Один з важливих факторів, від яких залежить консистенція, - це гранична напруга зсуву, яка характеризує здатність мазі чинити деякий опір при намазуванні та еструзії (здатності видавлюватися з туб, дозаторів і т. п.).

Важливими реологічними характеристиками мазей є пластична в'язкість, яку можна визначити на ротаційному віскозиметрі, а також пластична міцність, що визначається на конічному пластометрі.

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МАЗЕЙ

До напрямку удосконалення відноситься розширення асортименту основ для мазей і їх цілеспрямований вибір залежно від призначення мазі. Як приклад можна привести мазь «Нітронг», у якій основа (парафін, цетанол, оксипропілцелюлоза, вазелін) сприяє рівномірному всмоктуванню нітрогліцерину шкірою. Мазь діє пролонгуюче і призначається як додатковий засіб у сполученні з перорально застосовуваними препаратами для профілактики приступів стенокардії.

Для впливу ліків на локальні процеси в прямій кишці чи на організм у цілому перспективне застосування ректальних мазей, бо при цьому лікарські речовини легко і швидко всмоктуються.

Приведені приклади не обмежують подальшого удосконалення мазей. Перспективними також можуть виявитися мазі, фіксовані на папері, приготовлені по типу гірчичників.

Удосконалення технології мазей і їх якості проводять і в таких напрямках:

- підвищення хімічної, фізичної, мікробіологічної стійкості основ і мазей;
- розробка доступних і об'єктивних методів оцінки якості мазей;
- удосконалення упаковки;
- розробка і впровадження елементів малої механізації при виготовленні мазей вумовах аптек;
- розширення асортименту й уніфікація рецептури мазей і паст.

Основні

напрямки розвитку мазей можна розділити на наступні етапи:

1. Вивчення біологічних процесів, що відбуваються під час впливу лікарського засобу на ушкоджену і неушкоджену шкіру.
2. Створення м'яких лікарських форм із контрольованим впливом і вивільненням лікарських засобів, що забезпечують очікуваний терапевтичний ефект у визначеному місці й в очікуваний час.
3. Пошук носіїв, що забезпечують доставку лікарських засобів до місця захворювання.

Питання для самоконтролю до теми :

1. Характеристика мазей як лікарської форми, та дисперсної системи, їх класифікація (за медичним призначенням, місцем застосування, консистенцією та фізико-хімічними властивостями вхідних інгредієнтів). Вимоги до мазей.
2. Класифікація основ для мазей і вимоги до них. Принципи підбору основ.
3. Характеристика гідрофобних і гідрофільних основ.
4. Основні технологічні стадії і правила приготування гомогенних мазей: розчинів, сплавів.
5. Фармакопейні прописи мазей-розчинів.
6. Оцінка якості, зберігання гомогенних мазей відповідно до вимог нормативно- технічної документації, упаковка і оформлення до відпуску.
7. Характеристика дифільних основ для мазей і емульгаторів, які використовуються для їх приготування.
8. Характеристика суспензійних (тритураційних) мазей і способи їх приготування в залежності від процентного вмісту лікарських речовин. Офіцинальні прописи суспензійних мазей.
9. Особливості введення в дерматологічні мазі деякихлікарських речовин(резорцину, цинку сульфату).
10. Пасти, їх класифікація. Особливості приготування дерматологічних паст.
11. Характеристика лініментів як лікарської форми і дисперсної системи, їх класифікація.
12. Правила приготуванялініментів різних дисперсних систем: розчинів, суспензій, емульсій, комбінованих.
13. Фармакопейні і утруднені прописи лініментів.
14. Оцінка якості, зберігання лініментів відповідно до вимог нормативно-технічної документації, упаковка і оформлення до відпуску.

15. Характеристика гетерогенних мазей
16. Загальні правила виготовлення суспензійних мазей
17. Технологія гетерогенних суспензійних мазей .
18. Пасти. Технологія дерматологічних паст
19. Характеристика гетерогенних емульсійних мазей.
20. Загальні правила та алгоритм виготовлення емульсійних мазей .
21. Технологія емульсійних мазей.

Список джерел до теми :

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

«Мазі гетерогенні – загальні правила виготовлеення суспензійних, емульсійних мазей , паст комбінованих мазей»

Актеальність теми : М'які лікарські форми одні з прадавніх лікарських форм, не втратили свого значення і нині. Сфера застосування препаратів у вигляді м'яких лікарських форм постійно розширюється. Мазі застосовуються в багатьох областях медицини. При цьому переважний розвиток отримують протизапальні, антибактеріальні, фунгіцидні і інші засоби для застосування в дерматології, хірургії, гінекології, комбустіології, проктології, тощо. Мазі відносяться до числа древніх лікарських форм, які знаходять широке застосування в побуті, на різних виробництвах, в косметиці і медицині з метою захисту шкіри рук і відкритих частин тіла. М'які засоби для догляду за шкірою широко використовуються для профілактики і лікування косметичних вад і захворювань шкіри, для захисту відкритих частин тіла, які особливо чутливі до дії несприятливих природних умов або виробничих чинників.

Мета: Особливе місце займають мазі, широко вживані в різних областях медицини: дерматології, гінекології, проктології, ларингології і ін. Іноді мазі призначають як ліки загальної дії з метою резорбції, тобто всмоктування, що містяться в них лікарських речовин в товщу шкіри, підшкірну клітковину або навіть в кров'яне русло. Їх наносять на шкіру, рани, слизисті оболонки шляхом намазування, втирання або за допомогою пов'язок.

Основні поняття: Характеристика гетерогенних мазей. Загальні правила виготовлення суспензійних мазей Технологія гетерогенних суспензійних мазей . Пасти. Технологія дерматологічних паст.Характеристика гетерогенних емульсійних мазей..Загальні правила та алгоритм виготовлення емульсійних мазей .Технологія емульсійних мазей.

Зміст лекційного матеріалу :

Гетерогенні мазі - це системи, що мають поділ фаз з різними прикордонними шарами. До них відносяться ***суспензійні*** **(чи тритураційні),** ***емульсійні*** **і** ***комбіновані мазі.***

Різний фізичний стан лікарських речовин у мазях пояснюється переважно їх властивостями (розчинністю чи нерозчинністю у воді й олії і т.д.), залежно від яких утворюється і відповідний тип мазі.

За типом (характером) мазевих основ розрізняють мазі, приготовлені на: *гідрофобних (ліпофільних), гідрофільних* і *дифільних (гідрофільно-ліпофілмих)* основах.

Таким чином, медична класифікація дає загальне уявлення про мазі (призначення, застосування і т. п.), а фізико-хімічна - відбиває технологію мазей і критерії їх якості.

ОСНОВИ ДЛЯ МАЗЕЙ, ВИМОГИ ДО НИХ ТА ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ

Мазеві основи можуть бути у вигляді індивідуальних чи суми різних речовин, які обумовлюють необхідний обсяг, відповідну консистенцію і деякі специфічні особливості мазі. Завдяки консистенції основа - прекрасний змазуючий засіб для шкіри, що робить її м'якою, гладенькою, еластичною і охороняє від висихання. Під дією основи природний жировий захист шкіри підсилюється, швидше загоюються тріщини і садна, зменшується випаровування води, завдяки чому набухає роговий шар і затримується природна теплота, чим досягається значний захист від вологості і холоду. Остання обставина має істотне значення для плавців, що перебувають у воді в період змагань. Крім того, основи добре вбирають у себе зовнішнє забруднення шкіри і полегшують його видалення.

Між лікарською речовиною й основою існують складні взаємини, що не дозволяють розглядати її як інертного носія, який не приймає участі в дії мазі. Мазі необхідно розглядати як єдність форми і вмісту. Форма повинна бути активною у відношенні прояву і розкриття її вмісту.

Доведено, що та сама лікарська речовина, застосовувана у вигляді мазі, може діяти зовсім по-різному в залежності не тільки від того, як вона введена у мазь, але і від того, з якою мазевою основою вона скомбінована. Так, наприклад, мазі багатьох антибіотиків на вазеліні малоактивні, але ті ж мазі, приготовлені на гідрофілізованій вазелін-ланоліновій основі, мають більш виражену антибіотичну дію. ;'

Саліцилова кислота у вигляді 5 % мазі на вазеліні має переважно поверхневу дію. Така ж мазь, приготовлена на емульсійній основі, володіє яскраво вираженою кератолітичною дією.

Заміна вазелін-ланолінової основи на водорозчинну поліетиленоксидну підвищує активність левоміцетину в 30^0 разів.

Ці та інші дослідження показують, що мазева основа не просто індиферентний носій, а активний компонент фармакодинаміки мазі.

Вибір мазевої основи залежить від фізико-хімічних властивостей призначуваних лікарських засобів і характеру дії мазі. Основа, яка б забезпечувала максимальний терапевтичний ефект мазі, *повинна відповідати таким вимогам:*

- мати мажучу здатність, тобто необхідні структурно-механічні

(консистентні)властивості: в'язкість, пластичність, текучість, тиксотропність і т. п.;

- добре сприймати лікарські речовини, тобто мати абсорбуючу здатність;
- не змінюватися під дією повітря, світла, коливань температури і не реагувати з лікарськими речовинами, що вводяться в неї, тобто мати хімічну стійкість;

- бути індиферентною у фармакологічному відношенні, не мати подразнюючої і сенсибілізуючої дії, сприяти зберіганню первісного значення pH шкіри (3-4 од.) чи слизової оболонки;
- не піддаватися обсіменінню мікроорганізмами;
- не повинна бруднити одягу, не бути занадто липкою, легко змиватися за допомогою мила і без нього;
- властивості основи повинні відповідати меті призначення мазі: основи захисних мазей, застосовувані з профілактичною метою, повинні швидко засихати і щільно прилягати до поверхні шкіри; основи для поверхнево діючих мазей не повинні всмоктуватися; основи для мазей резорбтивної дії повинні, навпаки, глибоко проникати в шкіру, досягати кров'яного русла і сприяти всмоктуванню лікарських речовин.

Однак мазевих основ, що цілком відповідали б цим вимогам, немає. Тому для одержання необхідної якості основи часто застосовують суміші різних речовин (складні мазеві основи).

Класифікація основ. Речовини, використовувані як основи для мазей, відрізняються за джерелами одержання, хімічним складом, фізико-хімічними властивостям і т. п. Це знайшло своє відображення в класифікації основ, приведених у різних навчальних посібниках, підручниках, оглядах і статтях. Істотним недоліком багатьох пропонованих класифікацій є те, що вони змішують основи для мазей з їх окремими компонентами.

Залежно від джерел одержання мазеві основи та їх компоненти підрозділяються на *натуральні* і *штучні.* В останню групу входять основи, що є різноманітними синтетичними чи напівсинтетичними речовинами або їх сумішами як одна з одною, так і з натуральними речовинами.

За хімічним складом основи поділяються на *ефіри гліцерину з вищими жирними кислотами, стадні ефіри цих кислот з високомолекулярними одноатомними спиртами, високомолекулярні вуглеводні і їх аміни, неорганічні сполуки, полісахариди* та ін.

В основу класифікації повинна бути покладена найбільш характерна ознака, що дозволяє об'єднати речовини в єдину, органічно зв'язану групу. Така характерна ознака для всіх речовин чи композицій основ - їх здатність взаємодіяти з водою. По інтенсивності взаємодії з водою всі основи поділяють на три групи: *гідрофобні, гідрофільні* та *дифільні*. Така класифікація вважається найбільш раціональною.

Гідрофобні основи мають яскраво виражену ліпофільність, тобто здатність, як правило, цілком змішуватися з жирами, жироподібними речовинами або розчинятися в них. Винятки з цього правила рідкі і відносяться до розряду несумісностей. Так, наприклад, олія касторова погано змішується з вуглеводнями. Характерна властивість цієї групи основ - вони не змішуються з водою і не емульгують її, якщо не рахувати тих невеликих кількостей води чи водних розчинів,

які вони можуть утримати за рахунок своєї в'язкості.

Гідрофільні основи: гелі високомолекулярних вуглеводів і білків (ефіри целюлози, крохмалю, желатину, агару), гелі неорганічних речовин (бентоніти), гелі синтетичних високомолекулярних сполук (поліетиленоксиду, полівінілпіролідону, поліакриламіду) та ін.

Характерна властивість для цієї групи основ - активна взаємодія з водою: вони або змішуються з нею необмежено, або змочуються чи набухають у ній.

Дифільні (ліпофільно-гідрофільні) основи - безводні сплави ліпофільних основ з емульгаторами (сплав вазеліну з ланоліном або з іншими емульгаторами). Емульсійні основи типу В/О (суміш вазеліну з водяним ланоліном, консистентна емульсія вода/ вазелін та ін.) і О/В в якості емульгаторів використовують натрієві, калієві, триетаноламінні солі жирних кислот, твін-80 та ін. Запропонована класифікація дає можливість чіткіше характеризувати властивості мазевих основ, важливі в технологічному відношенні, допомагає зробити більш правильний вибір основи залежно від фізико-хімічних властивостей лікарської речовини, визначити спосіб її введення. Крім того, поділ мазевих основ на зазначені групи дає можливість певною мірою судити про швидкість надходження лікарської речовини з мазі в тканини та рідини організму.

Характеристика ліпофільних основ.До цієї групи відносяться: жирові, вуглеводневі та силіконові основи.

Жировіоснови.Серед жирових основ найбільш широке застосування мають жири тваринного і рослинного походження, а також продукти їх промислової переробки. Вони є тригліцеридами вищих жирних кислот і близькі за своїм складом до жирових виділень шкіри. Жири індиферентні, добре всмоктуються, змішуються з багатьма лікарськими речовинами і добре їх вивільняють, порівняно легко змиваються теплою мильною водою.

Але разом з тим вони недостатньо стійкі і розкладаються (гіркнуть) з утворенням вільних жирних кислот, альдегідів та інших сполук, які можуть вступати в хімічні реакції з наявними у складі мазей лікарськими речовинами і діяти подразнюючe на шкіру.

Свинячий жир (Adeps suillus depuratus. Axungia porcina depurata) одержують витоплюванням жиру, що покриває внутрішні органи свині. Він являє собою суміш з 62-68 % тригліцеридів олеїнової кислоти і до 35 % трипальмітину і тристеарину. Продукт білого кольору, м'якої ніжної консистенції, має дуже слабкий запах, плавиться при температурі 34-35 °*С,* у свіжому вигляді не подразнює шкіру і не перешкоджає шкірному подиху, досить легко проникає крізь епідерміс і добре передає шкірі змішані з ним лікарські речовини.Свинячий жир легко змішується і сплавляється з іншими жирами, восками, вуглеводнями, смолами і жирними кислотами, не втрачає мазеподібної консистенції при поглинанні до 20 % води (завдяки наявності невеликої кількості холестерину). Під впливом зовнішніх факторів (тепла, світла, кисню повітря та ін.) свинячий жир легко гіркне, набуваючи неприємного запаху, кислої реакції та подразнюючої дії.

Хоча свинячий жир належить до числа кращих основ для мазей, його застосування дуже обмежене, бо він є харчовим продуктом.

ДФУ рекомендує застосовувати жир при виготовленні мазі сірчаної простої, мазі калію йодиду і мазі ртутної сірої. Остання готується з додаванням яловичого жиру.

Яловичий жир (Sebum bovinum) відноситься до числа твердих жирів, оскільки містить до 58 %

три-гліцеридів твердих насичених жирних кислот пальмітинової і стеаринової і порівняно мало тригліцеридів ненасичених кислот типу лінолевої. Він має жовтувате забарвлення і слабкий запах, температура його плавлення 42-52 °С. При кімнатній температурі він твердий і крихкий, через те в чистому вигляді як мазева основа непридатний. Іноді він використовується для ущільнення мазей на жирових основах.Аналогічні властивості і застосування має баранячий жир.

Гусячий жир (Adeps anserinum) - м'яка маса жовтувато-кремового кольору з температурою плавлення 26-34 °С; належить до числа важкозастигаючих жирів, використовується у складі мазей при обмороженнях.

Рослинні жири (олії). Велика частина рослинних жирів відноситься до числа рідких, тому вони в чистому вигляді як основи не використовуються. Вони досить широко застосовуються як добавки до твердих основ (жирів, восків, вуглеводнів), утворюючи сплави м'якої консистенції. У технології мазей використовують олії: мигдальну, абрикосову, персикову, соняшникову, сливову, бавовняну, оливкову та ін. *Гідрогенізовані жири* - це продукти промислової переробки жирів і рослинних олій.Процес гідрування природних жирів здійснюється в реакторах при підвищеній температурі (180-240 °С) і тиску, у присутності каталізаторів (зазвичай мідно-нікелевих) і при постійній подачі водню.

В результаті насичення воднем гліцеридів неграничних жирних кислот останні перетворюються в граничні, утворюючи продукти будь-якої консистенції з різними температурами плавлення аж до твердих продуктів, що мають більшу стабільність фізико-хімічних показників.

Гідрогенізовані жири можуть бути використані:

а) самостійно як основи для мазей, якщо вони в'язкопластичні;

б) як компоненти основ для мазей, якщо вони тверді чи напіврідкі.

ДФУ як мазеві основи рекомендує використовувати такі мазеподібні продукти: *Саломас,* чи гідрожир (Adeps hydrohenisatus), одержуваний зрафінованих рослинних олій, схожий зі свинячим жиром, але більш щільний.

Рослинне сало (Axungia vegetabilis) — сплав, що складається з 88-90 % гідрожиру і 10-12 % рослинної олії.

Комбіжир (Adeps compositus) - сплав, що складається з 55 % саломасу, 30 % рослинної олії і 15 % яловичого, свинячого чи гідрованого китового жиру.

Вуглеводневі основи. У 1876 р. у фармацевтичну практику був уведений вазелін як основа для мазей. Як компоненти основ для мазей у цей час стали також застосовувати рідкі і тверді парафіни. Комбінації рідких і твердих вуглеводнів давали можливість створювати мазеві основи необхідної консистенції, які б не гіркли, були нейтральними і сумісними з великою кількістю лікарських препаратів. *Вазелін* (Vaselinum) являє собою очищену суміш твердих, м'яких і рідких вуглеводнів, одержуваних з нафти. Однорідна, що тягнеться нитками, мазеподібна маса без запаху, білого чи жовтуватого кольору. При намазуванні на скляну пластинку дає рівну несповзаючу плівку. З жирними оліями і жирами змішується у всіх співвідношеннях. При розплавлюванні дає прозору рідину зі слабким запахом парафіну або нафти. Температура плавлення 37-50 °С. Не омилюється розчинами лугів, не окисляється, не гіркне на повітрі і не

змінюється при дії концентрованих кислот.

Вазелін широко застосовують як самостійну мазеву основу для поверхнево діючих дерматологічних мазей. Для застосування на слизові оболонки і збільшення резорбтивної здатності вазеліну його комбінують з ланоліном.Для очної практики застосовують вазелін сорту «для очних мазей», очищений від відновлюючих домішок і підданий гарячому фільтруванню і стерилізації.Поряд з фармакопейним застосовують також вазелін медичний, одержуваний сплавкою церезину, парафіну, очищеного петролатуму чи їх домішок з очищеною нафтовою олією.*Петролатум* (Petrolatum) - це суміш твердого парафіну з мінеральною олією, ясно-коричнева маса з температурою плавлення вище 60 °С. Одержують при депарафінізації нафтових авіаційних олій. Для медичних цілей додатково очищається і використовується у складних основах для мазей як наповнювач.*Парафін* (Paraffinum solidum) являє собою білу кристалічну масу, жирну на дотик. Складається з граничних високомолекулярних вуглеводнів, має температуру плавлення 50-57 °С, застосовується як добавка до основ з метою ущільнення їх консистенції. В умовах жаркого клімату до звичайної основи ДФУ рекомендує додавати 10 % парафіну чи воску.

Олія вазелінова, чи рідкий парафін (Oleum Vaselini, Paraffinum liquidum) - це фракція нафти, одержувана після відгонки гасу. Безбарвна маслянистa рідина без запаху і смаку, нерозчинна у воді і легко змішується у всіх відношеннях з рослинними оліями (крім касторової). Застосовується з метою одержання основи м'якшої консистенції.

Озокерит (Osokeritum) - воскоподібний природний мінерал, чи гірський віск, суміш високомолекулярних вуглеводнів. Застосовується у складних основах у вигляді знесмоленого озокериту - ясно-жовтої маси, що плавиться при температурі вище 60 °С.

Церезин (Ceresinutn) - рафінований озокерит, що представляє собою аморфну безбарвну ламку масу, що плавиться при 68-72 °С. У хімічному відношенні індиферентний. Добре сплавляється з жирами і вуглеводнями, утворюючи сплави, що не кристалізуються. Застосовується для одержання складних мазевих основ (штучних вазелінів).

Вазелін штучний (Vaselinum artificiale) - цс складні сплави, приготовлені з рідкого і твердого парафінів, знесмоленого озокериту або церезину, іноді з добавкою петролатуму. У найпростішому випадку це сплав I частини парафіну і 4 частин вазелінової олії (Unguentum Paraffini). Сплав схильний до синерезису і при зберіганні стає зернистим. Якість цих сплавів зазвичай тим краща, чим складніше їх поєднання.

Нафталанська нафта (Naphthalanum liquidum, Naphtha Naphthalani) - густа сиропоподібна рідина чорного кольору з зеленкуватою флюоресценцією і своєрідним запахом. Змішується у всіх співвідношеннях із гліцерином, оліями і жирами. Діє дезинфікуюче і болезаспокійливо. Ефективний лікувальний засіб при опіках I і II ступеня. Є ряд прописів з нафталанською нафтою для лікування корости, сверблячки, екзем, бешихи шкіри, артритів, радикулітів та інших захворювань.Входить до складу нафталанної мазі (Unguentum Naphthalani), яка представляє собою суміш з 70 частин нафталанської рафінованої нафти, 18 частин парафіну і 12 частин петролатуму.

У вітчизняній літературі є відомості про використання технічних вуглеводнів у складі основ для мазей. Так, для лікування лускатого лишаю, екземи, нейродерміту рекомендуються мазі, шо містять амідохлоридну ртуть, ксероформ, вісмуту нітрат основний, приготовлені на штучному

вазеліні Боля (парафіну твердого - 1 частина, автолу чи олії турбінної - 2 частини). Для лікування екзем, псоріазу, дерматозів рекомендується мазь на основі, що складається з технічного автолу № 17 - 60 %, парафіну твердого - 30 % (до складу мазі входить дерматол і вісмуту нітрат основний по 5 %).Однак застосовувати технічні, малоочищені вуглеводні слід обережно, щоб уникнути негативного впливу на шкіру чи на слизові оболонки.Силіконові основи. У даний час наша промисловість виробляє *полідиметил-, полідіетил-* і *поліметилфеніл-силіконові рідини.*

З перерахованих силіконових рідин найкращу сумісність з лікарськими речовинами та іншими компонентами основ мають полідіетилсилоксани. Вони змішуються з вазеліновою чи рослинною оліями (крім касторової), сплавляються з вазеліном, парафіном, церезином, жирами, спермацетом, воском та ін.У полідіетилсилоксанових рідинах добре розчиняються ментол, камфора, фенилсаліцилат, дьоготь, фенол та інші лікарські речовини.На відміну від жирних олій силіконові рідини при зберіганні не гіркнуть. Вони також застосовуються для виготовлення захисних мазей, кремів, тому що не змочуються водою і не розкладаються від впливу мінеральних кислот.Поряд з есилоном-4 і есилоном-5 у фармацевтичній практиці широко використовується кремнію діоксид $Si0_2$, відомий за назвою оксил чи *аеросил* - білий аморфний порошок, непористий, високодисперсний, має високу адсорбційну здатність. Аеросил може утримувати без втрати сипкості 15-60 % різних рідин, у воді не набухає, але зв'язує її, утворюючи суспензію, яку потім можна перетворити в гомогенну мазеву основу.При виготовленні м'яких лікарських форм доцільно використовувати аеросилз високою питомою поверхнею, тобто аеросил А-380 (промисловістю випускаються марки: А- 175, А-300, А-380, що розрізняються ступенем дисперсності). Як допоміжна речовина аеросил використовується як загущувач і стабілізатор мазевих основ у концентрації до 5 %,

Відома *есилон-аеросильна основа,* що представляє собою 84 % есилону-5, загущеного 16 % аеросилу. Це безбарвний високов'язкий прозорий гель, нейтральної чи слабокислої реакції зі своєрідним запахом.Есилон-аеросильна основа має високу хімічну стабільність, не розшаровується і не гіркне при тривалому зберіганні, забезпечує місцеву поверхневу дію і стабільність лікарських речовин. Може бути використана і як захисна мазь для захисту шкіри від пролежнів, при лікуванні кишкових свищів та ін.Характеристика гідрофільних основ.Гідрофільні мазеві основи містять у собі речовини різної хімічної природи, поєднувані загальною властивістю розчинятися чи набухати у воді. Вони являють собою драглі високомолекулярних сполук (природні або синтетичні) чи високодисперсних гідрофільних глин. Деякі з цих основ добре всмоктуються через шкіру, інші - утворюють на шкірі більш-менш пружні захисні плівки, тобто втрачають воду за рахунок випаровування. Оскільки випаровування води пов'язане з поглинанням тепла, гідрофільні основи мають охолоджуючу дію, що нагадує дію вологої пов'язки. Гідрофільні основи сумісні з багатьма лікарськими сполуками і легко їх віддають іззовнішньої водної фази в тканини організму.Мильні основи одержують розчиненням мила при нагріванні у воді або в результаті взаємодії гліцерину і стеаринової кислоти з розчинами натрію чи калію карбонатів. Концентрація мила коливається від 5 до 10 %. Вони легко всмоктуються в шкіру, добре змішуються з жирними основами, утворюючи емульсійні системи.Основи на базі мил мають лужну реакцію і тому не можуть вважатися індиферентними.Калійне (зелене) мило має необхідні для мазей консистентні властивості і досить часто використовується в складі протикоростяних мазей.

Желатино-гліцеринові основи виготовляються з різним вмістом желатину, гліцерину і води.

Желатинові гелі в концентрації до 3 % - ніжні легкоплавкі драглі, що розріджуються при втиранні

в шкіру, повільно всмоктуються, широко застосовуються при виготовленні різних кремів.

Гелі, що містять більше 5 % желатину, густі, пружні, не плавляться при температурі тіла, важко розріджуються, наносяться на шкіру в розплавленому стані за допомогою пензлика. Желатинові основи легко вражаються мікроорганізмами і вимагають консервування, при зберіганні піддаються висиханню.Крохмально- гліцеринова основа, або гліцеринова мазь (Unguentum Glycerini) являє собою білуватого кольору напівпрозору драглюватої консистенції масу, легко розчинну у воді і секретах слизових оболонок. Ця остання обставина сприяла її тривалому застосуванню як основи для виготовлення мазей, що наносяться на слизові оболонки. Згідно ДФ IX крохмально-гліцеринову мазь готують шляхом змішування 7 частин пшеничного крохмалю з рівною кількістю води очищеної з наступним додаванням 93 частин гліцерину при обережному нагріванні на водяній бані до одержання 100 частин однорідної маси. Основа стійка у відношенні мікрофлори, але нестійка у фізико-хімічному відношенні, бо при зберіганні піддається синерезису.

Колагенові основи. *Колаген-* природний біополімер, що представляє собою фібрилярний білок сполучної тканини тварин. Одержують його з визначених ділянок шкіри у вигляді пастоподібної маси або розчину. Колаген раніше використовували для виготовлення ряду медичних виробів (шовний матеріал, судинні протези і т. п.). Потім з нього почали одержувати плівки, що містять лікарські речовини різного призначення. Колаген дуже перспективний для мазей, тому що забезпечує виражений терапевтичний ефект і пролонговану дію.

Як гідрофільні основи були запропоновані трагаканто-гліцеринові драглі, що містять З % трагаканту і до 40 % гліцерину.

У закордонній практиці знайшли застосування: пектинові, альгінові, муцинові та інші основи з рослинних ВМС.

У нашій країні були досліджені можливості застосування розчинів полісахаридів мікробного походження як основи для мазей.

Метилцелюлоза (МЦ) - простий ефір, одержуваний взаємодією лужної

целюлози і хлористого метилу. Приготування водних розчинів МЦ див. на стор. 286. Введення МЦ у мазі на жирових основах надає їм гідрофільність і більш швидке вивільнення лікарських речовин, поліпшується контактування лікарських речовин з ураженими ділянками шкіри. Володіючи адсорбційними властивостями, МЦ поглинає різного роду виділення ушкодженої шкіри і створює захисну плівку на поверхні шкіри. МЦ сумісна з багатьма лікарськими препаратами.Натрій- карбоксиметилцелюлоза (Натрій-КМЦ). Розчини натрій-КМЦ як основи для мазей застосовуються обмежено, хоча й мають перспективи.Основи на базі МЦ і натрій-КМЦ зазвичай одержують, змішуючи їх із гліцерином за прописами: метилцелюлози 6,0 г, гліцерину 20,0 г, води 74 мл;

1) натрій-КМЦ 6,0 г, гліцерину 10,0 г, води 84 мл. В основи додають консерванти. Заслуговують на увагу й інші похідні целюлози, що випускаються у виробничомумасштабі.

Як основи для мазей відоме застосування оксипропілметилцелюлози (ОПМЦ)і ацетофталілцелюлози (АФЦ).

Поліетиленоксидні (поліетиленгліколеві) (ПЕО) основи одержують сплавлюванням твердих і рідких поліетиленоксидів.

ПЕО - основа складається з 60,0 г ПЕО-400 і 40,0 г ПЕО-4000 чи 70,0 г ПЕО- 400 і 30,0 г ПЕО-1500. На водяній бані при 70 °С розплавляють ПЕО-4000 (ПЕО- 1500), додають ПЕО-400 і перемішують механічною мішалкою протягом 30 хвилин до одержання однорідної м'якої сметаноподібної маси.

Поліетиленгліколева основа - нейтральна, нетоксична, при тривалому застосуванні не мацерує шкіру, легко вивільняє лікарські речовини, не є середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Крім цього. ПЕО-основи мають здатність розчиняти гідрофільні та гідрофобні лікарські речовини; слабку бактерицидну дію, обумовлену наявністю в молекулі первинних гідроксильних груп; осмотичну активність, що сприятливо

позначається при лікуванні забруднених ран. У таких випадках мазі на ПЕО діють як вимиваючі і очищаючі засоби.

Поліетиленові гелі (наприклад, аеросилу 4 ч., олії вазелінової 84 ч., парафіну 6 ч., поліетилену високого тиску 15 ч.) входять до складу захисних мазей (для захисту шкіри від дії лугів, кислот), прохолоджуючих емульсійних кремів та ін. Вони індиферентні, погано змиваються з поверхні шкіри, несумісні з водою і водними розчинами лікарських речовин, спиртом, березовим дьогтем, іхтіолом.Основи з глинистих мінералів. До складу глин і глинистих порід входять найбільш характерні і специфічні для них мінерали: каолініт - основний мінерал медичної білої глини, монтморилоніт-бентонітових глин і т. п. Вони на 90 % складаються з оксидів кремнію, алюмінію, заліза, магнію і води. У незначних кількостях до складу мінералів також входять оксиди кальцію, натрію, калію, титану. Деякі з цих оксидів в окремих мінералах відсутні.Для фармацевтичних цілей бентоніт і інші глинисті мінерали повинні застосовуватися цілком очищеними від грубих домішок і піску. Це досягається відмулюванням з наступним висушуванням (і одночасною стерилізацією) порошку мінералу.За своїм станом глинисті мінерали

- високодисперсні системи. Вони характеризуються активною фізико-хімічною взаємодією з водою (набухають і міцно її утримують). Так, наприклад, натрієві форми бентонітів при змочуванні водою набухають, збільшуючись в обсязі у 15-18 разів. Утворені м'які драглі добре розподіляються на шкірі і сприймають багато лікарських речовин, тому що мають хімічну індиферентність.Здатність бентоніту при додаванні води перетворюватися в гель робить можливим його використання для виготовлення сухих концентратів у формі порошків чи таблеток.За найпростішими прописами бентонітова основа складається з 13-20 % натрієвої форми мінералу, 10 % гліцерину і 70-77 % води.Фітостеринові основи. Фітостерин являє собою білий чи злегка жовтуватий порошок, жирний на дотик, одержуваний при гідролізі соснової деревини.При збовтуванні з гарячою водою розбухає і поглинає до 120 % води, утворюючи мазеподібні продукти різної щільності, має здатність стабілізувати емульсійні системи.Для виготовлення мазей запропонована основа, що складається з фітостерину (12-15 %) і води (85-88 %). Фітостерин змішують з холодною водою і суміш нагрівають до 50-60 °С протягом 4-6 годин при постійному перемішуванні. Утворюється біла чи злегка жовтувата маса, що легко і рівномірно намазується на шкірний покрив. Вона легко змішується з лікарськими речовинами і не змішуєтьсяз вазеліном, жирами й оліями.При тривалому зберіганні фітостеринова основа висихає. Однак при наступному змішуванні фітостерину, що залишився, з теплою водою (50-60

°С) знову утворюється маса, що має початкові властивості. Ця властивість фітостерину дає можливість одержувати сухі концентрати мазей. Фітостеринова основа сама по собі підсушує запалену шкіру.

Характеристикаліпофільно-гідрофільних(дифільних)основ. Це різні за складом композиції, що мають як ліпофільні, так і гідрофільні властивості. Вони характеризуються здатністю змішуватися як з жиророзчинними речовинами, так і з водними розчинами лікарських речовин.До цієї групи відносяться основи як безводні сплави ліпофільних основ з емульгаторами, що здатні поглинати значну кількість води (абсорбційні основи), так і водомісткі емульсійні основи. Ліпофільно- гідрофільні основи, на відміну від вуглеводнів, забезпечують значну резорбцію лікарських речовин з мазей, не заважають газо- і теплообміну шкірного покриву, мають гарні консистентні властивості. Таким чином, це одна з найбільш розповсюджених і перспективних основ. Найпоширеніший представник цієї групи - ланолін (Lanolinum), який одержують із промивних вод овечої вовни. Тому часто цю речовину називають шерстяним воском (Adeps lanae). Природна суміш складних ефірів високомолекулярних циклічних спиртів, жирних кислот і вільних високомолекулярних спиртів (холестерину та ізохолестерину). Очищений ланолін - маса біло-жовтого кольору, густої, в'язкої, мазеподібної консистенції, зі своєрідним слабким запахом; температура плавлення 36-42 °С. У воді ланолін нерозчинний, але змішується з нею, поглинаючи (емульгуючи) її понад 150 %, не втрачаючи при цьому своєї мазеподібної консистенції. На цій важливій і цінній властивості засноване застосування безводного ланоліну (Lanolinum anhydricum), оскільки за допомогою його в мазі можна вводити велику кількість водних рідин. Безводний ланолін має досить високу стабільність і хімічну індиферентність. Він здатний всмоктуватися шкірою і слизовими оболонками, не подразнює їх, легко сплавляється з жирами, вуглеводнями і воском. Недолік безводного ланоліну як основи - висока в'язкість, клейкість і труднощі намазування - не дозволяє застосовувати його в чистому вигляді. З цієї причини він майже завжди застосовується в суміші з іншими основами і найчастіше - з вазеліном. ДФУ рекомендує користатися ланоліном водним (Lanolinum hydricum, якщо в рецепті не зазначений вид ланоліну.

Водний ланолін – це густа жовтувато-білого кольору в'язка маса, що складається з 70 частин ланоліну безводного і 3О частин води. При нагріванні, як всяка емульсійна система, він розшаровується.

Недолік ланоліну - несприятливий вплив на шкіру, що виявляється у вигляді алергійних реакцій, особливо в дерматологічних хворих. Для поліпшення

властивостей ланоліну його стали піддавати різній обробці. У результаті цього отримане ацетильоване похідне ланоліну. *Ацетильовинний ланолін* має меншу липкість, здатність змішуватися з мінеральними оліями, кращі **пластифікаційні** властивості, позбавлений алергійних властивостей. Використовують як пом'якшуючу добавку в мазях.

Розроблено методи одержання оксиетильованих похідних ланоліну, що одержали назву *водорозчинних ланолінів («водлани»).* Емульгуючі властивості їх невисокі, але вони гарні стабілізатори і пластифікатори, надають емульсіям кращого вигляду і стійкості при зберіганні.

З ланоліну шляхом гідролізу одержують вищі жирні спирти. Нерозділена суміш спиртів випускається у вигляді невеликих шматків, шо плавляться при температурі близько 60 °С. носить назву *спиртів шерстяного воску,* шо застосовуються як емульгатори при виготовленні емульсій

типу В/О.

З метою поліпшення властивостей спиртів шерстяного воску (підвищення стійкості до впливу кислот і лугів, одержання продуктів стабільнішого складу, зменшення окисного псування та ін.) їх піддають оксиетилюванню. *Оксиетильовані похідні спиртів* стабілізують емульсії типу О/В, а також можуть бути солюбілізаторами.

Для підвищення виходу спиртів ланолін піддають гідруванню. Гідрогенізація ланоліну здійснюється методами, застосовуваними при гідруванні жирів. Був отриманий *гідролін,* який можна використовувати як емульгатор для одержання емульсійних основ для мазей. Гідролін у порівнянні з ланоліном має нижчі значення кислотного й ефірного чисел. Він ясно-жовтого кольору, майже позбавлений запаху, має меншу липкість і більш високу емульгуючу здатність.

Спермацет (Cetaceum) - твердий воскоподібний продукт, одержуваний з кашалотового жиру. Це складний ефір етилового спирту і пальмітинової кислоти, температура плавлення 45-54 °С, стійкий при зберіганні. Легко сплавляється з жирами, восками, вазеліном. Ці сплави мають визначену щільність, своєрідну слизькість і здатність поглинати водні рідини, утворюючи грубі емульсії, тому часто застосовуються в косметиці для виготовлення кремів.

Віск (Cera). Бджолиний віск являє собою тверду, зернисту, ламку масу від жовтого до коричневого кольору зі слабким запахом меду. Плавиться при температурі 63-65 °С.З жовтого воску (Cera flava) під впливом сонячного світла на повітрі або хімічною обробкою одержують білий віск (Cera alba). Для виготовлення мазей краще використовувати віск жовтий.

Бджолиний віск добре сплавляється з жирами, вуглеводнями й іншими восками. Завдяки наявності вищих спиртів віск здатний емульгувати деякі кількості води. Він додає основам і мазям пластичність і підвищує їх щільність.

Часто як основу використовують суміш, що складається з воску жовтого (10 частин), олії мигдальної (35 частин), води очищеної (25-30 частин). Іноді для пом'якшення шкіри як мазь використовують композицію, шо складається з воску жовтого (7 частин), спермацету (8 частин), олії мигдальної (60 частин), води очищеної (25 частин).

Емульсійні основи для мазей, як і всі емульсії, мікрогетерогенні дисперсні системи. Вони складаються, як правило, з рідини, нерозчинної чи малорозчинної в іншій рідині чи високов'язкій речовині. Найчастіше для виготовлення емульсійних мазевих основ використовують рідини з яскраво вираженого полярністю (вода, водні розчини гліцерину, вуглеводів, етиленгліколі і т. п.) і неполярні чи малополярні речовини (жири, вуглеводні, силіконові рідини та ін.). Емульсійні основи для мазей є концентрованими емульсіями як першого, так і другого роду, у яких вміст дисперсної фази часом досягає 50-70 % і більше. Через надлишок вільної поверхневої енергії на міжфазній поверхні емульсійні основи нестійкі, тому для одержання стабільних композицій у їх склад вводять поверхнево-активні речовини, так звані емульгатори.

Мазі на емульсійних основах характеризуються малими значеннями в'язкості, зменшують сухість шкіри, підвищують її м'якість і еластичність, підтримують нормальний водний баланс шкіри, знижують запальні явища, мають гарний товарний вигляд.

Емульсійні основи типу О/В мають хорошу консистенцію, відмінний естетичний вигляд, не залишають на шкірі жирного сліду, легко з неї змиваються. Дисперсійним середовищем цих

основ є вода, тому внаслідок її випаровування мазі, що готуються з їх допомогою, характеризуються охолоджуючою дією нашкіру і слизові.

Для стабілізації основ у якості емульгаторів використовують як іоногенні (катіонак-тивні й аніонактивні), так і неіоногенні ПАР. Катіонактивною ПАР є цетилперидинію хлорид - білий порошок, мильний на дотик, розчинний у воді і спирті, дуже легко розчинний в ефірі. При збовтуванні водних розчинів утворюється рясна піна. Як емульгатор О/В використовується в концентрації 0,1- 0,5 %. Катіонактивні ПАР використовуються обмежено внаслідок їх високої токсичності. Аніонактивні ПАР застосовуються значно ширше. Аніонактивними емульгаторами є мила й алкілсульфати.

Емульгатори - мила лужних металів. Натрієві, калієві й амонієві солі жирних кислот добре емульгують рослинні і гідрогенізовані жири. Вони більше придатні для виготовлення рідких мазей (лініментів).

Емульгатори - полівалентні мила. Багатовалентні металеві мила (цинкове, кальцієве) можуть утворювати високодисперсні емульсії типу В/О з високим вмістом води (до 70 %) як дисперсної фази.

Емульгатори-мила, утворені триетаноламіном, також здатні своїми аніонами стабілізувати основи, утворюючи на олійній фазі поверхневі адсорбційні шари.

Емульгатори-алкілсульфати - сірчанокислі ефіри вищих спиртів. Найбільш застосовувані в даний час натрієві солі алкілсульфатів: натрійлаурилсульфат, натрійцетилсульфат, натрійстерилсульфат.

Поряд з алкілсульфатами знаходять застосування також деякі алкілсульфонати, наприклад, натрій цетилсульфонат.

Значно більше у фармацевтичній практиці використовуються ***неіоногенні****емульгатори,* гідрофільні властивості яких різко посилені оксиетилюванням.

Емульгатори-твіни одержують шляхом обробки спенів (спанів) оксидом етилену в присутності каталізатора - натрію їдкого.

У залежності від того, який зі спенів вступає в реакцію етерифікації і яка ступінь полімеризації оксиду етилену, розрізняють наступні твіни, що мають торгову назву Твін-20, Твін-40, Твін-60, Твін-80 та ін. Усі вони мають рідку консистенцію, добре розчиняються у воді й органічних розчинниках.

Емульгатор № 1 (П. С. Угрюмова) (ФС 42-285-72) суміш натрієвих солей сірчанокислих ефірів високомолекулярних спиртів каталогового жиру з температурою плавлення 49±2 °С і вільних високомолекулярних жирних спиртів (цетилового. октадецилового та ін.). Це тверда маса буруватого кольору, жирна на дотик, із запахом кашалотового жиру. 1 частина емульгатора здатна заемульгувати 9 частин води.

Рекомендовано *емульсійну основу,* до складу якої входять натрію лаурилсульфат - 2 частини, білий віск - 1 частина, пропіленгліколь- 10 частин, цетиловий спирт - 15 частин, вода очищена - 72 частини. На водяній бані сплавляють віск, пропіленгліколь і цетиловий спирт. Отриманий

сплав енергійно змішують з теплим (60 °С) водним розчином натрію лаурилсульфату до одержання однорідної маси. її можна використовувати для виготовлення мазей із сульфаніламідами, осадженою сіркою, саліциловою і бензойною кислотами,препаратами ртуті та ін.

Запропоновано емульсійні основи наступних сполук:

Триетаноламіну 2,0
Стеаринової кислоти 15.0
Ланоліну б/в 2,0
Масла вазелінового 25,0
Гліцерину 5,0
Води очищеної до 100.0

До сплаву стеаринової кислоти, ланоліну й масла вазелінового додають нагрітийрозчин триетаноламіну і гліцерину у воді і добре перемішують до охолодження.

Гідрогенізованого сульфожиру 2.0
Натрію альгінату 8,0
Парафіну 30,0
Воску білого 2,0
Води очищеної до 100,0

Спочатку готують водний розчин натрію альгінату, що, набухаючи, утворює гель,інші компоненти сплавляють і змішують з гелем.

Емульсійних восків 7,0
Масла вазелінового 7,5
Гліцерину 12,5
Есилону-5 10,0
Натрію бензоату 0,2
Води очищеної 62.8

Виготовляють змішуванням у ступці сплаву емульсійних восків, есилону-5, масла вазелінового і гліцерину з підігрітим розчином натрію бензоату у воді. Ця основа використовується для виготовлення мазей з анестетиками (анестезин, новокаїн, тримекаїн, дикаїн).

Для виготовлення очних мазей з пілокарпіну гідрохлоридом використовують основу, що складається з емульгатора № і - 15 частин, коричного спирту - 0,15 частин і води очищеної - 77,85 частин.Емульсійні основи типу В/О при тривалому перебуванні на шкірі можуть викликати її мацерацію, що ще більше сприяє резорбції лікарського препарату. Вони характеризуються невеликими значеннями пластичної в'язкості, границі текучості, тому легко наносяться на шкіру. Будучи емульсіями другого роду, вони менше здатні змінювати свою консистенцію при зберіганні.

Емульгатори - вищі жирні спирти і їх похідні. Цінними компонентами мазевих основ є продукти омилення спермацету: цетиловий і стеариновий спирти, що мають температуру плавлення 50 і 59 °С відповідно. Обидва хороші емульгатори. Мазеві основи, що містять їх у кількості 5-10 %, здатні інкорпорувати до 50 % водних розчинів, утворюючи емульсії типу В/О.

До похідних вищих жирних спиртів відноситься *емульгатор ДО,* застосовуваний у виробництві

косметичних мазей. Він являс собою калієву сіль ефіру високомолекулярних спиртів (фракція, збагачена цетиловим спиртом) і фосфорної кислоти.

Сплав, що складається з 30 % емульгатора ДО і 70 % високомолекулярних спиртів кашалотового жиру, одержав назву *емульсійного воску.* Це тверда однорідна маса світло-кремового кольору, добре сплавляється з жирами, оліями, вуглеводнями.

Емульгатори - похідні полімеризованого гліцерину. До цієї групи відносяться мазеві основи, приготовлені за допомогою твердих емульгаторів Т-1 і Т-2. Т-1 - суміш неповних моно- і диефірів дигліцерину зі стеариновою кислотою; Т-2 -суміш неповних складних диефірів тригліцерину і стеаринової кислоти.

Емульгатори - спани (спени). Цю назву мають неповні ефіри сорбітану і вищих жирних кислот. Залежно від того, яка кислота вступає у взаємодію із сорбітаном. утворювані спени мають різні властивості і розрізняються за цифровими позначеннями: спан-20, спан-40. спаи-60, спан-80 (відповідно ефіри сорбітану і лауринової. пальмітинової, стеаринової, олеїнової кислот).

Незважаючи на те, що майже всі спени стабілізують емульсії типу В/О, спен- 80 є емульгатором типу О/В.

У промислових масштабах виробляється сорбітанолеат, що представляє собою суміш моно- і диефірів сорбітану й олеїнової кислоти. За зовнішнім виглядом - це високов'язка, що тягнеться нитками, маса ясно-корнчневого кольору. Рекомендується для виготовлення емульсійних основ для мазей.

Емульгатор-пентол. ПАР. Шо представляєсобою суміш моно-,ди- і тетраефірів чотириатомного спирту пентаеритриту й олеїнової кислої и. Сплави вазеліну з 5 % пентодом утворюють стійкі високодисперсні емульсійні системи типу В/О з 50-60 % води. Основа стійка при зберіганні, заморожуванні і нагріванні.

Емульгатори-жироцукри. Під жироцукрами розуміють неповні складні ефіри сахарози з вищими кислотами («цукрові мила»). Вихідною сировиною для одержання жироцукрів служать сахароза й індивідуальні жирні кислоти (стеаринова, пальмітинова, лауринова та ін.) або суміш кислот кокосової, пальмової та інших рослинних олій.

За властивостями жироцукри є ПАР і, отже, можуть бути емульгаторами. Ф. А. Жогло синтезував і вивчив ряд моно- і диефірів сахарози. Ним установлено, що диефіри пальмітинової і стеаринової кислот у кількості 2 % здатні з вазеліновим маслом (47 %). водою (45 %), метилцелюлозою (1 %) і церезином (5 %) утворювати стійку консистентну емульсію типу В/О. Метилцелюлоза і церезин у ній виконують роль загущувана.

У чистому вигляді жироцукри являють собою безбарвні кристалічні речовини без смаку і запаху. В організмі розпадаються на жирні кислоти, глюкозу іфруктозу. Не діють алергічно на шкіру, зберігають постійні значення рН шкіри і нормальний водний баланс.

На базі емульгатора Т-2 Е. Н. Кутумова запропонувала мазеву основу, яка згідно з ФС 42-124-72 називається *«консистентна емульсія вода-вазелін»* і має такий склад:

Вазеліну 60.0

Емульгатора Т-2	10.0
Води очищеної	30,0

Вазелін з емульгатором сплавляють при помішуванні на водяній бані, поступово додають гарячу воду (90-95 %), знову перемішують доти, поки температура не знизиться до 30 °С, і залишають у прохолодному місці до наступного дня.

Маса мазеподібної консистенції білого кольору з жовтуватим відтінком. Вона включена в ДФ IX як основа для виготовлення мазей сірчаної простої, скипидарної і з калію йодидом.

Для аптечного виготовлення мазей рекомендовані дві *емульсійні основи.* До складу першої входить *ланолін безводний - 168 частин, вазелін -240 частин, вода очищена - 72 частини.*

Друга емульсійна основа складається з *ланоліну безводного, олії соняшникової і води очищеної, взятих у рівних кількостях.* Спочатку сплавляють ліпофільні компоненти, потім додають при помішуванні гарячу воду, емульгування продовжують до повного охолодження основи.

Термін придатності цих основ обмежений при температурі не вище 25 °С для першої основи - 15 діб, для другої - 5 діб.

Абсорбційні основи. Поряд з емульсійними основами широке застосування знайшли безводні сплави ПАР з компонентами, що мають гідрофільні та гідрофобні властивості.

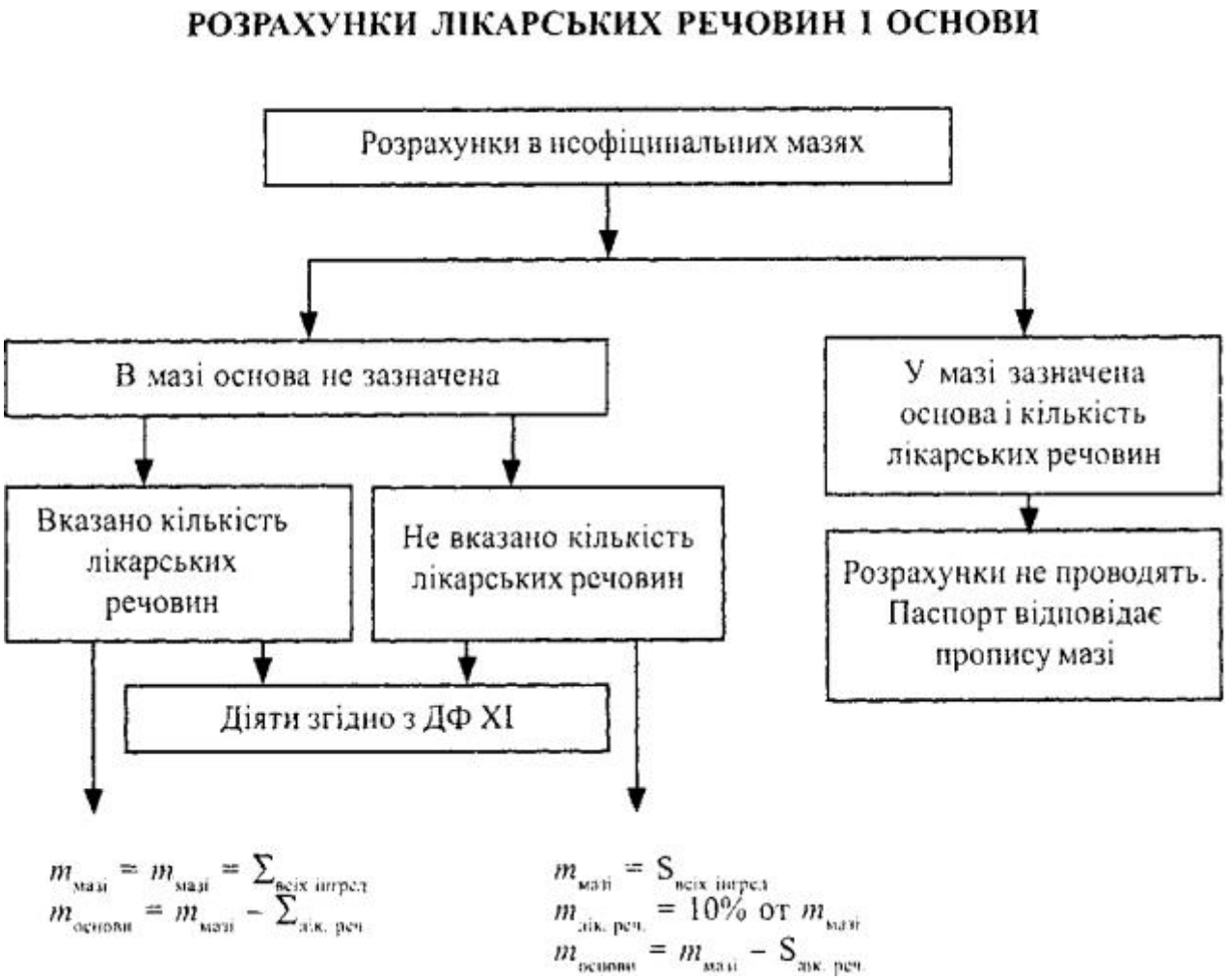
Ці своєрідні консистентні напівфабрикати ряд дослідників відносять до особливого класу мазевих основ, називаючи їх абсорбційними. Завдяки наявності ПАР ці основи здатні змішуватися з водою, водними розчинами лікарських речовин, утворюючи емульсії типу В/О або М/В. У зв'язку з цим термін

«абсорбційна» позначає лише властивість основи інкорпорувати воду. Запропоновано *абсорбційну основу* такого складу:

Спиртів шерстяного	воску	6.0
Вазеліну		10,0
Церезину		24.0
Масла вазелінового		60,0

Ці інгредієнти сплавляються на водяній бані при 70-80 °С. і суміш перемішується до охолодження. Допускається зміна концентрації церезину і вазелінового масла з мстою одержання основи будь-якої бажаної консистенції. Для одержання емульсійної основи на спиртах шерстяного воску слід до розплавлених інгредієнтів абсорбційної основи при перемішуванні додати 50 % води, нагрітої до 70-80 °С. В цю основу можна вводити різні лікарські речовини: сірку, цинку оксид, борну і саліцилову кислоти, гідрокортизон, левоміцетин, калію йодид, стрептоцид та ін. Стабільність мазі зберігається більше 2 років. До складу багатьох абсорбційних основ поряд з ПАР, оліями, восками включені вуглеводні. Це зв'язано з прагненням зменшити несприятливий вплив вуглеводнів на шкіру, слизову, раневі поверхні.Для виготовлення мазей також використовуються сплави вазеліну з ланоліном безводним v різних співвідношеннях: 9:1, 8:2.Численні дослідження показують, що основи для мазей по їх здатності забезпечувати найбільш інтенсивне вивільнення і резорбцію лікарських препаратів можна розташувати в наступний ряд: гідрофільні, емульсійні типу О/В. емульсійні типу В/О, абсорбційні і гідрофобні. Але дотримувати зазначеної вище залежності активності мазі від характеру основи при одержанні мазей з новими лікарськими препаратами не можна. Існує чимало даних, які

показують, що в кожному конкретному випадку в першу чергу необхідно враховувати направленість дії лікарського препарату, його властивості, характер взаємодії з компонентами основи й інші фактори.Далі проводять розрахунки лікарських речовин і основи, як це показано нижче. При відсутності вказання концентрації лікарської речовини в рецепті, слід готувати 10 % мазь. Мазі, прописи



яких стандартизовані (тобто офіцінальні), готують відповідно до складу і концентрації лікарських речовин, зазначених вНТД.

Виготовлення мазей складається з декількох послідовних технологічних стадій: плавлення, розчинення, диспергування, емульгування, змішування, пакування, оформлення до відпуску. У процесі технології здійснюється постадійний контроль (повнота розчинення, однорідність змішування і т.д.), а також оцінка готової мазі за технологічними показниками якості.

Оскільки мазі як фізико-хімічні дисперсні системи можуть бути гомогенними і гетерогенними, то технологія їх може включати всі основні стадії чи деякі з них (плавлення і змішування; плавлення, розчинення і змішування і т. п.). Введення лікарських речовин у мазі проводять з обліком їх фізико-хімічних властивостей і виписаних кількостей (див. «Власна технологія мазей»).

Лікарські речовини, не розчинні ні у воді, ні в основі (цинку оксид, вісмуту нітрат основний, глина біла, дерматол, норсульфазол, сірка, стрептоцид, тальк та ін.), як правило, вводять до складу суспензійних мазей у вигляді порошків, подрібнених до максимального ступеня дисперсності. У суспензійні мазі вводять також водорозчинні речовини, що вимагають для

розчинення значної кількості води (натрію тетраборат, кислота борна, сульфаніламідні препарати та ін.). Це стосується і речовин, важко розчинних у жирах.

Лікарські речовини, розчинні у воді (солі алкалоїдів, калію йодид, новокаїн, срібла нітрат та ін.) вводять переважно до складу емульсійних мазей, розчиняючи їх у мінімальній кількості водії.

Лікарські речовини, розчинні в жирах (камфора, ментол, тимол, хлоралгідрат, фенол кристалічний, анестезин до 2 %, фенілсаліцилат та ін.) вводять в однофазні мазі-розчини, розчиняючи їх у жирній основі.

Таким чином, спосіб виготовлення мазі вибирають з урахуванням фізико- хімічних властивостей прописаних речовин і дисперсної системи, що утворюється. Для змішування інгредієнтів мазі використовують ступки відповідних розмірів чи засоби механізації для виготовлення мазей.

ВЛАСНА ТЕХНОЛОГІЯ МАЗЕЙ

Виготовлення гетерогенних мазей і паст.

Мазі-суспензії - це мазі, що містять тверді порошкоподібні, подрібнені до щонайдрібніших розмірів лікарські речовини, нерозчинні в основі і воді і розподіленів ній по типу суспензії.

Мазі-суспензії можуть містити одну чи кілька лікарських речовин, причому кожна з них має свою міжфазну границю розділу. За цією ознакою мазі-суспензії поділяються на дво-, три- і багатофазні системи.

Суспензійні мазі готують шляхом ретельного розтирання твердих порошкоподібних речовин з мазевою основою. Особливість мазеподібних суспензій - високий ступінь в'язкості дисперсійного середовища, що виключає седиментацію суспензійної фази або її флокуляцію. На відміну від водних суспензій, при виготовленні тритураційних мазей включення в мазеву основу навіть гідрофобних (у відношенні основи) твердих компонентів зазвичай не зустрічає утруднень і не вимагає застосування захисних речовин.Терапевтична активність суспензійних мазей, як і рідких суспензій, також залежить від ступеня дисперсності нерозчинної лікарської речовини. Отже, найбільш важливий технологічний момент - якомога тонше подрібнення твердої фази.Процес диспергування твердих часток при наявності рідин з фізико-хімічної точки зору обумовлюється наступними факторами: механічний вплив сприяє рівномірному розподілу часток по всій масі; дрібні частки, що утворюються в результаті диспергування, ізолюються одна від одної рідиною, що перешкоджає їх укрупненню; сольватація порошку особливо сприяє диспергуванню.

При виготовленні мазей розтирання твердої фази повинне проводитися в присутності рідин, що знижують твердість часток і підсилюють ефект дроблення завдяки розклинюючій дії. Однак в'язкі рідини, якими є мазеві основи, для цієї мети не підходять, тому що вони дуже сповільнюють рух часток і вимагаютьвеликих зусиль при розтиранні.

Диспергування твердої фази проводять за допомогою невеликої кількості рослинної чи мінеральної олії, що додається спеціально в цьому випадку, або ж за допомогою частини розплавленої основи.

Оскільки кількість твердої фази в суспензійних мазях на практиці може широко варіювати від часток відсотка до 50 % і більше, то виникла необхідність *використання різних технологічних прийомів.*

Якщо нерозчинні препарати входять до складу мазі в кількості до 5 % від загальної маси мазі, то їх ретельно розтирають у ступці спочатку в сухому вигляді, а потім у присутності придатної до основи рідини. Як допоміжну рідину, у залежності від природи основи, застосовують масло вазелінове (при вуглеводневих основах), персикове чи мигдальне (при жирових основах) і воду або гліцерин (при гідрофільних основах). Зазначені рідини беруть у половинній кількості від маси лікарських речовин (правило Дерягіна).

Якщо кількість нерозчинних речовин у мазі складає від 5 до 25 %, то їх ретельно розтирають у ступці спочатку в сухому вигляді, а потім з половинною кількістю від маси сухих речовин розплавленої основи. Використання допоміжних рідин у даному випадку недоцільне, тому що спричинить розрідження мазі і зниження концентрації лікарських речовин.

Типовими представниками суспензійних мазей є офіцинальні: мазь ртутна біла, ксероформна, цинкова та інші. Магістральні ж прописи тритураційних мазей мають виняткову різноманітність.

Rp.: UnguentiStreptocidi 3 % 10,0 Da. Signa. Змазувати рани.

Це суспензійна мазь зі вмістом твердих речовин менше 5 % (3 %). Стрептоцид (0,3 г) як важкопорошковану речовину подрібнюють у присутності декількох крапель спирту чи ефіру, а потім ретельно розтирають з декількома краплями (0,15 г) вазелінового масла і до отриманої кашкоподібної маси в 2-3 прийоми додають вазелін при постійному помішуванні до одержання однорідної маси.

ППК

Дата № рецепта

Streptocidi 0,3
OleiVaselini gttsIX
Vaselini 9,7 $m_{заг.}$=10,0ml

Приготував: (підпис)
Перевірив: (підпис)

Rp.: Furacilini0,2 Vaselini ad 100,0 Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Наносити на уражену шкіру.

Мазь фурацилінова (ФС 42-94-72) антисептична, що прискорює процеси грануляції і загоєння ран. Це мазь суспензійного типу зі вмістом твердої фази менше 5 %.

0,2 г фурациліну поміщають у ступку і ретельно розтирають з декількома краплями (0,1 г) вазелінового масла. До отриманої маси поступово додають при перемішуванні 99,7 г вазеліну.

В екстемпоральному пропису мазі, що містить водний ланолін, для забезпечення високої дисперсності фурациліну (менше 50 мкм) запропоновано розтирати фурацилін з 6 мл кип'яченої

води (з ланоліну водного - 30 %), одержати суспензію, змішати її з ланоліном безводним і вазеліном, перемішати до однорідності.

Rp.: Resorcini 0,4
Vaselini ad 10,0
Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Наносити на уражену шкіру.

Суспензійна мазь з лікарською речовиною, розчинною у воді, що вводиться по типу суспензії.

Спочатку резорцин розтирають з декількома краплями (0,2 г) вазелінової олії, потім додають вазелін до загальної маси мазі (10,0 г) і розтирають до однорідності.

Rp.:Unguenti Xeroformii 100,0

Da. Signa. Мазь для пов'язок.

Для виготовлення даної мазі слід взяти 10,0 ксероформу і 90,0 вазеліну. У ступці ксероформ подрібнюють спочатку в сухому вигляді, а потім з половинною кількістю (5,0 г) розплавленого вазеліну. Після цього в кілька прийомів при ретельному розтиранні додають вазелін, що залишився.

Rp.: Zinci oxydi 10,0
Vaselini 90,0
Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Наносити на уражену ділянку шкіри.

Мазь цинкова (ДФУ, ст. 737).

У ступці розтирають 10,0 г цинку оксиду (не занадто натискаючи товкачиком), потім додають половинну кількість (5,0 г) розплавленого вазеліну, після чого в кілька прийомів при розтиранні додають решту вазеліну.
Rp.: Streptocidi 1,0
Acidi salicylici 0,3
Vaselini 20,0
Misce, fiat unguentum Da. Signa. Мазь для рук.

Мазь-суспензія зі вмістом нерозчинних речовин понад 5 %. У ступку, попередньо підігріту, поміщають стрептоцид, подрібнюють з 5 краплями спирту 95

%, додають кислоту саліцилову, ретельно розтирають у присутності 0.6-0,7 г розплавленого вазеліну. Потім у 2-3 прийоми додають решту вазеліну і перемішують до одержання однорідної маси. Готова мазь світло-жовтуватого кольору, однорідна по зовнішньому вигляду.

Rp.:Hydrargyri amidochloridi 0,5 Bismuthisubnitratis

Xerformi 1,0
Lanolini 10.0
Vaselini
Misce, fiat unguentum

Da. Signa. При мокнучій екземі.

Багатофазна суспензійна мазь, до складу якої входить три твердих речовини, не розчинних ні у воді, ні в основі.

Сумарний вміст лікарських речовин складає 2.5 г, тобто близько 11 % загальної маси мазі. При використанні для розтирання порошків вазелінового масла, останнього треба було б 1,25 г (половинну кількість від маси порошків), що складає більше 7 % від маси мазі. Така кількість занадто велика і сприяє зайвому розрідженню мазі. Правильним прийомом буде розтирання порошків у підігрітій ступці з частиною розплавленої основи.

При розтиранні декількох порошків слід починати з найбільш грубодисперсної лікарської речовини. Такою в даному випадку є ртуті амідохлорид. Його поміщають у ступку і ретельно розтирають. Потім додають вісмуту нітрат основний і продовжують розтирання. В останню чергу в ступку вносять ксероформ, змішують, додають частину (1,3 г) розплавленого вазеліну і розтирають. До отриманої одноманітної пульпи домішують залишок вазеліну ілановолінового водного і перемішують мазь до однорідної маси, час від часу знімаючи її зі стінок ступки і товкачика целулоїдною пластинкою. Готову мазь переносять у відпускну баночку й оформляють до відпуску.

Пасти - це мазі, що містять понад 25 % твердої фази. Вони характеризуються щільнішою консистенцією. При температурі людського тіла пасти лише розм'якшуються, не плавлячись, а тому можуть більш тривалий час затримуватися на шкірі. Залежно від призначення пасти підрозділяються на дерматологічні, зуболікарські і зубні. Серед дерматологічних паст, у свою чергу, розрізняють лікувальні і захисні.

Дерматологічні пасти готують шляхом змішування порошкоподібних лікарських речовин з розплавленою основою. Додавання рідин для розтирання твердих речовин слід уникати, тому що це приводить до розм'якшення пасти. Нерозчинні лікарські речовини, що входять у пасту, розтирають у дрібний порошок, змішують у нагрітій ступці і поступово, при ретельному помішуванні, додають до них усю розплавлену основу.

Якщо кількість порошків, що входять до складу пасти, дуже велика (понад 75

%), то може спостерігатися обернення фаз. Суміш починає розсипатися внаслідок того, що основа перестає бути суцільною фазою і перетворюється в дрібні частки, які прилипають до часток порошку, що перетворюється з дисперсної фази в дисперсійне середовище.

Rp.:Acidisalicylici 0,4
Zincioxydi
Amyli aa 5,0
Vaselini 10,0 Misce, fiatpasta
Da. Signa. Паста Лассара.

Цинку оксид, кислота саліцилова і крохмаль не розчиняються у воді і вазеліні. Саліцилова кислота при розтиранні утворює пил, що подразнює слизові.

У випарювальній порцеляновій (фарфоровій) чашці на водяній бані розплавляють вазелін. У підігрітій ступці (до 50 °С) подрібнюють цинку оксид, змішують із саліциловою кислотою і частиною розплавленого вазеліну (5,0 г). До напівохолодженої маси додають частинами крохмаль (крохмаль при змішуванні з гарячим вазеліном може утворювати крохмальний клейстер), додають решту розплавленого вазеліну і перемішують до утворення однорідної маси.

Пасти зуболікарські. До цієї групи лікарських препаратів відносять різні тістоподібні суміші лікарських речовин, найбільш часто з маслянистими рідинами, що повинні мати густу консистенцію.

Зуболікарські пасти з погляду медичного застосування не можна віднести до розділу мазей, тому що вони використовуються не для нанесення на шкіру чи слизові, а вводяться в канали зуба для умертвіння нерва, знеболювання, дезінфекції порожнини зуба. Однак, виходячи з фізико-хімічних особливостей зубних паст, їх консистенції, внутрішньої структури і технології, вони цілком відповідають у цьому відношенні дерматологічним пастам, тому вивчаються у цьому розділі. Для виготовлення зуболікарських паст використовуються різні порошкоподібні речовини, що склеюються в тістоподібну масу за допомогою різних рідин (гліцерин, гвоздична олія, креозот, рідше - інші).

Основні умови одержання зуболікарських паст - максимально тонке подрібнення порошкоподібних компонентів і обережне дозування рідин. Слід мати на увазі, що навіть незначний надлишок рідини призводить до одержання м'яких і мазких продуктів. Щоб уникнути цього, доцільно діляти порошкоподібні інгредієнти на 2 частини і при надлишку рідини ущільнювати масу порошками. Зуболікарські пасти готують у невеликих скляних ступках або на товстих скляних пластинках за допомогою вузького плоского шпателя або скальпеля.

Прикладом зуболікарських паст є: миш'яковиста, йодоформна, трикрезолова

та ін.
Rp.: Tricresoli 24,0
Formalini 6 ml
Boli albae 48,0
Glycerini ad 100,0

Misce,fiat pasta

Da. Signa. Паста зубна трикрезолформалінова.

Білу глину подрібнюють і змішують із трикрезолом і формаліном, потім додають у 2-3 прийоми гліцерин (22,0 г), перемішуючи до утворення однорідної тістоподібної маси.

Зубні пасти призначені для догляду за зубами і порожниною рота. їх виготовляють на парфумерних фабриках.

Мазі-емульсії - це гетерогенні системи, що складаються з двох фаз і мають поверхню розділу фази і середовища.

До їх складу входять водні розчини або розчинні у воді лікарські речовини, що утворюють з мазевою основою емульсії, переважно типу В/О. На відміну від тритураційних, мазі-емульсії швидше проникають у шкіру, а лікарські речовини, знаходячись у водяній фазі, також діють швидше.

При виготовленні емульсійних мазей виходять з кількості рідини, що може поглинутися основою.

- Лікарські речовини, легко розчинні у воді і виписані в невеликих кількостях (до 5 %), розчиняють у мінімальній кількості води. Якщо вони виписані у великихкількостях, то їх не розчиняють у воді (за винятком коларголу, протарголу, таніну), а вводять у мазь по типу суспензії.
- Сухі і густі екстракти вводять до складу мазей після попереднього

розтирання їхзі спирто-водно-гліцериновою (1:6:3) сумішшю. При змішуванні водних розчинів лікарських речовин з основою утворюється емульсійна система, яка підкоряється загальним законам, що керують поводженням емульсій. Для утворення стабільної емульсійної системи необхідне застосування емульгатора, за який найчастіше використовують ланолін. Спермацет і віск застосовують значно рідше, тому що вони мають слабкі емульгуючі властивості. Техніка виготовлення емульсійних мазей зводиться до ретельного перемішування в ступці ланоліну чи іншого емульгатора з водним розчином лікарських речовин до повного його поглинання, після чого домішують основу.

Мазі-емульсії типу В/О.

Rp.: Kalii iodidi 5,0

Natrii thiosulfatis	0,1
Aquae purificatae	4,4 ml
Lanolini anhydrici	13,5
Basis emulsionis	27,0

Misce, fiat unguentum Da. Signa. Для втирань.

Калію йодид і натрію тіосульфат розчиняють у воді й отриманий розчин емульгують безводним ланоліном. До отриманої емульсії додають при помішуванні консистентну емульсійну основу вода/вазелін. Мазь повинна мати жовтуватий колір. Додавання натрію тіосульфату має на меті зв'язування вільного йоду, який може виділитися навіть при нетривалому зберіганні. Наявність бурого забарвлення мазі вказує на виділення вільного йоду, і в цьому випадку мазь для

застосування непридатна. Якщо ж у складі цієї мазі буде прописаний йод, то її готують без додавання натрію тіосульфату.

Rp.:Novocaini	1,0
Kaliiiodidi	0,5
Lanolini	
Vaselini aa	5,0
Misce, fiatunguentum	

Da. Signa. Змазувати уражені ділянки шкіри.

Емульсійна мазь типу В/О з легкорозчинними речовинами. У складі мазі прописані інгредієнти, дуже легко розчинні у воді.

Розрахунок: Води очищеної (з ланоліну водного):

100% - 5,0

30 % - x x = 1,5 мл (30 крап.) Ланоліну безводного 5,0 - 1,5 = 3,5 г

Новокаїн і калію йодид поміщають у ступку і розчиняють у 1,5 мл води, що входить до складу водного ланоліну (3О %), замінивши його після відповідних розрахунків ланоліном безводним. Потім додають 3,5 г ланоліну безводного і емульгують водний розчин лікарських речовин. До отриманої емульсії додають вазелін і перемішують до утворення однорідної маси.

ППК

Дата № рецепта

Novocaini 1,0

Kaliiiodidi 0,5

Aquae purificatae 1,5 ml (gtts XXX)

Lanolini anhydrici 3,5

Vaselini5,0 $m_{заг.}$= 11,5 ml

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Rp.: Protargoli 1,0
Lanolini 3,0
Vaselini 12,0
Misce, fiat unguentum Da. Signa. Наносити на слизову носа.

Емульсійна мазь типу В/О з протарголом, що утворює колоїдний розчин. Протаргол вводять у мазь обов'язково у вигляді золю, для чого спочатку розтирають у ступці з невеликою кількістю гліцерину (на 1,0 г протарголу - 6-8 крапель гліцерину), а потім - з водою. Якщо вода в рецепті не прописана, то для

розчинення протарголу використовують воду, що входить до складу ланоліну водного.У даному випадку в ступці розтирають протаргол з 6-8 краплями гліцерину, після чого його розчиняють у воді (0,9 мл). Отриманий розчин протарголу емульгують 2,1 г безводного ланоліну, додають вазелін і перемішують до одержання однорідної маси.

Rp.: Collargoli 3,0
Aquae purificatae 1 ml
Lanolini 2,0
Vaselini1 5,0
Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Мазь для носа.

Коларгол (3.0 г) розтирають у ступці з водою (20 крапель) і залишають на кілька хвилин, потім додають водний ланолін (2.0 г) і перемішують до поглинання розчину, після чого додають вазелін і змішують до однорідності.

Дуже часто мазі для носа, у т. ч. і водомісткі, призначають на чистому вазеліні. Оскільки ці мазі погано розподіляються по вологій слизовій оболонці, необхідно рекомендувати лікарю введення 5-10% ланоліну. У разі потреби введення у вазелінову мазь значних кількостей водного розчину, добавка ланоліну може бути проведена без повідомлення лікаря з обов'язковою оцінкою в рецепті. Кількість вазеліну треба відповідно зменшити.

Мазі-емульсії типу О/В є переважно охолодними мазями. Для них характерний високий вміст води або водних розчинів, які додають цим мазям м'якості, рихлості. Будучи нанесеними на шкіру, вони діють заспокійливо, охолоджуюче, залежно від випаровування води. Охолоджуючі мазі показані при запальних процесах, гострій і підгострій формах екземи, дерматитах. Дію емульсійних мазей типу О/В порівнюють з дією вологих пов'язок.

Емульсія типу О/В дає мазь, що легко змивається зі шкіри водою, не залишаючи жирних плям. Крім того, у цю мазь можна легко ввести значну кількість водорозчинних лікарських речовин, таких як іхтіол, а також маслянистих рідин, таких як дьоготь та ін. Такі лікарські засоби в кількості до 10 % можуть змішуватися з готовою основою, а у великих кількостях - емульгуватися. Ці мазі відрізняються специфічного особливістю: при нанесенні на шкіру через порівняно короткий проміжок часу (5-15 хвилин) вони утворюють щільний, м'який шар, до якого не прилипає і не забруднюється білизна. Цей шар тримається на шкірі досить довго.Серед мазей-емульсій типу О/В є і захисні мазі. Емульгатором у них зазвичай є мила, що утворюються в процесі виготовлення мазі.

Rp.:Kalii carbonatis 1,0
Natrii tetraboratis 0,5
OleiVaselini15,0
Stearini 10,0
Aquae purificatae 70 ml
Misce, fiat unguentum Da. Signa. Захисна мазь.

У теплий водний розчин калію карбонату і натрію тетраборату тонким струменем при постійному помішуванні додають сплав стеарину з олією. При цьому утворюється калію стеарат і одночасно відбувається загустіння маси. Після гомогенізації в ступці виходить м'яка мазь, що має лужну реакцію, яка при втиранні в шкіру добре і легко всмоктується в роговий шар епідермісу. Після випаровування водної фази на шкірі залишається тоненька плівка (мильно-олійна), непроникна для органічних розчинників, смол, лаків, що дозволяє використовуватиїї як захисну.

Ще краще як емульгатор застосовувати триетаноламін - сиропоподібну блідо- жовту рідину, яка змішується з водою, спиртом, гліцерином і більшістюорганічних розчинників. З жирними кислотами триетаноламін легко дає мила, що входять до складу дерматологічних мазей, підсилюють проникаючу здатність лікарських речовин. Емульсії з триетаноламіном не подразнюють шкіру. Широко застосовуються в косметичній промисловості (див. розділ 33). Емульгуючі властивості мають також бентонітові глини.

Rp.: Picis liquidae 3,0 Bentoniti 2,0
Aquae purificatae ad 30,0
Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Наносити на уражену ділянку шкіри.

Дьоготь ретельно змішують з бентонітом. При диспергуванні дьогтю частки бентоніту своїми олеофільними ділянками прилипають до крапель дьогтю, гідрофільні ж ділянки залишаються при цьому вільними. При наступномудодаванні води (частинами, при безперервному розтиранні) гідрофільні ділянки бентоніту добре адсорбують, маса при цьому набухає, приймаючи м'яку мазеподібну консистенцію.Виготовлення комбінованихмазей.Ці мазі можна розглядати як мазі змішаного типу, що складаються з окремих типів мазей.

Комбіновані мазі - це складні багатокомпонентні мазі, що містять у своєму складі кілька лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями, які вимагають виготовлення різних типів мазей: суспензій, емульсій, розчинів, сплавів.Виготовлення комбінованих мазей регламентується тими ж правилами, що передбачені в технології окремих типів мазей. При цьому з урахуванням наявності

виникаючих комбінацій (наприклад, мазь-суспензія і розчин чи мазь-емульсія і мазь-розчин та ін.) можлива різна послідовність технологічних стадій, що повинна бути раціональною.

В аптечних умовах виготовлення комбінованих мазей проводять в одній і тій же ступці, при необхідності зміщуючи отриману раніше частину мазі до носика чи на стінку ступки. Тому, якщо до складу комбінованої мазі входять лікарські речовини, що утворюють суспензійний тип мазі, доцільніше першою в ступці приготувати мазь-суспензію.

Існує два методи виготовлення суспензійно-емульсійних мазей: спочатку готують суспензійну мазь, потім емульсію або навпаки (мазь-емульсію, потім - мазь- суспензію) і одержують комбіновану дисперсну систему. При додаванні твердої фази до готової емульсійної мазі чи при початковому змішуванні її з жироподібною мазевою основою частки твердої речовини розташовуються в мазевій основі поруч із краплями емульгованої фази.

Можливий інший технологічний варіант, при якому тверда фаза, що має гідрофільність, змочується спочатку водою чи водним розчином. При наступному змішуванні отриманої водної суспензії з мазевою основою виходить комбінована система - емульсія водної суспензії в жировому середовищі. Частки твердої фази в цих випадках виявляються включеними всередину емульгованих крапель водної фази, розподілених у свою чергу в жировій основі. В останньому випадку часто виходять мазі активніші в терапевтичному відношенні, ніж у першому випадку. Таким чином, технологія впливає на терапевтичну ефективність мазі.
Rp.: Ephedrini hydrochloridi 1,0
Mentholi0,15
Protargoli1,0
Lanolini 2,0
Vaselini 8,0
Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Мазь для носа.

До складу мазі входять ефедрину гідрохлорид і протаргол, розчинні у воді, що утворюють мазь-емульсію, і ментол, розчинний в основі, що утворює мазь- розчин (у кількості до 5 %).

Спочатку доцільно приготувати мазь-розчин, а потім мазь-емульсію. З оглядуна те, що розчиняти протаргол і ефедрину гідрохлорид разом небажано (дія електроліту на колоїдний розчин), мазь готують так. У ступці розтирають 0,15 ментолу з декількома краплями

вазелінового масла (0,15 г) і змішують з частиною вазеліну. Отриману суміш відсувають до носика ступки. У ступку вносять ефедрину гідрохлорид і розчиняють у 1/2 частині води (6 крап.), що входить до складу водного ланоліну (30 %). Отриманий розчин емульгують частиною безводного ланоліну, змішують з розчином ментолу у вазеліні і відсувають до носика ступки. Потім протаргол розтирають з 6 краплями гліцерину, розчиняють у воді, що залишився, (6 крап.), емульгують рештою ланоліну, змішують із вмістом ступки і залишком вазеліну до одержання однорідної маси.

Rp.:Ephedrini hydrochloridi 0,1

Dimedroli 0,2
Mentholi 0,3
Zinci oxydi 2,0
Lanolini 8,0
Vaselini 20,0

Misce, fiat unguentum Da. Signa. Мазь для носа.

Комбінована мазь: стосовно ментолу - мазь-розчин, ефедрину гідрохлориду і димедролу (легко розчинні у воді) - мазь-емульсія, цинку оксиду (не розчинний ніу воді, ні в основі) - мазь-суспензія зі вмістом твердої фази більше 5 %.

У порцеляновій (фарфоровій) випарювальній чашці на водяній бані розплавляють близько 1/3-1/4 частини вазеліну при температурі не вище 50 °С і в ньому розчиняють 0,3 г ментолу. У теплу суху ступку поміщають 2,0 г цинку оксидуі ретельно розтирають з невеликою кількістю (= 1,0 г) розчину ментолу у вазеліні, потім додають решту розчину ментолу у вазеліні і перемішують до відсутності окремих видимих часток цинку оксиду. Отриману масу знімають целулоїдною пластинкою зі стінок ступки і поміщають на край ступки (чи зсувають до носика). У ступку, що звільнилася, поміщають 0,1 г ефедрину гідрохлориду і 0,2 г димедролу і розчиняють у 2,4 мл води (30 % водного ланоліну). До розчину додають 5,6 г ланоліну безводного і змішують до повного поглинання рідкої фази. Отриману емульсію ретельно змішують з раніше приготовленою маззю-суспензією і вазеліном, що залишився, до одержання однорідної маси ясно-жовтого кольору з характерним запахом ментолу.

Rp.: Streptocidi 0,5
Bismuthi subnitratis 1,0
Basis polyaethylen oxydi 10,0
Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Мазь дерматологічна.

Комбінована мазь: мазь-розчин (стосовно стрептоциду) і мазь-суспензія (стосовно вісмуту нітрату основного). Стрептоцид розчиняється в поліетиленоксидній основі, що являє собою сплав ПЕО-1500 і ПЕО-400 у співвідношенні (3:7).

Основу сплавляють у порцеляновій (фарфоровій) чашці на водяній бані, у сплаві розчиняють стрептоцид. У підігрітій ступці розтирають вісмуту нітрат основний спочатку в сухому вигляді, а потім з частиною розчину стрептоциду в розплавленій основі. Поступово частинами додають залишок розчину іперемішують до охолодження. Комбінованою (суспензія і частково емульсія) можна вважати і мазь такого складу:

Rp.: Kalii iodidi
Lanolini ana 10,0
Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Наносити на нігтьову пластинку.

Ця мазь застосовується для лікування грибкового ураження нігтів (оніхомікозу) і розрахована на здатність калію йодиду розпушувати нігтьову пластинку. Технологія мазі наступна: калію йодид ретельно розтирають у ступці з 3 мл очищеної води (30 % від ланоліну водного). Потім до суспензії калію йодиду і частково його розчину у воді домішують при розтиранні 7,0 г безводного ланоліну. Типовими комбінованими мазями є також мазі, що готуються на емульсійних основах. Вони, як правило, виготовляються в умовах укрупненого виробництва. Однак при наявності готових основ чи доступних емульгаторів вони можуть бути приготовлені й в умовах аптеки. Так, наприклад, при наявності емульгатора Т-2 можна приготувати консистентну емульсію, а на її основі - мазі з різними дисперсними системами.

Rp.:Sulfuris praecipitati100,0
Basis emulsionis 200,0
Misce, fiat unguentum
Da. Signa. Втирати в шкіру.

Мазь сірчана проста (ФС 42-1380-80). Комбінована мазь на емульсійній консистентній основі вода/вазелін. Сірку обережно, але ретельно розтирають у підігрітій ступці, додають частину (50,0-60,0 г) основи і диспергують. Потім додають основу, що залишилася, і ретельно перемішують до одержання однорідної маси.

ОЦІНКА ЯКОСТІ МАЗЕЙ

Якість приготовлених мазей оцінюють так само, як і інших лікарських форм, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт), упаковку, оформлення, відсутність розшаровування і механічних включень, відхилень у масі. Визначення справжності проводять візуально за зовнішнім виглядом та органолептичними ознаками (запах, колір та ін.), які залежать від властивостей складових лікарських речовин та використаних мазевих основ.

Однорідність мазей визначають по величині часток твердої фази (ДФ XI). Для цього використовують біологічний мікроскоп, оснащений окулярним мікрометром МОБ-1 при збільшенні окуляра 15х і об'єктива 8х. Ціну поділки окулярного мікрометра виверяють по об'єкт-мікрометру для проникаючого світла (ОПМ). Пробу мазі відбирають, як зазначено в статті «Добір проб лікарських засобів», і вона повинна бути не менше 5,0 г. Якщо концентрація лікарських речовин у мазях перевищує 10 %, то їх розбавляють відповідною основою до вмісту близько 10% і перемішують. При доборі слід уникати подрібнення часток.

Методика визначення. Із середньої проби мазі беруть наважку 0,05 г і поміщають на необроблений бік предметного скла. Інша сторона предметного скла оброблена в такий спосіб: на середині його алмазом чи якимось іншим абразивним матеріалом наносять квадрат зі стороною близько 15 мм і діагоналями. Лінії фарбують за допомогою олівця по склу. Предметне скло поміщають на водяну баню до розплавлювання основи, додають краплю 0,1 % розчину судану**III** для жирових, вуглеводневих і емульсійних основ типу В/О чи 0,15 % розчину метиленового синього для гідрофільних і емульсійних основ типу О/В і перемішують. Пробу накривають покривним склом (24х24 мм). Фіксують його шляхом слабкого натиснення і переглядають у чотирьох полях зору сегментів, утворених діагоналями квадрата. Для аналізу

одного препарату проводять п'ять визначень середньої проби. У полі зору мікроскопа повинні бути відсутні частинки, розмір яких перевищує норми, зазначені у власних статтях.Визначення pH мазей необхідне для контролю стабільності лікарських речовин і основи під час зберігання. Порушення pH свідчить про зміну їх фізико- хімічних властивостей.

Важливий критерій якості мазей - показники їх структурно-механічних (реологічних) властивостей. Консистенція мазей впливає на процеси їх виготовлення і розфасовки, намазуваності мазей і вивільнення з них лікарських речовин.

Один з важливих факторів, від яких залежить консистенція, - це гранична напруга зсуву, яка характеризує здатність мазі чинити деякий опір при намазуванні та еструзії (здатності видавлюватися з туб, дозаторів і т. п.).

Важливими реологічними характеристиками мазей є пластична в'язкість, яку можна визначити на ротаційному віскозиметрі, а також пластична міцність, що визначається на конічному пластометрі.

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МАЗЕЙ

До напрямку удосконалення відноситься розширення асортименту основ для мазей і їх цілеспрямований вибір залежно від призначення мазі. Як приклад можна привести мазь «Нітронг», у якій основа (парафін, цетанол, оксипропілцелюлоза, вазелін) сприяє рівномірному всмоктуванню нітрогліцерину шкірою. Мазь діє пролонгуюче і призначається як додатковий засіб у сполученні з перорально застосовуваними препаратами для профілактики приступів стенокардії Для впливу ліків на локальні процеси в прямій кишці чи на організм у цілому перспективне застосування ректальних мазей, бо при цьому лікарські речовини легко і швидко всмоктуються. Приведені приклади не обмежують подальшого удосконалення мазей. Перспективними також можуть виявитися мазі, фіксовані на папері, приготовлені по типу гірчичників.

Удосконалення технології мазей і їх якості проводять і в таких напрямках:

- підвищення хімічної, фізичної, мікробіологічної стійкості основ і мазей;
- розробка доступних і об'єктивних методів оцінки якості мазей;
- удосконалення упаковки;
- розробка і впровадження елементів малої механізації при виготовленні мазей вумовах аптек;
- розширення асортименту й уніфікація рецептури мазей і паст. Основні напрямки розвитку мазей можна розділити на наступні етапи:
- Вивчення біологічних процесів, що відбуваються під час впливу лікарського засобу на ушкоджену і неушкоджену шкіру.
- Створення м'яких лікарських форм із контрольованим впливом і вивільненням лікарських засобів, що забезпечують очікуваний терапевтичний ефекту визначеному місці й в очікуваний час.
- Пошук носіїв, що забезпечують доставку лікарських засобів до місця захворювання.

Питання для самоконтролю :

1. Характеристика мазей як лікарської форми, та дисперсної системи, їх класифікація (за медичним призначенням, місцем застосування, консистенцією та фізико-хімічними властивостями вхідних інгредієнтів). Вимоги до мазей.
2. Класифікація основ для мазей і вимоги до них. Принципи підбору основ.
3. Характеристика гідрофобних і гідрофільних основ.
4. Основні технологічні стадії і правила приготування гомогенних мазей: розчинів, сплавів.
5. Фармакопейні прописи мазей-розчинів.
6. Оцінка якості, зберігання гомогенних мазей відповідно до вимог нормативно- технічної документації, упаковка і оформлення до відпуску.
7. Характеристика дифільних основ для мазей і емульгаторів, які використовуються для їх приготування.
8. Характеристика суспензійних (тритураційних) мазей і способи їх приготування взалежності від процентного вмісту лікарських речовин. Офіцинальні прописи суспензійних мазей.
9. Особливості введення в дерматологічні мазі деяких лікарських речовин (резорцину, цинку сульфату).
10. Пасти, їх класифікація. Особливості приготування дерматологічних паст.
11. Характеристика лініментів як лікарської форми і дисперсної системи, їхкласифікація.
12. Правила приготування лініментів різних дисперсних систем: розчинів, суспензій, емульсій, комбінованих. Фармакопейні і утруднені прописи лініментів. Оцінка якості, зберігання лініментів відповідно до вимог нормативно-технічноїдокументації, упаковка і оформлення до відпуску.

Список джерел до теми :

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.

2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)

3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

«Супозиторії методом викатування та виливання»

Актуальність теми :Супозиторні лікарські форми відомі ще із старовини. Метод ручного викачування з позитивного боку характеризується тим, що не вимагає спеціального устаткування. Цим методом досягається рівномірний розподіл у супозиторній масі всіх інгредієнтів. З іншого боку, він економічно неефективний, тому що при відсутності механізації затрачується багато праці, а отримана продукція має зовнішній вигляд гірший, ніж при виготовленні супозиторіїв з використанням засобів механізації. Метод виливання, будучи універсальним, дозволяє приготувати супозиторії однакової форми, використовуючи різноманітні основи, що неможливо при інших способах. Процес виготовлення проходить значно швидше, гігієнічніше, а зовнішній вигляд свічок, кульок і паличок кращий порівняно з методом викачування.

Мета: Останніми роками в нашій країні збільшився промисловий випуск і номенклатура супозиторіїв. Випускаються супозиторіїз іхтіолом, екстрактом красавки, ністатином, метилурацилом, піроксикамом, димедролом. В супозиторіях призначають стероїдні гормони, гормони щитовидної залози, різні вітаміни, антибіотики, алкалоїди, похідні фенотіазіна, пірозолона і ін. Зросло значення ректальних супозиторіїв як засобів швидкої доставки лікарських речовин у випадках, що загрожують життю. Випускаються супозиторії для купірування гіпертонічних кризів, спазму кровоносних судин і бронхів, швидкого відновлення серцевого ритму і розладу дихання. У ряді випадків лікарські речовини, введені у вигляді суппозиторіїв, поступають в кров швидше, ніж при підшкірному введенні, і надають терапевтичний ефект в менших дозах (естрогени є гормони). Перспективність цієї лікарської форми стає очевиднішою,якщо врахувати, що деякі лікарські речовини, прийняті в середину, інактивуються травними соками, травмують шлунково-кишковий тракт.

Основні поняття (перелік питань): Методи приготування супозиторіїв. Розрахунки, які пов'язані з приготуванням супозиторіїв; Методи приготування супозиторіїв;Контроль якості супозиторіїв в умовах аптеки.Методи вдосконалення.

Зміст лекційного матералу :

Супозиторії-дозовані лікарські форми, твердіприкімнатнійтемпературі, що розплавляються чи розчиняються при температурі тіла. Назва «супозиторії» - збірний термін, привласнений групі лікарських форм, призначених для введення в легкодоступні порожнини тіла, природні канали іпатологічні отвори. Латинське слово *suppositorius* означає підставний, походить від *supponere* - підкладати. Супозиторні лікарські форми відомі ще зі стародавності. З технологічної точки зору в історії супозиторіїв розрізняють: перший період - час до введення масла какао в якості супозиторної основи (приблизно до XVIII століття), другий - час його безроздільної переваги як основи (приблизно до кінця другого десятиліття XX століття) і третій - час широких пошуків замінників масла какао (наші дні).Така періодизація в історії супозиторіїв цілком природна і необхідна, тому що, з одного боку, властивості введення супозиторіїв головним чином визначаються основою, а з іншого - характер застосовуваної основи в цілому обумовлюється розвитком фармації і медицини, успіхами в області створення лікарських препаратів і їх впровадженням у практику.

В останні роки у нашій країні збільшився промисловий випуск і номенклатура супозиторіїв. Випускаються супозиторії з іхтіолом, екстрактом беладони, ністатином, метилурацилом, піроксикамом, димедролом. У супозиторіях призначають стероїдні гормони, гормони щитовидної залози, різні вітаміни, антибіотики, алкалоїди, похідні фенотіазіну, піразолону та ін. Зросло значення ректальних супозиторіїв як засобу швидкої доставки лікарських речовин у випадках, що загрожує життю. Випускаються супозиторії длякупірування гіпертонічних кризів, спазму кровоносних судин і бронхів, швидкого відновлення серцевого ритму і розладів

дихання. У ряді випадків лікарські речовини, введені у вигляді супозиторіїв, надходять у кров швидше, ніж при підшкірному введенні, і дають терапевтичний ефект у менших дозах (естрогенні гормони). Перспективність цієї лікарської форми стає ще очевиднішою, якщо врахувати, що деякі лікарські речовини, прийняті всередину, активуються травними соками, травмуючи шлунково-кишковий тракт.

Залежно від місця введення розрізняють супозиторії:

- ректальні (свічі - suppositoria rectalia), призначені для введення в пряму кишку;
- вагінальні (кульки - suppositoria vaginalia), призначені для введення у вагіну;
- палички (bacilli), призначені для введення у фістульні ходи, сечовід, канал шийки матки, слуховий прохід і т.п.

Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра з загостреним кінцем (чи сигари), торпеди, тобто тіла з загостреним кінцем і стовщенням посередині. Довжина їх

повинна бути від 2,5 до 4 см, а максимальний діаметр 1,5 см, маса допускається в межах від 1,0 до 4,0 г.

Вагінальні супозиторії можуть бути сферичними (кульки) - globuli, яйцеподібними (овулі) - ovula чи у вигляді плоского тіла з закругленим кінцем (песарії) - pessaria, що відбувається від латинського слова *pes-sarium,* що означає кільце, яке служить для втримування зміщеної матки. Маса їх повинна знаходитисяв межах від 1,5 до 6,0 г.

Палички мають форму циліндра з загостреним кінцем і діаметром не більше 1см. Довжина паличок зазвичай не перевищує 10 см, а маса повинна бути від 0,5 до 1,0 г.Геометрична форма свічі має важливе значення, тому що від форми залежитьшвидкість її введення. При введенні в пряму кишку свіча повинна перебороти рефлекторний опір сфінктера, що закриває анальний отвір. Якщо свіча конічної форми, то в міру введення опір сфінктера збільшується і цей наростаючий опір діє на свічу до моменту повного її занурювання. На свічу циліндричної форми протидіють м'язи тільки при входженні загостреної її частини, тому що після цього діаметр її до самого кінця однаковий. При введенні сигароподібної свічі опір відчувається до моменту введення найширшої частини, після чого завдяки рефлекторному стисканню і силі інерції свіча швидко сама входить у пряму кишку.Найраціональніша ректальна форма - форма торпеди (сигари).

З усіх приведених вище вагінальних форм найбільш раціональними є песарії,тому що при одній і тій же масі вони мають порівняно більшу поверхню, ніж овулі,а тим більше кульки, тому і переходять із твердого стану в рідкий набагато швидше.

Незважаючи на те, що супозиторні лікарські форми мають різне призначення і місце введення, всі вони мають загальну характерну рису: при кімнатній температурі являють собою тверді тіла, а в місці використання перетворюються в рідину. На цій властивості супозиторіїв грунтується їх медичне призначення, тому що їх твердість дає можливість перебороти рефлекторний опір м'язів, тканин природних і патологічних каналів, а рідина, що утворюється, забезпечує рівномірний розподіл по слизовій не тільки основи, але і включених у неї лікарських засобів, що діють як місцево, так і резорбтивно.

Вагінальні супозиторії прописують в основному з метою місцевого впливу: дезінфікуючого, в'яжучого, припікаючого, анестезуючого, протизаплідного. Ректальні супозиторії розглядають як лікарську форму не тільки для місцевої, але йдля резорбтивної дії при порушенні серцево-судинної діяльності, нервово- психічних розладах і т. п. Застосування в останніх випадках пояснюється швидкістю впливу лікарських речовин, призначених у вигляді супозиторіїв. Лікарські засоби всмоктуються в нижній частині прямої кишки через лімфатичну і венозну системи малого таза, причому вони надходять безпосередньо в кровоноснерусло (минаючи печінку) через середні і нижні гемороїдальні вени. Вважається, щопо швидкості дії лікарських речовин супозиторії можуть конкурувати з лікарськими формами для внутрім'язових ін'єкцій.

Тому при виготовленні супозиторіїв необхідно перевіряти дози отруйних і сильнодіючих речовин, точно так само як і в лікарських формах для внутрішнього чи ін'єкційного застосування.

З фізико-хімічної точки зору супозиторії слід розглядати як дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища (основи) і дисперсної фази (різні лікарські засоби у твердому і рідкому стані). Залежно від властивостей лікарських засобів супозиторії можуть утворювати різні дисперсні системи.

Гетерогенні системи утворюються у випадках, коли лікарська речовина розподіляється в основі по типу суспензії чи емульсії, гомогенні - коли лікарська речовина розчиняється в основі.

Вимоги до супозиторіїв. Крім зазначеної форми і маси, відхилення в масі супозиторіїв не повинні перевищувати ±5 %. Лікарські речовини, що містяться в них, повинні бути точно дозовані. Маса основи для супозиторіїв, зазначена в рецепті, не повинна зменшуватися без узгодження з лікарем, тому що це приводитьдо підвищення концентрації діючих речовин у супозиторіях. Супозиторії повинні мати правильну і відповідно однакову форму, однорідну масу, достатню твердість (механічну міцність) і плавитися при температурі тіла. Супозиторна маса повинна бути однорідна, без украплень, мар-муровості і блискіток.

СУПОЗИТОРНІ ОСНОВИ

Для виготовлення супозиторних лікарських форм повинні використовуватися основи, що мають специфічні особливості. До супозиторних основ *пред'являються наступні вимоги:*

- достатня твердість при кімнатній температурі і здатність плавитися (чи розчинятися) при температурі не вище, ніж 37 °С, тобто здатність різко переходитивід твердого стану до рідини, минаючи стадію розм'якшення - мазеподібну стадію; достатня в'язкість, відсутність запаху, забезпечення максимального контакту між лікарськими речовинами і слизовою оболонкою;
- хімічна і фармакологічна індиферентність, відсутність подразнюючої дії. стійкість до дії зовнішніх факторів (світла, тепла, вологи, кисню повітря, мікроорганізмів);
- здатність легко набувати відповідної форми, змішуватися з якомога більшою кількістю лікарських речовин, не взаємодіяти з ними і бути стійкими при зберіганні;
- здатність легко вивільняти лікарські речовини, сприяти прояву їх фармакологічної дії, що залежить як від властивостей основ, так і від способу введення лікарських речовин в основу;
- наявність відповідних реологічних показників і оптимальних структурно-механічних властивостей.

При перевірці якості жирових основ передбачається визначення температури плавлення, кислотного і йодного чисел (вони не повинні перевищувати встановлених для цих основ

значень), випробування на відсутність сторонніх домішок. Дуже важливе значення для якості основ мають їх твердість і пластичність, від яких залежить зручність введення приготовлених на цих основах супозиторіїв. Для визначення твердості жирових основ користуються приладом Осміна, що показує величину навантаження в г/см. необхідну для того, щоб брусок масла стандартної величини був розрізаний дротом діаметром 0,25 см протягом 1 хвилини. Для цього може бути використаний прилад «пенетрометр», при застосуванні якого виміряється глибина занурення в масло стандартного конуса визначеної ваги протягом установленого часу, а також «твердометр» і деякі інші прилади.

У даний час для виготовлення супозиторіїв застосовується великий асортимент основ, що розрізняються фізико-хімічними властивостями. Їх можна поділити на дві групи: гідрофобні і гідрофільні.

Гідрофобніоснови - застосовувати масло какао, сплави масла какао з парафіном та гідрогенізованими жирами, рослинні і тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир типу А і Б, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів з воском, твердим парафіном та інші основи, дозволені для медичного застосування.

Масло какао (Oleum Cacao seu Butyrum Cacao) одержують способом гарячогопресування з підсмаженого і очищеного насіння шоколадною дерева, фільтрують і розливають у форми. Після остигання воно являє собою густу однорідну масу ясно-жовтого кольору зі слабким ароматичним запахом і приємним смаком.

Вперше масло какао застосував у 1766 р. французький аптекар Антуан Бом. При кімнатній температурі це твердий продукт, у хімічному відношенні характеризується вмістом змішаних тригліцеридів: тристеарину, трипальмітину, триолеїну. трилаурину, триарахіну. Має різко виражену температуру плавлення (30-34 °С), змішується з різними лікарськими речовинами. При додаванні невеликої кількості ланоліну безводного перетворюється в пластичну масу. Йому властивий поліморфізм і зв'язана з ним мінливість температури плавлення. При зберіганні масла какао при температурі вище 10 °С воно піддається фазовим перетворенням, шо ведуть до утворення склоподібної модифікації, яка плавиться при температурі 24-26 °С (супозиторії будуть деформуватися в руках хворого). Найбільш стабільною (з існуючих a, b_1, і b форм) є b модифікація масла какао. Крім цього, слід зазначити, що при нагріванні вище температури плавлення (35 °С) воно важко твердне. Тому його використовують в основному тільки для методу ручного викачування і пресування супозиторіїв.Масло какао містить до 30 % олеїнової кислоти, яка г причиною його прогоркання (біліє і поступово втрачає духмяність). Його важко використовувати в жаркий час року: воно погано емульгує воду і водні розчини (всього 4-5 %). Масло какао містить життєздатні мікроорганізми, тому свічі, що містять розчинилікарських засобів, пліснявіють, а лікарські засоби розкладаються.

Масло лавра черешкового (Oleum Cinnamomi pedunculali) одержують з ядер плодів лавра,

Це маса жовтуватого кольору твердої консистенції, приємного ароматичного смаку, тане в роті, займає по якості проміжне місце між кокосовим маслом і маслом какао. Температура плавлення 34-35 °С. Дуже важливо, що при цій температурі олія, минаючи мазеподібну консистенцію, відразу переходить у рідкий стан. Масло лавра черешкового у вигляді супозиторіїв має такі ж властивості, як і масло какао.

Масло коріандра (Oleum Coriandri) одержують як побічний продукт із залишків насіння після відгону ефірної олії. У жирному коріандровому маслі міститься близько 50 % щільної частини, яка складається з триглицеридів петрозелінової кислоти, що має температуру плавлення 30-3 1 °С. Масло може бути використане як супозиторію основа в якості замінника масла какао. З рослин сімейства зонтичних, крім коріандрового масла, виділені і вивчені жирні масла кмину, анісу. Тверда їх частина складається в основному з триглицеридів петрозелінової кислоти, яких міститься близько 20 %, температура плавлення їх 29- 31,5 °С. За фізико-хімічними та іншими властивостями перераховані масла наближаються до коріандрового, тому можуть бути використані як супозиторні основи.

Гідрогенізовані жири. Як замінники масла какао широко застосовуються сплави гідрогенізованих жирів з жироподібними речовинами, емульгаторами чи вуглеводневими продуктами. Такі речовини, як віск, парафін і спермацет, застосовуються для підвищення температури плавлення сплавів, а ланолін, лецитин, холестерин і інші - для поліпшення зміщуваності отриманих сплавів з водою.

Експериментально встановлено, що додавання 8 % гідрогенізованого жиру(температура плавлення 46 °С) і 4 % парафіну (температура плавлення 56 °С)підвищують плавкість маси на 2-3 °С, а твердість її збільшується у 2-3 рази. Заміна парафіну воском не дає потрібного результату внаслідок своєрідної в'язкості воску.У даний час основа бутирол складається з50 % гідрогенізованих жирів, 20 % парафіну, 30 % масла какао, має точку плавлення 37 °С і твердість стосовно масла какао 66,5 %. З гідрогенізованих жирів найбільше часто застосовують *саломас,* що має температуру плавлення 32-34 °С, одержуваний шляхом гідрогенізації бавовняної чи соняшникової олії і наступного очищення. Гідрогенізовані жири прийняті в якості супозиторних основ багатьма фармакопеями світу. Наприклад, Швейцарською фармакопеєю прийнята гідрована арахісова олія, Британською - гідрована соняшникова олія і т. п.

Гідрогенізовані жири з добавками ПАР. Ця група супозиторних основ у даний час здобуває найбільшу популярність, так сплав гідрованої олії бавовняної з 4-5 % емульгатора Т-2 за своїми властивостями не поступається маслу какао і має деякі переваги за рахунок вмісту емульгатора Т-2, що сприяє поглинанню водних розчинів і підсилює всмоктування лікарських речовин. Основа рекомендована при виготовленні супозиторіїв методом виливання з різними речовинами:норсульфазолом, сульфадимезином, натрію сульфапірида-зином, натрієвою сіллю

новобіоцину. Використовують супозиторну основу - сплав гідрогенізованої олії арахісової з 3 % емульгатора Т-2 чи з 3 % емульгатора пропілен-гліколя моностеарату.

Продукти термічного фракціонування жирів та гідрогенізатів. В основі виробництва цих продуктів лежить виділення з природних чи гідрогенізованих жирів за хімічною чи температурною ознакою вузьких фракцій гліцеридів, близьких за властивостями до масла какао. Перша основа такого типу -себувінол (Sebuvinolum) являє собою фракцію яловичого жиру, що має твердість масла какаоі температуру плавлення 36-37 °С. Має істотні недоліки - швидко гіркне, дає малопластичну супозиторну масу.

Жирні і жироподібні основи залежно від їх складу мають різну в'язкість і пластичність, від яких залежить використання того чи іншого методу виготовлення супозиторних лікарських форм. Основи, що містять жири, можуть згіркати. Багато лікарських засобів гірше адсорбуються з жирних і жироподібних основ, мають найменшу активність і частково виводяться з каналів разом з основою.

До гідрофобних основ відносяться продукти спрямованої етерифікації високомолекулярних спиртів з жирними кислотами, одержувані напівсинтетичним шляхом. З ефірів гліцерину найбільш цікавий ефір гліцерину і лауриновоїкислоти, ефір фталевої кислоти і високоатомних спиртів та ін.

Імхаузен (Imhausen H) чи вітепсол (Witepsol H) - це імпортна патентована основа (Німеччина), складається з тригліцеридів лауринової і стеаринової кислот. Емульгатор - моногліцериновий ефір лауринової кислоти. Температура плавлення 33,5-35,5 °С. Час повної деформації супозиторіїв у межах 15 хвилин.

Лазупол (Lasupolum G) включений як основа у фармакопеї ряду закордонних країн. Він являє собою суміш ефірів фталевої кислоти з вищими спиртами,

наприклад, цетиловим, і вільних спиртів. Температура плавлення 34-37 °С. Часповної деформації в межах 15 хвилин.

Ланолева основа має такий склад:

Ланоль 60,0 (80,0)

Гідрогенізований жир 20,0 (10,0)

Парафін 20,0(10,0)

Одержують шляхом сплавлення інгредієнтів.

Ланоль - суміш складних ефірів фталевої кислоти з високомолекулярними спиртами кашалотового жиру. Це тверда воскоподібна маса жовто-бурого кольору, своєрідного запаху. Температура плавлення 35,5-37,5 °С. Ланоль використовують для виготовлення супозиторіїв методом виливання.

Твердий жир. В аптечній практиці використовують твердий жир типу А і Б. Твердий жир типу А містить 100 % твердого кондитерського жиру. Рекомендуєтьсяпри використанні методу

виливання, для супозиторіїв, у які входять ліпофільні (рослинні олії, олійні розчини) і порошкоподібні речовини в кількості до 15 %. Твердий жир типу Б містить 95-99 % твердого кондитерського жиру і 1-1,5 % моногліцериду стеаринової кислоти (емульгатор Т-1 чи емульгатор № 1). Рекомендується для виготовлення супозиторіїв з водожиронерозчинними порошкоподібними речовинами і рідкими екстрактами.

Гідрофільні основи - желатино- гліцери-нові і мильно-гліцеринові гелі, сплави поліетиленоксидів різної молекулярної маси й інші, дозволені до медичного застосування.

Процес всмоктування лікарських засобів з цих основ відбувається незалежно від температури їх плавлення, тому що всмоктування обумовлене лише швидкістю дифузії лікарських засобів з основи і швидкістю розчинення самих основ. Ці основи можуть застосовуватися для виготовлення свіч, кульок і паличок тільки методом виливання.

Желатино-гліцеринова основа (Massa gelatinosa) складається з желатину, гліцерину і води, що у різних фармакопеях прописуються в різних співвідношеннях. Вміст желатину в основі може варіювати в межах від 10 % (Франція) до 20 % (Угорщина). Щільність желатино-гліцеринової основи залежить від кількості желатину: чим його менше, тим основа м'якша і плавиться швидше. Від кількості гліцерину залежить ступінь висихання основи, особливо при тривалому зберіганні: чим більше гліцерину, тим висихання її відбувається повільніше. Тому в залежності від вимог, пропонованих до основи, змінюють кількість наявних у ній складових частин. Вона добре поглинає речовини, розчинні у воді і гліцерині. Офіцинальний пропис желатино-гліцеринової основи: желатину -1, води - 2, гліцерину - 5 частин.

Виготовлення основи: подрібнений желатин заливають очищеною водою кімнатної температури і залишають набухати на 30-40 хвилин, після чого додають гліцерин і нагрівають до утворення прозорої однорідної маси. Готової основи повинно вийти 8,0 г.

Желатино-гліцеринова основа має ряд недоліків. Внаслідок малої механічної міцності вона найчастіше використовується для виготовлення вагінальних супозиторіїв. При введенні значної кількості електролітів спостерігається явище синерезису. Драглі також несумісні з кислотами, лугами і в'язкими засобами. Желатин із солями важких металів утворює нерозчинні продукти. При зберіганні желатино-гліцеринова основа швидко висихає і пліснявіє, тому що вона є гарним середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Мильно-гліцеринова основа (Massa sapo-glycerinata) являє собою розчин мила в гліцерині. Готують цю основу різними методами в залежності від вихідних складових частин та їх кількості. Австрійська і Польська фармакопеї рекомендують готувати мило зі стеаринової кислоти і натрію карбонату. За фармакопеями інших країн (США, Угорщина, Голландія) основи одержують шляхом сплавленняготового медичного мила з гліцерином. В Угорській фармакопеї приведено наступний пропис: мила медичного- 10 частин, гліцерину-90 частин, води-- 10 частин.

Пропис мильно-гліцеринової основи на 20 супозиторіїв має такий склад: гліцерину 60,0 г, натрію карбонату (кристалічного) 2,6 г, кислоти стеаринової 5,0 г.

Приготування основи: у 60.0 г гліцерину розчиняють при нагріванні на водяній бані 2,6 г натрію карбонату, потім невеликими порціями додають 5,0 г стеаринової кислоти. Суміш упарюють до 66,0 г, утворюється натронне мило - $C_{17}H_{35}COONa$:

$$Na_2C_3 \cdot 10\,H_2O + 2\,C_{17}H_{35}COOH = 2\,C_{17}H_{35}COONa - 3_2 - H_2O$$

Як витікає з приведеного рівняння, для нейтралізації 5,0 г стеаринової кислоти потрібно

$$\frac{286,16 \times 5}{568,6} =$$

2,51 г кристалічного натрію карбонату.

Перемішують до видалення вуглекислого газу і зникнення піни, потім масу розливають у форми з таким розрахунком, щоб кожна свіча містила 3,0 г гліцерину.

Можна також застосовувати як основу для супозиторіїв 8-10 % розчин мила в гліцерині, що раціональніше і простіше для виготовлення. Готують сплавленням медичного мила, що складається головним чином зі стеарату і пальмітату натрію з гліцерином. При цьому одержують досить щільні драглі.

Свічі, отримані на мильно-гліцериновій основі (мильця), мають значну гігроскопічність і, як правило, використовуються без додавання інших лікарських засобів. Вони діють як проносне, це зв'язано з місцевою подразнюючою дією, що викликає рефлекторну перистальтику кишківника. При відпуску свічі слід загортати у фольгу.

Синтетичні основи. З водорозчинних синтетичних основ у вітчизняній практиці так само, як і за рубежем, використовують продукти різного ступеня полімеризації окису етилену, що мають повну фізіологічну індиферентність. Відомо, що тверді полімери окису етилену використовують у Німеччині за назвою «Postonal», а м'якої консистенції - «Postonal В», у Франції вони називаються «Scurol», США випускають «Carbowax», що наближається за температурою плавлення до постоналу і плавиться при температурі людського тіла.

Поліетиленоксидні основи. Про одержання поліетиленоксидів, їх властивостіі застосування як основи для мазей згадується вище (див. crop. 281). Сполучаючи між собою різні по консистенції поліетиленоксиди, можна одержати основи з потрібними структурно-механічними властивостями. Залежно від температури плавлення, ступеня полімеризації, молекулярної маси, твердості й інших властивостей ПЕО можна використовувати не тільки як мазеву основу, але і як основу для супозиторіїв.

Поліетиленоксидні основи мають ряд позитивних властивостей:

- вони здатні розчинятися в секретах слизових, що дозволяє усунутинеобхідність підбору речовин з точно заданою температурою плавлення;
- повністю віддають включені в них лікарські засоби і не подразнюютьслизові:

- зберігаються тривалий термін, не змінюються і не створюютьсередовища для розвитку мікроорганізмів;
- при виготовленні супозиторних лікарських форм можна використовуватиметоди пресування і виливання;
- можуть бути використані в субтропічних районах, тому що добрепереносять температурні коливання;
-супозиторії з поліетиленоксидів мають гарний товарний вигляд,порівняно дешеві;
- процес виготовлення легко автоматизується.

Недоліки поліетиленоксидних основ:

- несумісність з великою кількістю лікарських речовин (фенол, резорцин, танін, саліцилати, йодиди, броміди, солі ртуті, вісмуту, срібла та ін.);
- повільна і неповна розчинність у прямій кишці, отже, повільна і непостійнашвидкість всмоктування лікарських речовин:
- поліетиленоксиди притягають вологу з навколишніх тканин і розчиняються в ній, що викликає антифізіологічний екзоосмос (зневоднення слизових оболонок), неприємні відчуття в прямій кишці;
- розчини ПЕО мають малу в 'язкість і здатні випливати з порожнини.

У зв'язку з зазначеними недоліками використання поліетиленоксидів як основи для ректальних супозиторіїв скоротилося. Однак вони знаходять застосування для вагінальних форм. У літературі для виготовлення супозиторних основ можна зустріти різні комбінації ПЕО. Найбільш оптимальним складом вважають: ПЕО-400 60 %, ПЕО-4000 20 %. ПЕО-1500 20 %. Застосовують і інші співвідношення. Основи одержують шляхом сплавки інгредієнтів на водяній бані. При виготовленні супозиторіїв як консерванти, емульгатори, загущувані гаін. можуть застосовуватися бутилокситолуол, бутилоксианізол. лимонна кислота, емульгатор № 1. емульгатор Т-1, емульгатор Т-2, твін-80. спирти шерстяного воску, аеросил та інші допоміжні речовини, дозволені для медичного застосування.

ПРОПИСУВАННЯ СУПОЗИТОРІЇВ

Супозиторії прописують у рецептах двома способами: розподільним і роздільним. Роздільний спосіб прописування застосовується вкрай рідко.

1. *Розподільний спосіб* - кількість лікарських засобів прописують з розрахунку на одну свічу або кульку і дається вказівка, скільки їх необхідно приготувати.

Кількість основи позначають (q.s.) чи вказують її кількість.

R p.:Tannini		Anaesthesini	0,05
Amyli	3	Xeroformii	0,1
Olei Cacao	0	Olei Cacao	q.s.,

Misce, fiat suppositorium ut fiat globulus vaginalis

Da tales doses № 10 Da tales doses № 6

Signa. По 1 свічі 2 рази в день. Signa. По 1 кульці 2 рази в день.

Роздільний спосіб - кількість лікарських засобів прописують з розрахунку на всю масу і дається вказівка, скільки свіч чи кульок приготувати з цієї маси.

Rp.:Tannini 2,0

Amyli 3,0

Olei Cacao 20,0

Misce, fiant suppositoria № 10 Signa. По 1 свічі 2 рази в день.

Кількість лікарських засобів у паличках прописують аналогічно свічамі кулькам, проте кількість основи не позначають, а вказують розміри (довжина і діаметр) паличок та їх кількість.

Rp.:Iodoformii 0,1

Olei Cacao q.s.

Ut fiat bacillus longitudine 5

smet diametro 5 mm

Da tales doses № 6

Signa. Вводити в сечовід по 1 паличці 2 рази в день.

ТЕХНОЛОГІЯ СУПОЗИТОРІЇВ

Супозиторії являють собою як гомогенні, так і гетерогенні дисперсні системи, тому головне технологічне завдання полягає в тому, щоб максимально диспергувані лікарські засоби рівномірно розподілити не тільки в супозиторній масі, а й у кожній свічі, кульці чи паличці, надавши їм необхідної геометричної форми.

Якщо маса свічі в рецепті не зазначена, то відповідно до вказівок ДФ XI їх готують вагою 3,0 г. У дитячій практиці масу свічі обов'язково вказують у рецепті, вона повинна бути від 0,5 до 1,5 г.

Якщо не зазначена маса вагінальних супозиторіїв, то їх готують вагою не менше 4,0 г. Розмір паличок повинен бути зазначений у рецепті.

Методи виготовлення супозиторіїв. Супозиторії можуть бути виготовлені трьома методами: викачуванням (ручне формування), виливанням у форми і пресуванням.

Використання того чи іншого методу залежить від властивостей основи, її здатності давати пластичні маси, швидкості застигання після розплавлювання, текучості під тиском. Для одержання супозиторіїв методом викачування використовують тільки масло какао чи його замінники; пресуванням - масло какао, бутирол, ПЕО (при пресуванні багато з них розм'якшуються); виливанням - водорозчинні і всі жирові основи (крім масла какао, яке при нагріванні переходитьу легкоплавку модифікацію).

У процесі технології супозиторії можуть легко забруднюватисямікроорганізмами, тому при їх виготовленні необхідно звертати особливу увагу на строге виконання санітарних правил (чистота рук і приладів, оберігання супозиторної маси від попадання мікроорганізмів, пилу і т. п.). Доторкатися до маси безпосередньо руками не рекомендується, при необхідності її беруть за допомогою шматочка целофану або парафінованого паперу.

Введення лікарських речовин у супозиторії залежить від характеру основи, кількості і фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, що вводяться, і насамперед від їх розчинності в основі.

Введення лікарських речовин у гідрофобні основи:

1. *Лікарські речовини, розчинні в основі* (камфора, хлоралгідрат, фенол, фенілсаліцилат, тимол, анестезин та ін.), залежно від їх кількості розчиняють у частині чи у всій кількості розплавленої основи. Якщо ж зазначені речовини вводяться у великих кількостях, то утворюються евтектичні сплави зі зниженою температурою плавлення. Найбільше знижують її хлоралгідрат, камфора і фенол. Уцих випадках необхідно додавати речовини, у кількості 4-5 % від маси жирової основи, що підвищують температуру плавлення маси до 36-37 °С. Такими ущільнювачами є парафін, віск, спермацет та ін. Якщо до складу супозиторіїв входить фенол, то його беруть у кристалічному вигляді і розчиняють у частині розплавленої жирової основи (щоб уникнути припікаючої дії).

Слід зазначити, що спосіб розчинення лікарських речовин у розплавленій основі більше підходить для виливання розплавленої маси у форми. При виготовленні супозиторіїв методом ручного формування (викачування) він незручний.

2. *Лікарські речовини, розчинні у воді* (солі алкалоїдів, резорцин, хінозол, новокаїн, етакридину лактат, протаргол, коларгол, танін і т.п.) і прописані в кількості до 5 %, спочатку розчиняють у декількох краплях води чи гліцерину, або, у крайньому випадку, спирту, розтирають із зазначеними рідинами, а потім емульгують і змішують з основою. Розчинення полегшує рівномірний розподіл малих доз лікарських речовин в основі, поліпшує умови всмоктування і забезпечує швидку місцеву дію.

Як емульгатор використовують безводний ланолін (емульсія типу В/О), який додають у мінімальних кількостях, щоб усунути утворення маси мазеподібної консистенції. Якщо зазначені вище лікарські речовини в нерозчиненому вигляді змішати безпосередньо з жировою основою (що в принципі можливо за рахунок її високої в'язкості), то їх дрібні часточки покриваються жировою оболонкою, і процес всмоктування проходить дуже повільно. При введенні лікарських речовин в жирову основу у вигляді водного розчину без емульгатора утворюється маса, що важко формується і при роботі легко розсипається. Якщо розчинної речовини багато (більше 5 %) і вона вимагає значної кількості розчинника, то її ретельно розтирають у ступці спочатку в сухому вигляді, потім з невеликою кількістю води (тобто

вводять без розчинення речовини), а потім додають частинами основу. Коларгол, протаргол і танін завжди вводять тільки у вигляді водних чи водно-гліцеринових розчинів незалежно від їх кількості.

3. *Лікарські речовини, не розчинні ні в основі, ні у воді* (ксероформ, дерматол, стрептоцид, вісмуту нітрат основний, теофілін, цинку оксид, осарсол і т.д.), уводять до складу маси у вигляді дрібного порошку. При виготовленні супозиторіїв методом виливання речовини спочатку подрібнюють до максимального ступеня дисперсності (від цього істотно залежить точне їх дозування в супозиторіях і терапевтична активність), потім подрібнюють з частиною підплавленої основи (за правилом Дерягіна) і отриману суміш додають при постійному перемішуванні до розплавленої, напівостиглої основи. Потім масу виливають у відповідні форми. Термолабільні речовини слід додавати до напівостиглої основи перед виливанням її у форму. При виготовленні супозиторіїв методом викачування, залежно від кількості, ці лікарські речовини вводять подвійно. Якщо вони прописані в малих кількостях, тобто до 0,1 г на одну свічу, то спочатку їх розтирають з декількома краплями жирної олії (персикової, мигдальної чи ін.), а потім змішують з подрібненою основою. Якщо ж ці лікарські речовини прописані у великих кількостях, тобто понад 0,1 г на одну свічу, то їх ретельно подрібнюють і змішують з частиною розплавленої чи дрібно натертої основи, а потім додають решту. Безпосереднє змішування подрібнених лікарських речовин із всією основою не забезпечує рівномірного розподілу сипучих речовин у густій основі.

4. *Лікарські речовини у вигляді рідин* (іхтіол, бальзами, нафта нафталанська), що мають склеюючі властивості, вводять, безпосередньо змішуючи з подрібненою жировою основою, без додавання пластифікатора. Рідкі інгредієнти, що не містять летких речовин, можуть бути згущені випарюванням при якомога нижчій температурі.

5. *Густі екстракти* (наприклад, екстракт беладони та ін.) вводять у супозиторну масу після попереднього змішування з рівною кількістю спирто- водно-гліцеринової суміші (1:6:3) чи у вигляді готового розчину (1:2).

Введення лікарських речовин у гідрофільні основи.

1. *Лікарські речовини, розчинні в воді чи гліцерині,* спочатку розчиняють у частині води чи гліцерину, призначених для виготовлення основи, а потім додають до розплавленої, готової до виливання у форми основі.

2. *Лікарські речовини, не розчинні ні у воді, ні в гліцерині,* спочатку розтирають з частиною гліцерину в тонку суспензію, а потім додають до готової, розплавленої основи перед виливанням у форми.

3. *Лікарські речовини, добре розчинні в поліетиленоксидній основі, колагеновому гелі,* уводять безпосередньо в розплавлену частину чи всю основу (гель) з наступним перемішуванням і виливанням готової однорідної маси у форми.Нерозчинні речовини спочатку

розтирають з рідкою складовою частиною основи, апотім домішують до всієї маси і виливають у форми.

Виготовлення супозиторіїв методом викачування. Метод ручного викачування з позитивного боку характеризується тим, що не вимагає спеціального устаткування. Цим методом досягається рівномірний розподіл у супозиторній масі всіх інгредієнтів. З іншого боку, він економічно неефективний, тому що при відсутності механізації затрачується багато праці, а отримана продукція має зовнішній вигляд гірший, ніж при виготовленні супозиторіїв з використанням засобів механізації.

Виготовлення супозиторіїв методом викачування включає кілька стадій: підготовка основи, введення лікарських речовин і одержання супозиторної маси, дозування, формування супозиторіїв, пакування й оформлення. Методом викачування можна приготувати супозиторії тільки з пластичних основ, які попередньо подрібнюють за допомогою спеціальних пристосувань. Подрібнену основу значно легше дозувати, зручніше використовувати для виготовлення супозиторіїв.

Відповідно до викладених правил, у подрібнену основу вводять прописані лікарські речовини, змішуючи їх у порцеляновій ступці. Отриману суміш уминають товкачиком, поступово збільшуючи тиск на товкачик доти, поки не утвориться пластична маса, що відстає від стінок ступки. Якщо до складу супозиторної маси входить багато порошкоподібних речовин, маса важко формується і кришиться. У такому випадку для додання пластичності необхідно додати невелику кількість ланоліну безводного (у середньому з розрахунку 1-1,5 г ланоліну на 30,0 г маси). Кількість останнього залежить від властивостей сипучих речовин і температури в приміщенні (у літню пору додають менше, ніж узимку). Якщо до складу супозиторної маси входять в'язкі речовини, густі екстракти та ін., то необхідність додавання ланоліну відпадає. Якщо взято зайву кількість ланоліну, маса стає м'якою, липкою і не піддається формуванню.

Одержану масу вибирають зі ступки за допомогою парафінованого паперу, стискають у грудку і зважують, результат вказують на рецепті чи сигнатурі і в ППК. Після цього масу переносять на пластмасову пластинку чи скло пілюльної машинки, покрите білим папером, і за допомогою дощечки, також покритої гладким білим листом паперу, викачують рівний чотиригранний брусок (чи циліндричний стержень) однакової товщини на всьому протязі. Довжина стержня повинна дорівнювати числу поділок різака пілюльної машинки (або подвоєній кількості поділок), що відповідають прописаному чи кратному числу свіччи кульок. Брусок поміщають на нижній різак пілюльної машинки і, придавлюючи його верхнім різаком, наносять поділки, по яких за допомогою тонкого ножа стержень розрізають на прописану кількість свіч чи кульок і перевіряють точність дозування маси зважуванням. Потім дощечкою додають кожній окремій порції маси форму кульки, з якої за допомогою похило поставленої під

кутом 30° дощечки викачують свічі конічної чи іншої форми.

Готові свічі, кожну окремо, загортають у целофан, алюмінієву фольгу або тонкий парафінований папір, який має форму трикутника (косинки) розміром 7.5- 12 см. Загорнені свічі кладуть у картонні чи пластмасові коробки.

Rp.: Dimedroli
Papaverini hydrochloridi aa 0,05
Novocaini 0,15
Olei Cacao q.s.
Misce, fiat suppositorium
Da tales doses № 10.
Signa. По 1 свічі на ніч.

Ректальні супозиторії типу емульсії В/О, до складу яких входять сильнодіючілікарські речовини, добре розчинні у воді.

Перевірку разових і добових доз сильнодіючих речовин (димедролу, папаверину гідрох-лориду, новокаїну) здійснюють шляхом порівняння їх з вищимиразовими і добовими дозами для прийому всередину (принцип розрахунку л.р.д. і л.с.д. див. у розділі «Порошки»).

Для виготовлення супозиторіїв числом 10 слід відважити: димедролу 0,5 г, папаверину гідрохлориду 0,5 г, новокаїну 1,5 г. Оскільки в прописі не зазначена кількість основи, то її розраховують, виходячи з того, що маса одного супозиторію повинна дорівнювати 3,0 г. Отже, масла какао слід взяти: 30,0 - (0,5 + 0,5 + 1,5) = 27,5 г. У ступку поміщають лікарські речовини (за правилом виготовлення порошків), подрібнюють їх спочатку в сухому вигляді, а потім додають приблизно 1 мл (20 крапель) води очищеної (виходячи з розчинності лікарських речовин) і розтирають до розчинення. Отриманий розчин змішують з частиною подрібненого масла какао, поступово додаючи решту. У разі потреби додають безводний ланолін(приблизно 0,5 г). Змішують до одержання однорідної маси, що відстає від стінок ступки, яку зважують. Масу відзначають на звороті рецепта й у паспорті письмового контролю. З маси формують стержень, поділяють його на 10 порцій і з кожної порції викачують свічу. Для контролю кілька доз зважують, відхилення в масі не повинні перевищувати ±5 %. Супозиторії повинні бути однакової форми, довжини і товщини.

ППК

Дата № рецепта
Dimedroli 0,5
Papaverini hydrochloridi0,5
Novocaini 1,5
Aquae purificataegtts XX (1 ml = 20 крап.)

Olei Cacao 27.5

Lanolini anhydrici 0,5

Massae suppositoriorum 31,5

3,1 № 10

Приготував: (підпис)Перевірив: (підпис)

Rp.: Theophyllini 0,2

Olei Cacao 1,5

Misce, fiat suppositorium

Da tales doses № 10

Signa. По 1 свічі 2 рази в день.

Супозиторії типу суспензії, до складу яких входить лікарська речовина, що практично не розчиняється у воді й основі.

Спочатку в ступці подрібнюють теофілін (2,0 г), змішують з частиною подрібненої чи розплавленої основи (1,0 г), поступово додають залишок масла какао й уминають до одержання однорідної супозиторної маси. Для додання пластичності додають безводний ланолін. Отриману супозиторну масу дозують, формують свічки, упаковують і оформляють до відпуску.

Rp.: Extracti Belladonnae 0,01

Ichthyoli 0,2

Olei Cacao q.s.

Misce, fiat suppositorium

Da tales doses № 20

Signa. По 1 свічі на ніч.

Ректальні свічки, до складу яких входять в'язкі рідини. Відважують 55,8 г подрібненого масла какао, на поверхні якого роблять невелику лунку і зважують у неї 4,0 г іхтіолу. У ступці розтирають 0,2 г густого екстракту беладони з рівною кількістю спирто-водно-гліцеринової суміші чи беруть 0,4 г розчину густого екстракту беладони (1:2) і додають олію какао з таким розрахунком, щоб іхтіол, який сприяє склеюванню супозиторної маси, потрапив у ступку останнім. З приготовленої маси готують супозиторії описаним способом. Масу готують без додавання пластифікатора.

Rp.:Chlorali hydrati 0,5

Cerae flavae 0,25

Olei Cacao 2,0

Misce, fiat suppositorium

Da tales doses № 6

Signa. По 1 свічі на ніч.

Супозиторії типу розчину, до складу яких входить сильнодіюча лікарська речовина, розчинна в основі і утворює з нею евтектичну суміш.

Попередньо перевіряють разову дозу сильнодіючої речовини. У випарювальній чашці сплавляють 1,5 г воску з 1,5 г масла какао (не перегрівати!). У ступці розтирають 3,0 г хлоралгідрату і розчиняють у сплаві. Додають масло какао й уминають. Масу переносять на парафінований папір, перетворюють у щільну кульку, зважують. З отриманої маси готують свічі описаним методом і оформляють до відпуску.

Виготовлення супозиторіїв методом виливання. Метод виливання, будучи універсальним, дозволяє приготувати супозиторії однакової форми, використовуючи різноманітні основи, що неможливо при інших способах. Процес виготовлення проходить значно швидше, гігієнічніше, а зовнішній вигляд свіч, кульок і паличок кращий порівняно з методом викачування.

Як недолік цього методу необхідно відзначити порушення однорідності суміші при вистиганні, особливо за рахунок рідин, що не змішуються з основами і твердою фазою.

Метод виливання складається з наступних стадій: виготовлення і розплавлення відповідної основи; змішування прописаних лікарських речовин з розплавленою основою; підготовка форм і виливання приготовленої напівостиглої маси у форми; охолодження; пакування; оформлення.

Якщо як основа прописана якась одна речовина, наприклад, бутирол і т.п., то для змішування з лікарськими речовинами її розплавляють у ковшику чи порцеляновій (фарфоровій) чашці на водяній бані. Якщо основа складається з декількох речовин, то відповідно готують сплав, а потім додають лікарські речовини у вигляді розчину чи найтоншого порошку. Масу слід нагрівати обережно, не допускаючи підвищення температури вище 38-40 °С. При перегріванні збільшується час, необхідний для її подальшого застигання у формі, погіршується якість виготовлюваних супозиторіїв. У разі потреби нагрівання основи до більш високої температури доцільно нагрівати не всю кількість основи, атільки частину (70-80 %), а решту додати у твердому вигляді до розплавленої маси після того, як її температура понизиться до 37-38 °С.Приготовлену супозиторну масу швидко виливають з порцелянових чашок у підготовлені форми. Для виливання використовують спеціальні металеві чи пластмасові форми з числом гнізд 30, 50, 200 і більше, місткістю 1; 1,5; 2; 3; 4 $см^3$

Перед складанням чарунки форми протирають марлевим тампоном, змоченим у простерилізованому вазеліновому маслі, якщо супозиторії приготовлені на водорозчинних основах, якщо на жирових основах - мильнимспиртом.

Наповнення форми масою повинне бути поступовим, інакше супозиторії виходять неоднорідними і крихкими. Наповнену форму злегка струшують для видалення з неї пухирців повітря і поміщають у морозильну камеру холодильника на 10-15 хвилин, після чого

зіскрібають ножем застиглу масу, що виступає з осередків форм. Застиглі супозиторії звільняють (після рознімання елементів форми) шляхом натиску на їх основи в напрямку до вершини.

При виготовленні супозиторіїв методом виливання їх маса залежить від величини гнізда форми (об'єму), щільності використовуваних лікарських речовин і основи.

У випадках, коли лікарські речовини виписані в кількості до 5 %, можна не брати до уваги незначного об'єму, який вони займають у формах. Якщо ж лікарські речовини входять у супозиторії в кількостях більше 5 % (у цьому випадку займаний ними обсяг витісняє значну кількість основи), то необхідно знайти точне співвідношення між обсягом, займаним прописаною лікарською речовиною, і основою. Інакше точність дозування порушується. Це співвідношення виражається «коефіцієнтом заміщення» чи «зворотним коефіцієнтом заміщення».

Коефіцієнтом заміщення ($Е_ж$)називають кількість лікарської речовини, яка заміщає одну вагову частину жирової основи з щільністю0,95. Тобто дана кількість лікарської речовини займає такий же об'єм, як і одна вагова частина жирової основи.

Наприклад, коефіцієнт заміщення вісмуту нітрату основного по жировій основі дорівнює 4,8. Це значить, що 4,8 г вісмуту нітрату основного займають такий же об'єм, як і 1,0 г жирової основи.

Зворотним коефіцієнтом заміщення ($1/Е_ж$) називають кількість жировоїоснови, що заміщає одну вагову частину лікарської речовини. Тобто кількість жирової основи еквівалентна за об'ємом 1,0 г лікарської речовини.

Наприклад, зворотний коефіцієнт заміщення вісмуту нітрату основного по жировій основі дорівнює 0,21. Це значить, що 0,21 г жирової основи займає об'єм, рівний об'єму 1,0 г вісмуту нітрату основного. При розрахунках кількості основи зручніше користуватися зворотним коефіцієнтом заміщення.

Виготовлення супозиторіїв на гідрофобних основах.

Rp.: Osarsoli 0,2

Acidi borici 0,1

Glucosi 0,3

Butyroli q.s.

Misce, fiat suppositorium

Da tales doses № 12

Signa. По 1 свічі на ніч.

Ректальні супозиторії, до складу яких входить лікарська речовина списку А - осарсол, а також інші речовини, не розчинні в основі - кислота борна і глюкоза, прописані в кількості більше 5 %. Перевірку разової і добової доз осарсолу здійснюють шляхом порівняння їх з

вищою разовою і добовою дозами для прийому всередину по таблиці ДФ. Розрахунок: Осарсолу 0,2 х 12 = 2,4 г

Кислоти борної 0,1 х 12 = 1,2 г Глюкози 0,3 х 12 = 3,6 г Кількість супозиторної основи розраховують, виходячи з того, що форма для виливаннядозволяє одержати супозиторії на жировій основі масою 2,0 г. Користуючись коефіцієнтом заміщення, роблять розрахунок основи: *за коефіцієнтом за зворотним коефіцієнтомзаміщення ($К_ж$) заміщення ($І/К_ж$)*

осарсол	2,4 : 1,45 = 1,66	2,4 х 0,69 = 1,66
кислота борна	1,2 : 1,6 = 0,75	1,2 • 0,625 = 0,75
глюкоза	3,6:1,23 = 2,92	3,6-0,81 = 2,92

Таким чином, бутиролу необхідно взяти: 2,0 х12 (1,66+0,75 + 2,92) = 18,67 г.

Осарсол одержують за вимогою в провізора-технолога. Речовини ретельно подрібнюють у сухому вигляді відповідно до правил виготовлення складних порошків. Потім подрібнення продовжують з частиною підплавленої основи (приблизно 4,0 г за правилом Дерягіна). У порцелянову чашку до решти підплавленої основи переносять зі ступки отриману суміш, ретельно перемішують для рівномірного розподілу подрібнених речовин.

Масу, що наполовину охолола швидко розливають у попередньо змазані мильним спиртом і охолоджені форми, поміщають у холодильник на 15-20 хвилин. Після охолодження зіскрібають ножем застиглу масу, що виступає з осередків форм, розгвинчують їх, виймають супозиторії, загортають і оформляють до відпуску.

Виготовлення супозиторіїв на гідрофільних основах. Свічі, як правило, виготовляють на мильно-гліцериновій основі, а желатино-гліцеринову основувикористовують частіше для виготовлення вагінальних супозиторіїв. Готують їх тільки методом виливання.

Мильно-гліцеринові свічі використовують як проносний засіб, тому до складу цих свіч інші лікарські речовини не вводяться.

Rp.: Acidi stearinici 5,0

Natrii carbonatis 2,0

Glycerini 60,0

Misce, fiat suppositorium № 20

Da tales doses № 20 Signa.

По 1 свічі на ніч.

Крім того, ці свічі можуть бути виписані у такий спосіб:

Rp.:Suppositoria Glycerini 3,0

Da tales doses № 20

Signa. По 1 свічі на ніч.

Технологія їх описана вище (див. «Супозиторні основи»).

Желатино-гліцеринова основа в порівнянні з жировими має більш високу щільність (1,15), тому при однаковій масі займає менший об'єм. У зв'язку з цим при виготовленні

супозиторіїв на желатино-гліцериновій основі її слід брати більше, ніж жирової, з огляду нате, що щільність її вища від жирової в 1,21 раза (1,15/0,95).

Rp.: Protargoli 0,1

Massae gelatinosae q.s.

Misce, fiat globulus vaginalis

Da tales doses № 10

Signa. По 1 кульці 3 рази в день.

Вагінальні супозиторії на желатино-гліцериновій основі з захищеним колоїдом. Якщо гніздо форми вміщає 4,0 г жирової основи, то для одержання 10 кульок її треба було б 40,0 г (4,0 х 10), а желатино-гліцеринової основи: 40,0 х 1,21

= 48,4 г. У даному випадку коефіцієнт заміщення не враховується, тому що протарголу прописано менше 5 %. Розрахунок:

Желатину 1,0 г -

8,0 г основих = 6,05 г

х г - 48,4 г основи

Води очищеної 6,05 х 2 = 12,1 мл

Гліцерину 48,4 - (6,05 + 12,1) = 30,25 г

У зважену порцелянову чашку поміщають желатин, заливають водою ізалишають для набухання на 30-40 хвилин. Потім у чашку з набряклим желатином

відважують гліцерин і нагрівають на водяній бані до розчинення желатину. Додають воду до необхідної маси.

1,0 г протарголу поміщають у порцелянову чашку, розтирають з 6-8 краплями гліцерину і розчиняють у 4-6 краплях води. Узяту кількість води і гліцерину враховують при виготовленні желатинової маси. Розчин протарголу додають, помішуючи, у теплу же-латино-гліцеринову масу й отриману однорідну суміш, позбавлену пухирців повітря, розливають у заздалегідь приготовлені форми, змазані вазеліновим маслом. Поміщають у морозильну камеру холодильника на 10-15 хвилин. Застиглі кульки звільняють шляхом рознімання елементів форми.

ППК

Дата		№ рецепта
Gelatinae		6,05
Aquae purificatae 12,1 ml		
Glycerini		30,25
Massae gelatinosae	ad	48,4
Protargoli		1,0
Massae suppositoriorum 49,44,94		№ 10

Приготував: (підпис)Перевірив: (підпис)

Rp.: Zinci oxydi 0,25

Acidi borici 0,1

Massae gelatinosae q.s.

Misce, fiat pessarium

Da tales doses № 10

Signa. По 1 песарію на ніч.

Суспензійні вагінальні супозиторії на желатино-гліцериновій основі з вмістом нерозчинних речовин понад 5 %. Об'єм гнізд форми забезпечує вихід песаріїв на жировій основі масою 4,0 г.

Оскільки замісні коефіцієнти для лікарських речовин розраховані для жирової основи, то доцільно робити розрахунок за останньою, а потім перераховувати на желатино-гліцеринову основу.

Для виготовлення 10 песаріїв тільки з жирової основи (без лікарських речовин) її потрібно було взяти 40,0 г. З огляду на об'єм, який займуть 2,5 г цинку оксиду, масу жирової основи необхідно зменшити, використовують відповідні коефіцієнти заміщення лікарських речовин.

Використовуючи зворотний коефіцієнт заміщення ($1/E_ж$) для цинку оксиду,рівний 0,25, знаходять необхідну кількість основи:

40,0 - (0,25 х 10**)** х 0,25 = 39,375 = 39,4 г.

Для переходу від жирової основи до желатино-гліцеринової необхідно масужирової основи помножити на коефіцієнт переходу, рівний

1,21:39,5 х 1,21 =47,674» 47,7 г

(желатину 5,96; води 11,92 мл; гліцерину 29,8).

Введення кислоти борної до складу желатино-гліцеринової основи практичноне впливає на об'єм, тому що вона прописана в кількості до 5 %.

У попередньо таровану чашку поміщають подрібнений желатин, обливають водою і залишають на 30-40 хвилин для набухання. Потім додають гліцерин (залишивши частину для розчинення борної кислоти і розтирання цинку оксиду), суміш нагрівають на водяній бані, помішуючи до утворення однорідної маси.

У баночці при легкому нагріванні розчиняють борну кислоту в гліцерині. У ступці розтирають цинку оксид у сухому вигляді, потім з розчином борної кислоти в гліцерині, додають отриману суміш до приготовленої основи і змішують. Готову супозиторну масу зважують (додають воду) і розливають у форми, змазані тонким шаром вазелінового масла. Приготовлені песарії поміщають у картонні коробки й оформляють до відпуску.

При розрахунках кількості желатино-гліцеринової основи можна використовувати так званий модуль переходу, що являє собою відношення щільності жирової основи до щільності желатино-гліцеринової основи:

0,95:1,15 = 0,826.

Для желатино-гліцеринової основи використовується коефіцієнт заміщення, що виводиться множенням коефіцієнта заміщення жирової основи на модуль переходу.

Таким чином, коефіцієнт заміщення желатино-гліцеринових основ$Е_{ж/м} = Е_{ж}$ x 0,826.

Так наприклад, якщо $Е_{ж}$ для іхтіолу дорівнює 1,1то $Е_{ж/м}$ дорівнює 1,1 x 0,826 = = 0,908-0,91.

Rp.: Ichthyoli 0,25

Massae gelatinosae q.s.

Misce fiat pessarium

Da tales doses № 10

Signa. По 1 песарію 2 рази в день.

Песарії на желатино-гліцериновій основі.

У даному випадку маса песаріїв не зазначена, тому готують їх масою 4,0 г. Відповідно визначають коефіцієнт заміщення для іхтіолу по желатино- гліцериновій основі 1,1 x 0,826 = 0,91.

Тому 2,5 г іхтіолу заміщають 2,5:0,91 = 2,7 г желатино-гліцеринової основи.

При виливанні її в 4-грамові форми необхідно взяти40,0 - 2,7 = 37,3 г основи.

Таким чином, для такої кількості основи беруть желатину 4,7 г, води - 9,4 мл, гліцерину - 23,3 г і готують по зазначеному методу. Іхтіол додають безпосередньов чашку до теплої желатино-гліцеринової маси, перемішують до однорідності і відразу розливають у змазані вазеліновим маслом форми. Після охолодження песарії виймають, загортають і оформляють до відпуску.

Поліетиленоксидні основи використовуються для виготовлення свіч і кульок як методом виливання, так і пресування.

Rp.: Sulfadimethoxini 0,2

Basis polyaethylenoxydi q.s.

Misce, ut fiat suppositorium

Da tales doses № 20

Signa. По 1 свічі ранком і ввечері.

Ректальні супозиторії на гідрофільній основі, до складу яких входить сильнодіюча речовина, розчинна в основі - сульфадиметоксин.

Перевіряють разові і добові дози сульфадиметоксину. Об'єм гнізда форми даєсвічі на

жировій основі масою 2,0 г. Вміст лікарської речовини складає 10 %.

Розрахунок кількості поліетиленоксидної основи проводять з урахуванням коефіцієнта заміщення. Щільність поліетиленоксидної основи вища жирової, отже, при виливанні супозиторіїв її необхідно брати більше (аналогічно желатино- гліцериновій основі).

Для виготовлення 20 свічок з чистої жирової основи її необхідно взяти

2,0 х 20 = 40,0 г. З огляду на зворотний коефіцієнт заміщення (1 / $Е_{ж}$) для сульфадиметоксину, розраховують необхідну кількість жирової основи, а потім перераховують її на поліетиленоксидну основу, використовуючи коефіцієнт переходу (1,21):

[40,0 - (0,2 х 20 х 0,74)] х 1,21 = 44,82 - 44,8 м

У порцеляновій чашці розплавляють 44,8 г основи і розчиняють у ній 4,0 г сульфадиметоксину при перемішуванні. Далі майже вистигшу масу виливають в охолоджені форми, попередньо змазані вазеліновим маслом. Форму на 10-15хвилин поміщають у холодильник, після чого готові свічі виймають, загортають і оформляють до відпуску.

Визначення коефіцієнта заміщення і кількості основиекспериментальним шляхом**.** Якщо для лікарської речовини коефіцієнт заміщення в таблиці не зазначений, то його можна визначити експериментально по наявній основі.

Нижче приведений розрахунок фактора заміщення для основи, що містить жир кондитерський для шоколадних виробів і харчових концентратів з температурою плавлення не вище 36,5 °С і твердістю нижче 550 г/см (95 %), а також емульгатор твердий Т-2 (ВФС 42-173-72). Компоненти основи змішують присплавці на водяній бані при температурі не вище 55 °С. Виходить маса ясно- жовтого кольору зі слабким специфічним запахом, тверда при кімнатній температурі, що плавиться при температурі 36,4— 36,9 °С. Розплавлена маса повинна бути прозорою і не мати механічних забруднень. Основа зберігається в закритих скляних чи порцелянових банках у прохолодному, захищеному від світла місці. Термін придатності - 1 рік.

З розплавленої основи без додавання лікарських речовин методом виливання одержують ЗО супозиторіїв (ємність гнізда 2 $см^{3}$) і зважують на технічних вагах (2-го класу). Потім виготовляють ЗО свіч з лікарськими речовинами. Для цього в ступці ретельно розтирають необхідну за прописом кількість лікарських речовин і змішують приблизно з 80 % розрахованої розплавленої основи і рівномірно розливають у ту ж форму. Після цього гнізда форми заповнюють розплавленою основою, що залишилася (20 %), надлишки якої акуратно знімають шпателем і форму з супозиторіями поміщають у морозильну камеру холодильника на 10 -15 хвилин. Застиглі супозиторії в кількості 30 штук зважують на тих же вагах.

Фактор заміщення розраховують по наступній формулі:

$$F = \frac{P - Q}{A} + 1,$$

де Р - маса 30 супозиторіїв без лікарських речовин, г;

Q - маса 30 супозиторіїв з лікарськими речовинами, г;

А- загальна маса лікарських речовин, що містяться в 30 супозиторіях, г.

Розрахунок кількості основи, необхідної для виготовлення супозиторіїв з урахуванням фактора заміщення, роблять по наступній формулі:

Х = Р - ФА,де Х - кількість основи, г, необхідна для виготовлення супозиторіїв з урахуванням фактора заміщення речовин у 30 супозиторіях, г; Ф - фактор заміщення.

Наприклад, для виготовлення ЗО супозиторіїв за прописом: стрептоциду 0,05 г, новокаїну 0,1 г, анестезину 0,15 г, екстракту беладони 0,015 г, розчину адреналіну гідрохлориду (1:1000) 4 краплі, основи для супозиторіїв до 2,0 г.

$$\Phi = \frac{P - Q}{A} + 1 = \frac{59,7 - 61,2}{9,75} + 1 = 0,85,$$

де Р - маса ЗО супозиторіїв без лікарських речовин 59,7 г;

Q - маса ЗО супозиторіїв з лікарськими речовинами 61,2 г;

А - маса лікарських речовин, зазначених у прописі, розрахованої на ЗО супозиторіїв, 9,75 г.

Розрахунок кількості основи, необхідної для виготовлення супозиторіїв за вказаним прописом з урахуванням фактора заміщення:

Х=Р-ФА = 59,7-0,85.9,75 = 51,41 г.

Виготовлення супозиторіїв методом пресування. Метод пресування використовується тільки для супозиторних мас, що мають необхідну пластичність. Основи у вигляді гліцерогелів, що мають значну пружність, пресуванню не піддаються. Преси, використовувані для виготовлення свіч, можуть бути недозуючими і з механічним чи автоматичним дозуванням.

В аптечних умовах свічі одержують за допомогою спеціально виготовленого супозиторного преса, або можуть використовуватися переустатковані таблеткові машини, матриця яких рознімна і має форму свічі.

Вмістища в цьому пресі, як і у формах для виливання, мають визначений об'єм. Свічі, приготовлені цим пресом, незалежно від їх складу мають постійний об'єм, але їх маса залежить від щільності вхідних лікарських засобів. Тому так само, як і при виливанні, для розрахунку супозиторної маси необхідно користуватися коефіцієнтом заміщення. При підготовці маси для пресування її слідподрібнювати й у разі потреби підсушувати для додання сипкості.

Метод пресування з автоматичним дозуванням використовується на фармацевтичних заводах, де проводиться масове виготовлення свіч.

В аптечних умовах можуть використовуватися ручні недозуючі преси. Приготовлену супозиторну масу спочатку розважують на прописану кількість доз, кожну окрему порцію поміщають у гніздо преса і за допомогою поршня пресують. Виходять свічі з гладкою поверхнею й однакової форми. Однорідність маси в момент пресування не порушується. Цей метод відрізняється точністю дозування і гігієнічністю. Однак при роботі з недозуючими пресами багато часу затрачається на розподіл доз.

Палички - Bacilli (буж - *cereoli).* Слово «бужі» походить від французького *bougie* - зонд. Готують їх на пластичних жирових основах методом викачування або пресування, на желатино-гліцериновій основі - методом виливання.

При прописуванні паличок вказується довжина і діаметр паличок, не вказуючи маси основи, або ж вказується маса основи і один зі згаданих показників. У тих випадках, де кількість основи в рецепті не зазначена, її визначають за формулами:

а) для жирової основи: $x = 3{,}14 (d/2)^{\cdot} x\ 0.95 \times 1 \times n$:

б) для желатино-гліцеринової основи: $x = \frac{3{,}14\ (d/2)^2 x\ 1{,}15x\ 1x\ n}{}$;де x - кількість основи, г;

d - діаметр паличок, см; 1

- довжина паличок, см;N -

кількість паличок.

Rp.:Streptocidi 0,1

Olei Cacao q.s.

ut fiat bacillus longitudine 4 sm

et diametro (crassitudine) 4 mm

Da tales doses № 10

Signa. По 1 паличці 2 рази в день у фістульний хід.

Супозиторії (палички) із сильнодіючою лікарською речовиною, нерозчинною у воді й маслі какао, вводиться по типу суспензії.

Підставивши цифрові значення у формулу, знаходять значення x:x = 3,14 x (0.4/2)- x 0,95 x 4 x 10 = 4,77 = 4,8 г масла какао

Стрептоцид (1,0 г) розтирають у ступці в щонайдрібніший порошок і поступово змішують з розрахованою кількістю (4,8 г) подрібненого масла какао. Для пластичності додають незначну кількість безводного ланоліну й уминають доти, поки не утвориться однорідна маса, що відстає від стінок ступки. Отриману масу викачують у вигляді стержня і поділяють на однакові частини за допомогою різака пілюльної машинки. Кожну окрему порцію маси викачують до утворення рівної циліндричної палички зазначеної довжини з одним загостреним кінцем. Довжину палички вимірюють за допомогою лінійки, а діаметр її визначається сам собою,

якщо кількість основи була взята правильно.

При наявності спеціального преса, що складається з циліндра, поршня і набору матриць, які мають отвори різного діаметра, можна з отриманої маси приготувати палички пресуванням, продавлюючи поршнем масу через матрицю діаметром 4 мм. Отриманий довгий стержень розрізають на 10 однакових частин і роблять один кінець загостреним. Можна приготувати палички з цієї маси виливанням її в спеціальні форми, що мають канали визначеної довжини і діаметра. Перед виливанням розплавленої маси форми підігрівають до 50 °С, інакше маса може застигти у верхній частині каналу. Готові палички відпускають укартонних коробках із гніздами з гофрованого паперу.

Порожні супозиторії - ректальні капсули. Під цією назвою мають на увазі тверді пустотілі жирові чи на іншій основі капсули, що представляють собою заданих розмірів ємності, наповнені лікарськими речовинами у вигляді порошку, розчину, емульсії, мазі і т. п. Як правило, такі капсули готують на фармацевтичних заводах методом пресування або виливання.

Як основу для ректальних капсул застосовують масло какао й інші жирові основи, желатино-гліцеринові суміші (64-70 % желатину і 30-35 % гліцерину) і т. п.В даний час найбільше поширення одержали желатинові ректальні капсули. Усередину готової капсули поміщають відповідну лікарську речовину й отвір акуратно заливають тією ж масою, з якої був виготовлений корпус супозиторію. Після застигання пробки свічі готові до застосування.

ОЦІНКА ЯКОСТІІ ЗБЕРІГАННЯ СУПОЗИТОРІЇВ

Якість приготовлених супозиторіїв оцінюють так само, як і інших лікарських форм, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт, упаковку, оформлення, колір, запах, відсутність механічних включень).

Специфічним для якості супозиторіїв є: розмір, форма, які повинні відповідати пропису рецепта.

Однорідність змішування - на зрізі супозиторна маса повинна бути однорідна, без украплень, допускається наявність повітряного стержня чи воронкоподібного заглиблення.

Маса свіч повинна знаходитися в інтервалі, зазначеному ДФ XI. Відхиленняв масі окремих свіч не повинні перевищувати ±5 %.

Готові супозиторні лікарські форми повинні мати визначену твердість, щоб забезпечити їх використання, інакше вони непридатні, бо можуть деформуватися в руках хворого до їх використання.

Для супозиторіїв, приготовлених на гідрофобних основах, що не повинна перевищувати 34 °С, якщо немає інших вказівок у власних статтях. Якщо визначити температуру плавлення важко, то визначають час повної деформації за допомогою спеціального приладу.

У кожух подають воду постійної температури (37 °С). У трубку наливають 15мл води так, щоб частина її, нижче звуження, була заповнена, і витримують приладдля вирівнювання

температури всіх його частин протягом 5 хвилин. Потім у трубку опускають супозиторій З загостреним кінцем униз, зверху на нього поміщають стержень і включають секундомір. Відзначають час, протягом якого стержень зануриться до риски (нульова поділка). Цей час приймають за час повної деформації супозиторіїв, що повинен знаходитись у межах 3-15 хвилин. Стержень повинен опускатися тільки під дією своєї ваги.

Для супозиторіїв, приготовлених на гідрофільних основах, визначають час розчинення. Для цього один супозиторій поміщають на дно посудини місткістю100 мл, що містить 50 мл води з температурою 37±1 °С. Посудину через кожні 5 хвилин струшують таким чином, щоб рідина і проба набрали обертального руху.

Супозиторій повинен розчинитися протягом 1 години, якщо немає інших вказівок у власних статтях.

Визначення кількісного вмісту й однорідність дозування діючих речовин повинні бути зазначені у власних статтях.

Супозиторії зберігають у сухому прохолодному місці, якщо немає інших вказівок у власних статтях. Жирові свічі і кульки після виготовлення загортають у парафінований папір, целофан чи фольгу, драглеподібні свічі - у вощений чи парафінований папір. Кульки, песарії укладають в картонні коробки у гофровані ковпачки, палички - у складки паперу. Оформляють етикетками «Зовнішнє», «Зберігати в сухому прохолодному місці».

На упаковках супозиторіїв, виготовлених на поліетиленоксидних основах, повинна бути вказівка про необхідність зволоження супозиторіїв перед введенням у порожнину тіла.

УДОСКОНАЛЮВАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ СУПОЗИТОРІЇВ

Удосконалення технології супозиторіїв проводять як у напрямку розширення асортименту супозиторних основ, поліпшення їх якості, так і по створенню нових лікарських форм, наприклад:

- порожні супозиторії, що мають усередині порожнину для заповнення її в аптеці лікарськими речовинами. Недолік порожніх супозиторіїв - при розплавлюванні основи на слизову оболонку можуть попадати висококонцентровані розчини лікарських речовин, що приводить до її подразнення;двошарові і багатошарові супозиторії, що складаються з оболонки і стержня. Останній може бути приготовлений з низькоплавких жирів з диспергованими речовинами, оболонка - зі сплавів гідрогенізованих жирів з ПАР. Двошарові супозиторії дають можливість сполучити різні за властивостями лікарські речовини;
- ректальні капсули - ємності, заповнені лікарськими речовинами. Ректальні капсули рекомендують готувати з желатинової маси, яка містить цукор, кислоту саліцилову, натрію метабісульфіт та інші речовини;
- пресовані супозиторії готують на твердих основах методом пресування за аналогією з таблетками. У нашій країні для цієї мети використовують гранульовані порошки -

магнію карбонат, магнію стеарат, крохмаль, заліза лактат, натрію гідрокарбонат у суміші з гідрогенізованими жирами. Перспективні ректальні клізми, мазі, вливання;

- ліофілізовані супозиторії одержують з водних суспензій чи емульсій, основною масою яких є активна речовина, а кількість допоміжних речовин обмежена до мінімуму. Принцип виготовлення полягає в глибокому заморожуванні емульсії чи однорідної суспензії (ліофілізації). Супозиторії, отримані таким чином, мають пористу структуру і велику внутрішню поверхню, легко розчиняються в незначній кількості секрету слизової прямої кишки, не викликаючи подразнення слизових оболонок;

- пористі супозиторії готують шляхом виливання розплавленої маси у форми з наступним вакуумуванням при глибині вакууму 600 мм рт.ст. Такі супозиторії збільшують поверхню контакту зі слизовою прямої кишки і полегшують вивільнення лікарських компонентів;

- супозиторії з плівковим покриттям контролюють доставку лікарських речовин, сповільнюють дифузію активного компонента. Як плівкове покриття найчастіше використовують гідрофільні полімери (ефіри целюлози, альгінати, желатин та ін.);

- шипучі супозиторії одержують із твердої високополімерної водорозчинної речовини, піноутворювача, що утворює піну при розчиненні супозиторіїв у водному середовищі з виділенням газу, і стабілізатора піни (ПАР), здатного знижувати поверхневий натяг води.

Таким чином, на основі аналізу сучасних тенденцій можна прогнозуватиперспективні напрямки розвитку супозиторних лікарських форм:

1. Виявлення біохімічних процесів, що відбуваються під час дії лікарського засобу.

Створення лікарських форм із контрольованим вивільненням інгредієнтів, що забезпечують очікуваний терапевтичний ефект у необхідному місці й у визначенийчас, а також з цілеспрямованою доставкою лікарської речовини до хворого органа,

що дає можливість досягти заданого терапевтичного ефекту меншою кількістю лікарських засобів.

Питання для самоконтролю до теми :

1. Характеристика супозиторіїв як лікарської форми і дисперсної системи. Вимоги до супозиторіїв.
2. Класифікація супозиторіїв.
3. Способи прописування супозиторіїв; перевірка доз отруйних, наркотичних і сильнодіючих лікарських засобів в них.
4. Класифікація і характеристика супозиторних основ; вимоги які пред'являються до них. Склади супозиторних основ.
5. Особливості прописування паличок і розрахунок основи для них, технологія.
6. Технологічні стадії приготування супозиторіїв методом викачування.
7. Основи для супозиторіїв, які використовуються при методі виливання, їх класифікація і вимоги, що пред'являються до них.
8. Вплив основи на біологічну доступність лікарських речовин.

9. Розрахунки кількості основ для супозиторіїв (гідрофобних і гідрофільних) для приготування свічок, кульок і паличок методом виливання.

10. Правила введення лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями в основи при використанні методу виливання

Список джерел до теми:

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украïри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

« **Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобівв умовах аптек. Організація роботи в асептичних умовах.Технологія парантеральних лікарських засобів»**

Актуальність теми :До лікарських форм, які повинні готуватися в асептичних умовах, відносяться: лікарські форми для ін'єкцій; лікарські форми для лікування очей; лікарські форми з антибіотиками; лікарські форми для дітей. Всі ці лікарські форми характеризуються тим, що в них не повинно міститися мікроорганізмів і їх спор. Необхідність отримання стерильних і асептично приготованих лікарських форм викликано особливим способом їх використання, наприклад, ін'єкції вводяться в організм через порожнисту голку з порушенням цілісності шкірних і слизистих покривів. Наявність в них мікроорганізмів може привести до інфікування організму, а отже, до важких наслідків

Мета: Ознайомити з:

1.Вимоги належної аптечної практики щодо виготовлення стерильних та асептичних лікарських форм в умовах аптек.

2.Асептичні умови виготовлення лікарських засобів.

3.Порядок контролю за дотриманням санітарно-протиепідемічного режиму в аптечних закладах.

4.Вимоги до приміщень, устаткування та санітарно-гігієнічні вимоги при виготовленні лікарських засобів в асептичних умовах.

5.Вимоги до особистої гігієни персоналу аптечних закладів, що здійснюють виготовлення лікарських засобів в асептичних умовах. Характеристика розчинників, що використовуються для Виготовлення ін’єкційних лікарських форм.

6.Отримання, зберігання та контроль якості води для ін’єкцій. Вимоги до лікарських засобів та допоміжних речовин, що використовуються для Виготовлення ліків в асептичних умовах. Неводні розчинники. Жирні олії, вимоги для них та підготовка до використання.

7. Вимоги до таро-закупорювальних матеріалів, що використовуються для виготовлення ліків в асептичних умовах. Класифікація методів стерилізації. Термічні методи стерилізації та використовувана для цього апаратура. Порядок контролю температурних режимів роботи стерилізаторів. Режими стерилізації окремих об'єктів та порядок реєстрації результатів стерилізації у відповідних журналах. Вимоги до контролю якості стерильних та асептичних лікарських форм. Види документації, яка ведеться при приготуванні індивідуальних та серійно виготовлених лікарських засобів (загальні технологічні інструкції, технологічні інструкції для препаратів індивідуального та серійного Виготовлення, виробничі записи).

8.Вимоги GMP до виробництва стерильної продукції (підготовка повітряного середовища, персоналу, одягу, обладнання, приміщень).

Основні поняття: Номенклатура стерильних та асептичних лікарських форм.Умови приготування асептичних форм. Стадії приготування.Нормативна документація.Фільтрування ін’єкційних розчинів.

Зміст лекційного матеріалу :

Пірогенні речовини та умови забезпечення апірогенності ліків.

До лікарських форм, що повинні виготовлятися в асептичних умовах, До стерильних та асептичних лікарських формвідносяться: лікарські форми для ін'єкцій; лікарські форми для лікування очей; лікарські форми з антибіотиками;лікарські форми для дітей.Усі ці лікарські форми характеризуються тим, що в них не повинно міститися мікроорганізмів та їх спор.

Необхідність одержання стерильних і асептично виготовлених лікарських форм викликана особливим способом їх застосування, наприклад, ін'єкції вводяться в організм через порожнисту голку з порушенням цілісності шкірних і слизових покривів. Наявність у них мікроорганізмів може привести до інфікування організму, а отже, до важких наслідків.

Лікарські форми з антибіотиками вимагають асептичних умов виготовлення, тому що в присутності мікроорганізмів антибіотики втрачають свою активність.

Перераховані лікарські форми незалежно від того, піддаються вони подальшій стерилізації чи ні, повинні виготовлятися в асептичних умовах.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

До ін'єкційних лікарських форм відносяться стерильні водні і неводні розчини, суспензії, емульсії і сухі тверді речовини (порошки, пористі маси, таблетки), які розчиняють у стерильному розчиннику безпосередньо перед введенням.

Це специфічні лікарські форми, відомі під загальною назвою *ін'єкції(injectiones).*

Ліки для ін'єкцій почали застосовуватися в медичній практиці дещо пізніше, ніж інші лікарські форми.

Ін'єкційний спосіб введення ліків має позитивні сторони і недоліки.

До переваг можна віднести наступне:

- повнота всмоктування і швидкість дії введених лікарських речовин, іноді через кілька секунд;
- лікарські препарати вводяться, минаючи такі захисні бар'єри організму, як шлунково-кишковий тракт і печінка, де під впливом ферментів можуть змінюватися, а іноді і руйнуватися лікарські речовини;
- при цьому методі введення цілком виключаються незручності, пов'язані з неприємним запахом і смаком ліків;
- можливість точно дозувати ліки;
- можливість локалізації дії лікарських речовин;
- можливість введення ліків хворому, який перебуває в несвідомому стані;
- можливість поповнення необхідним об'ємом рідини після значних втрат крові;
- можливість заготівлі стерильних ліків про запас.

В той же час ін'єкційний спосіб введення має *недоліки:*

- виникає серйозна небезпека внесення інфекцій в організм;
- при введенні розчинів у кров виникає небезпека емболії внаслідок попадання твердих часток чи пухирців повітря з діаметром, який перевищує діаметр дрібних судин (при емболії судин, що живлять мозок, можливий смертельний результат);
- наноситься травма хворому як фізично, так і морально;
- застосування методу введення пов'язане з необхідністю залучення медичного персоналу;
- введення ліків може викликати порушення тиску, pH середовища і т. п., особливо при введенні великих кількостей розчину внутрішньовенно чи внутріартеріально. Ці фізіологічні порушення часом болісно сприймаються організмом (різкий біль, печіння, іноді гарячка).

Види ін`єкцій. Залежно від місця введення ін'єкції поділяють на: внутрішньошкірні, підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньовенні, внутрішньоартеріальні, спинномозкові, внутрішньочерепні, внутрішньочеревні,внутрішньоплевральні, внутрішньосуглобні та ін.

Внутрішньошкірні ін'єкції- *injectiones intracutaneae.* При цьому способі введення голка проколює тільки епідерміс шкіри і рідина в дуже малій кількості вводиться у простір між епідермісом і дермою. Внутрішньошкірні ін'єкції застосовують з метою діагностики інфекційних захворювань (реакція Пірке), рідше

- з лікувальною метою.

Підшкірні ін'єкції - *injectiones subcutaneae.* Розчини вводяться в підшкірну клітковину. Для підшкірних ін'єкцій можуть уживатися водні і масляні розчини, а також суспензії й емульсії. Швидкість всмоктування залежить від природи розчинника. Водні розчини всмоктуються швидко, масляні розчини, суспензії й емульсії - повільно.

Внутрішньом'язові ін'єкції - *injectiones intramusculares.* Рідина вводиться у товщу великого м'яза. Внутрішньом'язово можна вводити водні і масляні розчини, тонкі суспензії й емульсії. У порівнянні з підшкірною клітковиною м'язи мають більшу кількість кровоносних судин, що обумовлює швидше всмоктуваннялікарських препаратів. Крім того, внутрім'язові ін'єкції менш хворобливі, тому що м'язова тканина порівняно з підшкірною клітковиною містить менше чутливихнервових закінчень.

Внутрішньовенні ін'єкції - *injectiones intravenosae.* Розчин вводиться у вену повільно й обережно. Дія ліків у цьому випадку настає через 1-2 секунди. Внутрішньовенний спосіб дозволяє вводити в організм великі кількості рідини: від 1 до 500 мл, а в деяких випадках і більше. Часто ці розчини вводять краплинним методом (у цьому випадку розчин вводять у вену не через голку, а через канюлю, зішвидкістю 40-60 крапель у хвилину).

Наявність у крові буферної системи, що регулює величину pH, дозволяє вводити у кров розчини різко кислої чи лужної реакції. При повільному введенні навіть розчини з pH 3-10 у невеликих об'ємах (15-20 мл) не викликають помітних ускладнень.

Всередину судин можна вводити тільки водні розчини, що добре змішуютьсяз кров'ю (фізіологічні, кровозамінники, розчини глюкози та ін.). Не можна вводити в кров суспензії, емульсії з діаметром часток, що перевищують діаметр еритроцитів. При внутрішньовенному введенні дозу лікарської речовини беруть у 3чи 4 рази меншу, ніж при прийомі через рот.

Внутрішньоартеріальні ін'єкції - *injectiones intraarteriales.* Розчин вводиться вартерію, повільно, обережно, дія ліків настає вже в процесі введення. Привнутрісудинному введенні різко зростає небезпека емболії й інфікування організму.Спинномозкові ін'єкції –*injectiones cerebrospinales.* Рідина вводиться в субарахноїдальний чи перидуральний простір хребетного каналу. Дляспинномозкових ін'єкцій застосовуються тільки істинні водні розчини з pH неменш 5 і не більш 8.Зазвичай цим методом користуються для введення анестезуючих речовин і антибіотиків.Умови поширення і резорбції лікарських речовин у субарахноїдальному і перидуральному просторі різні. Так, при введенні анестезуючого розчину в субарахноїдальний простір уже через 5-7 хвилин настає так звана спінальна анестезія, а при ін'єкції в перидуральний простір - лише через 20-30 хвилин.

Всмоктування лікарських речовин у кров при цьому методі введення йде дуже повільно. Спинномозкові ін'єкції повинні проводитися досвідченим лікарем- хірургом, тому що поранення кінцевої нитки спинного мозку може призвести до паралічу нижніх кінцівок.

Внутрічерепні ін'єкції- *injectiones subarachnoidales.* Розчин вводиться в розширену частину субарахноїдального простору, і ліки діють миттєво. Вводяться тільки істинні водні розчини нейтральної реакції. Метод часто використовується для введення пеніциліну і стрептоміцину при менінгіті.

Рідше призначаються внутрішньокісткові, внутрішньосуглобні,внутрішньоплевральні та інші ін'єкції.У даний час застосовується метод впорскування без голки. Розчин за допомогою спеціального ін'єктора вводиться під тиском у підшкірну клітковину без порушення цілісності шкірного покриву.

Спосіб струминного введення лікарських речовин у порівнянні зі звичайнимиін'єкціями за допомогою голки *має переваги:* безболісність ін'єкцій, швидке настання ефекту, зменшення необхідної дози, неможливість передачі «шприцевих інфекцій», рідша стерилізація ін'єктора, збільшення кількості ін'єкцій в одиницю часу.

Безголкові ін'єктори розрізняються за наступною основною ознакою: по глибині введення препарату для внутрішньошкірних, підшкірних, внутрішньом'язових ін'єкцій і універсальні; по кількості доз, що вводяться, - багато- і однодозові, по конструкції - з пружним гідравлічним, електромеханічним, електромагнітним і пневматичним приводом.

Вимоги до ін'єкційних лікарських форм. До ін'єкційних форм висувають наступні вимоги: *відсутність механічних домішок, стерильність, стабільність, апірогенність,* до окремих розчинів - *ізотонічність,* що вказується у відповідних нормативних документах чи рецептах. Ін'єкційні розчини можуть бути ізогідричними та ізоіонічними згідно з вимогами власних статей.

Для реалізації зазначених вимог необхідне дотримання особливих умов виготовлення ін'єкційних лікарських форм. Вони передбачають: вимоги до приміщення, виробничого устаткування, персоналу, лікарських і допоміжних речовин, розчинників, закупорювальних матеріалів, організації і проведення технологічних процесів (розчинення, стабілізація, фільтрування, стерилізація, упаковка, маркірування). Найважливішою складовою технологічного процесу всіх ін'єкційнихлікарських форм є організація роботи в асептичних умовах і стерилізація.

РОЗЧИННИКИ

При виготовленні ін'єкційних лікарських форм як розчинники застосовують воду для ін'єкцій, жирні олії, етилолеат, а також комплексні розчинники.

Вода для ін'єкцій (Aqua pro injectionibus) повинна відповідати усім вимогам, пропонованим ДФУ до води очищеної, і не містити пірогенних речовин.

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ В АСЕПТИЧНИХ УМОВАХ

Джерелами забруднення стерильних розчинів можуть бути вихідні речовини, навколишнє середовище, устаткування, тара, закупорювальний матеріал,працюючий персонал.

Асептика- це визначені умови роботи,комплекс організаційних заходів, що дозволяють у максимальному ступені оберегти ліки від попадання в них мікроорганізмів**.**

Асептика містить у собі ряд послідовних заходів, що доповнюють один одного, і помилка, допущена в одній ланці цього ряду, зводить нанівець усю проведену і наступну роботу.

Асептичні умови передбачають наявність в аптеці особливого *приміщення для виготовлення стерильних і асептичних ліків - асептичного блоку,* який повиненмати не менше трьох кімнат:

1. *Передасептична* (шлюз) призначена для підготовки персоналу до роботи.
2. *Асептична* призначена для виготовлення лікарських форм.
3. *Апаратна* - у ній встановлюються автоклави, стерилізатори, апарати, що дозволяють одержувати воду для ін'єкцій.

Вимоги до приміщення. Виробництво ліків в асептичних умовах здійснюєтьсяв «чистих» приміщеннях, де чистота повітря нормується за вмістом мікробних і механічних часток.

Асептичний блок зазвичай розташовується віддалено від джерел забруднення мікроорганізмами (зал обслуговування хворих, мийна, фасувальна, санітарний вузол).У приміщеннях для виготовлення ліків в асептичних умовах стіни повинні бути пофарбовані олійною фарбою чи викладені світлою кахельною плиткою, при цьому на них не повинно бути виступів, карнизів, тріщин. Стелі фарбуються клейовою чи водоемульсійною фарбою. Підлога покривається лінолеумом або реліном з обов'язковим зварюванням швів. Двері і вікна повинні бути щільно підігнаними і не мати щілин.Асептичний блок обладнується приточно-витяжною вентиляцією з перевагою притоку повітря над витяжкою. Для зниження мікробного обсіменіння рекомендується установка повітроочисників, що забезпечують ефективне очищення повітря фільтрацією через фільтри з ультратонких волокон і ультрафіолетовим опроміненням. Для знезаражування повітря в асептичному блоці встановлюються неекрановані бактерицидні опромінювачі: настінні (ОБН-150), стельові (ОБП-300), пересувні маякового типу (ОБПЕ-450); бактерицидні лампи БУВ-25, БУВ-30, БУВ- 60 з розрахунку потужності - 2-2,5 Вт на 1 $м^3$ обсягу приміщення, які включають на1-2 години до початку роботи під час відсутності людей. Вмикач для цих опромінювачів повинен знаходитися перед входом у приміщення і зблокований зі світловим табло: «Не входити, включений бактерицидний опромінювач». Вхід у приміщення, де включена неекра-нована бактерицидна лампа, дозволяється тільки після її вимикання, а тривале перебування в зазначеному приміщенні - тільки через 15 хвилин після відключення неекрано-ваної бактерицидної лампи.

У присутності персоналу можуть експлуатуватися екрановані бактерицидні опромінювачі, що встановлюються на висоті 1,8-2 м, з розрахунку 1 Вт на 1 $м^3$ приміщення за

умови відсутності спрямованого випромінювання на людей, що знаходяться у приміщенні.Оскільки ультрафіолетові опромінювачі утворюють у повітрі токсичні продукти (озон і оксиди азоту), при їх роботі вентиляція повинна бути включена.Все устаткування і меблі, внесені в асептичний блок, попередньо обробляються серветками, змоченими дезінфікуючим розчином (розчин хлораміну Б 1 %, розчин хлораміну Б 0,75 % з 0,5 % миючого засобу, розчин перекису водню 3 % з 0,5 % миючого засобу). Зберігання в асептичному блоці невикористовуваногоустаткування категорично забороняється. Прибирання асептичного блоку проводиться не рідше 1 разу в зміну з використанням дезінфікуючих засобів.

Один раз у тиждень проводиться генеральне прибирання асептичного блоку. При цьому приміщення по можливості звільняють від устаткування, миють і дезінфікують стіни, двері, підлоги. Після дезінфекції опромінюють ультрафіолетовим світлом.Перед входом у приміщення асептичного блоку повинні бути гумові килимки, які один раз у зміну змочуються дезінфікуючим розчином. Асептичний блок відокремлюється від інших приміщень аптеки повітряними шлюзами.

Вимоги до персоналу. Особи, які беруть участь у виготовленні ліків в асептичних умовах, повинні строго дотримувати правил особистої гігієни. При вході в шлюз вони повинні взути спеціальне взуття, вимити руки з милом і щіткою,надягти стерильний халат, 4-шарову марлеву пов'язку, шапочку (при цьому волосся ретельно забирають), бахіли. Оптимальним є застосування шолома і комбінезона. Марлева пов'язка повинна мінятися кожні 4 години. Після надягання стерильного технологічного одягу персонал повинен обполоскати руки водою для ін'єкцій і обробити їх дезінфікуючим розчином спирту етилового 80 %, розчином хлоргексидину біглюконату в 70 % спирті етиловому чи 0,5 % розчином хлораміну Б (при відсутності інших речовин). Вхід зі шлюзу в приміщення для виготовлення іфасовки ліків в асептичних умовах у нестерильному санітарному одязі заборонений. Забороняється також виходити за межі асептичного блоку в стерильному санітарному одязі.

Санітарний одяг, халати, марля, вироби з текстилю, вата стерилізуються в біксах у парових стерилізаторах при температурі 132 °С протягом 20 хвилин або при 120 °С протягом 45 хвилин і зберігаються в закритих біксах не більше 3 діб. Взуття перед початком і після закінчення роботи дезінфікують зовні і зберігають у шлюзах. Особи з інфекційними захворюваннями, відкритими ранами на шкірі, носії патогенної мікрофлори до повного їх видужання не повинні допускатися до роботи.

Вимоги до вихідних речовин і матеріалів. Лікарські речовини, необхідні для виготовлення ліків в асептичних умовах, зберігаються в шафах у щільно закритих штан-гласах в умовах, що виключають їх забруднення. Штангласи перед кожним заповненням миються і стерилізуються.Для виготовлення ін'єкційних лікарських форм використовують лікарські речовини кваліфікації «хімічно чиста», «чиста для аналізу» чи «придатна для ін'єкцій», що

відповідають вимогам нормативно-технічної документації (ТФС, ФС, ДСТ).

Однак до деяких препаратів сорту «придатний для ін'єкцій» висуваютьсядодаткові вимоги по якості.

Допоміжні речовини (стабілізатори, солюбілізатори, консерванти) за якістютакож повинні відповідати вимогам нормативно-технічної документації.

Як стабілізатори ін'єкційних лікарських форм використовуються наступніречовини:

Гліцерин, вищий сорт.Трилон Б ч.д.а.

Калію метабісульфіт ч.д.а.

Кислота хлористоводнева х.ч., ч.д.а. Кислота лимонна х.ч., ч.д.а., Натрію ацетат х.ч., ч.д.а., Натрію гідроксид х.ч., ч.д.а.

Допоміжний матеріал (вата, марля, пергаментний папір, фільтри і т.п.) стерилізується в біксах чи банках з притертими пробками при температурі 132 °*С* протягом 20 хвилин чи при 120 °С протягом 45 хвилин і зберігається в закритому вигляді не більше трьох діб. Розкриті матеріали повинні використовуватися протягом 24 годин. Після кожного забору матеріалу бікс щільно закривається.Забір проводиться стерильним пінцетом. При цьому варто мати на увазі, що допоміжний матеріал повинен укладатися для стерилізації в бікси в готовому до застосування вигляді.

Упаковка. Забруднення розчинів механічними частками і мікроорганізмами можна знизити шляхом якісної підготовки тари й закупорювальних засобів, а також дотриманням умов їх зберігання і транспортування безпосередньо на місце розливу розчину. Аптечний посуд миється (посуд, що був у вживанні, попередньо дезінфікується, потім миється) і стерилізується, закупорюється і зберігається в щільно закритих шафах, пофарбованих зсередини світлою олійною фарбою чипокритих пластиком.

При митті посуду, крім видалення механічних домішок, необхідно якомога повніше видалити розчинні лужні сполуки, яких особливо багато в лужному склі. Миття посуду з застосуванням мила малопридатне, тому що при цьому може утворюватися нерозчинне кальцієве мило, що забруднює скло. Миючі і дезінфікуючі засоби представлені у розділі 8. Посуд миють вручну за допомогою йоршиків або мийних машин.Чистота вимитого посуду і повнота змиваності миючих засобів повинна контролюватися.

Ін'єкційні розчини, виготовлені в аптеках, необхідно відпускати у флаконах з нейтрального скла марки НС-1 (для медпрепаратів, антибіотиків) і НС-2 (посудини для крові). Як виняток, після звільнення від лужності використовують флакони зі скла марки АВ-1 і МТО, з огляду на те, що термін зберігання розчинів у них не повинен перевищувати двох діб, інакше можливе вилуговування скла.

Для закупорювання флаконів з ін'єкційними розчинами використовують пробки спеціальних сортів гуми: ІР-21 (силіконова), 25П (натуральний каучук), 52-369, 52-

369/1, 52-369/I (бутиловий каучук), ІР-119, ІР- 119А (бутиловий каучук). У закордонній літературі є повідомлення про закупорювання ін'єкційних розчинів пробками з полівінілхлориду.

Вимоги до виробничого устаткування. Застосування засобів малої механізації при виготовленні розчинів для ін'єкцій допускається за умови можливості їх знезаражування чи стерилізації. Устаткування повинне бути сконструйоване і розміщене так, щоб забезпечувалася його належна підготовка до роботи, експлуатація й обслуговування. Матеріал, з якого виготовлене устаткування, не повинен вступати в реакцію з компонентами ліків, а конструкція устаткування повинна виключати можливість попадання в ліки речовин, використовуваних для його експлуатації (мастильні речовини, охолоджувальні рідини і т.п.).

Устаткування й інструменти необхідно регулярно піддавати профілактичним оглядам, мити, обробляти дез. засобами чи стерилізувати. Устаткування повинне експлуатуватися таким чином, щоб звести до мінімуму можливість забруднення мікроорганізмами готових ліків. Стерилізатори мають бути оснащені пристроями, що автоматично реєструють час і температуру стерилізації.

Фільтрування і фасуваннярозчинів для ін'єкцій. Однією з вимог, пропонованих долікарських форм для ін'єкцій, є відсутність механічних включень. Ін'єкційні розчини не повинні містити видимих неозброєним оком часток, тобто часток розміром 10 мкм і більше. Однак видається доцільним довести ефективністьфільтрів до 5 мкм, тобто ін'єкційні розчини не повинні містити часток розміром більше діаметра формених елементів крові (5-9 мкм). Наявність зважених часток недопустима, бо при внутрішньо-судинному введенні можлива емболія.

Звільнення ін'єкційних розчинів від механічних домішок здійснюєтьсяфільтруванням. Ступінь очищення дисперсних систем поряд з іншими факторами обумовлюється здатністю зважених часток «прилипати» до фільтруючого шару. При цьому частки затримуються в тому випадку, якщо сили їх адгезії до фільтруючого матеріалу більші сил відриву, що виникають при гідродинамічному впливі потоку.

В аптечній практиці найбільш розповсюджені два способи фільтрування: самопливом і за допомогою вакууму.

Основний метод фільтрування розчинів для ін'єкцій при крупносерійному виготовленні в аптеках - вакуумний. Він полягає в тому, що в прийомній посудині створюється розрідження. Під впливом різниці тиску рідина, проходячи через фільтри, заповнює прийомну посудину. Для створення розрідження застосовують вакуумні насоси різних типів, наприклад, відсмоктувач хірургічний чи компресорно-вакуумний апарат.

Чистота розчинів багато в чому залежить від вибору фільтра. Тому вибір оптимального фільтра - відповідальний момент у технології ін'єкційних розчинів.

Для фільтрування ін'єкційних розчинів використовують беззольні фільтри з фільтрувального паперу марки ФО (виду М - повільно фільтруючий), що затримує дрібнодисперсні осади. Беззольні фільтри інших марок непридатні для фільтрування ін'єкційних розчинів. Необеззолений фільтрувальний папір містить солі кальцію, заліза, магнію, і при фільтруванні через такий папір відбувається зміна властивостей деяких розчинів. Широко застосовуються скляні фільтри № 3 і № 4.

Сучасним способом очищення ін'єкційних розчинів є мембранне мікрофільтрування - процес мембранного поділу мікросуспензій під тиском, що дозволяє одержати розчини, вільні від механічних часток (розміром 0,02 мкм), видимих і невидимих при візуальному контролі, включаючи мікроорганізми. Так, для фільтрування ін'єкційних розчинів під вакуумом або тиском запропонований поліпропілен. Використовується він у вигляді пластин у різних фільтрах дискової конструкції, різних прес-фільтрах у фільтротримачах типу «Милліпор».

Ін'єкційні розчини фільтрують через 5-7 шарів простерилізованого поліпропілену, всі інші фільтрують через тришаровий фільтр. Пластини з поліпропілену можуть бути також використані як передфільтри при мембранній фільтрації. Фільтри з поліпропілену можуть використовуватись повторно.

Фільтрування розчинів сполучають з одночасним їх розливом у підготовлені стерильні флакони. Відхилення від об'єму, зазначеного на етикетці (номінального), допускається в межах ±10 % для флаконів місткістю до 50 мл, ±5 % - для посуду місткістю понад 50 мл.

.

ВОДА ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

Пірогенними речовинами від грецького слова руг - вогонь, латинського generatio – народження) називають продукти життєдіяльності і розпадумікроорганізмів, токсини, загиблі мікробні клітини. Сучасні світові фармакопеї, такі як Британська 1998 р., Європейська 1997 р., США 1995 р., Чеська 1997 р. поряд з тестом на бактеріальні ендотоксини також містять і «Тест на пірогени». Крім офіційного біологічного методу випробування на пірогенність, за рубежем широко застосовують лимулус-тест (лим-тест), оснований на утворенні гелю при взаємодії бактеріальних пірогенів з лізатом амебоцитів.

Хімічний склад пірогенних речовин дуже складний - це ВМС із великою молекулярною масою, що мають ліпосахаридну або ліпопептидну природу. Потрапляючи в організм, вони викликають алергійні реакції, підвищення температури, озноб, ціаноз, ядуху, аж до анафілактичного шоку. При високому вмісті пірогенних речовин у розчинах для ін'єкцій може бути навіть летальний наслідок. Токсичність пірогенних речовин пояснюється наявністю в них фосфатних угруповань. Звільнитися від пірогенних речовин у воді й ін'єкційних розчинах термічною стерилізацією практично неможливо, тому що це термостабільні речовини. Пірогенні речовини проходять також через порцелянові бактеріальні фільтри. Ін'єкційні

розчини звільняють від пірогенних речовин використанням сорбентів (вугілля активоване, целюлоза та ін.).

Вода для ін'єкцій може бути отримана перегонкою питної води в асептичних умовах в апаратах, конструкція яких дозволяє звільняти водяні паривід дрібних крапель неперегнаної води.Відомо, що пірогенні речовини не леткі і не переганяються водяною парою. Забруднення дистиляту пірогенними речовинами відбувається шляхом віднесення дрібних крапельок води струменем пари в холодильник.

Таким чином, головна задача при одержанні води для ін'єкцій - це відділення крапельок води від парової фази. Для цього зараз пропонуються перегінні апарати, у яких, на відміну від звичайних, водяна пара проходить через спеціальні сепаратори. По конструкції вони бувають відцентрові, плівкові, об'ємні, масооб'ємні, комбіновані. У відцентрових сепараторах створюється обертальний рух сепарованої пари і під дією прискорення частки води інтенсивно виділяються з потоку пари. Плівкові сепаратори складаються з набору пластинок, через зазори яких проходить пара, що сепарується. В об'ємних сепараторах краплі води випадають з потоку пари під дією сили ваги, у комбінованих - використовується комбінація двох чи декількох видів сепарації. У деяких апаратах пара проходить довгий звивистий шлях, і на цьому шляху до конденсатора поступово втрачає краплинно-рідку фазу. Очищена таким чином пара після конденсації дає апірогенну воду. В даний час випускаються апарати АА-1, А-10, А-25, дистилятор «Вапонікс» (США), що включає комбінацію способів: різка зміна швидкості потоку пари, його фільтрування через спеціальний фільтр із діаметром отворів 40 мкм і відділення крапель у відцентровому полі та інші.

Основні частини дистилятора - камера випаровування *(10)* з уловлювачами *(8),* конденсатор *(1),* збірник-зрівнювач *25* і електрощит. Камера випаровування зовні захищена сталевим кожухом *(9),* призначеним для зменшення теплових втрат і запобігання обслуговуючого персоналу від опіків. У дно *(12)* камери випари вмонтовані чотири електронагрівники *(11)* потужністю по 2 квт кожний. У камері випаровування вода (з додаванням хімічних реагентів), що нагрівається електронагрівниками *(11),* перетворюється в пару, що через уловлювачі *(8)* і парову трубку *(7)* надходить у конденсаційну камеру *(3),* охолоджувану зовні холодною водою, і, конденсуючись, перетворюється в апірогенну воду, яка витікає через ніпель *(5).* Для запобігання підвищення тиску в камерах *(3)* і *(10)* обладнана запобіжна щілина *(6),* через яку може вийти надлишок пари. На одній з ніжок апарата є спеціальний болт *(14)* з гайками і шайбами для приєднання проводу заземлення.

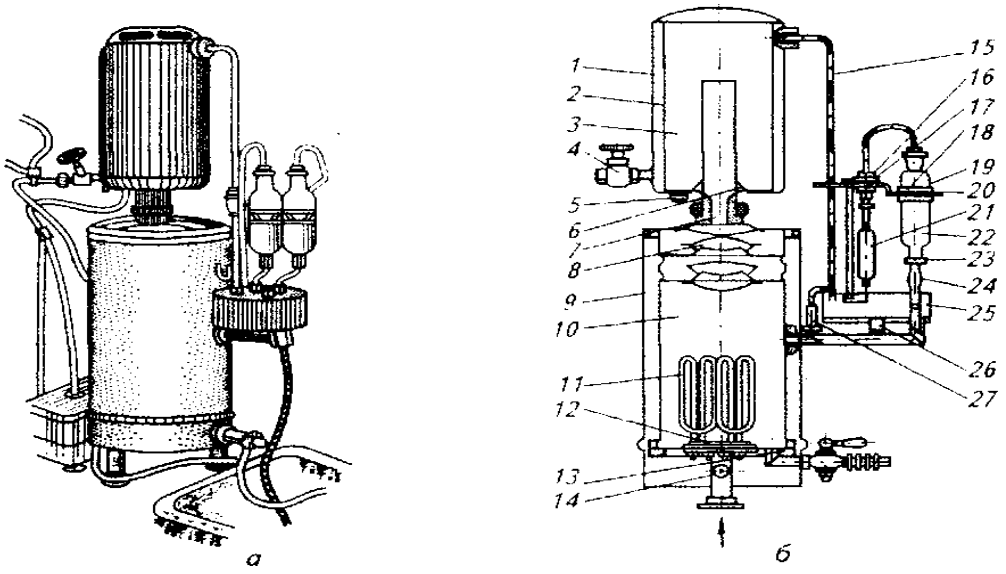


Рис. 1. Апарат для одержання апірогенної води АА-**1**

Охолоджуюча вода, безперервно надходячи через вентиль *(4)* у водяну камеру *(2)* конденсатора *(1),* по зливальній трубці *(15)* зливається в збірник- вирівнювач *(25).* Збірник-вирівнювач *(25),* який з'єднується з камерою випаровування *(10),* призначений для постійної підтримки рівня води.

На початку роботи апарата вода заповнює камеру випаровування до встановленого рівня. Надалі, у міру википання, вода буде надходити в камеру випаровування частково, основна ж частина через штуцер *(26)* буде зливатися в каналізацію. Для візуального спостереження за рівнем води в камері випаровування *(10)* на штуцері збірника-зрівнювача *(25)* обладнане водовказівне скло *(27).*Збірник-зрівнювач *(25)* також призначений для змішування води з хімічними реагентами, які додаються в камеру випаровування для одержання якісної апірогенної води, що відповідає вимогам фармакопеї.

Для цього в збірнику-зрівнювачі є спеціальна трубка, через яку хімічні реагенти надходять у камеру випаровування *(10)* разом з водою. Строге дозування хімічних реагентів забезпечується спеціальним дозуючим пристроєм, що складається з двох скляних посудин *(22)* із крапельницями *(24),* двох фільтрів *(21)* ідвох дозаторів *(18),* з'єднаних гумовими трубками. Дозуючий пристрій з'єднаний зі збірником-зрівнювачем *(25)* через крапельниці *(24).* Кріплення дозуючого пристрою здійснюється на кронштейні *(19),* у якому влаштовано спеціальні отвори для скляних посудин *(22),* що закріплюються за допомогою гумових кілець *(20)* у спеціальні пази, в які вільно вставлені дозатори *(18),* що кріпляться на кронштейні контргайками *(17).*

Апарат А-10 відрізняється від апарата АА-1 наявністю напівавтоматичного управління, що відключає електронагрівальні елементи у випадку припинення подачі води.

Апарат Д-25 відрізняється від інших дистиляторів компактністю й економічністю. Маг продуктивність 25 л/год. У випадку припинення подачі води або при малому напорі апарат автоматично відключається. Робота апарата контролюється сигнальними лампами.

При одержанні води для ін'єкцій застосовуються також апарати дворазової перегонки

Зручний в експлуатації і досить продуктивний (5-6 л/год) *бідистиляторБД-1.* Він складається з дистиляційної камери, де утворюється первинна пара, бідистиляційної камери для утворення вторинної пари, конденсатора і збірника. Перед надходженням у бідистиляційну камеру відбувається змішування дистиляту з хімічними реагентами, шо подаються спеціальним пристроєм, який складається з двох скляних посудин із крапельницями, фільтрами і дозаторами. В одну посудину заливається розчин двозаміщеного фосфату натрію й алюмокалієвих галунів, віншу - розчин калію перманганату. Процес одержання бідистильованої води в цьому апараті зводиться до наступного: водопровідна вода надходить у конденсатор, потім через зрівнювач - у камеру випаровування, де нагрівається, перетворюється в пару і направляється в конденсатор. Вода з конденсатора стікає в збірник і після змішування з хімічними речовинами надходить у бідистиляційну камеру, де нагрівається, удруге перетворюється в пару, що надходить у конденсатор і після конденсації стікає в приймач двічі перегнаної води. Найбільш широке застосування в умовах аптек знайшов *апарат, що серійно випускається вітчизняною промисловістю,* марки АЕВС-60 (аквадистилятор апірогенний електричний з водопоглиначем і збірником). Номінальна продуктивність аквадистилятора 60 л/год. Розрахункова витрата споживаної водопровідної води 900 л/год.

Апарат АЕВС-4А - аквадистилятор електричний з водопідготовкою для одержання апірогенної води.

Складається з випарника, збірника води для ін'єкцій, електрошафи, протинакипного магнітного пристрою (ПМП), системи трубопроводів. Це стаціонарна установка, що працює за наступною схемою: пара, що утворюється у випарнику, проходить через сепаратор, паропровід і надходить спочатку в конденсаційну камеру збірника, а потім у його внутрішню порожнину, де дистилят остаточно охолоджується до необхідної температури. На лінії подачі водопровідної води знаходиться ПМП для звільнення вихідної (водопровідної) води від солей і різних домішок, потім вода попадає в охолоджену сорочку збірника і випарник. По досягненні води в камері випаровування до заданого рівня надлишки її скидаються
в каналізацію. Після заповнення збірника водою електронагрівник у камері випаровування відключається. Продуктивність апарата 4 л/год.

АЕВС-25 - аквадистилятор електричний з водопідготовкою для одержання апірогенної води (рис. 3).

Являє собою стаціонарну установку і складається з: випарників I і II ступенів,збірника води для ін'єкцій, трубопроводів і електрошафи. На лінії подачі водопровідної води у випарники вмонтованийконструкції (рис.2) протинакипний магнітний пристрій, призначений для попереднього очищення вихідної води. Спочатку вода надходить у випарник II ступеня доти, поки плавний пристрій не перекриє подачу води, після чого почнеться наповнення водою випарника I ступеня. Одночасно з подачею води у випарники по спеціальному трубопроводу водопровідна вода подається в охолоджену сорочку збірника. Пара, шо утворилася у випарнику I ступеня, проходить через сепаратор і потім по паропроводу надходить у нагрівальну камеру випарника II ступеня. У нагрівальній камері пара втрачає частину своєї теплоти на нагрівання води й утворення пари у випарнику II ступеня і частково конденсується.

Рис. 2 Схема апарата для одержання апірогенної води

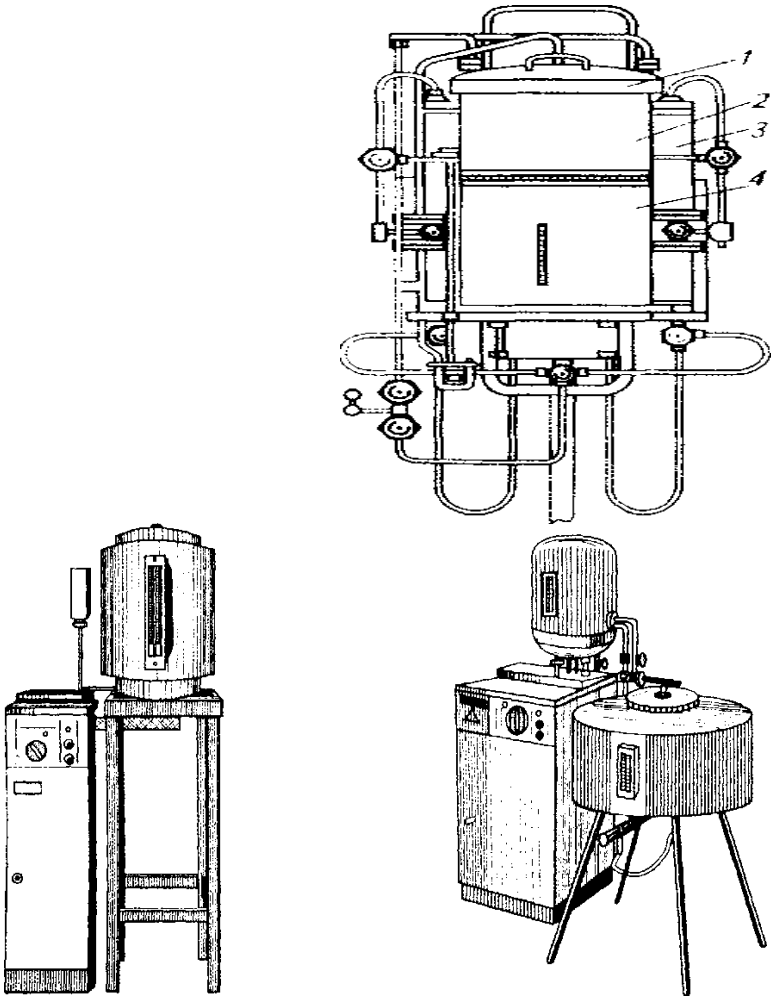


Рис. 3 Аквадистилятор АЕВС-4А, Аквадистилятор АЕВС-25,

Паропровідна суміш з нагрівальної камери і пара, шо пройшла через сепаратор випарника II ступеня, надходять по трубопроводах у збірник. У збірнику, завдяки його водяній охолоджувальній сорочці, проходить остаточна конденсація пароводяної суміші і збирається вода для ін'єкцій. Після заповнення збірника водою до установленого верхнього рівня поплавець опускається і кінцевий вимикач виявляється у вихідному положенні.

Апарат являє собою комбіновану установку з іонообмінних стовпчиків і перегінного апарата, у якому водопровідна вода піддається знесоленню, а потім перегонці і стерилізації.

Апарат для одержання апірогенної води портативний, оскільки виконаний у вигляді вертикально розташованого циліндра. Складові частини апарата: випарник, конденсатор *(2),*збірник апірогенної води *(3),*демінералізаційні колонки*(4).*Пристрій для регенерації колонок і електронагрівники розташовані в камері випаровування. Дві демінералізаційних колонки, установлені позаду апарата, виготовлені з органічного скла і заповнені іонообмінними смолами. У роботі бере участь одна колонка, а друга (після регенерації) - резервна. Кожна колонка у верхній частині заповнена катіонітом. а в нижній - аніонітом, обидві частини сполучаються між собою краном. Продуктивність апарата 12 л апірогенної води в годину.

У перегінному апараті виробництва фірми «Хірана» водяна пара при перегонці звільняється від крапельок води за допомогою дефлегматорної насадки (патрубок з поперечними перегородками, шо не доходять до кінця). В іншому апараті тієї ж фірми пара з пароутворювача направляється в конденсатор через камеру, заповнену відрізками скляних трубок, де втрачає краплинно-рідку фазу.

Останнім часом підвищився інтерес до розробок недистиляційних методів одержання особливо чистої води. Це зв'язано з прогресом в області технології і техніки, яка потребує застосування води такого ступеня очистки.

Технологічні схеми *недистиляційної підготовки одержання особливо чистої води* включають різні комбінації сорбції активованим вугіллям, іонного обміну, мембранної технології, ультрафільтрації, зворотного осмосу й озонування.

Так, на підприємствах фірм «Кріст А.Г.» і «Хофман Ла-Рош» (Швейцарія) була розроблена і впроваджена у виробництво технологічна схема одержання особливо чистої води для фармацевтичної промисловості (Reider B.P., Bruch M.). У якості вихідної використовували міську водопровідну воду без попереднього очищення. Після деіонізації вода подається на установку зворотного осмосу з використанням фільтрувальних елементів з пористих волокон або спіральних елементів. Отриманий концентрат з 90 % усуненням розчинених речовин піддається УФ-опроміненню, мікробному знезаражуванню в іонообміннику змішаного типу (розробка фірми «Кріст А.Г.») до одержання води, що відповідає стандарту. Далі вода фільтрується через стерилізуючі фільтри з діаметром пор 0,22 мкм. Досягнення оптимальних умов функціонування окремих компонентів установки і підвищення тривалості терміну служби стерилізуючих фільтрів дозволило знизити вартість отриманої води на 20 %.

Ganzi G.C.. Parise PL. запропонували комбіновану установку, що має модуль зворотного осмосу й установку безперервної деіонізації води. Як показали результати досліджень, при такій комбінації одержують особливо чисту воду без застосування хімічної регенерації та іонообмінної обробки. Останні розробки в технології безперервної деіонізації дозволяють

виводите розчинений вуглекислий газ без попереднього визначення кислотно-основного показника. Існуюча комплексна система дає можливість одержувати воду з низьким вмістом мікроорганізмів і пірогенів.

При підготовці особливо чистої води Nebel C. показав необхідність використання озону для дезінфекції деіонізуючого шару і самої деіонізованої води. Гранульоване активоване вугілля і дсіонізуючий шар в окремих випадках сприяютьросту мікроорганізмів і одне УФ-опромінсння не може забезпечити повнустерилізацію оброблюваної води. Було встановлено, що обробка зразків води озоном до концентрації І2,5 мгO_3/л дає нульовий показник наявності мікроорганізмів в отриманій воді. Далі оброблену воду деозонують УФ- опроміненням.

Margardt К. було показано, що при розробці компонентів установок для одержання особливо чистої води для фармацевтичної промисловості, що включають пристрої іонообмінної обробки й установки зворотного осмосу,необхідно включати технологічні стадії дезінфекції систем зворотного осмосу з наступним виведенням озону і вуглекислого газу з води.

Хаясі Акіо (Японія) показав можливість одержання особливо чистої води, щовідповідає вимогам Британської фармакопеї. Оброблювана вода (об'єм 35 л) після проходження через деіонізатор надходила у кварцевий опромінювач і оброблялася УФ-світлом з одночасним пропущенням потоку озону протягом 20 хвилин. Випробування показали відповідність води існуючим нормам, можливість виводити з неї при застосуванні цього методу мікроорганізми, пірогени і хімічні домішки.

ТЕХНОЛОГІЯ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ І КОНТРОЛЬ ЇХ ЯКОСТІ

Розчини для ін'єкцій готують відповідно до вимог ДФ XI, наказів МОЗ, інструкцій. Технологічний процес виготовлення розчинів для ін'єкцій складається знаступних стадій:

1. Підготовчі роботи.
2. Готування розчину (стабілізація, ізотонування при необхідності).
3. Фільтрування і фасування.
4. Стерилізація розчину.
5. Контроль готової продукції.
6. Оформлення.

Підготовчі роботи (підготовка персоналу, підготовка асептичного блоку, організація роботи в асептичних умовах; підготовка посуду і допоміжних матеріалів; підготовка розчинників і препаратів).

Розглянемо стадії безпосереднього виготовлення розчинів для ін'єкцій.

Готування розчину. Виготовлення розчинів для ін'єкцій може проводитися тільки в аптеках, що мають на це дозвіл, виданий уповноваженим на те органом.

Не дозволяється готувати розчини для ін'єкцій при відсутності методик їх повного хімічного аналізу, режиму стерилізації, даних про хімічну сумісність вхідних інгредієнтів і

технології.

Персональна відповідальність за організацію роботи асептичних блоків і виготовлення розчинів для ін'єкцій покладається на завідувачів аптеками. Вони зобов'язані проводити щорічний інструктаж і перевірку знань працівників асептичних блоків за правилами виготовлення розчинів для ін'єкцій, а також при прийомі чи переводі їх на роботу в асептичному блоці. Особи, що не володіють технологією розчинів для ін'єкцій, до роботи в асептичному блоці не допускаються. У зв'язку з дуже відповідальним способом застосування і великою небезпекою помилок, які можуть бути допущені під час роботи, виготовлення ін'єкційних розчинів має потребу в строгій регламентації і неухильному дотриманні технології.

Не допускається одночасне виготовлення декількох ін'єкційних розчинів, що включають різні інгредієнти, чи ті самі, але в різних концентраціях. На робочому місці під час виготовлення ін'єкційних розчинів не повинні знаходитися штангласи з лікарськими речовинами, що не мають відношення до цих розчинів.

Готування ін'єкційних розчинів проводиться масооб'ємним методом, при якому лікарська речовина береться по масі, а розчинник - до одержаннявизначеного об'єму розчину. Необхідність виготовлення розчинів у масооб'ємній концентрації пояснюється тим, що при введенні за допомогою шприца лікарський препарат дозується за об'ємом.

Технологічна стадія «Готування розчину» включає три технологічні операції:підготовка сировини (проведення розрахунків, відважування речовин і відмірювання розчинника), безпосереднє виготовлення розчину (розчинення речовин, якщо необхідне додавання стабілізатора, одержання потрібного об'єму) і первинний аналіз.

Узяту по масі лікарську речовину поміщають у стерильну мірну колбу, розчиняють у невеликій кількості розчинника, а потім доводять до визначеного об'єму. При відсутності мірного посуду кількість розчинника, необхідну для виготовлення розчину, визначають розрахунковим способом, користуючись величиною щільності розчину даної концентрації чи коефіцієнтом збільшення об'єму.Об'єм, займаний стабілізаторами, входить у загальний об'єм розчину, тому вони додаються одночасно з лікарськими речовинами.

При укрупненому виготовленні розчинів для ін'єкцій вимагаються ємності місткістю від 10 л і більш. У великих міжлікарняних і лікарняних госпрозрахункових аптеках розчинення лікарських препаратів проводиться в скляних 20-ти-літрових реакторах, обладнаних електропідігріванням та електромішалками. У середніх за потужністю виробництва міжлікарняних аптеках процес перемішування рідини механізований за допомогою мішалок різного виду. Негайно після виготовлення розчину проводять опитувальний контроль. Далі приготовлений розчин для ін'єкції піддають повному первинному хімічному контролю, що полягає у визначенні дійсності (якісний аналіз) і кількісного вмісту діючих речовин і стабілізатора (кількісний аналіз).

Результати повного хімічного контролю розчинів для ін'єкцій реєструються вжурналі за установленою формою.

У випадку задовільного результату приступають до фільтрування і фасування.

Фільтрування і фасування розчинів для ін'єкцій. Однією з вимог, пропонованих до лікарських форм для ін'єкцій, є відсутність механічних включень.Ін'єкційні розчини не повинні містити видимих неозброєним оком часток, тобто часток розміром 10 мкм і більше. Однак видається доцільним довести ефективність фільтрів до 5 мкм, тобто ін'єкційні розчини не повинні містити часток розміром більше діаметра формених елементів крові (5-9 мкм). Наявність зважених часток недопустима, бо при внутрішньо-судинному введенні можлива емболія.

Звільнення ін'єкційних розчинів від механічних домішок здійснюється фільтруванням. Ступінь очищення дисперсних систем поряд з іншими факторами обумовлюється здатністю зважених часток «прилипати» до фільтруючого шару. При цьому частки затримуються в тому випадку, якщо сили їх адгезії до фільтруючого матеріалу більші сил відриву, що виникають при гідродинамічному впливі потоку.

В аптечній практиці найбільш розповсюджені два способи фільтрування: самопливом і за допомогою вакууму.

Основний метод фільтрування розчинів для ін'єкцій при крупносерійному виготовленні в аптеках - вакуумний. Він полягає в тому, що в прийомній посудині створюється розрідження. Під впливом різниці тиску рідина, проходячи через фільтри, заповнює прийомну посудину. Для створення розрідження застосовують вакуумні насоси різних типів, наприклад, відсмоктувач хірургічний чи компресорно-вакуумний апарат.

Чистота розчинів багато в чому залежить від вибору фільтра. Тому вибір оптимального фільтра- відповідальний момент у технології ін'єкційних розчинів.

Для фільтрування ін'єкційних розчинів використовують беззольні фільтри з фільтрувального паперу марки ФО (виду М - повільнофільтруючий), що затримує дрібнодисперсні осади. Беззольні фільтри інших марок непридатні для фільтрування ін'єкційних розчинів. Необеззолений фільтрувальний папір містить солі кальцію, заліза, магнію, і при фільтруванні через такий папір відбувається зміна властивостей деяких розчинів. Широко застосовуються скляні фільтри № 3 і № 4.

Характеристика фільтрувальних матеріалів і скляних фільтрів докладно представлена у розділі «Рідкі лікарські форми».

Сучасним способом очищення ін'єкційних розчинів є мембранне мікрофільтрування - процес мембранного поділу мікросуспензій під тиском, що дозволяє одержати розчини, вільні від механічних часток (розміром 0,02 мкм), видимих і невидимих при візуальному контролі, включаючи мікроорганізми. Так, для фільтрування ін'єкційних розчинів під вакуумом або

тиском запропонований поліпропілен. Використовується він у вигляді пластин у різних фільтрах дискової конструкції, різних прес-фільтрах у фільтротримачах типу «Милліпор».

Ін'єкційні розчини фільтрують через 5-7 шарів простерилізованого поліпропілену, всі інші фільтрують через тришаровий фільтр. Пластини з поліпропілену можуть бути також використані як передфільтри при мембранній фільтрації. Фільтри з поліпропілену можуть використовуватись повторно.

Поліпропіленові фільтри дозволяють одержати чисті розчини при високій продуктивності процесу фільтрації (для п'ятишарового фільтра) у середньому 2-5 л/год на 1 $см^2$ фільтруючої поверхні. Перспективне також застосування пористих фільтруючих елементів із пресованих титанових порошків для тонкого очищення ін'єкційних розчинів.

У комплексі з фільтроелементами повинні випускатися фільтротримачі з металевих чи пластичних матеріалів, дозволених для застосування в контакті з рідкими лікарськими формами. Фільтротримачі можуть бути заглибного чи прохідного типу. З їх допомогою можна проводити фільтрування рідких лікарських форм під тиском стиснутого повітря чи під вакуумом. Для фільтрування рідких лікарських форм під вакуумом повинні бути додатково використані засоби механізації серійного випуску, широко застосовувані в аптеках.

Фільтрування розчинів сполучають з одночасним їх розливом у підготовлені стерильні флакони. Відхилення від об'єму, зазначеного на етикетці (номінального), допускається в межах ±10 % для флаконів місткістю до 50 мл, ±5 % - для посуду місткістю понад 50 мл.

Для упаковки ін'єкційних лікарських форм використовується два види тари: ампули і флакони зі скла, поліетилену чи іншого матеріалу, що не змінює властивостей лікарських речовин.

Ампули - більш досконала форма упаковки, бо вони дозволяють зберігати стерильність лікарських препаратів аж до моменту їх застосування. Це заводська форма упаковки, тому їх виробництво розглядається в курсі технології ліків заводського виробництва.

З аптек лікувальних установ у відділення лікарні прийнято відпускати стерильні розчини у широкогорлих стандартних (можуть бути градуйовані) флаконах різної ємності зі стандартною каучуковою пробкою, що закріплюється обтиснутим алюмінієвим ковпачком (як флакони з антибіотиками). Профільтровані розчини для ін'єкцій після розливу їх у флакони перевіряють візуально на відсутність механічних включень.

Для візуального контролю чистоти застосовується пристрій КК-2. Розчини проглядаються неозброєним оком. Відстань очей контролюючого повинна бути в межах 25 см від флакона. Контролюючий повинен мати гостроту зору 1 (компенсується окулярами). У стерильних розчинах для ін'єкцій не повинно виявлятися видимих механічних забруднень.

При виявленні механічних включень розчини повторно фільтрують, знову переглядають, закупорюють (перевіряють герметичність), маркірують і стерилізують.

Флакони з розчинами для ін'єкцій маркіруються шляхом напису абоштампування на кришці, використання металевих жетонів чи іншими методами.

Стерилізація розчинів для ін'єкцій повинна здійснюватися не пізніше трьох годин від початку виготовлення під контролем спеціально виділеного фахівця.

Контроль готової продукції. Після стерилізації проводять вторинний контроль на відсутність механічних включень, якісний і кількісний аналіз. Для аналізу відбирають один флакон розчину від кожної серії (за одну серію розчину вважають продукцію, отриману в одній ємності від одного завантаження лікарськоїречовини).

Одночасно проводиться перевірка якості закупорювання флаконів (алюмінієвий ковпачок не повинен прокручуватися при повороті вручну) і об'єм наповнення флаконів (±5 %). Контроль розчинів для ін'єкцій на стерильність іпірогенні речовини здійснюється відповідно до вимог діючих інструкцій.

Таким чином, контроль якості розчинів для ін'єкцій повинен охоплювати всі стадії їх виготовлення. Результати постадійного контролю виготовлення розчинів для ін'єкцій реєструються в спеціальному журналі за установленою формою.

ЖУРНАЛ РЕЄСТРАЦІЇ ОКРЕМИХ СТАДІЙ ВИГОТОВЛЕННЯІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНІВ

Дата	№ п/п, він же № серії чи № рецепта	Вихідні лікарські засоби		Готовий продукт		Підпис того, хто приготував	Фасування		Підпис того, хто розфасував	Умови стерилізації		Термотест	Підписи		№№ аналізів до і після стерилізації	Кількість флаконів готової продукції, що надійшла для відпуску	Підпис того, хто допустив лікарську форму до відпуску[3]
		назва	кількість	назва	кількість		об'єм	кількість пляшок (фл.)		температура	час		хто провів стерилізацію	хто провірив на відсутність механічних включень			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18

Дозволяється реєстрація протягом дня на окремому листі за даною формою з наступним брошуруванням.

1. Номер аналізу до і після стерилізації вказується через дріб.

2. Для цього виділяється відповідальна особа (зав. відділом, зам. зав.відділом, аналітик чи провізор-технолог).

Реєстрація виготовлення ін'єкційних розчинів проводиться в міру їх виготовлення.

Розчини для ін'єкцій вважаються незадовільно виготовленими при невідповідності їх фізико-хімічним показникам, при вмісті в них видимих механічних включень, нестерильності і пірогенності, порушенні фіксованості закупорювання, недостатньому заповненні об'єму флаконів. Розчини, що відповідають усім пропонованим вимогам, є придатними і підлягають оформленню до відпуску.

Оформлення розчинів для ін'єкцій. Розчини для ін'єкцій для амбулаторних хворих оформляються основною етикеткою синього кольору «Для ін'єкцій» (на ній повинні бути зазначені номер аптеки, склад, спосіб застосування, дата виготовлення, номер рецепта), додатковою етикеткою «Стерильно» і, якщо необхідно, попереджувальними етикетками про умови зберігання («Зберігати в прохолодному і захищеному від світла місці», «Берегти від дітей» і т. п.). На флаконі з розчинами, приготовленими в асептичних умовах без стерилізації, наклеюється додаткова етикетка «Приготовлене асептично».

Лікарські форми для лікувально-профілактичних установ оформляються етикеткою, на якій повинні бути наступні позначення: № аптеки і № лікарні, відділення, дата виготовлення, термін придатності, приготував, перевірив, відпустив. № аналізу, спосіб застосування, склад лікарської форми (указується латинською мовою).

СТЕРИЛІЗАЦІЯ

Стерилізація - це процес повного знищення мікроорганізмів та їх спор в лікарських речовинах, лікарських формах, на посуді, допоміжних матеріалах, інструментах і апаратах.

Термін «стерилізація» походить від латинського *sterilis,* що означає безплідний. Стерильність досягається дотриманням асептики і застосуванням методів стерилізації відповідно до вимог ДФУ - стаття *«Стерилізація».*

При виборі методу і тривалості стерилізації необхідно враховувати властивості, об'єм чи масу матеріалів, що підлягають стерилізації.

Методи стерилізації можна розділити на: *фізичні, механічні, хімічні.* Фізичні методи стерилізації. До них відносяться: термічна чи теплова стерилізація, стерилізація ультрафіолетовими променями, радіаційна стерилізація, стерилізація струмами високої частоти.

З перерахованих методів в умовах аптек застосовуються термічна стерилізація, а також

стерилізація ультрафіолетовими променями. Інші методи стерилізації в умовах аптек поки що застосування не знайшли.

Термічна стерилізація. При цьому методі стерилізації відбувається загибель мікроорганізмів під впливом високої температури за рахунок коагуляції білків і руйнування ферментів мікроорганізмів. Найширше в аптечній практиці застосовується стерилізація сухим жаром і парою.

Стерилізація сухим жаром здійснюється сухим гарячим повітрям у повітряних стерилізаторах при температурі 180-200 °С. Ефективність стерилізації залежить від температури і часу. Рівномірність прогріву об'єктів обумовлюється ступенем їх теплопровідності і правильністю розташування всередині стерилізаційної камери для забезпечення вільної циркуляції гарячого повітря. Об'єкти, що стерилізуються, повинні бути розфасовані у відповідну тару, щільно закупорені і вільно розміщені в сушильних шафах, щоб забезпечити швидке і рівномірне проникнення до них гарячого повітря. Завантаження повинне проводитися в ненагріті сушильні шафи або коли температура всередині шафи не перевищує 60 °С. Оскільки гаряче повітря має невисоку теплопровідність, прогрівання завантажених об'єктів відбувається досить повільно. Час, рекомендований для стерилізації, повинен відраховуватися з моменту нагрівання повітря в сушильній шафі до температури 180-200 °С.

Повітряний метод використовується для стерилізації термостійких порошкоподібних лікарських речовин (натрію хлорид, цинку оксид, тальк, біла глина та ін.). Порошки масою понад 200 г стерилізують при 180 °С протягом 60 хвилин чи при 200 °С - 30 хвилин. При цьому товщина шару порошку повинна бути не більше 6-7 см. Час стерилізаційної витримки порошків масою менше 200 г відповідно зменшують до 30-40 хвилин при 180 °С і до 10-20 хвилин - при 200 °С.

Мінеральні і рослинні олії, жири, ланолін безводний, вазелін, віск стерилізують гарячим повітрям при 180 °С протягом 30-40 хвилин чи при 200 °С - 15-20 хвилин з урахуванням кількості речовини.

Вироби зі скла, металу, силіконової гуми, порцеляни, установки для стерилізуючого фільтрування з фільтрами і приймачі фільтрату стерилізують при 180 °С протягом 60 хвилин.

Дрібні скляні і металеві предмети (лійки, піпетки та ін.) поміщають у сушильні шафи в спеціальних біксах. Для збереження стерильності посуду, якщо він не використовується відразуж після стерилізації, його перед стерилізацією щільно закривають скляними чи ватними пробками, обгорненими в марлю. Як виняток, простерилізований посуд можна закривати пробками в асептичних умовах відразу ж після стерилізації, поки флакони і колби гарячі.

Розчини лікарських речовин не можна стерилізувати в сушильних шафах, тому що через погану теплопровідність повітря, що має температуру 100-120 °С, не забезпечує швидке

нагрівання розчинів до температури стерилізації. Так, наприклад, розчин натрію хлориду (об'єм 200 мл), поміщений у сушильну шафу з температурою 120 °С, через годину прогрівається усього лише до 60 °С. Гаряче повітря більш високої температури може викликати розкладання лікарських речовин і розрив склянок внаслідок різниці тисків всередині і ззовні флаконів.

Для стерилізації сухим гарячим повітрям в аптеках доцільно використовувати шафи сушильно-стерилізаційні марки ШСС-250П, стерилізатор сухожаровий СС-200, а також повітряні стерилізатори з невеликим обсягом стерилізаційної камери марки ВП-10, ГП-20 і ГП-40. У великих лікарняних аптекахє сушильно-стерилізаційні шафи ШСС-500П і ШСС-1000П.

Стерилізація парою основана на поєднанні високої температури і вологи. Коагуляція білкових речовин в цих умовах починається при температурі 56 °С. У фармацевтичній практиці застосовують кілька методів стерилізації парою, з яких найбільш надійний, швидкий і економічний - стерилізація насиченою водяноюпарою під тиском 0,11 МПа (1,1 кгс/см^2) і температурі 120 °С; 0,20 МПа (2 кгс/см^2)і температурі 132 °С. У цих умовах гинуть не тільки вегетативні, але і спорові форми мікроорганізмів.

Паровий метод стерилізації при 120 °С рекомендується для води і водяних розчинів лікарських речовин. Час стерилізаційної витримки не більше 30 хвилин залежно від фізико-хімічних властивостей препарату й об'єму розчину. Розчини об'ємом до 100 мл стерилізують протягом 8 хвилин, об'ємом 101-500 мл - 8-12 хвилин і об'ємом від 501 до 1000 мл - 12-15 хвилин.

Стерилізація води і водних розчинів проводиться в герметично закупорених іпопередньо простерилізованих флаконах чи ампулах. Жири й олії в герметично закупорених посудинах стерилізують при 120 °С протягом 2 годин. Цим методом стерилізуютьтакож вироби зі скла, порцеляни (фарфору), металу, гуми, перев'язувальні і допоміжні матеріали (вату, марлю, бинти, халати, фільтрувальнийпапір, гумові пробки, пергамент та ін.). Час стерилізаційної витримки 45 хвилин.

Установки для стерилізуючого фільтрування з фільтрами стерилізують 15 хвилин (для фільтрів діаметром 13 і 25 мм), 30 хвилин (для фільтрів діаметром 47, 50, 90 і 142 мм) і 45 хвилин (для фільтрів діаметром 293 мм).

Для стерилізації хірургічних інструментів, перев'язувальних матеріалів, білизни і спецодягу також може бути рекомендований метод стерилізації парою при 132 °С протягом 20 хвилин. Стерилізація зазначених об'єктів повинна проводитися в стерилізаційних коробках чи двошаровій м'якій упаковці з бязі або впергаментному папері. Стерилізацію парою під тиском проводять у парових стерилізаторах (автоклавах) різної конструкції. Найзручніші такі парові стерилізатори, у яких автоматично підтримуються задані тиск і температура, а також передбачена можливість просушувати допоміжний матеріал (вату, фільтрувальний папір, марлюта ін.) після стерилізації.

Зараз одержали поширення стерилізатори типу ВК-15, ВК-30 (мал. 137), ГП- 280 та ін. У практиці лікарняних аптек можуть бути використані також стерилізатори типу ГП-400, ГПД-280 і ГПС-500, за будовою і принципом дії аналогічні стерилізатору ГП-280.

Вертикальні парові стерилізатори ВК-30 і ВК-75 відрізняються ємністю стерилізаційної камери. Складаються вони з корпуса зі стерилізаційною і водопаровою камерами, кришки, кожуха, електронагрівальних елементів, електрощита, електроконтактного манометра, мано-вакуумметра, ежектора, запобіжного клапана, водовказівної колонки і трубопроводу з вентилями. Стерилізаційна і водопарова камери об'єднані в єдину зварну конструкцію, але роз'єднані функціонально, завдяки чому можна перекривати надходження пари в стерилізаційну камеру під час завантаження, ежекції і розвантаження автоклава, а також автоматично підтримувати робочий тиск у водопаровій камері для проведення наступної стерилізації. Обидві камери виконані з нержавіючої сталі. Максимальний тиск пари в стерилізаційній камері 0,25 МПа. Обидва стерилізатори працюють від мережі трифазного змінного струму напругою 220/380 В. Парові стерилізатори ВКО-50 і ВКО-75 відрізняються розмірами стерилізаційної камери, робочий тиск у якій не повинен перевищувати 0,2 МПа. Стерилізацію можна проводити як під тиском, так і текучою парою. Паровий стерилізатор ВКО-16 переносного типу призначений для стерилізації текучою парою. Горизонтальний паровий стерилізатор ГК-100 розрахований на роботу при максимальному тиску пари 0,2 МПа. Основні частини його - стерилізаційна і водопарова камери, пароутворювач з електронагрівальними елементами, кришка, кожух і електрощит. Всередині водопарової камери розташована стерилізаційна. Пара з пароутворювачанадходить у парову камеру, а потім у стерилізаційну. Конденсат, що утворюється в процесі роботи, стікає в пароутворювач, оснащений запобіжним клапаном, манометром і водовказівною колонкою з лійкою для заливання води. Заповнення пароутворювача водою може здійснюватися як вручну через лійку, так і від водопровідної магістралі через спеціальний патрубок, оснащений вентилем. Працює стерилізатор від мережі трифазного перемінного струму напругою 220/380.

Паровий стерилізатор ГП-280 працює в автоматичному циклі і має чотири режими стерилізації, що відрізняються різною тривалістю (від 20 до 30 хвилин) і тиском пари в стерилізаційній камері (від 0,1до 0,2 МПа). Стерилізатор складаєтьсязі стерилізаційної камери з дверцятами, парогенератора, електронасоса і електрощита. Дверцята камери оснащені центральним затвором і мають блокування мембранного типу, що запобігає можливості її відкривання при надлишковому тиску пари всередині камери. На панелі керування стерилізатора є манометр, вакуумметр, водомірне скло і кнопки керування. Парогенератор виконаний у вигляді казана з теплоізолюючим кожухом, оснащеного запобіжним клапаном, термістором, манометром, датчиком рівня і водовказівною колонкою.

Паровий стерилізатор ГПД-280, на відміну від стерилізатора ГП-280, оснащений двома

дверцятами з централізованими затворами і блокуванням. Вбудовується в проріз стіни, яка розділяє асептичний блок і стерилізаційну кімнату. Паровий стерилізатор ГПС-500 живиться від централізованого джерела пари (котельні).

Підготовка апаратів до стерилізації повинна починатися з наповнення водою водопарової камери через лійку водовказівної колонки до верхньої відмітки. При цьому повинні бути відкриті кран, вентиль і кришка стерилізатора. Після завантаження стерилізаційної камери кришку стерилізатора закривають, щільно привернувши її болтами. Вентиль і кран повинні бути закриті. Потім у манометрі встановлюють межі автоматичної підтримки тиску і включають апарат у мережу. Перед початком стерилізації зі стерилізатора необхідно повністю видалити повітря. Для цього стерилізатор спочатку нагрівають з відкритим краном. Через 10-15 хвилин після того, як пара піде сильним струменем, кран закривають. Для перевірки відсутності повітря в стерилізаторі слід помістити трубку від випускного крана в пробірку з водою, перекинуту в посудину, наповнену водою. При виході зі стерилізатора пари без домішки повітря вода з пробірки витіснятися не буде. Видалення повітря зі стерилізатора вкрай необхідне, тому що повітря, яке залишилось у ньому, різко знижує коефіцієнт теплопередачі пари (теплопровідність пари, що містить 5 % повітря, зменшується на 50 %), внаслідок чого неможливо забезпечити рівномірний прогрів матеріалів, що стерилізуються, і надійність стерилізації. Установлено, шо спори сибірської виразки при стерилізаціїгинуть у різний час залежно від кількості повітря, що знаходиться в парі. Якщопара містить 8 % повітря, при тиску 0,1 МПа спори гинуть протягом 3 хвилин, при наявності 20 % - за 10 хвилин, а при вмісті 37 % повітря спори гинуть через 30 хвилин. При нагріванні стерилізатора паралельно росту тиску підвищується температура в стерилізаційній камері. Залежність між температурою і тиском повітря виражається в такий спосіб: 0,05 МПа - 110,0 °С, 0,1 МПа - 119,6 °С, 0,15 МПа - 126,8 °С, 0,2 МПа - 132,9 °*С.*

Час стерилізації повинен відраховуватися з моменту встановлення заданого тиску, що підтримується при стерилізації автоматично. Після закінчення часу стерилізації відкривають вентиль, що з'єднує стерилізаційну камеру з атмосферою, випускають через нього пару і конденсат і після того, як стрілка манометра станена «0», відкривають кришку і розвантажують стерилізаційну камеру.

В останні роки створені нові парові стерилізатори спеціально для розчинів із примусовим охолодженням об'єктів, що стерилізуються: ГП-400 та ін.

Стерилізаційна камера стерилізатора ГП-400 має парову сорочку й оснащена дверима ковзного типу, а завантажувально-розвантажувальний пристрій виконаний у вигляді візка з рухливо розміщеною кареткою, на якій установлюють касети з герметично закупореними посудинами для крові. Після завантаження флаконів двері стерилізаційної камери герметично закриваються і натисканням кнопок

«мережа» і «пуск» послідовно включаються в роботу автономна система паропостачання, система підготовки повітря і здійснюється процес стерилізації.

Нові стерилізатори, призначені спеціально для стерилізації розчинів у герметично закупореній тарі, дозволяють різко скоротити необхідний для цього часза рахунок примусового охолодження.

Другою важливою перевагою новостворених стерилізаторів є тс, що наприкінці процесу стерилізації температура рідини у флаконах не перевищує 60- 70 °С. Це виключає бій флаконів у стадії розвантаження стерилізатора і гарантує безпеку для обслуговуючого персоналу. Крім того, примусове охолодження вкорочує час впливу підвищеної температури на лікарську речовину, у результаті чого хімічна стійкість ліків у розчинах підвищується. Оскільки стерилізатори - це апарати, що працюють під тиском, за їх справністю стежить інспекція котлонагляду. Особи, що працюють зі стерилізатором, повинні добре знати його влаштування і строго дотримувати правил техніки безпеки. Обслуговування стерилізаторів дозволяється тільки особам, що досягли І8-літнього віку, які закінчили курси з обслуговування автоклавів, пройшли попередній медичний огляд та інструктаж з безпечного обслуговування стерилізаторів.

Стерилізація текучою парою здійснюється насиченою водяною парою температури 100 °С. Текуча пара знаходить застосування в тих випадках, коли потрібно вбити тільки вегетативні форми мікроорганізмів. При наявності в об'єкті спорових форм цей метод неефективний. Стерилізація текучою парою проводитьсяв стерилізаторах, що представляють собою металеві посудини циліндричної форми, які закриваються кришкою з двома отворами - для термометра і виходу пари. На дно посудини наливається вода, поверх якої знаходиться металева підставка з отворами. Іноді апарат оснащується подвійними стінками, і пара, виходячи з парової камери, направляється в проміжок між ними. Така конструкція забезпечує підтримання сталої температури при стерилізації. В аптечній практиці знаходять застосування стерилізатори С-60 (мал. 139), ВКО-16, ВК-75.

Нагрівання текучою парою роблять протягом 30-60 хвилин. Тривалість стерилізації залежить від фізико-хімічних властивостей лікарських речовин і об'єму розчину. Установлено, що при нагріванні стерилізатора температура розчину у флаконах відстає від температури парової камери. Для невеликих об'ємів відставання невелике (2-3 хвилини), а для об'ємів більше 500 мл

- воно значне. Тому при стерилізації розчинів понад 100 мл збільшується тривалість стерилізації:

до 100 мл - 30 хвилин; від 101 до 500 мл - 45 хвилин; від 501 до 1000 мл - 60 хвилин. Стерилізація розчинів об'ємом більше 1 л забороняється.

Тиндалізація - дробова стерилізація, що полягає в нагріванні при температурі60-65 °С по

1 годині протягом 5 днів або при температурі 70-80 °С протягом 3 днів. Рідину, що стерилізується, зберігають у проміжках між нагріваннями при температурі 25-37 °С. Цей метод стерилізації використовують для лікарських речовин та їх розчинів, що не витримують нагрівання при 100 °С. При цьому в ходістерилізації гинуть не тільки мікроорганізми, але і їх спори, що проростають в інтервалах між нагріваннями. Метод тиндалізації в аптечній практиці використовується рідко. Частіше його застосовують в заводських умовах при виготовленні ампулованих розчинів. Тиндалізація за ефективністю не поступається автоклавуванню, але триває довше.

Пастеризація - однократне нагрівання розчину при температурі 80 °С протягом 30 хвилин. Вона дає можливість знищити вегетативні форми мікроорганізмів, але не спори. Спосіб недостатньо надійний. ДФУ дозволяє користуватися цим методом при виготовленні розчинів термолабільних речовин з додаванням антисептиків (0,5 % чи фенолу 0,3 % трикрезолу). У присутності антисептика знижується вірулентність і життєздатність мікробів, припиняється ріст і розмноження мікробних клітин. Спори мікробів не знищуються, але в присутності антисептиків не проростають. Дія антисептиків значно підсилюється при підвищенні температури розчину.

Пастеризація і тиндалізація допускаються тільки у виняткових випадках відповідно додказівки власних фармакопейних статей.

Контроль ефективності термічних методів стерилізації здійснюється задопомогою контрольно-вимірювальних приладів, хімічних і біологічних тестів.

Бактеріологічні методи - найбільш точні і здійснюються за допомогою біотесту стерилізації. *Біотест стерилізації* об'єкт із установленого матеріалу, засіяний тест мікроорганізмами, призначений для контролю ефективності стерилізації. Як біотест можуть бути використані тест-мікроорганізми: чисті культури спороутворюючих мікроорганізмів типу B. subtilis, B. stearothermophylus та ін., нанесені на матеріал, що стерилізується.

Хімічний тест стерилізації оснований на властивості ряду речовин змінювати свій фізичний стан чи колір під впливом визначеної температури. Зазвичай користуються наступними речовинами: сірка (температура плавлення 111— 120 °С), антипірин (110 °С), антифібрин (115 °С), резорцин (110

°С), кислота бензойна (121-122 °С), в-нафтол (120-122 °С), сечовина (132 °С),фенацетин (134-135 °С). Для контролю сухожарової стерилізації використовуються: тіосечовина (180 °С), кислота янтарна (180-184 °С), барбітал (190-191 °С) і деякі інші речовини. В останні роки стали застосовувати кольорові термоіндикатори, які з великою точністю вказують рівень температури (коливання 1-2 °С).

Стерилізація ультрафіолетовими променями. УФ-випромінювання - могутній стерилізуючий фактор, що здатний убивати вегетативні і спорові форми мікроорганізмів. УФ-

промені широко застосовують у різних галузях народногогосподарства для знезаражування повітря приміщень, води та ін. Застосування їх в аптеках має велике практичне значення й істотні переваги порівняно з застосуванням дезінфікуючих речовин, бо вони можуть адсорбуватися медикаментами, які через це набувають сторонніх запахів.

Ультрафіолетова радіація - невидима короткохвильова частина сонячних променів з довжиною хвилі менше 300 нм. Припускають, що УФ-радіація викликаєфотохімічне порушення ферментних систем мікробної клітини, діє на протоплазму клітини з утворенням отруйних органічних перекисів і призводить дофотодимеризаціїтіамінів. Ефективність бактерицидної дії УФ-випромінювання залежить від ряду факторів: довжини хвилі випромінювача, дози і часу опромінення, виду інактивованих мікроорганізмів, запиленості і вологості середовища. Найбільшу стерилізуючу здатність мають промені з довжиною хвилі 254-257 нм. Залежно від часу впливу розрізняють стадії стимуляції, пригнічення і загибелі мікробних клітин. Вегетативні клітини більш чутливі до УФ- випромінювання, ніж спори. Для знищення спор потрібна доза в середньому у 10 разів вища, ніж для знищення вегетативних клітин. Запиленість і вологість середовища значно знижують ефективність стерилізації УФ-променями.

Як джерела УФ-випромінювання в практиці аптек застосовуються спеціальні лампи БУВ (бактерицидна увіолева). Лампа виготовляється у вигляді прямої трубки зі спеціального увіолевого скла, з електродами з подвійної вольфрамової спіралі, покритої вуглекислими солями барію і стронцію. У трубці знаходяться невелика кількість ртуті й інертний газ аргон під тиском у кілька міліметрів ртутного стовпа. Джерелом УФ-випромінювання є розряд у парах ртуті, що відбувається між електродами при подачі на них напруги. До складу увіолевого скла входить до 72 % оксидів кремнію, алюмінію, барію. У порівнянні зі звичайним склом воно містить невелику кількість натрію оксиду. Коефіцієнт пропускання УФ-променів для увіолевого скла 75 %. Ці лампи мають сильну бактерицидну властивість, тому що максимум випромінювання близький до максимуму бактерицидної дії (254 нм). В той же час утворення озону й оксидів азоту незначне, оскільки на долю хвиль, що утворюють ці продукти, приходиться 0,5 %. Промисловістю випускаються лампи БУВ-15, БУВ-30, БУВ-60.

У даний час УФ-лампи широко застосовуються в аптеках для стерилізації повітря, води очищеної при подачі її трубопроводом, допоміжних матеріалів і т. п. Для стерилізації повітря доцільно використовувати настінні і стельові бактерицидні опромінювачі, підвішуючи їх на висоті 1,8-2 м від підлоги і розміщаючи по ходу конвекційних потоків повітря рівномірно по всьому приміщенню. У відсутності людей стерилізацію можна проводити неекранованими лампами з розрахунку потужності 3 Вт на 1 $м^3$ приміщення. Час стерилізації 1-1/2 години. Зручно користуватися екранованими лампами, світло яких спрямоване нагору; таким чином УФ-промені не діють на очі і шкірні покриви. Наявність екранованих ламп дозволяє знезаражувати повітря в присутності працюючих. У цьому випадку число ламп визначається з

розрахунку потужності 1 Вт на 1 $м^3$ приміщення.

Для стерилізації повітря в аптеках запропоновані пересувні бактерицидні опромінювачі великої потужності, що складаються з 6 ламп БУВ-30 і забезпечують велику швидкість стерилізації. Використання цього апарата в приміщенні об'ємом до 100 $м^3$дозволяє протягом 15 хвилин знизити обсіяність повітря на 90-96 %. Другий тип бактерицидного опромінювана оснащений лампою БУВ-30П і відповідним відбивачем, що дозволяє направляти промені. Він призначений для стерилізації приміщення обсягом до 20 $м^3$.

При стерилізації повітря УФ-випромінюванням необхідно дотримувати визначених правил, щоб уникнути небажаного впливу УФ-променів на організм людини. При невмілому користуванні може статися опік кон'юнктиви очей і шкіри,тому категорично забороняється дивитися на включену лампу. При виготовленні ліків у полі УФ-випромінювання треба захищати руки 2 % розчином чи 2 % маззю новокаїну або парааміно-бензойної кислоти. Необхідно також систематично провітрювати приміщення для видалення утворюваних окислів азоту і озону. Час опромінення повітря лампами БУВ може бути значно зменшений, якщо до санації додати в повітря аерозоль триетиленгліколю чи інших подібних речовин.При стерилізації повітря УФ-променями необхідно враховувати можливість численних фотохімічних реакцій лікарських речовин при поглинанні випромінювання. Тому всі медикаменти, що знаходяться в приміщенні для виготовлення ліків, які вимагають асептики, доцільно зберігати в тарі, непроникній для УФ-променів (скло, полістирол, пофарбований поліетилен та ін.).

Ультрафіолетове випромінювання використовується для стерилізації води очищеної. Для цього застосовуються апарати з зануреними і незануреними джерелами УФ-випромінювання. В апаратах першого типу бактерицидна лампа, покрита кожухом із кварцового скла, міститься всередині водопроводу й омивається водою. В апаратах з незануреними лампами вони містяться над поверхнею опромінюваної води. Оскільки звичайне скло практично непроникне для УФ-променів, водопровід у місцях опромінення робиться з кварцового скла.

Лампи УФ-випромінювання можна використовувати для знезаражування рецептів, що надходять в аптеку, які є одним з основних джерел мікробного забруднення повітря і рук асистента. Становить інтерес апарат для знезаражування рецептів, в основі якого лежить принцип їх опромінення шістьма бактерицидними лампами БУВ-30 із двох сторін. Продуктивність апарата до 180 рецептів у годину.

Ультрафіолетове випромінювання можна застосовувати для стерилізації допоміжних матеріалів і аптечного інвентарю.

Радіаційна стерилізація - високоефективний і перспективний метод стерилізації, який в останні роки набуває все більшого поширення для стерилізації медичної продукції. Вивчається

можливість радіаційної стерилізації лікарських засобів (сольові інфузійні розчини, лікувальні очні плівки та ін.). Бактерицидний ефект іонізуючого випромінювання виявляється в результаті впливу на метаболічні процеси в клітині. Чутливість мікроорганізмів до іонізуючого випромінювання залежить від багатьох факторів: наявності вологи, кисню, pH середовища, температури та ін.

Для променевої стерилізації використовують гамма-випромінювання від ізотопів "°С та ^{137}С, а також швидкі електрони від лінійних прискорювачів, антимікробна дія яких однакова. Стерилізаційна доза складає 2,5 мрад, але можливій інші дози в залежності від конкретних умов на виробництві.

Основні достоїнства методу: високий ступінь інактивації мікроорганізмів,ефективність при низькій температурі, можливість автоматизації процесу, стерилізація виробів в упаковці.

Існує широкий асортимент виробів медичного призначення, що можуть бути простерилізовані цим методом: гігроскопічна вата, перев'язувальний матеріал, вироби з пластмас, частини до різних апаратів і приладів, біологічні і бактеріальні препарати, антибіотики.

Стерилізація струмами високої частоти. Струмами високої частоти називаються струми, які утворюють електромагнітне поле, що міняється з високою частотою, викликає зміну орієнтації молекул і поглинання частини енергії поля речовиною. В результаті відбувається швидке нагрівання речовини та її стерилізація.

Механічніметодистерилізації.Для розчинів лікарських речовин, чутливих до теплових і радіаційних впливів, може бути використаний метод стерилізації фільтруванням через дрібнопористі фільтри. На відміну від інших способів стерилізації, при яких мікроорганізми тільки втрачають життєздатність, при стерилізуючому фільтруванні вони цілком видаляються з розчину, тим самим забезпечуючи його стерильність і апірогенність. Метод стерилізації фільтруванням

- різновид фільтрування розчинів (мікрофільтруван-ня). При стерилізуючому фільтруванні більш тонке очищення досягається використанням відповідних фільтруючих середовищ у вигляді глибинних і мембранних фільтрів.

Глибинні фільтри характеризуються сорбційним та інерційним механізмами утримання часток. Велика товщина цих фільтрів приводить до того, що вони утримують частки меншого розміру, ніж розмір пор фільтра. Так, фільтри з максимальним діаметром пор 1,6 мкм за певних умов є стерилізуючими. Через це у глибинних фільтрах за розмір пор зазвичай приймають величину найменших часток, утримуваних даним фільтром у кількості 100%. Однак, володіючи високою здатністю затримувати забруднення з розчинів, глибинні фільтри мають і ряд недоліків. Розмір пор цих фільтрів значно більший величини часток, що уловлюються, тому в процесі фільтрування повинні строго дотримуватися всі необхідні умови (pH середовища, тиск,

температура та ін.). При тривалому фільтруванні можливе проростання мікроорганізмів, затриманих матрицею, і попадання їх у фільтрат. Крім цього, велика частина глибинних фільтрів складається з волокнистих матеріалів, у зв'язку з чим виникає загроза відриву незакріплених волокон і забруднення фільтрату. Потрапляючи в організм, ці волокна можуть викликати різні патологічні реакції.

В останні роки одержали велике поширення для стерилізуючого фільтрування *мікропористі мембранні* фільтри, позбавлені цих недоліків. Мембранні фільтри являють собою тонкі (100-150 мкм) пластини з полімерного матеріалу, що характеризуються ситовим механізмом затримки і постійним розміром пор. Прийнято вважати, що середній розмір пор фільтра, що гарантує одержання стерильного фільтрату, складає 0,3 мкм. Щоб уникнути швидкого засмічення, мембрани використовують у сполученні з перед-фільтрами, які мають більші пори. При стерилізації великих об'ємів розчинів раціональне застосування фільтрів обох типів.

За рубежем для фармацевтичних цілей виробляється біля десяти типів мембранних фільтрів (Мілліпор, Сарторіус, Сінпор, Дюрапор та ін.). У Казані випускаються мембранні фільтри «Владипор» з ацетату целюлози типу МФА, з регенерованої целюлози типу МФЦ, що можуть бути використані для очищеннявід механічних домішок і мікроорганізмів розчинів лікарських речовин, які мають pH у межах 1,0-10,0. Фільтри «Владипор» випускаються 10 номерів у діапазоні розмірів пор від 0,05 до 0,95 мкм і більше.

Для стерилізації розчинів лікарських речовин призначені фільтри МФА-3 і МФА-4 із середнім розміром пор відповідно 0,25-0,35 і 0,35-0,45 мкм. Випускаються вони у вигляді пластин і дисків різного діаметра. Фільтри типу МФА можуть бути простерилізовані насиченою водяною парою під тиском при температурі 120 °С, сухим гарячим повітрям при 180 °С, обробкою формальдегідом, етиловим спиртом, водню перокси-дом, етилену оксидом, УФ- чи гамма-променями.Перспективні також полімерні плівки з циліндричними порами - так звані ядерні фільтри; фільтри «Міфіл» з поліамідкапрону ПА-6 з діаметром пор 0,2 мкм.

Стерилізуюче фільтрування виконують в установках, основними частинами яких є фільтртримач і фільтруюче середовище. Використовують два типи тримачів

- пластинчасті, у яких фільтр має форму круглої чи прямокутної пластини, і патрони, що містять один трубчастий фільтр чи більше. Перед фільтруванням проводять стерилізацію фільтра у тримачі і ємності для збору фільтрату насиченоюводяною парою при 120 °С або гарячим повітрям при 180 °С.

Метод мембранної фільтрації (або стерильної фільтрації) доцільно використовувати для розчинів термолабільних речовин, наприклад, очні краплі «Пропомікс» . З цією метою успішно застосовується установка фільтраційна (УФ). Продуктивність УФ при робочому тиску 0,3 МПа (3 кгс/см^2) на мембрані «Владипор» МФА-А № 2 з фільтротримачем ФД-142 - 0,08 м^3/год (80

л/год) і ФД-293 - 0,2 $м^3$/год (200 л/год). Перед початком і наприкінці фільтрування розчину проводять випробування установки на герметичність і цілісність мембранного фільтра.

Використання стерилізації фільтруванням має сенс тільки в тому випадку, якщо сам розлив розчину у флакони здійснюється в строго асептичних умовах з використанням устаткування з ламінарним потоком повітря.

Контроль стерилізації цим методом проводять прямим посівом проб фільтрату на живильні середовища.

Хімічні методи стерилізації. Для виробів з гуми, полімерних матеріалів, скла, корозієстійких металів зараз застосовують хімічні методи стерилізації газами ірозчинами. Для газової стерилізації використовують чистий етилену оксид або етилену оксид з різними флегматизаторами (бромистий метил, вуглецю діоксид, фреони та ін.). Стерилізацію здійснюють у газових стерилізаторах. Ефективність стерилізації цим методом залежить від стерилізуючого агента, температури, відносної вологості повітря.

Об'єкти стерилізації попередньо упаковують в пакети з поліетиленової плівки чи пергаментний папір. Вироби, простерилізовані газовим методом, витримують у вентильованому приміщенні протягом однієї чи декількох діб у залежності від видувиробів та їх призначення.

Стерилізацію газами можна також застосовувати і для стерилізації повітря в боксах, допоміжних матеріалів (особливо термолабільних), посуду, пробок; перев'язувального матеріалу, предметів догляду за хворими і т. п. Гази легко проникають через пакувальні матеріали (папір, целофан, поліетилен), а після стерилізації легко звітрюються. Необхідно пам'ятати про їх отруйність, подразнюючу дію і при роботі з ними дотримувати міри захисту (спеціальний одяг,маски та ін.).

У зарубіжних країнах широке застосування для стерилізації повітря знаходять аерозольні препарати, що представляють собою рідкі фізико-хімічні системи, приготовлені на зріджених газах (фтортрихлорметан, трифтортрихлоретан, двоокисвуглецю та ін.). Аерозолі можуть знаходитися тривалий час у повітрі, дезінфікуючи його. Для стерилізації повітря використовують аерозолі етиленгліколю і поліетиленгліколів. Найбільш ефективним вважають аерозоль триетиленгліколю, при розпиленні якого повна стерильність повітря у приміщенні досягається за кілька хвилин. Вивчається також використання газової стерилізації для лікарських речовин і розчинів (атропіну сульфату, промедолу, кордіаміну, кофеїн-бензоату натрію та ін.). У цьому випадку необхідно насамперед з'ясувати можливість взаємодії газів з лікарськими речовинами. У закордонній літературі є повідомлення про можливість стерилізації газами антибіотиків, панкреатину та деяких інших речовин.

Для стерилізації розчинів можна застосовувати (3-пропілолактон - рідину, що кипить при 153 °С. Розчиняючись у воді, він гідролізується до (3-оксипропіонової кислоти. (3-

пропілолактон застосовують у концентрації 0,2 % за об'ємом і інкубують при 37 °*С* протягом 2 секунд.

Для хімічної стерилізації розчинами використовують 6 % розчин водню пероксиду і надкислоти (дезоксон-1). Стерилізацію роблять у закритих ємностях зі скла, пластмаси чи покритих емаллю. Ефективність стерилізації цим методом залежить від концентрації стерилізуючого агента, часу стерилізації і температури розчину, що стерилізується. При хімічній стерилізації виріб цілком занурюють у розчин, витримують у ньому визначений час, а потім промивають стерильною водою в асептичних умовах. Одним з різновидів хімічної стерилізації є консервування лікарських форм, тобто запобігання від мікробного псування лікарських препаратів у процесі їх використання шляхом додавання до них різних хімічних речовин.

До *консервантів* висувається ряд вимог: фармакологічна індиферентність у використовуваній концентрації (відсутність загальнотоксичної та місцевоподразнюючої дії); широкий антимікробний спектр; відсутність хімічної взаємодії з лікарськими речовинами й іншими компонентами лікарських препаратів; відсутність впливу на органолептичні властивості ліків; стійкість при збереженні; підтримка стерильності лікарських форм протягом усього часу їх застосування, тобто надійна антимікробна активність.

Консервуючі речовини застосовуються тільки у вкрай необхідних випадках, коли не можна застосовувати стерилізацію чи інші прийоми для зберігання стерильності через складну фізико-хімічну структуру лікарських препаратів або через неможливість випуску упаковок з одноразовими дозами. Консерванти застосовують також для збереження стерильності при багаторазовому використанні. Проблема консервування лікарських препаратів особливо важлива для стерильних і асептично виготовлених лікарських форм. Тому характеристика консервантів представлена у даному розділі (ці речовини можуть також застосовуватися в технології водних витягів, емульсій, мазей, приготовлених на гідрофільних і емульсійних основах та ін.). Консерванти додаються до розчинів для ін'єкцій, які містять речовини, що розкладаються при нагріванні. Консерванти повинні бути зазначені в рецепті чи у власних статтях. їх найменування і кількість пишеться в ППК.

Лікарські засоби для внутрішньопорожнинних, внутрішньосерцевих, внутрішньоочних та ін'єкцій, що мають доступ до спинномозкової рідини, а також при разовій дозі, що перевищує 15 мл, не повинні містити консервантів.Необхідність консервування лікарських форм зараз зростає ще більше у зв'язку з розширенням асортименту готових лікарських форм, які вимагають тривалого зберігання.

Ю. І. Зеліксоном запропоновано найчастіше використовувані консерванти класифікувати наступним чином:

- Неорганічні сполуки.

- Металоорганічні сполуки.

- Органічні сполуки: спирти, кислоти, ефіри, солі четвертинних амонієвих сполук.

Неорганічні сполуки (препарати срібла, срібна вода та ін.) - це в основному солі важких металів, якінадають олігодинамічну дію, тобто викликають загибель мікроорганізмів при дуже великих розведеннях (1-10 мкг/л). Застосовують головним чином для консервування очних крапель. Срібна вода використовується для знезаражування питної води на кораблях та в інших спеціальних умовах у США, Франції, Великобританії й інших країнах.

Металоорганічні сполуки - органічні сполуки ртуті, мають велику антимікробну активність і в малих дозах нетоксичні для людини. До таких речовин відносяться: мертіолат (у концентрації 0,001-0,02 %), метафен (1:2500), фенілртутнісолі (0,001-0,002 %),.

Мертіолат (Merthiolatum, Thiomersal) - натрієва сіль етилсаліцилату. Порошок кремового кольору, стійкий на повітрі, добре розчинний у воді, спирті. Мертіолат застосовують для консервування ін'єкційних розчинів (0,001 %), очних крапель (0,005 %), мазей (0,02-0,1 %) і емульсій.

Метафен (Metaphenum, Monosept) - порошок жовтого кольору без смаку і запаху, нерозчинний у воді, розчинний у лугах. Застосовується для консервування очних крапель у концентрації 1:2500. Застосування метафену і мертіолату в очних краплях обмежує та обставина, що вони стійкі тільки в лужному середовищі, у той час як більшість алкалоїдів, застосовуваних в офтальмології, найбільш стабільна при низькому значенні pH.

Фенілртутні солі. Фенілргуті ацетат являє собою білий кристалічний порошок, розчинний у воді та, спирті. Для консервування лікарських форм придатні й інші фенілртутні солі: борат, бензоат, хлорид, глюконат і саліцилат.

Із солей фенілртуті найбільш широке застосування має фенілртуті нітрат для консервування ін'єкційних розчинів у концентрації 0,001-0,002 %, для очних крапель -0,004 %, емульсійних мазей -(0.007-0,01 %).

Ця група сполук - надійні консерванти. їх дія на мікроорганізми основана на блокуванні сульфгідрильних груп ферментів. Органічні сполуки ртуті ефективні проти патогенних мікроорганізмів, що зазвичай зустрічаються в очних розчинах. Деякі автори вважають небажаним застосування цих речовин в офтальмології, тому що, на їх думку, вони викликають алергійні реакції при триваломузастосуванні.

Органічні сполуки. Етиловий спирт використовується для консервування новогаленових препаратів у концентрації до 20 %, а також у кількості 10-12 % від водної фази для консервування емульсій.

Однак найбільші антисептичні властивості мас 70 % етиловий спирт, тому, будучи присутнім у галенових препаратах до 20 %, він дає слабкий консервуючий ефект.

Фенілетиловий спирт являє собою рідину з запахом троянди. Розчиняється у воді при

струшуванні до 2 %, утворюючи прозорий розчин у 50 % спирті (1:1). Рекомендується головним чином для консервування очних крапель у концентрації 0,3 %. Як консервант очних крапель він прийнятий рядом країн (Англія, США та ін.). Але він має той недолік, що неефективний проти багатьох грампозитивних мікроорганізмів.

Бензиловий спирт являє собою рідину з приємним ароматним запахом і пекучим смаком. Розчиняється у воді (1:25), у 50 % спирті (1:1). змішується з хлороформом. У концентрації 0,5 % застосовується для консервування 15 % ін'єкційного розчину нембуталу і препаратів радіоактивних ізотопів: у концентрації 0.9 % - для очних крапель зі стероїдними препаратами.

Хлорбутанолгідрат - безбарвні кристали з запахом камфори, мало розчиннийу воді (1:250), легко розчинний у 90 % спирті, хлороформі, жирних оліях і вазеліновому маслі, гліцерині. Широко використовується в різних країнах, у тому числі й у нас, для консервування ін'єкційних розчинів, очних крапель (0,5 %) та ін., тому що він має досить широкий спектр антимікробної дії і незначну сенсибілізуючу здатність. Хлорбутанолгідрат сполучний з багатьма лікарськими речовинами, ефективний у розчинах з кислим значенням pH. Однак консервант цілком інактивується в нейтральному і лужному середовищах, несумісний зі срібла нітратом, сульфатіазолом натрію і деякими іншими речовинами.

Феноли. Розчин фенолу (0,25; 0,3; 0,5 %) дуже ефективний для консервуванняпарентеральних розчинів (інсулінових препаратів, вакцин і сироваток). Як консервант фармацевтичних препаратів фенол майже не застосовується. Недолік його в тому, що він має високу токсичність і іноді викликає біль і печіння при ін'єкціях, а також алергійні стани. Погана розчинність у воді не дозволяє використовувати його для консервування водних розчинів.

Хлоркрезол являє собою безбарвні кристали з характерним запахом. Розчинний у 250 г води (краще в гарячій), етанолі, жирних оліях. Хлоркрезол у 10- 13 разів активніший фенолу у відношенні бактерій і грибів, у той же час менш токсичний.

Застосовується для консервування очних крапель у концентрації 0,05 %, ін'єкційних розчинів - 0,1 %, мазей - 0,1-0,2%.

Бензойна кислота являє собою білу кристалічну речовину зі слабким характерним запахом. 1 г кислоти розчинний у 350 мл води, 3 мл спирту, 8 мл хлороформу. Бензойна кислота - відомий консервант. Найчастіше вона застосовується у вигляді натрієвої солі, добре розчинної у воді (1 г у 1 мл води).

Бензойну кислоту і її солі використовують як харчові консерванти в кількості 0,1-0,2 % у більшості країн світу. Вони сильно діють на дріжджі, особливо в кислому середовищі. Як консерванти лікарських препаратів бензойна кислота і її натрієва сіль використовуються для цукрового і лікарського сиропів, емульсій риб'ячого жиру і вазелінового масла, суспензій з антибіотиками та ін. Ці консерванти вводяться в масу для желатинових капсул. В основному вони використовуються при виготовленні лікарських форм для внутрішнього застосування.

Сорбінова кислота - білий дрібнокристалічний порошок зі слабким дратівним запахом і слабокис-лим смаком, погано розчинний у воді (0,15 %), добрерозчинний в оліях (0,6-1 %) і спирті.

Уперше сорбінова кислота отримана в 1859 р. в результаті лужного гідролізу полісахаридів, виділених із плодів горобини - Sorbus aucuparia L - звідси і її назва.У плодах горобини кислота знаходиться у формі b-лактону, названого парасорбіновою кислотою, вміст якого складає приблизно 1 %.Зараз її синтезують найчастіше шляхом взаємодії кротонового альдегіду з малоновою кислотою в присутності тугідину.Сорбінова кислота дозволена в ряді країн світу для консервування харчових продуктів. Вона менш токсична, ніж звичайно застосовувані кислоти-консерванти. і не шкідлива для людини навіть у великих кількостях. Сприяє підвищенню імунобіологічної активності організму, має сильну фунгіцидну активність. Використовується для консервування розчинів **(0**,1 %), цукрового й іншого сиропів(0,7 %) іноді в сполученні з натрію бензоатом. Дозволена до застосування для консервування гідрофільних і емульсійних основ (0,2 %). У даний час, крім сорбінової кислоти, промисловістю випускаються її калієва і кальцієва солі. Кальцієва сіль (на відміну від калієвої) погано розчинна у воді.

Складні ефіри параоксибензойної кислоти (парабени). У медичній практиці найбільше застосування одержали метиловий (ніпагін) і пропіловий (ніпазол) ефіри, прийняті як консерванти багатьма закордонними фармакопеями (США, Швеції, Великобританії, Німеччини та ін.). Вони мають значно меншу токсичність, ніж багато інших консервантів. Це білі кристалічні речовини без запаху і смаку. Парабени погано розчинні у воді, розчинні в оліях і дуже добре - в органічних розчинниках. Через кращу розчинність метиловий ефір (ніпагін) частіше застосовується у водних розчинах, а бутиловий (бутабен) - в олійних. Пропіловий ефір (ніпазол) дуже цінний тим, що однаково розчинний у воді йоліях і має велику активність при меншій токсичності порівняно з іншими ефірами. Ніпагін застосовується дляконсервування ін'єкційних розчинів, сиропу цукрового (0.01 %). Найчастіше використовують сполучення ніпагіну-ніпазолу (1:3) для консервування очних крапель, мазей, емульсій та ін.

Однак парабени мають істотні недоліки: невелика розчинність у воді, інактивація великою кількістю речовин (наприклад, неіоногенними поверхнево- активними речовинами), слабка спороцидна дія. Парабени нерідко подразнюють і алергізують шкіру (особливо в людей, шо реагують на парароматичні сполуки). Однак парабени завдяки цілому ряду позитивних властивостей широко застосовуються в косметичній, харчовій і фармацевтичній промисловості нашої країни і за рубежем.

Солі четвертинних амонієвих сполук (ЧАС) - цс синтетичні речовини з високою поверхневою активністю і бактерицидною дією. З цієї групи речовин за рубежем найбільше широко застосовується бензалконію хлорид, що представляє суміш хлоридів алкілдиметилбензиламонію. Бензалкопію хлорид -кристалічна речовина білого кольору, дуже

добре розчинний у воді; водні розчини його безбарвні, стійкі до змін температури, pH середовища.

У концентрації 1:10000 його застосовують майже у всіх закордонних країнах переважно для консервування очних крапель, крапель для носа, де потрібна відсутність подразнюючої дії і швидкий бактерицидний ефект. Цей консервант сполучний з багатьма лікарськими речовинами, за винятком срібла нітрату, сульфатіазолу натрію, кислоти борної. Він має значну бактеріостатичну і фунгістатичну активність. З інших похідних четвертинних амонієвих сполук використовують бензетонію хлорид у концентрації 1:4000 для консервування очних крапель і в концентрації 1:10000 - 1:20000 для ін'єкційних розчинів, а також цетилпіридинію хлорид для консервування очних крапель (1:5000).

Сполукою цієї гру пи, що представляє значний інтерес, є вітчизняний препарат - додецилдиметил-бензиламонію хлорид (ДМДБАХ), що на відміну від закордонного препарату являє собою індивідуальну речовину з додециловим радикалом (С $H_{,5}$). За нешкідливістю, антимікробною активністю і стабільністю ДМДБАХ значно перевершує бензалконію хлорид. Це жовтувато-білий порошок з ароматичним запахом, дуже добре розчинний у воді, спирті, ацетоні; у концентрації 0,01 % дозволений для консервування мазевих основ. При консервуванні очних крапель витримує стерилізацію (100 і 120 °С) і зберігає активність більше півтора років. Таким чином, як хімічні консерванти для лікарських форм можуть застосовуватися різноманітні речовини. Однак універсального консерванта, який міг би використовуватися для будь-яких фармацевтичних продуктів, не існує. При вирішенні питання про те, який же консервант придатний для даного лікарського препарату, варто враховувати сумісність його з іншими компонентами, перевіряти його активність саме в цьому лікарському препараті, а також враховувати всі інші вимоги, які висуваються до речовин, що підлягають консервації.

Необхідно відзначити, що розчини лікарських речовин, які мають сильну бактерицидну дію, не мають потреби в стерилізації. До таких речовин відносяться: гексаметилентетрамін, аміназин, дипразин, коларгол, протаргол, імізин, ртуті дихлорид, калію перманганат (0,1 % і більше) та ін. Під стабільністю препаратів мають на увазі їх здатність зберігати фізико- хімічні властивості і фармакологічну активність, передбачені вимогами фармакопеїчи НТД, протягом визначеного терміну зберігання.

Вивчення питань стабілізації ін'єкційних розчинів є важливим технологічнимзавданням, тому що близько 90 % лікарських речовин вимагають застосування стабілізаторів чи особливих умов приготування. Це пояснюється тим, що розчини лікарських речовин при термічній стерилізації витримують різні зміни. Причиною їх можуть бути реакції гідролізу, окислювання-відновлення, декарбоксилювання, полімеризації, фотохімічної деструкції та ін.

Окислювання речовин. Окислюванню піддаються лікарські речовини різної хімічної

будови: похідні ароматичних амінів, фенотіазіну, багато солей алкалоїдів, солі азотистих основ, вітаміни й інші речовини.

У процесі окислювання утворюються фармакологічно неактивні чи речовини отрутні продукти. Швидкість окисних процесів залежить від багатьох факторів: концентрації кисню, температури, pH середовища, наявності каталізаторів, агрегатного стану. У процесі окислювання найчастіше може відбуватися зміна кольору розчинів. Наприклад, похідні фенотіазину (аміназин, дипразин та ін.) у розчинах легко окисляються киснем повітря з утворенням продуктів окислення темно- червоного кольору. Розчини глюкози при стерилізації в посуді лужного скла окисляються, карамелізуються і набувають жовтого, а іноді бурого забарвлення. В процесі виготовлення і зберігання препарати алкалоїдів опію (морфін, апоморфін, омнопон та ін.), особливо в лужному середовищі, піддаються окисленню з утворенням неактивних чи отруйних речовин, що супроводжується зміною забарвлення розчинів. Морфін, окисляючись, переходить в отруйний оксиди- морфін, апоморфін окисляється з утворенням отруйних продуктів зеленого кольору. Серед речовин, що окисляються, значне місце займають вітаміни: кислота аскорбінова і її натрієва сіль легко окисляються з утворенням неактивної 2,3- дикетогулонової кислоти. Цей процес значно прискорюється в лужному середовищі, особливо в присутності каталізаторів - слідів іонів металів, при цьому розчини набувають жовтого забарвлення. Вітамін B_1під впливом кисню повітря, підвищеної температури, сонячного світла, каталізаторів легко окисляється і набуває жовтого кольору.

Гідроліз. Багато лікарських речовин піддаються гідролітичному розщепленню на менш активні, неактивні чи отруйні компоненти.

Гідролізу піддаються алкалоїди, глікозиди, вітаміни й інші сполуки. Швидкість гідролізу залежить від температури, присутності каталізаторів, природи розчинника. Важливим фактором при гідролітичному розщепленні речовин є pH середовища. Відомо, що гідролізу легко піддаються солі слабких основ і сильних кислот, а також солі слабких кислот і сильних основ. Неактивні і навіть отруйні продукти утворюються в процесі гідролізу дикаїну, новокаїнаміду, новокаїну, атропіну сульфату, скополаміну гідроброміду й інших речовин.

Ізомеризація. Серед лікарських речовин мається багато оптично активних сполук (атропін, адреналін, алкалоїди ріжка та ін.). Лікарську цінність представляють визначені ізомери, наприклад, ерготамін існує в двох ізомерних формах, при цьому лівообертальна форма - фізіологічно активна сполука, а правообертальна - малоактивна речовина.

Ізомеризація залежить від хімічної природи сполуки, від функціональної групи, спрямованої до асиметричного атома вуглецю, від оптичної активності речовини, температури, світла, іонів металів, pH середовища й інших факторів.

Вплив мікрофлори. У процесі виготовлення ліків у розчини можуть потрапляти різні

мікроорганізми, здатні виділяти продукти життєдіяльності (токсини, ферменти), що викликають зміни в лікарських препаратах окисного, гідролітичного й іншого характеру, а також впливати на організм.

Для підвищення стійкості лікарських форм для ін'єкцій використовують стабілізацію фізичними, хімічними і комплексними методами.

Стабілізація фізичними методами:

- *кип'ятіння води* з наступним швидким її охолодженням;
- *насичення води* для ін'єкцій вуглецю диоксидом чи інертними газами;
- *перекристалізація* вихідних речовин;
- *обробка розчинів* адсорбентами.

В умовах аптек найбільш розповсюджений метод кип'ятіння води з наступним швидким її охолодженням. При цьому вміст вільного кисню у воді зменшується з 9 до 1,4 мг у 1 л, що істотно знижує інтенсивність окислювально- відновних процесів у розчинах, забезпечуючи їх стійкість.

Кип'ятінням води з наступним швидким охолодженням досягають також зниження вмісту в ній вуглецю диоксиду. Це дуже важливо для розчинів препаратів, шо розкладаються в присутності двоокису вуглецю, нерідко з утворенням осаду. З цієї причини на свіжоперевареній воді для ін'єкцій готуються розчини еуфіліну 12 %, гексеналу та ін.

Метод насичення води для ін'єкцій вуглецю диоксидом чи інертними газами ефективніший, ніж кип'ятіння, тому шо вода, насичена цими газами, містить менше кисню в порівнянні з прокип'яченою (0,18 мг у 1 л). Однак він технічно складніший і вимагає спеціального устаткування. Я. 1. Ліфшиць, О. М. Котенко запропонували установку для насичення води вуглецю диоксидом в умовах аптеки.

Вуглецю диоксид виділяється при взаємодії кислоти хлористоводневої 25 % з натрію гідрокарбонатом. Для насичення 1 л води потрібно 55 мл кислоти і 33.4 г натрію гідрокарбонату. Натрію гідрокарбонат поміщають у склянку з таким розрахунком, щоб її об'єм був заповнений не більше ніж наполовину. У неї з іншої склянки краплями вводять кислоту хлористоводневу (може використовуватися апарат Кіппа). Реакція йде дуже швидко, тому для регулювання подачі кислоти встановлюють затиск. Утворений вуглецю диоксид проходить через промивну склянку і потрапляє уводу. Газ подають доти, поки взята проба води (10 мл) не дасть сірого чи фіолетового забарвлення по змішаному індикатору (метиловий жовтогарячий - індигокармін). Далі перекривають кран чи затиск, що з'єднує склянки з натрію гідрокарбонатом і кислотою хлористоводневою. Вода, насичена вуглекислим газом за цією методикою, має pH = 4,0. Метод перекристалізації вихідних речовин застосовується для видалення з них домішок. Його доцільно використовувати для очищення гексаметилентетраміну, якщо препарат не відповідає вимозі «придатний для ін'єкцій», тобто

містить домішки амінів, солей амонію і параформ.

Перекристалізацію гексаметилентетраміну здійснюють у такий спосіб: спочатку препарат розчиняють у гарячому спирті етиловому до одержання насиченого розчину і після фільтрування прохолоджують. При цьому утворюється кристалічний осад, який відокремлюють через фільтр, просушують, а після аналізу по фармакопейній статті, у випадку відповідності її вимогам, використовують для виготовлення розчинів для ін'єкцій. В умовах аптеки цю операцію провести важко. Домішки, що містяться в лікарських препаратах, можуть бути вилучені іметодом адсорбції їх з розчинів лікарських речовин. Адсорбентом служить вугілля активоване марки А. Воно виконує роль адсорбенту не тільки для низькомолекулярних хімічних домішок (кальцію оксалату, наприклад, у кальцію лактаті), але і для високомолекулярних сполук, зокрема для пірогенних речовин, що представляють собою суміші поліліпопротеїдів та ліпополісахаридів.

Для депірогенізації розчинів глюкози, а також очищення інших розчинів не можна використовувати карболен, таблетки якого одержують методом вологого гранулювання за допомогою крохмального клейстеру.

Стабілізація хімічними методами здійснюється додаванням у розчини хімічних речовин (стабілізаторів чи антиоксидантів); підбором відповідних систем розчинників; введенням речовин, що забезпечують значення pH середовища, при яких препарат максимально стійкий; переведенням нерозчинної активної речовини в розчинні солі чи комплексні сполуки та ін.

Стабілізатори- речовини,що підвищують хімічну стійкість лікарських речовин у розчинах для ін'єкцій. Речовини, що застосовуються як стабілізатори, повинні відповідати наступним *вимогам:* бути безпечними для хворого як у чистому вигляді, так і в складі з компонентами лікарського препарату; дозволені фармакологічним комітетом до застосування в медичній практиці; виконувати функціональне призначення - забезпечувати стійкість лікарського засобу.

Вибір стабілізатора залежить від природи речовини і характеру хімічного процесу, що відбувається в розчині.

Застосовувані стабілізатори можна умовно розділити на дві групи:

- Речовини, що перешкоджають гідролізу солей і омиленню складних ефірів.
- Антиокислювачі (антиоксиданти) - речовини, що перешкоджають окислюванню.

В кожному окремому випадку добавка стабілізаторів визначається результатами досліджень хімічної кінетики розкладання лікарських речовин та біологічних випробувань на нешкідливість розчину. *Кількість стабілізатора, що* додається, вказується в ДФУ, а також діючих наказах МОЗ і інструкціях.

Механізм дії стабілізаторів зводиться до поліпшення розчинності лікарських речовин

(солюбілізація), створення певного значення pH середовища, попередження окисно-відновних процесів.

Розчинність лікарських речовин поліпшується додаванням у розчин гідротропних співрозчинників, комплексоутворювачів (цитрати та ін.), чи власне солюбілізаторів (манніт, сорбіт, карбонові кислоти та ін.). Наприклад, розчин оксипрогестерону капро-нату 12,5 % в олії виготовляється додаванням до олії персикової ЗО % (об'ємних) бен-зилбензоату; розчин прогестерону 2,5 % в олії - додаванням 20 % (об'ємних) бензил-бензоату. Розчин левоміцетину 2 % одержують, використовуючи як розчинник розчин гексаметилентетраміну 40 % (розчин готується асептично після попередньої стерилізації левоміцетину).

Інфузійні розчини ципрофлоксацину (фірма «Вауег») і концентрат для інфузій «Алексан» (фірма «Heinrich Mack») одержують, використовуючи як солюбілізатор молочну кислоту.Визначене значення pH середовища створюється буферними розчинами, кислотами і лугами. При розгляді питань стабілізації розчинів для ін'єкцій лікарські речовини орієнтовно можна поділити на 3 групи (по класифікації, запропонованій А. С.Прозоровським і Н. А. Кудаковою):

1. Розчини солей, утворені слабкими основами і сильними кислотами.
2. Розчини солей, утворені сильними основами і слабкими кислотами.
3. Розчини легкоокислюваних речовин (стабілізуються антиоксидантами).

Стабілізація розчинів солей, утворених слабкими основами і сильнимикислотами. До цієї групи відносяться солі алкалоїдів і синтетичних азотистих основ (атропіну сульфат, скополаміну гідробромід, гоматропіну гідробромід, кокаїну гідрохло-рид, пілокарпіну гідрохлорид, фізостигміну саліцилат, новокаїн, стрихніну нітрат, дибазол та ін.). Водні розчини таких солей, як правило, можуть мати нейтральну чи слабо-кислу реакцію внаслідок гідролізу, який протікає практично повністю.

Сіль ВА повністю дисоціює диссоциирует на іони B^+ і A^- з утворенням слабодисоц-іюючої основи і сильно дисоційованої кислоти. Іони гідроксилу, що утворюються при дисоціації води, зв'язуються в малодисоційовану основу ВОН. У результаті в розчині накопичуються вільні іони ІТ, що приводить до зниження pH. $BA + HOH = BOH + H^+ + A^-$

Додаток до цих розчинів вільної кислоти, тобто надлишку водневих іонів, пригнічує гідроліз, викликаючи зрушення рівноваги вліво. Зменшення концентрації іонів водню в розчині, наприклад, у результаті впливу лугу,виділеного склом, зрушує рівновагу вправо, тобто підсилює гідроліз. Нагрівання розчинів підвищує інтенсивність гідролізу солей і збільшує ступінь дисоціації, що приводить до зрушення рівноваги вправо. Тому при наступній стерилізації і збереженні pH ін'єкційних розчинів підвищується. Для стійкості солей алкалоїдів і інших зазначених речовин розчини повинні мати визначений pH.

Якщо сіль утворена слабкою основою і сильною кислотою, то як стабілізатор, що

пригнічує процес гідролізу солей і омилення складних ефірів, *рекомендується додавати кислоту хлористоводневу.*

Кількість кислоти хлористоводневої, необхідна для стабілізації розчину, залежить від властивостей препарату. Найбільш узвичаєна норма витрати стабілізатора - 10 мл 0.1 М розчину кислоти хлористоводневої на 1 л. При виготовленні невеликих кількостей розчинів для забезпечення точного дозування доцільно готувати 0,01 М розчин стабілізатора за прописом: 0,42 мл розведеної (8,3 %) кислоти хлористоводневої на 100 мл розчину. Розчин розливають у невеликі флакони по 10 мл з нейтрального скла, стерилізують. У порівнянні з 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої цього стабілізатора (0.01 М) додають у 10 разів більше. Термін зберігання його не більше 5 діб.

Для стабілізації розчинів новокаїну необхідне додавання кислоти хлористоводневої до pH 3,8-4,5. Зі збільшенням її концентрації збільшується кількість стабілізатора (розчини 0.25, 0,5, 1,2% вимагають 3, 4, 9, 12 мл 0,1 М розчини кислоти хлористоводневої на 1 л розчину відповідно.

Новокаїн - це гідрохлорид (3-диетиламіноетилового ефіру параамінобензойної кислоти. Після стерилізації розчинів новокаїну з'являється вільна параамінобензойна кислота, завдяки чому pH розчину зміщається в кислу сторону. Кількість новокаїну, що розклався, у розчині з нейтральним чи слаболужним середовищем досягає 2,28 %, а при pH 8,0 - збільшується до 11 %.

У зарубіжній літературі є повідомлення про присутність аніліну в розчинах новокаїну після стерилізації, що пояснюється декарбоксилюванням нараамінобензойної кислоти. Застосування розчинів новокаїну з домішкою аніліну супроводжується побічними явищами (набряки, хворобливість). Для стабілізації 2,5 і 10 % розчинів новокаїну додають кислоти хлористоводневої 0,1 М 4, 6 і 8 мл відповідно і 0,5 г натрію тіосульфату на 1 л розчину.

Розчини новокаїну 5 % для спинномозкової анестезії готують асептично без теплової стерилізації з використанням стерильних допоміжних матеріалів, посуду і стерильної речовини. Порошок новокаїну попередньо стерилізують у скляних чи порцелянових ємностях при висоті шару не більше 0,5-1 см гарячим повітрям у повітряних стерилізаторах при 120 °С протягом 2 годин, pH цього розчину - 5,0- 5,3. Запропонована також технологія даного розчину на цитратному буферному розчиннику з додаванням як стабілізатор 1,5 % полівінолу. Розчин новокаїну цього складу витримує термічну стерилізацію і стабільний протягом 30 днів. 5 і 10 % розчини новокаїну, застосовувані в отоларингологічній практиці, стабілізують додаванням 0,3 % натрію метабісульфіту і 0,02 % кислоти лимонної чи 10 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої на 1 л розчину.

Для виготовлення стабільного розчину новокаїну (1-2 %) на ізотонічному розчині натрію хлориду додають 5 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої на1 л.

Новокаїн іноді прописують у рецепті разом з розчином адреналіну гідрохлориду (1:1000). У цих випадках додають стабілізатор, що складається з 0,05 г саліцилової кислоти, 0,4 г натрію сульфіту і 0,2 г натрію метабісульфіту. Розчин стерилізують при 100 °С протягом 15 хвилин.

Стабілізація розчинів солей, утворених сильними основами і слабкими кислотами. До цієї групи відносяться: натрію нітрит, кофеїн-бензоат натрію, натрію тіосульфат, еуфілін та ін. У водяних розчинах ці речовини легкогідролізуються, дисоціюючи на іони, і розчин набуває лужної реакції. Дисоціюють на іони і молекули води. У результаті взаємодії іонів солі і води утворюється слабодисоціююча кислота НА. Це спричиняє зменшення в розчині вільних іонів водню і нагромадження надлишку іонів ОН , у результаті чого рН розчину збільшується:

$BA + HOH = B^+ + OH^- + HA$.

Це приводить до утворення труднорозчинних сполук, що дають у розчинахкаламуть або осад, що недопустимо для ін'єкційних розчинів.

Для стабілізації розчинів солей сильних основ і слабких кислот рекомендується додавати стабілізатори основного характеру - *0,1 М розчин натрію гідроксиду чи натрію гідрокарбонату.*

Щоб забезпечити сприятливі умови для стабілізації препаратів, щопіддаються гідролізу, рН розчин доводять до критерію, що відповідає мінімальному розкладанню речовин, добавкою різних речовин чи буферних систем. Оптимальне значення рН зазначене в НТД або встановлюється дослідним шляхом.

Так, для стабілізації 1 л 10 і 20 % розчину кофеїн-бензоату натрію рекомендується додавати 4 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду, а до 30 % розчину натрію тіосульфату -натрію гідрокарбонат у кількості 20 г на 1 л.

Розчин натрію тіосульфату, маючи середовище близьке до нейтрального, при незначному зниженні рН розкладається, виділяючи сірку і сірчистий ангідрид.

Еуфілін - це комплексна сіль слабкої кислоти (теофілін) і слабкої основи (етилендіамін). Він легко розкладається в кислому середовищі. Додавання натрію гідроксиду до розчину також приводить до розкладання еуфіліну. Тому для одержання стійких розчинів еуфіліну необхідно застосовувати препарат зі вмістом етилендіаміну 18-22 % замість 14-18 % теофіліну 75-82 %, що витримує додаткове випробування. Вода для ін'єкцій повинна звільнятися від вуглекислоти шляхом кип'ятіння чи насичення азотом.

За рубежем стабільні розчини теофіліну одержують шляхом додаванняамінопропілентліколю чи діетиламінопропіленгліколю (на 1,0 г теофіліну беруть 0,75-1,5 стабілізатора). Високополімери використовують також для стабілізації натрієвих солей - похідні кислоти барбітурової, котрі, будучи солями сильної основи і слабкої кислоти, у водяному розчині легко гідролізуються зі збільшенням рН середовища. Таким чином, зміна рН середовища - не єдиний засіб захисту лікарських речовин від гідролізу.

В останнє десятиліття з'явилося багато робіт з вивчення впливу ПАР на кінетику хімічних реакцій. Доведено, що неіоногенні та аніонактивні ПАР гальмують, а катіо-нактивні ПАР прискорюють процес гідролізу ряду лікарських речовин. Установлено, що в присутності ПАР збільшення чи зменшення швидкостей реакції обумовлено утворенням міцел-асоціатів молекул ПАР. Міцели ПАР мають великі колоїдні розміри і велику об'ємну ємніст, тобто мають порожнечі, у які під впливом сил міжмолекулярного притягання можуть проникативідносно невеликі молекули лікарської речовини. Молекули з гідрофобними властивостями проникають вглиб міцели. Наприклад, інгібуючий ефект 0,5 % твіну-80 зв'язаний із впровадженням молекул дикаїну в міцели ПАР. При цьому анестезуюча активність дикаїну відповідає вихідній речовині. Гідрофільна молекула речовини займає положення між окремими молекулами міцели іприєднується до зовнішньої, найбільш гідрофільної частини міцели. Комплексні сполуки, що утворюються, мають більшу стійкість, ніж лікарські речовини.

У зв'язку з цим ПАР використовують для пригнічення гідролізу ряду лікарських речовин, наприклад, анестетиків, антибіотиків та інших. При цьому необхідно враховувати і можливі зміни терапевтичної дії комплексних сполук. У кожному конкретному випадку використання стабілізаторів при введенні їх до складу лікарського препарату вимагає ретельного вивчення.

Стабілізація розчинів легкоокислюваних речовин. До даної групи відносяться: кислота аскорбінова, вікасол, натрію саліцилат, салюзид, стрептоцид розчинний, сульфацилнатрій, тіаміну хлорид, етилморфіну гідрохлорид, адреналіну гідротартрат, похідні фенотіазіну, новокаїнамід і деякі інші лікарські речовини. Підчас виготовлення розчинів і особливо при стерилізації, у присутності кисню, що міститься у воді й у повітряному просторі флакона (над розчином), зазначені речовини легко окисляються з утворенням фізіологічно неактивних продуктів окислювання. Процес окислювання значно підсилюється під впливом так званих сенсибілізуючих факторів (від лат. *sensibilis* -чутливість), таких як світло, тепло, значення pH та ін. В основі механізму окислювання легкоокислюваних речовин лежить перекисна теорія Баха-Енглера і теорія розгалужених ланцюгових реакцій Семенова. У фармацевтичній практиці існують різні методи уповільнення процесів окислювання. Наприклад, додавання антиоксидантів. Антиоксиданти - це допоміжні речовини, що перешкоджають окислюванню. їх можна розділити на прямі і непрямі.

До прямих антиоксидантів відносяться сильні відновники, що мають більш високу здатність до окислювання, ніж стабілізовані ними лікарські речовини: ронгаліт, натрію сульфіт, натрію метабісульфіт, кислота аскорбінова, тіосечовина, цистеїн, метіонін та ін.

Натрію сульфітом стабілізуються розчини стрептоциду розчинного 5 і 10 % (2,0 г на 1 л розчину).

Натрію метабісульфіт додається до розчину натрію саліцилату 10 % (1,0 г на 1 л розчину),

розчину кислоти аскорбінової 5 % (2,0 г на 1 л розчину). Аскорбінова кислота сама може використовуватися як антиоксидант для речовин з меншою здатністю до окислювання.

Механізм стабілізації полягає в тому, що антиоксиданти легше окисляються, чим діючі речовини, і кисень, розчинений в ін'єкційному розчині, витрачається на окислення стабілізатора, тим самим захищаючи від окислення препарат.

До непрямих антиоксидантів відносяться речовини, що зв'язують у практичнонедисоційовані сполуки катіони металів (Cu^{2+}, Fe^{3+}, $Мп^{2+}$ та ін.), які потрапляють у

розчини лікарських речовин як домішки з лікарських препаратів і є каталізаторами окисних процесів.

Установлено, що зміна кольору розчинів саліцилатів обумовлена окислюванням фенольного гідроксилу в присутності слідів іонів марганцю. Іони важких металів, беручи участь у ланцюговій реакції окислення-відновлення, здатні відривати електрони від присутніх разом з ними в розчинах різних іонів, переводячи останні в радикали:

$$Cu^{2+} + RCOO^- \rightarrow Cu^+ + RCOO^{\cdot}$$

$$Cu^{2+} + POOH \rightarrow P^{\cdot}$$

Радикал, що утворився, може реагувати з киснем з утворенням пероксидного радикалу, що далі буде брати участь у ланцюговій реакції. Частково відновлений при цьому іон важкого металу може легко окислятися киснем у первісну форму, після чого процес повторюється.

$$Cu^+ \xrightarrow{O_2} Cu^{2+}$$

Саме ланцюговим характером пояснюється те, що каталітична дія іонів важких металів виявляється при наявності їх у розчинах у незначних кількостях. Наприклад, каталітична дія іонів міді виявляється в частках мікрограма.

Іони важких металів часто переходять у розчини зі скла чи апаратури або можуть бути наявними у лікарській речовині як виробнича домішка. Для одержання стабільних розчинів легкоокислюваних речовин необхідно позбутися слідів іонів важких металів. Зараз запропоновано методи очищення від важких металів води і розчинів лікарських речовин шляхом фільтрування через шар активованого вугілля і натрієвої форми окисленої целюлози.

Непрямі антиоксиданти є *комплексе/утворювачами.* До них відносяться: багато-основні карбонові кислоти, оксикислоти (лимонна, саліцилова, виннокам'яната ін.), динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (трилон Б) і кальцієва сіль трилону Б (тетацин), унітіол, а також амінокислоти, тіосечовина та ін. Прикладами стабілізації унітіолом служать розчини тіаміну броміду 3 і 6 % і тіаміну хлориду 2,5 і 5 %, для підвищення стійкості яких використовується добавка унітіолу 0.2 %. Трилоном Б стабілізуються розчини салюзиду розчинного 5 % і кислоти ліпоєвої 0,5 % (у концентрації 0,01 %), розчини циклобутонію 0,7 % (у концентрації 0,05 %). Для стабілізації легкоокислюваних речовин запропоновано

використовувати високо-молекулярні речовини (поліглюкін, поліетиленгліколь, пропіленгліколь та ін.), у середовищі яких сповільнюється окислювання й інші реакції. Пояснюється це, можливо, проникненням низькомолекулярних речовин всередину молекул високополімера, що обумовлює зменшення їх реакційної здатності. Окислювання лікарських речовин може бути зменшене також за рахунок усунення сенсибілізуючої дії світла, температури. Іноді розчини деяких лікарських речовин (наприклад, фенотіазіну) готують при червоному світлі. Деякі розчини зберігають в упаковці зі світлозахисного скла.

Стабілізація розчинів для ін'єкцій іноді досягається введенням декількох стабілізаторів *(стабілізація комплексним методом).* Такий комплекс може бути представлений сполученням різного типу стабілізаторів: кількома прямими антиоксидантами; прямим і непрямим антиоксидантами; антиоксидантом і речовиною, що забезпечує pH середовища; антиоксидантом і консервантом (антимікробна стабілізація). Наприклад, кількома антиоксидантами стабілізується розчин дипразину 2 і 2,5 %, для ін'єкцій (кислоти аскорбінової - 0,2 %, натрію сульфіту безводного - 0,1 %, натрію метабісульфіту - 0,1 %).

Антиоксидантом і регулятором pH середовища стабілізується розчин індигокарміну 0,4 %. Як стабілізатор він містить ронгаліт - 0,05 % і натрію цитрат -0,1 %.

Розчин апоморфіну 1 % виготовляється на розчиннику, що містить анальгіну 0,5 г, цистеїну - 0,2 г, 0,1 М кислоти хлористоводневої - 40 мл на 1 л розчину.

Таким чином, для стабілізації сполук, що окисляються, необхідно виключити вплив кисню на лікарські речовини, створити оптимальні значення pH розчинів, виключити вплив каталізаторів у процесі виготовлення, стерилізації і зберігання лікарського препарату.

ВЛАСНА ТЕХНОЛОГІЯ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

Розчини глюкози. Промисловістю випускаються розчини глюкози для ін'єкцій у концентрації 5, 10,25 і 40 %. Разом з тим, ін'єкційні розчини глюкози в значних кількостях готуються в аптеках. Розчини глюкози порівняно нестійкі при тривалому зберіганні. Основним фактором, що визначає стійкість глюкози в розчині, є pH середовища. У лужному середовищі відбувається її окислювання, карамелізація і полімеризація. При цьому спостерігається пожовтіння, а іноді побуріння розчину. У цьому випадку під впливом кисню утворюються оксикислоти: гліколева, оцтова, мурашина й інші, а також ацетальдегід і оксиметилфурфурол (руйнування зв'язку між вуглецевими атомами). Для запобігання цього процесу розчини глюкози стабілізують 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до pH 3,0-4,0, бо в цьому середовищі відбувається мінімальне утворення 5-оксиметилфурфуролу, що має нефрогепатотоксичну дію.

У сильно кислому середовищі (при pH 1,0-3,0) у розчинах глюкози утворюється D-глюконова (цукрова) кислота. При подальшому її окисленні,особливо в процесі стерилізації, вона перетворюється в 5-оксиметилфурфурол, який викликає забарвлення розчину в жовтий колір, що зв'язано з подальшою полімеризацією. При pH 4,0-5,0 реакція

розкладання сповільнюється, а при pH вище 5,0 розкладання до оксиметилфурфуролу знову підсилюється. Підвищення pH обумовлює розкладання з розривом ланцюга глюкози.ГФ X наказує стабілізувати розчини глюкози сумішшю натрію хлориду 0,26 гна 1 л розчину і 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої до pH 3,0-4,0.

В умовах аптеки для зручності роботи цей розчин (відомий за назвою стабілізатор Вейбеля) готують заздалегідь за наступним прописом: натрію хлориду -5,2 гкислоти хлористоводневої розведеної (8,3 %) - 4,4 мл води для ін'єкцій - до 1л При виготовленні розчинів глюкози (незалежно від її концентрації) стабілізатора Вейбеля додають 5 % від об'єму розчину.

Механізм стабілізуючої дії натрію хлориду вивчений недостатньо. Деякі автори припускали, що при додаванні натрію хлориду утворюється комплексна сполука по місцю альдегідної групи глюкози. Цей комплекс дуже неміцний, натріюхлорид перемішається від однієї молекули глюкози до іншої, заміщаючи альдегідні групи, і тим самим пригнічує хід окислювально-відновної реакції.

Однак на сучасному рівні вчення про будову цукрів ця теорія не відбиває всієї складності процесів, що відбуваються. Інша теорія пояснює ці процеси так. Як відомо, у твердому стані глюкоза знаходиться в циклічній формі. У розчині відбувається часткове розкриття кілець з утворенням альдегідних груп, причому між ациклічною і циклічною формами встановлюється рухома рівновага. Ациклічні (альдегідні) форми глюкози найбільш реакційноздатні до окислювання. Високою стійкістю характеризуються циклічні форми глюкози з кисневими містками між першим і п'ятим вуглецевими атомами. Додавання стабілізатора створює в розчині умови, що сприяють зрушенню рівноваги в сторону більш стійкої до окислювання циклічної форми. Зараз вважають, що натрію хлорид не сприяє циклізації глюкози, а в сполученні з кислотою хлористоводневою створює буферну систему для глюкози.

При термічній стерилізації розчинів глюкози без стабілізатора утворюються дієни, карбонові кислоти, полімери, продукти фенольного характеру. Замінивши термічну стерилізацію на стерилізуючу фільтрацію, можна приготувати 5 % розчинглюкози з терміном придатності 3 роки без стабілізатора.

Велике значення для стабільності виготовлюваних розчинів має якість самої глюкози, яка може містити кристалізаційну воду. Виробляється глюкоза безводна, що містить 0,5 % води (замість 10 %). Вона відрізняється розчинністю, прозорістю і кольором розчину. Термін її придатності 5 років. При використанні водної глюкози її беруть більше, ніж зазначено в рецепті.Розрахунок роблять за формулою:

$$x = \frac{a \times 100}{100 - б},$$

де х - необхідна кількість глюкози;

а - кількість безводної глюкози, зазначена в рецепті;

б - процентний вміст води в глюкозі за даними аналізу.

Комплексне вирішення основних проблем з урахуванням інших факторів, що впливають на стабільність препаратів, дозволить одержати стабільні ін'єкційні лікарські форми високої якості.

Питання для самоконтролю до теми :

1. Характеристика лікарських форм для ін'єкцій і вимоги, що пред'являються доних. Позитивні та негативні сторони лікарських форм для ін'єкцій.
2. Асептичні умови приготування лікарських препаратів.
3. Характеристика розчинників, які використовуються для приготування ін'єкційних розчинів.
4. Отримання, зберігання і контроль якості води для ін'єкцій відповідно до вимогНТД (ДФУ, наказ МОЗ України № 626 від 15.12.2004 р.).
5. Вимоги до лікарських і допоміжних речовин, таропакувального матеріалу, які використовуються для приготування ін'єкційних лікарських препаратів.
6. Обробка посуду, пробок, ковпачків; допоміжних матеріалів, що вживаються при приготуванні розчинів для ін'єкцій.
7. Фільтрування розчинів для ін'єкцій, апаратура, що використовується для цього.
8. Технологічні стадії приготування розчинів для ін'єкцій.
9. Методи стерилізації і апаратура, яка використовується.
10. Оцінка якості, упаковка, оформлення до відпуску і зберігання розчинів дляін'єкцій відповідно до вимог нормативно-технічної документації.
11. Причини, що викликають розкладання лікарських речовин в розчинах.
12. Характеристика стабілізаторів, які використовуються для приготування ін'єкційних розчинів, та їх класифікація.
13. Принцип вибору стабілізаторів і розрахунок їх кількостей відповідно до вимогНТД.
14. Стабілізація розчинів, що піддаються гідролізу і омиленню.
15. Антиоксиданти і їх класифікація. Стабілізація розчинів легкоокислюванихречовин.
16. Особливостіприготування ін'єкційних розчинів глюкози і натрію гідрокарбонату

Список джерел до теми:

4. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
5. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
6. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних.

– Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

«Розчини для інєкцій ізотонічні та інфузійні, технологія виготовлення»

Актуальність теми : До лікарських форм, які повинні готуватися в асептичних умовах, відносяться: лікарські форми для ін'єкцій; лікарські форми для лікування очей; лікарські форми з антибіотиками; лікарські форми для дітей. Всі ці лікарські форми характеризуються тим, що в них не повинно міститися мікроорганізмів і їх спор. Необхідність отримання стерильних і асептично приготованих лікарських форм викликано особливим способом їх використання, наприклад, ін'єкції вводяться в організм через порожнисту голку з порушенням цілісності шкірних і слизистих покривів. Наявність в них мікроорганізмів може привести до інфікування організму, а отже, до важких наслідків.

Мета: Ознайомити з: Вимоги належної аптечної практики щодо виготовлення стерильних та асептичних лікарських форм в умовах аптек..Асептичні умови виготовлення лікарських засобів. Порядок контролю за дотриманням санітарно-протиепідемічного режиму в аптечних закладах. Вимоги до приміщень, устаткування та санітарно-гігієнічні вимоги при виготовленні лікарських засобів в асептичних умовах.Вимоги до особистої гігієни персоналу аптечних закладів, що здійснюють виготовлення лікарських засобів в асептичних умовах. Характеристика розчинників, що використовуються для Виготовлення ін’єкційних лікарських форм..Отримання, зберігання та контроль якості води для ін’єкцій. Вимоги до лікарських засобів та допоміжних речовин, що використовуються для Виготовлення ліків в асептичних умовах. Неводні розчинники. Жирні олії, вимоги для них та підготовка до використання.Вимоги до таро-закупорювальних матеріалів, що використовуються для виготовлення ліків в асептичних умовах. Класифікація методів стерилізації. Термічні методи стерилізації та використовувана для цього апаратура. Порядок контролю температурних режимів роботи стерилізаторів. Режими стерилізації окремих об'єктів та порядок реєстрації результатів стерилізації у відповідних журналах. Вимоги до контролю якості стерильних та асептичних лікарських форм. Види документації, яка ведеться при приготуванні індивідуальних та серійно виготовлених лікарських засобів (загальні технологічні інструкції, технологічні інструкції для препаратів індивідуального та серійного Виготовлення, виробничі записи). Вимоги GMP до виробництва стерильної продукції (підготовка повітряного середовища, персоналу, одягу, обладнання, приміщень).

Основні поняття: Вимоги до ізотонічних розчинів.Способи розрахунку ізотонічних концентрацій**.** Технологія ізотонічних розчинів. Плазмозамінні розчини.

Зміст лекційного матеріалу :

Ізотонічні розчини-це розчини, які мають осмотичний тиск, рівний осмотичному тиску рідин організму (крові,плазми, лімфи, слізної рідини та ін.).**Назва** *ізотонічний* **походить від грецьких слів** *isos* **- рівний,** *tonus* **- тиск.**

Осмотичний тиск плазми крові і слізної рідини організму в нормі знаходиться на рівні 7,4 атмосфери (72,82 х 10^4 Па). При введенні в організмусякий розчин індиферентної речовини, що відхиляється від природного осмотичного тиску сироватки, викликає різко виражене почуття болю, яке буде тимсильнішим, чим більше відрізняється осмотичний тиск розчину, що вводиться, і рідини організму. Плазма, лімфа, слізна і спинномозкова рідини мають постійний осмотичний тиск, але при введенні в організм ін'єкційного розчину осмотичний тиск рідин змінюється. Концентрація й осмотичний тиск різних рідин в організмі підтримується на постійному рівні дією так званих осморегуляторів.При введенні розчину з високим осмотичним тиском (гіпертонічний розчин)в результаті різниці осмотичних тисків всередині клітини чи еритроцитів і оточуючої плазми починається рух води з еритроцита до вирівнювання осмотичнихтисків. Еритроцити при цьому, позбавляючись частини води, втрачають свою форму (зморщуються) відбувається *плазмоліз.*Гіпертонічні розчини в медичній практиці використовуються для зняття набряків. Гіпертонічні розчини натрію хлориду в концентраціях 3,5, 10 % застосовують зовнішньо для відтоку гною при лікуванні гнійних ран. Гіпертонічні розчини надають також протимікробну дію. Якщо в організм вводиться розчин з низьким осмотичним тиском (гіпотонічний розчин), рідина при цьому буде проникати усередину клітини чи еритроцита. Еритроцити починають розбухати, і при великій різниці в осмотичних тисках всередині і поза клітиною оболонка не витримує тиску і розривається - відбувається *гемоліз.*Клітина чи еритроцит при цьому гинуть і перетворюються в стороннє тіло, яке може викликати закупорку життєво важливих капілярів чи судин, внаслідок чого настає параліч окремих органів або ж смерть. Тому такі розчини вводяться у невеликих кількостях. Доцільно замість гіпотонічних розчинів прописувати ізотонічні розчини.

Ізотонічна концентрація прописаної лікарської речовини не завжди вказується в рецепті.

Наприклад, лікар може виписати рецепт таким чином:

Rp.: Solutionis Glucosi isotonicae 200 ml

Sterilisa!

Da. Signa. Для внутрішньовенних вливань.

У цьому випадку провізор-технолог повинен розрахувати ізотонічну концентрацію.

Способи розрахунку ізотонічних концентрацій. Існує кілька способів розрахунку

ізотонічних концентрацій: метод, оснований на законі Вант-Гоффа чи рівнянні Менделєєва - Клапейрона; метод, оснований на законі Рауля (за кріоскопічними константами); метод з використанням ізотонічних еквівалентів по натрію хлориду.

Розрахунок ізотонічних концентрацій за законом Вант-Гоффа. За законом Авогадро і Жерара 1 грам-молекула газоподібної речовини при 0 °С і тиску 760 мм рт.ст. займає об'єм 22,4 л. Цей закон можна віднести і до розчинів з невисокою концентрацією речовин.

Щоб одержати осмотичний тиск, що дорівнює осмотичному тиску сироватки крові 7,4 атм., необхідно 1 грам-молекулу речовини розчинити в меншій кількості води: 22,4:7,4 = 3,03 л.

Але з огляду на те, що тиск зростає пропорційно абсолютній температурі (273 °К), необхідно внести поправку на температуру тіла людини (37 °С) (273° + 37° = 310°). Отже, для зберігання в розчині осмотичного тиску в 7,4 атм. 1 грам- моль речовини варто розчинити не в 3,03 л розчинника, а в трохи більшій кількості води.

З 1 грам-моля недисоціюючої речовини потрібно приготувати розчин:3,03 л 273° хл- 310

$$x = \frac{3{,}03\ л \times 310^\circ}{273^\circ} = 3{,}44\ л.$$

°

$$x = \frac{1{,}0}{3{,}44} = 0{,}29\ г/моля.$$

Однак в аптечних умовах доцільно вести розрахунки для виготовлення 1 лрозчину:1 г/моль - 3,44 лх г/молів - 1 л

$$m = 0{,}29\ M \text{ чи } 0{,}29 = \frac{m}{M},$$

Отже, для виготовлення 1 л ізотонічного розчину якої-небудь лікарської речовини (неелектроліту) необхідно взяти 0,29 г/моля цієї речовини, розчинити у воді і довести об'єм розчину до 1 л:

де m - кількість речовини, необхідна для виготовлення 1 л ізотонічногорозчину, г;

0,29 - фактор ізотонії речовини-неелектроліту;

М - молекулярна маса даної лікарської речовини.

Наприклад, необхідно розрахувати ізотонічну концентрацію розчину глюкози. Молекулярна маса глюкози складає 180,18. На 1 л ізотонічного розчину потрібно глюкози:

m = 0,29 x M; m = 0,29 x 180,18 = 52,22 г/л.

Отже, ізотонічна концентрація глюкози складає 5,22 %. Тоді, за приведеним рецептом, для виготовлення 200 мл ізотонічного розчину глюкози її необхідно взяти 10,4 г.

5,2 г - 100 млх г - 200 мл

$$x = \frac{5{,}2 \times 200}{100} = 10{,}4\ г\ глюкози.$$

Залежність між осмотичним тиском, температурою, об'ємом і концентрацієюв розведеному розчині неелектроліту можна також виразити рівнянням Менделєєва-Клапейрона:

pV = nRT,

де Р - осмотичний тиск плазми крові (7,4 атм.);V - об'єм розчину, л;

R - газова постійна, виражена для даного випадку в атмосферо-літрах (0,082);Т - абсолютна температура тіла (310°);

n - число грам-молекул розчиненої речовини.

$$\text{Звідси } n = \frac{P \times V}{R \times T};\ n = \frac{m}{M},\ \text{тоді } \frac{m}{M} = \frac{P \times V}{R \times T},\ \text{чи } m = \frac{M \times P \times V}{R \times T} = \frac{M \times 7{,}4}{0{,}082 \times 310}$$

чи $m = 0{,}29 \times M$

При розрахунку ізотонічних концентрацій електролітів як за законом Вант- Гоффа. так і за рівнянням Менделєєва - Клапейрона, варто внести виправлення, тобто величину (0,29 ч М) необхідно розділити на ізотонічний коефіцієнт «і», що показує, у скільки разів збільшується число часток при дисоціації (у порівнянні з недисоціюючою речовиною), і чисельно дорівнює:

i= 1+ a (n - 1),

де i - ізотонічний коефіцієнт;

а - ступінь електролітичної дисоціації;

n - кількість часток, що утворюються з однієї молекули речовини при дисоціації.

Наприклад, при дисоціації натрію хлориду утворюється дві частки (іон Na^+ і іон Cl^-). тоді, підставивши у формулу значення а = 0,86 (береться з таблиць) і з = 2, одержують:

i = 1 + 0,86 (2 - 1) = 1,86.

Отже, для NaCl і йому подібних бінарних електролітів з однозарядними іонами i = 1,86. Приклад для CaCI,: n = 3, a = 0,75,

i= 1 +0,75 (3 - 1) = 2,5.

Отже, для $CaCl_2$ і подібних йому тринарних електролітів

i = 2,5 ($CaCl_2$, Na_2S0_4, $MgCl_2$, Na_2HP0_3 та ін.).

Для бінарних електролітів із двозарядними іонами $CuSo_4$, $MgS0_4$, $ZnS0_4$ та ін.(а = 0,5; n = 2).

i = 1 + 0,5 (2-1)= 1,5.

Для слабких електролітів (борна, лимонна кислоти та ін.) (а = 0,1; n = 2).

i= 1+0,1(2-1)= 1,1.

Рівняння Менделєєва - Клапейрона з ізотонічним коефіцієнтом має вигляд:

$PV = i \cdot \frac{m}{M} \cdot RT$, тоді, вирішуючи рівняння у відношенні m, знаходять:

$$m = \frac{PVM}{iRT} = = \frac{7{,}4 \cdot 1 \cdot M}{i \cdot 0{,}082 \cdot 810} = \frac{0{,}29 \cdot M}{i}.$$

Для натрію хлориду, наприклад, $m = \frac{0{,}29 \cdot 58{,}45}{1{,}86} = 9{,}06$ г/л.

Отже, для виготовлення 1 л ізотонічного розчину натрію хлориду необхіднойого взяти 9,06 г, або ізотонічним буде розчин натрію хлориду в концентрації

0,9%.

Для визначення ізотонічних концентрацій при виготовленні розчинів, доскладуяких входять кілька речовин, необхіднепроведення додаткових

розрахунків. За законом Дальтона, осмотичний тиск суміші дорівнює суміпарціальних тисків її компонентів:

$P = P_1 + P_2 + P_3 + ...$ і т. д.

Це положення може бути перенесено і на розведені розчини, в яких необхідно спочатку розрахувати, яка кількість ізотонічного розчину виходить з речовини чи речовин, зазначених у рецепті. Потім установлюють по різниці, яку кількість ізотонічного розчину повинна дати речовина, за допомогою якої розчин ізотонується, після чого знаходять кількість цієї речовини.

Для ізотонування розчинів застосовують натрію хлорид. Якщо прописаніречовини не сумісні з ним, то можна використовувати натрію сульфат, натрію нітрат чи глюкозу.

Rp.: Hexamethylentetramini 2,0

Natrii chloridi q.s.

Aquae pro injectionibus ad 200 ml

ut fiat solutio isotonica

Sterilisa!

Da. Signa. Для ін'єкцій.

Розраховують кількість ізотонічного розчину, отриманого за рахунок 2,0 г уротропіну (М.м. = 140). Ізотонічна концентрація уротропіну буде дорівнювати 0,29 х 140= 40,6 г чи 4,06 %.

4,06 - 100 мл

х = 50 мл2,0-х

Визначають кількість ізотонічного розчину, яка повинна бути отримана за рахунок додавання натрію хлориду:

200 мл - 50 мл = 150 мл.

Розраховують кількість натрію хлориду, необхідну для одержання 150 мл ізотонічного розчину: 0,9 г- 100 млх г - 150 мл

$$x = \frac{0,9 \times 150}{100} = 1,35 \text{ г}$$

Таким чином, для одержання 200 мл ізотонічного розчину, що містить 2,0 г гекса-метилентетраміну, необхідно додати 1,35 г натрію хлориду.

Розрахунок ізотонічних концентрацій за законом Рауля, чи кріоскопічним методом.

За законом Рауля, тиск пари над розчином пропорційний молярній частці розчиненої речовини.

Висновок з цього закону встановлює залежність між зниженням тиску пари, концентрацією речовини в розчині і його температурою замерзання, а саме: зниження температури замерзання (депресія) пропорційне зниженню тиску пари і, отже, пропорційне концентрації розчиненої речовини в розчині. Ізотонічні розчини різних речовин замерзають при одній і тій же температурі, тобто мають однакову температурну депресію 0,52 °С.

Депресія сироватки крові (At) дорівнює 0,52 °С. Отже, якщо приготовлений розчин якої-небудь речовини буде мати депресію, рівну 0,52 °С, то він буде ізотонічний сироватці крові.

Депресія(зниження) температури замерзання 1% розчину лікарської речовини(At) показує, на скільки градусів знижується температура замерзання 1% розчину лікарської речовини в порівнянні з температурою замерзання чистого розчинника.

Знаючи депресію 1 % розчину будь-якої речовини, можна визначити його ізотонічну концентрацію.

Депресії 1 % розчинів приведені в додатку 4 підручника. Позначивши депресію 1 % розчину речовини величиною At, визначають концентрацію розчину, що має депресію, рівну 0,52 °С, за наступною формулою: $x = \frac{0,52}{\Delta t}$ %

Δt 1% - $\Delta t°$

x = 0,52 °С

Наприклад, необхідно визначити ізотонічну концентрацію глюкози (х), якщо депресія 1 % розчину глюкози = 0,1 °С:

1 % – $\Delta t°$

x – 0,52 °С

$$x = \frac{0,52}{\Delta t} \%$$

Отже, ізотонічна концентрація розчину глюкози буде складати 5,2 %. Прирозрахунку кількості речовини, необхідної для одержання ізотонічного розчину, користуються формулою:

$$m_1 = \frac{0,52 \times V}{Dt \times 100},$$

де m_1 -кількість речовини, необхідна для ізотонування, г;

V - об'єм розчину за прописом в рецепті, мл.

Необхідно розрахувати кількість глюкози на 200 мл ізотонічного розчину.

$m_1 = \frac{0,52 \times 200}{0,1 \times 100} = 10,4$ г глюкози необхідно на 200 мл ізотонічного розчину.

При двох компонентах у прописі для розрахунку ізотонічних концентрацій використовують формулу:

$$m_2 = \frac{(0,52 - \Delta t_2 \times C_2) \times V}{\Delta t_1 \times 100},$$

де m_2 – кількість речовини, необхідна для ізотонування розчину, г;
0,52 °С – депресія температури замерзання сироватки крові;
Δt_2 – депресія температури замерзання 1 % розчину прописаної речовини;
C_2 – концентрація прописаної речовини, %;
Δt_1 – депресія температури замерзання 1 % розчину речовини, узятого дл тонування розчину, прописаного в рецепті;
V – об'єм прописаного в рецепті розчину, мл.

Наприклад:

Rp.: Sol.Novocaini 2 % 100ml

Natrii sulfatis q.s.,

ut fiat sol. isotonica Sterilisa! Da. Signa.

Для ін'єкцій.

Δt_1 – депресія температури замерзання 1 % розчину натрію сульфату (0,15 °С);
Δt_2 – депресія температури замерзання 1 % розчину новокаїну (0,122 °С);
ΔC_2 – концентрація розчину новокаїну (2 %).

$$m_1 = \frac{(0,52 - 0,122 \times 2) \times 100}{0,15 \times 100} = 1,84$$ г натрію сульфату.

Отже, для виготовлення ізотонічного розчину новокаїну за приведенимрецептом необхідно взяти 2,0 г новокаїну і 1,84 г натрію сульфату.

При трьох і більше компонентах у прописі для розрахунку ізотонічнихконцентрацій користуються формулою:

$$m_3 = \frac{0,52 - (Dt_2 \times C_2 + Dt_3 \times C_3) \times V}{\Delta t_1 \times 100},$$

де m_3 – кількість речовини, необхідна для ізотонування розчину, г;
0,52 °С – депресія температури замерзання сироватки крові;
Δt_1 – депресія температури замерзання 1 % розчину речовини, узятого для ізотонування розчину, прописаного в рецепті;
Δt_2 – депресія температури замерзання 1 % розчину другого компонента в рецепті;
C_2 – концентрація другого компонента в рецепті, %;
Δt_3 – депресія температури замерзання розчину третього компонента в рецепті;
C_3 – концентрація третього компонента в рецепті;
V – об'єм розчину, прописаного в рецепті.

Наприклад:

Rp.: Atropini sulfatis 0,2

Morphini hydrochloridi 0,4

Natrii chloridi q.s.

Aquae pro injectionibus ad 20 ml

ut fiat solutio isotonica

Sterilisa!

Da. Signa. Для ін'єкцій.

°C);°C);

Δt_1 - депресія температури замерзання 1 % розчину натрію хлориду (0,576 Δt_2 - депресія температури замерзання 1 % розчину атропіну сульфату (0,073

C_2 - концентрація атропіну сульфату (1 %);

Δt_3 - депресія температури замерзання 1 % розчину морфіну гідрохлориду

(0,086 °C);

C_3 - концентрація морфіну гідрохлориду (2 %);V -

об'єм розчину, прописаного в рецепті.

$$m_3 = \frac{0,52 - (0,073 \times 1 + 0,086 \times 2) \times 20}{\Delta t_1 \times 100} = 0,0955 \approx 0,1 \text{ г натрію хлориду.}$$

При розрахунку ізотонічної концентрації кріоскопічним методом основне джерело помилок - відсутність строгої пропорційної залежності між концентрацієюі депресією. Важливо відзначити, що відхилення від пропорційної залежності індивідуальне для кожної лікарської речовини.

Так, для розчину калію йодиду існує практично лінійна (пропорційна) залежність між концентрацією і депресією. Тому ізотонічна концентрація деяких лікарських речовин, визначена експериментальним методом, близька до розрахункової, для інших же спостерігається значна різниця.

Друге джерело помилок - погрішність досвіду при практичному визначенні депресії 1 % розчинів, про що говорять різні значення депресій (Δt), опубліковані в деяких джерелах.

Розрахунок ізотонічних концентрацій з використанням еквівалентів по натрію хлориду. Більш універсальний і точний метод розрахунку ізотонічних концентрацій розчинів фармакопейний (прийнятий ДФ XI), заснований на використанні ізотонічних еквівалентів лікарських речовин по натрію хлориду. В аптечній практиці він використовується найчастіше.

Ізотонічний еквівалент(Е)

По натрію хлориду показує кількість натріюхлориду,яка створює воднакових умовах осмотичнийтиск,рівний

осмотичномутиску1,0глікарськоїречовини.

Наприклад, 1,0 г новокаїну за своїм осмотичним ефектом еквівалентний 0,18г натрію хлориду (див. додаток 4 підручника). Це означає, що 0,18 г натрію хлориду і 1,0 г новокаїну створюють однаковий осмотичний тиск і в рівних умовах ізотонують однакові об'єми водного розчину.

Знаючи еквіваленти по натрію хлориду, можна ізотонувати будь-які розчини,а також визначити ізотонічну концентрацію. Наприклад:

1,0 г новокаїну еквівалентний- 0,18 г натрію хлориду, а 0,9 г натрію хлориду - х г новокаїну;

$$x = \frac{0,9 \times 1}{0,18} = 5,0 \text{ г}$$

Отже, ізотонічна концентрація новокаїну складає 5 %.

Розрахунок ізотонічних концентрацій по формулах. Осмотичний тиск уводних розчинах однієї чи декількох речовин (який дорівнює осмотичному тиску

0,9 % розчину натрію хлориду) можна виразити наступним рівнянням:

$$m_1 \times E_1 + m_2 \times E_2 + \ldots + m_n \times En = m_x \times E_x = 0,009 \times V, \text{ звідки}$$

$$m_x = \frac{1}{E_x} 0,009 \times \frac{V - (m_1 \times E_1 + m_2 \times E_2 + \ldots m_n \times En)}{E_x}, (1)$$

m_x - маса шуканої речовини, г;

E_x – ізотонічний еквівалент по натрію хлориду шуканої речовини;

$m_1, m_2 \ldots$ – маси прописаних у рецепті речовин;

$E_1, E_2 \ldots$ – ізотонічні еквіваленти речовин по натрію хлориду;

V - об'єм розчину.

По формулі (1) можна визначити кількість різних лікарських чи допоміжнихречовин, яку необхідно додати в розчин до ізотонії для водних ін'єкцій, очних крапель, примочок, полоскань. Наприклад:

Rp.: Solutionis Morphini hydrochloridi 1 % 100 ml

Glucosi q.s.,

ut fiat solutio isotonica

Sterilisa!

Misce. Da. Signa. По 1 мл під шкіру.

$$m_{глюк.} = \frac{1}{E_{глюк.}} (0.009 \times V - m_1 \times E_1) = \frac{1}{0.18} \times (0,009 \times 100 - 1 \times 0,15) = 4,17 \text{ г}$$

Для ізотонування ін'єкційного розчину необхідно додати 4.17 г безводноїглюкози сорту «для ін'єкцій».

Rp.:Solutionis Argenti nitratis 0,5 %10 ml

Natrii nitratis q.s.,

ut fiat solutio isotonica

Misce. Da. Signa. По 2 краплі 1 раз у день.

Rp.: Solutionis Magnesii sulfatis isotonica 100 mlSterilisa!

$$m_{магн. сульф.} = \frac{1}{0,66} \times (0,009 \times 10 - 0,05 \times 0,33) = 0,11 \text{ г}$$

Da. Signa. По 10 мл внутрішньовенно **1** раз у день,

m **x** E = 0,009 **x** V

$$m_{\text{магн. сульфат}} = \frac{0{,}009 \times 100}{0{,}14} = 6{,}43 \text{ г.}$$

Для виготовлення ізотонічного розчину необхідно взяти 6,43 г магнію сульфату сорту «для ін'єкцій».

Ізотонічний розчин натрію хлориду (0,9 %) створює осмотичний тиск, рівний7,4 атм. Такий же осмотичний тиск має плазма крові. Визначити осмотичний тиск він'єкційному розчині можна за формулою:

$$P = \frac{(m_1 \times E_1 + m_2 \times E_2 + \ldots + m_n \times En) \times 7{,}4 \times 100}{0{,}9 \times V} \quad (2)$$

де Р-осмотичний тиск, атм.

Формули (1), (2) і (3) уперше запропонував для використання в аптечній практиці асистент кафедри технології ліків Запорізького медичного інституту кандидат фармацевтичних наук П. А. Логвін.

Поряд з ізотонічністю важливою характеристикою осмотичного тиску розчинів є осмолярність, ***Осмолярність (осмоляльність)*** - *величина оцінки сумарного внеску різних розчинених речовин в осмотичний тиск розчину.*

Одиницею осмолярності є осмоль на кілограм (осмоль/кг), на практиці зазвичай використовується одиниця міліосмоль на кілограм (мосмоль/кг). Відмінність осмолярності від осмоляльності в тому, що при їх розрахунку використовують різні вираження концентрації розчинів: молярну і моляльну.

Осмолярність - кількість осмолей на 1 л розчину. Осмоляльність - кількість осмолей на 1 кг розчинника. Якщо немає інших вказівок, осмоляльність (осмолярність) визначають за допомогою приладу осмометра.

Визначення величини осмолярності розчинів важливо при застосуванні парентерального живлення організму. Фактором обмеження при парентеральному живленні є кількість введеної рідини, яка впливає на систему кровообігу й водно- електролітний баланс. З огляду на визначені межі «витривалості» вен, не можна використовувати розчини довільної концентрації. Осмолярність близько 1100 мос- моль/л (20 % розчин цукру) у дорослого є верхньою межею для введення через периферичну вену. Осмолярність плазми крові складає близько 300 мосмоль/л, що відповідає тиску близько 780 кПа при 38 °С. Це вихідна точка стабільності інфузійних розчинів. Величина осмолярності може коливатися в межах від 200 до 700 мосмоль/л.

Технологія ізотонічних розчинів. Ізотонічні розчини готують за всіма правилами виготовлення розчинів для ін'єкцій. Найбільш широке застосування одержав ізотонічний

розчин натрію хлориду.

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9 % 100 ml Sterilisa!

Da. Signa. Для внутрішньовенного введення.

Для виготовлення розчину натрію хлорид попередньо нагрівають у сухоповітряно-му стерилізаторі при температурі 180 °С протягом 2 годин з метою руйнування можливих пірогенних речовин. В асептичних умовах на стерильних терезиках відважують простерилізований натрію хлорид, поміщають у стерильну мірну колбу місткістю 100 мл і розчиняють у частині води для ін'єкцій, після розчинення доводять водою для ін'єкцій до об'єму 100 мл. Розчин фільтрують у стерильний флакон, контролюють якість, герметично закупорюють стерильною гумовою пробкою під обкатку металевим ковпачком. Стерилізують в автоклаві притемпературі 120 °С протягом 8 хвилин. Після стерилізації проводять вторинний контроль якості розчину й оформляють до відпуску. Термін придатності розчину, приготовленого в умовах аптек, - 1 місяць.

ППК

Дата № рецепта

Natrii chloridi 0,9

Aquae pro injectionibus ad 100 ml

Sterilis $V_{заг.}$ =100 ml

Приготував: (підпис)

Перевірив: **(підпис)**

ПЛАЗМОЗАМІННІ (ФІЗІОЛОГІЧНІ) РОЗЧИНИ

Характеристика і класифікація плазмозамінних розчинів. При втраті крові, порушенні водно-електролітного балансу і кислотно-лужного стану організму виникає необхідність введення в кров'яне русло значних об'ємів кровозамінних рідин. Найпростіший з них - ізотонічний розчин натрію хлориду, введення якого чинить сприятливу гемодинамічну дію. Однак цей розчин не може підтримувати постійним іонний склад плазми, а в деяких випадках необхідне введення складніших розчинів, до складу яких входить ряд солей, наявних у плазмікрові.

Плазмозамінні розчини (раніше називалися фізіологічними, чи кровозамінними рідинами)-це розчини, що за складом розчинених речовин здатні підтримувати життєдіяльність клітині органі він не викликають істотних зрушень фізіологічної рівноваги в організмі**.**

На цій підставі неправильно називати «фізіологічним» ізотонічний розчин натрію хлориду, введення великих доз якого приводить до зміни співвідношення між мінеральними солями плазми, викликає хворобливий стан у вигляді «сольової лихоманки», а іноді - «сольову

глікозурію».

В даний час прийнята класифікація, що поділяє плазмозамінні розчини на наступні групи:

1. *Регулятори водно-сольової і кислотно-лужної рівноваги* (розчини Рінгера, Рінгера - Локка, лактасоль, ацесоль, дисоль, трисоль, хлосоль, квартасоль та ін.); *сольові розчини, осмодіуретики.* Здійснюють корекцію складу крові при зневодненні.

2. *Гемодинамічні (протишокові) кровозамінники* (поліглюкін, реополіглюкін, желатиноль, декстран). Призначені для лікування шоку різного походження і відновлення порушень гемодинаміки, у тому числі мікроциркуляції, при використанні апаратів штучного кровообігу для розведення крові під час операцій іт. п.

3. *Дезінтоксикаційні кровозамінники* (гемодез, полідез). Сприяють виведенню токсинів при інтоксикаціях різної етіології.

4. *Препарати для парентерального живлення* (гідролізин, амінопептид, поліамін). Служать для забезпечення енергетичних ресурсів організму, доставки поживних речовин до органів і тканин.

5. *Кровозамінники з функцією переносу кисню.* Призначені для відновлення дихальної функції крові.

6. *Кровозамінники комплексної дії.* Мають широкий діапазон дії, можуть включати кілька груп плазмозамінних розчинів.

Вимоги,що висуваються до плазмозамінних розчинів.Залежно від призначення розрізняють і вимоги до окремих груп інфузійних розчинів, але загальне для них те, що вони повинні цілком виводитися з організму, не порушуючи функцій органів, мати постійні фізико-хімічні властивості, бути нетоксичними, апірогенними, стерильними, стабільними при тривалому зберіганні.

Одна з основних вимог до інфузійних розчинів, що вводяться у значних кількостях при крововтратах, - це дотримання фізіологічної відповідності між складом рідини організму й ін'єкційною рідиною. Така відповідність досягається за умови, якщо рідина, що вводиться в організм, буде мати:

- відповідність осмотичного тиску розчину, що вводиться, осмотичному тиску рідин організму (ізотонія);
- визначену концентрацію, склад і співвідношення іонів (ізоіонія);
- визначене pH розчину (ізогідрія);
- визначену в'язкість.

Таким чином, *плазмозамінними розчинами* називають такі розчини, що *за своїм осмотичним тиском, іонним складом і значенням pH близькі до кров 'яної плазми,* їх називають

іноді урівноваженими чи еквіліброваними розчинами, а такожза назвою установи чи прізвища автора, що запропонував розчин.

Ізоіонія. Плазмозамінні розчини повинні містити у своїй сполуці іони життєво важливих речовин в тому співвідношенні, у якому вони знаходяться в плазмі крові (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, $P0_4^{3-}$ та ін.). Іони кальцію забезпечують загальну стимулюючу дію, іони калію збуджують блукаючий нерв і тим самим - серцевий м'яз, пригнічуючи роботу серця. Іони магнію викликають перистальтику кишечнику, що особливо важливо при порожнинних операціях. Плазмозамінні розчини повинні містити взаємознешкоджуючий комплекс іонів натрію, калію, кальцію, магнію, причому в тих же співвідношеннях, у яких вони знаходяться в кров'яній плазмі. У даний час розроблені методи виготовлення плазмозамінних розчинів, збагачених мікроелементами, оскільки в крові міститься більше 40 елементів, що виконують важливу фізіологічну роль.

Наукові дослідження показали, що для забезпечення більш-менш тривалої життєдіяльності клітин у рідину варто додавати легкозасвоювані поживні речовини, необхідні для поповнення енергетичних витрат органів. З метою забезпечення живлення клітин і створення необхідного окислювально-відновного потенціалу у фізіологічні розчини вводять глюкозу. У крові міститься глюкоза в кількості 5-6 моль. З її допомогою в печінці, серцевому м'язі й інших органах здійснюється окислювання різних шкідливих продуктів обміну речовин і перетворення їх у нешкідливі для організму продукти. Тому глюкоза необхідна для вирівнювання у фізіологічному розчині відбудовного потенціалу.

Ізогідрія. *Ізогідричними називають такі розчини, у яких pH відповідає pHплазми крові чи інших рідин організму, у які вводять цей розчин.*

Концентрація водневих іонів у різних рідинах організму різна, наприклад, кров'яна сироватка має слаболужну реакцію, pH знаходиться в межах від 7,34 до 7,36, а спинномозкова рідина - від 7,71 до 7,85. При напруженій м'язовій роботі pH у тканинній рідині знижується до 6,6. Як уже вказувалося вище, для стабільності ізотонічних розчинів концентрація водневих іонів грає істотне значення як у ролі консерванта, так і стабілізатора розчинів. ДФ XI рекомендує для цього при виготовленні стерильних розчинів, особливо в заводському виробництві, додавати різні стабілізатори.

У тих випадках, коли фізіологічний розчин використовується у великих кількостях, з'являється необхідність готувати їх ізогідричними, інакше буде порушуватися концентрація водневих іонів крові. Як відомо, у процесі життєдіяльності клітин і органів утворюються кислі продукти обміну, що нейтралізуються за рахунок буферних систем крові, таких як карбонатний, фосфатний та інші. От чому в інфузійні розчини почали вводити аналогічні регулятори pH середовища. В результаті розчини стають урівноваженими (еквіліброваними).

Для підтримки визначеного pH (рівного значенню pH плазми крові)застосовують:

1. Карбонатну систему ($NaHCO_3 + CO_2$).

2. Фосфатну систему ($Na_2HPO_3 + Na_2PO_4$).

3. Білкові системи амфолітів (амфоліти - речовини, що мають у водномурозчині одночасно властивості кислот і основ).

Для збереження нейтральної реакції додають одно- і двозаміщені фосфати, длякислої - суміш слабкої кислоти зі своєю сіллю, наприклад, оцтову кислоту й ацетат натрію. Найбільше часто додають фосфати і гідрокарбонати, якими в організмі регулюється значення pH, наприклад, якщо в організм попадає кислота, то вона вступає в реакцію з гідрокарбонатом натрію (буфер): $HCl + NaHCO_3 = NaCl + H_2O + CO_2$. Кисле середовище зникає в результаті утворення солі, що є складовою частиною кров'яної сироватки, а CO_2 легко виводиться з організму.

Якщо в крові утворюється невелика кількість кислоти, то значення pH майже не змінюється при введенні розчинів, унаслідок реакції:

$NaHCO_3 + HCl = NaCl + CO_2 + H_2O$ чи$Na_2HPO_4 + HCl = NaCl + Na_2PO_4$

Крім того, вуглецю диоксид дає можливість при введенні в кров'яне русло викликати порушення дихальних судинорухальних центрів і тим самим поліпшувати дихання і кровообіг.

В'язкість. Звичайні плазмозамінні розчини мають істотний недолік: їх дія короткочасна і приблизно через дві години цей розчин виводиться із судин. В результаті кількість рідини в кров'яному руслі різко зменшується й артеріальний тиск падає.

Проблема створення плазмозамінних розчинів з в'язкістю, близькою до в'язкості крові (1,5-1,6 сантипуаз), дуже складна. На підставі експериментальних досліджень стало очевидним, що для забезпечення в'язкості інфузійних розчинів необхідне додавання спеціальних речовин. Такими речовинами є високомолекулярні сполуки. Вони дуже мало змінюють значення осмотичного тиску (велика молекулярна маса) і, внаслідок того, що не переходять у сечу, затримують виділення води і розчинення в ній солі. Пошуки речовин, які могли б забезпечити рідинам необхідну в'язкість, продовжувалися тривалий час. Пропонувалося для цієї мети використовувати розчини гуміарабіка, абрикосової камеді. Однак ці речовини не засвоюються організмом і, залишаючись у руслі крові, склеюють еритроцити. Розчини казеїну, желатину, желатози і деяких білків, виділених (без спеціальної обробки) із крові тварин, також не могли бути використані для зазначених цілей, тому що багато з них є чужорідними білками і викликають анафілаксію й інші ускладнення.

В даний час плазмозамінні (інфузійні) розчини з в'язкістю, близькою до в'язкості крові, виготовляються з додаванням таких компонентів: людської крові, гетерогенного білка, високомолекулярних сполук рослинного походження, синтетичних високополі-мерів. Нові і реальні можливості вирішення питань забезпечення в'язкості інфузійних розчинів з'явилися з відкриттям декстрану і синтезом полівінілпіролідону.

Декстран - водорозчинний високополімер глюкози, який одержують з бурякового цукру шляхом ферментативного гідролізу, тобто впливом мікроорганізмів (Leuconoston mesenteroydes), що перетворюють у відповідних умовах сахарозу в високомолекулярну сполуку «декстран», молекулярною масою 50000±10000, з якого виготовляють поліглюкін, реополіглюкін, рондекс, реоглюман.

Плазмозамінні розчини, які містять речовини, що підвищують в'язкість, використовують як протишокові і дезінтоксикаційні.

Розчини-регуляториводно-сольовоїікислотно-лужноїрівноваги.В умовах аптек готують головним чином плазмозамінні розчини, що відносяться до першої групи. Це розчини Рінгера, Рінгера-Локка, ацесоль, дисоль, трисоль, квартасоль, хло-соль та ін.

Розчин Рінгера - Локка.

Rp.: Natrii chloridi	1,8
Kalii chloridi	0,04
Calcii chloridi	0,04
Natrii hydrocarbonatis	0,04
Glucosi	0,2
Aquae pro injectionibus ad	200 ml
Sterilisa!	

Da. Signa. Для внутрішньовенного введення.

Сольовий фізіологічний розчин для внутрішньовенного введення. При спільній присутності натрію гідрокарбонату і кальцію хлориду можливе утворення осаду кальцію карбонату. Тому готують два розчини. При виготовленні використовують стерильний 20 % розчин кальцію хлориду.

У стерильній мірній колбі на 100 мл в частині води для ін'єкцій розчиняють1,8 натрію хлориду, 0,22 глюкози з вологістю 9 %, 0,04 г калію хлориду, додають 4 краплі (0,2 мл) 20 % розчину кальцію хлориду і водою для ін'єкцій доводять об'єм до 100 мл. Розчин аналізують, фільтрують у флакон, закупорюють стерильною гумовою пробкою, проводять контроль на механічні домішки, обкатують металевим ковпачком, перевіряють герметичність закупорювання і стерилізують при 120 °С 8 хвилин, проводять вторинний контроль і оформляють до відпуску. В іншій мірній колбі на 100 мл готують розчин натрію гідрокарбонату Умови стерилізації аналогічні сольовому розчину з глюкозою. Перед застосуванням розчини зливають в асептичних умовах. Вказані розчини застосовують при лікуванні хворих гострими шлунково- кишковими інфекціями, що супроводжуються зневодненням, інтоксикацією, ацидозом, дефіцитом електролітів крові. У табл. 34 приведено склад найбільш часто застосовуваних плаз-мозамінних рідин.

Розчин «Квартасоль». Безбарвна рідина з pH 8,1-8,9. Розчин готують за загальними

правилами. При роботі з натрію ацетатом варто використовувати респіратор, гумові рукавички, захисні окуляри. Щоб уникнути втрат вуглецю диоксиду, що утворюється при гідролізі натрію гідрокарбонату, розчинення проводять при температурі не вище 20 °С в закритій посудині, уникаючи збовтування. Розчин стерилізують при 120 °С.

Рідина Петрова. Для одержання розчину, здатного затримуватися в організмі на тривалий час, професором Петровим був запропонований пропис гіпертонічногорозчину, що містить натрію, калію, кальцію хлориди, воду для ін'єкцій і 10 % консервованої крові людини. Кров до сольового розчину додають в асептичних умовах перед введенням хворому, нагріваючи розчин до 38 °С. Розчин внаслідок гіпертонічної концентрації повільно виводиться нирками і довше, ніж ізотонічні розчини, затримується в руслі крові.

Поліглюкін - 6 % розчин деполімеризованого декстрану в ізотонічному розчинінатрію хлориду. Препарат швидко підвищує артеріальний тиск при гострій крововтраті і довгостроково утримує його на високому рівні. Застосовується як у чистому вигляді, так і в суміші з сольовими розчинами. Випускається в герметично закупорених флаконах по 400 мл. Зберігають при температурі від +10 до +20 °С. Замерзання поліглюкіну не є протипоказанням до застосування.

Реополіглюкін - 10% розчин частково гідролізованого декстрану в ізотонічному розчині натрію хлориду. Препарат зменшує агрегацію формених елементів крові. Виявляє дезінтоксикуючу дію. Випускається у флаконах по 400мл. Зберігають у сухому місці при температурі від +10 до +20 °С.

Протишоковірозчини. Введення плазмозамінних розчинів, дія яких спрямована на нормалізацію кровообігу, виявилося недостатньо ефективним у боротьбі з шоком. Для одержання протишокових розчинів до плазмозамінних рідиндодають лікарські речовини, що сприяють підвищенню кров'яного тиску, нормалізації функцій центральної і вегетативної нервової системи, відновленню хімізму крові і тканин. До протишокових рідин відносяться глюкозо-спиртові розчини, так звані стимулятори, і розчини зі снотворними і наркотичними речовинами.

Протишокові рідини можна розділити на три групи:

- прості протишокові розчини, що містять солі, глюкозу і спирт етиловий;
- складні протишокові розчини, що містять глюкозу, спирт етиловий, бромідиі наркотики;
- складні протишокові розчини, що містять глюкозу, спирт етиловий,броміди, наркотики, плазму крові.

Спирт має знеболюючу, снотворну дію, а також підвищує окислювально- відновні процеси. Лікувальний ефект глюкозо-спиртових розчинів підсилюється додаванням до них натрію броміду, морфіну гідрохлориду, барбіталу, уретану й інших снотворних і наркотичних речовин. Механізм дії протишокових рідин зводиться до нормалізації процесів порушення і

гальмування в центральній нервовій системі, усунення потоку нервово-болючих відчуттів, що досягається введенням бромідів і наркотиків. Снотворні і наркотичні речовини, викликаючи сон, охороняють клітини від виснаження. Протишокові розчини з ізотонічною концентрацією, як правило, швидко виводяться з кров'яного русла, піднімаютьартеріальний тиск і збільшують масу циркулюючої крові на дуже короткий термін. Ефективніші в цьому відношенні протишокові розчини з гіпертонічною концентрацією.

Згідно з раніше приведеною класифікацією до першої групи може бути віднесена протишокова *рідина,* що містить: натрію хлориду - 7,0 г, калію хлориду - 0,2 г, магнію сульфату - 0.04 г, глюкози - 54,2 г, спирту 96 % - 80 мл, рідини Вейбеля - 3,3 мл, води - до 1000 мл.

У протишокових рідинах другої групи лікувальна ефективність глюкозо- спиртового складу посилена бромідами і наркотиками. *Як* приклад може бути наведена *протишокова рідина Асратяна,* що відпускається у вигляді двохрозчинів. Розчин А містить: натрію хлориду - 8,0 г, натрію броміду - 0,75 г, натрію гідрокарбонату - 0,6 г, води для ін'єкцій - до 500 мл. Розчин Б містить: уретану - 1,2г, барбіталу - 0,15 г, кальцію хлориду - 1,5 г, глюкози -17,0 г, спирту 96 % - 15 мл, води до 50 мл. Перед вживанням обидва розчини нагрівають до 20-25 °С (не більше) і змішують безпосередньо перед введенням.

Протишоковий *розчин О. М. Філатова* аналогічно розчину Асратяна містить кальцію хлорид, глюкозу, спирт і барбітал, переносить стерилізацію і зберігається вампулах протягом тривалого часу.

Протишокові розчини третьої групи ускладнені додаванням в'язких компонентів. Наприклад, у протишоковий *розчин Бєлякова* і *Петрова* входять: натрію бромід 1,0 г, кофеїн - 0,2 г, морфін - 0,01 г, плазма - 40 мл, синкол - 400,0 г. Інший розчин цієї групи -протишоковий *розчин ЦОЛІПК* містить: спирту 96 % - 50 мл, глюкози - 50,0 г, текоди-ну - 0,04 г, дефібринованої плазми - 200 мл і води - до

500 мл. Завдяки вмісту в цих розчинах синколу (6 % розчин гідролізованого декстрану в ізотонічному розчині натрію хлориду) чи плазми, які тривалий час утримуються в судинному руслі, збільшується маса циркулюючої крові. Слабка сторона цієї групи розчинів - відсутність у них речовин, що нормалізують порушений об'єм.

Готують протишокові розчини так само, як ізотонічні і плазмозамінні розчини. Додавання спирту в розчини для ін'єкцій можна проводити двома способами:

1. . Необхідну кількість спирту (в асептичних умовах) додають до готового простерилізованого розчину.

2. У випадку виготовлення розчинів в ампулах (чи флаконах, що герметично закриваються,) спирт вводять у розчин до стерилізації

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Проведені дослідження в області вдосконалення технології ін'єкційних лікарських форм

спрямовані на підвищення ефективності і якості продукції, що вимагає вирішення основних проблем - це стабілізація, забезпечення відсутності механічних домішок у препаратах, оптимізація процесу одержання і його апаратурне оснащення.

У даний час набув поширення хімічний метод стабілізації, який передбачає додавання різних допоміжних речовин-стабілізаторів до лікарських препаратів, що не є оптимальним способом одержання стабільних ліків з біологічної точки зору. Заслуговує на увагу фізичний, вірніше, технологічний спосіб стабілізації, який дозволяє одержати стійкі препарати без додавання будь-яких допоміжних речовин-стабілізаторів. З біологічної точки зору фізичний спосіб стабілізації найбільш раціональний і вимагає значного розширення досліджень у цьому напрямку.

Так, у США широко розвивається виробництво заморожених інфузійних розчинів (цефалоспоринових антибіотиків та антибіотиків інших груп). Ці розчини готують у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози і випускають у спеціальних полімерних контейнерах місткістю 50 чи 100 мл. Термін придатності таких розчинів -6 міс. за умови зберігання при температурі не вище мінус 20 °С.

Одним з напрямків удосконалювання технології інфузійних препаратів у відношенні забезпечення стабільності є розробка методів створення водних розчинів із трудно-розчинних субстанцій. Особливу увагу привертають комбіновані, інфузійні і поліионні препарати, які вимагають вивчення питань сумісності і стабільності. Перспективним є виробництво концентрованих розчинів (концентратів), порошків і ліофілізованих лікарських форм для ін'єкцій.

Концентрати для внутрішньовенних ін'єкцій являють собою стерильні розчини, призначені для застосування після розведення до зазначеного об'єму відповідною рідиною. Порошки та ліофілізовані лікарські форми при струшуванні з зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини утворюють прозорий, вільний від механічних часток розчин.

Ці лікарські форми повинні відповідати усім вимогам, що висуваються до ін'єкційних препаратів. Розвивається напрямок застосування амінокислотних інфузійних розчинів у сполученні з розчинами глюкози, жировими емульсіями.

Важливою проблемою є оптимізація технологічного процесу одержання ін'єкційних лікарських форм і вдосконалення устаткування. Процес одержання,фільтрування, розливу у флакони, закупорювання ін'єкційних препаратів необхідно проводити в умовах «чистих кімнат». Рішення проблеми забезпечення відсутності механічних домішок в ін'єкційних препаратах здійснюється створенням ефективних фільтрів, а також удосконаленням методів контролю якості фільтрату. Контроль фільтрату і розчину у флаконах в основному здійснюється візуально. За кордоном використовуються системи автоматичного контролю чистоти розчинів (Японія). У нашій країні розроблена установка контролювання чистоти фільтрату за

часточками величиною 2-5 мкм і більше.Комплексне вирішення основних проблем з урахуванням інших факторів, щовпливають на стабільність препаратів, дозволить одержати стабільні ін'єкційні лікарські форми високої якості.

Питання для самоконтролю до теми :

1. Характеристика ізотонічних розчинів.
2. Охарактеризувати способи розрахунку ізотонічних концентрацій.
3. Дослідження в області технології ізотонічних розчинів.
4. Класифікація плазмозамінних розчинів.

Список джерел до теми:

7. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
8. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
9. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Україри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

« Розчини для інєкцій з термолабільними речовинами. Суспензії для інєкцій»

Актуальність теми : В даний час розчини високомолекулярних з'єднань розглядаються як різновид справжніх розчинів. Як і інші справжні розчини, розчини високомолекулярних сполук є гомогенними (однофазними) молекулярно – чи іонодисперсними системами. Елементарними структурними одиницями в цих системах є гігантські молекули – макромолекули високомолекулярних з'єднань чи їхні іони. Ступінь дисперсності в розчинах високомолекулярних з'єднань має порядок 106–107 см-1. Колоїдні розчини мають високу біодоступність, вони не токсичні, що дозволяє використовувати їх в гінекології, офтальмології, отоларингології, гастроентерології, в педіатричній і геріатричній практиці. Раціональне поєднання діючих речовин, способів їх введення і приготування дозволяє створювати високоефективні лікарські препарати.

Мета: Ознайомитись з **:**

1. Методами стерилізації.
2. Термічна стерилізація.
3. Стерилізація сухим жаром

4. Вимоги належної аптечної практики щодо виготовлення суспензій для інєкцій .

5. Технологія стабілізації.

6. Етами виготовлення суспензій:

7. Методи хімічного диспергування

Основні поняття:

1. Методи процесу стерилізації лікарських речовин.
2. Підготовка апаратів до стерилізації.
3. Термічна стерилізація.
4. Стерилізація сухим жаром.
5. Стерилізація парою.
6. Стерилізація ультрафіолетовими променями.
7. Вимоги належної аптечної практики виготовлення суспензій для інєкцій.
8. Етапи виготовлення суспензій.
9. Різні способи стабілізації.
10. Фармацевтичні субстанції, які нерозчинні у воді .
11. Методи хімічного диспергування.
12. Метод заміни розчинника.

Стерилізація(жизнепліднення)- це процес повного знищення мікроорганізмів та їх спор в лікарських речовинах, лікарських формах, на посуді, допоміжних матеріалах, інструментах і апаратах.

Термін «стерилізація» походить від латинського *sterilis,* що означає безплідний. Стерильність досягається дотриманням асептики і застосуванням методів стерилізації .

При виборі методу і тривалості стерилізації необхідно враховувати властивості, об'єм чи масу матеріалів, що підлягають стерилізації.

Методи стерилізації можна розділити на: *фізичні, механічні, хімічні.*

Фізичні методи стерилізації.До них відносяться: термічна чи теплова стерилізація, стерилізація ультрафіолетовими променями, радіаційна стерилізація, стерилізація струмами високої частоти. З перерахованих методів в умовах аптек застосовуються термічна стерилізація, а також стерилізація ультрафіолетовими променями. Інші методи стерилізації в умовах аптек поки що застосування не знайшли.

Термічна стерилізація. При цьому методі стерилізації відбувається загибель мікроорганізмів під впливом високої температури за рахунок коагуляції білків і руйнування ферментів мікроорганізмів. Найширше в аптечній практиці застосовується стерилізація сухим жаром і парою.

Стерилізація сухим жаром здійснюється сухим гарячим повітрям у повітряних стерилізаторах при температурі 180-200 °С. Ефективність стерилізації залежить від

температури і часу. Рівномірність прогріву об'єктів обумовлюється ступенем їх теплопровідності і правильністю розташування всередині стерилізаційної камери для забезпечення вільної циркуляції гарячого повітря. Об'єкти, що стерилізуються, повинні бути розфасовані у відповідну тару, щільно закупорені і вільно розміщені в сушильних шафах, щоб забезпечити швидке і рівномірне проникнення до них гарячого повітря. Завантаження повинне проводитися в ненагріті сушильні шафи або коли температура всередині шафи не перевищує 60 °С. Оскільки гаряче повітря має невисоку теплопровідність, прогрівання завантажених об'єктів відбувається досить повільно. Час, рекомендований для стерилізації, повинен відраховуватися з моменту нагрівання повітря в сушильній шафі до температури 180-200 °С.

Повітряний метод використовується для стерилізації термостійких порошкоподібних лікарських речовин (натрію хлорид, цинку оксид, тальк, біла глина та ін.). Порошки масою понад 200 г стерилізують при 180 °С протягом 60 хвилин чи при 200 °С - 30 хвилин. При цьому товщина шару порошку повинна бути не більше 6-7 см. Час стерилізаційної витримки порошків масою менше 200 г відповідно зменшують до 30-40 хвилин при 180 °С і до 10-20 хвилин - при 200 °С.

Мінеральні і рослинні олії, жири, ланолін безводний, вазелін, віск стерилізують гарячим повітрям при 180 °С протягом 30-40 хвилин чи при 200 °С - 15-20 хвилин з урахуванням кількості речовини.

Вироби зі скла, металу, силіконової гуми, порцеляни, установки для стерилізуючого фільтрування з фільтрами і приймачі фільтрату стерилізують при 180 °С протягом 60 хвилин.

Дрібні скляні і металеві предмети (лійки, піпетки та ін.) поміщають у сушильні шафи в спеціальних біксах. Для збереження стерильності посуду, якщо він не використовується відразуж після стерилізації, його перед стерилізацією щільно закривають скляними чи ватними пробками, обгорненими в марлю. Як виняток, простерилізований посуд можна закривати пробками в асептичних умовах відразу ж після стерилізації, поки флакони і колби гарячі. Розчини лікарських речовин не можна стерилізувати в сушильних шафах, тому що через погану теплопровідність повітря, що має температуру 100-120 °С, не забезпечує швидке нагрівання розчинів до температури стерилізації. Так, наприклад, розчин натрію хлориду (об'єм 200 мл), поміщений у сушильну шафу з температурою 120 °С, через годину прогрівається усього лише до 60 °С. Гаряче повітря більш високої температури може викликати розкладання лікарських речовин і розрив склянок внаслідок різниці тисків всередині і ззовні флаконів.

Для стерилізації сухим гарячим повітрям в аптеках доцільно використовувати шафи сушильно-стерилізаційні марки ШСС-250П, стерилізатор сухожаровий СС-200, а також повітряні стерилізатори з невеликим обсягом стерилізаційної камери марки ВП-10, ГП-20 і ГП-40. У великих лікарняних аптекахє сушильно-стерилізаційні шафи ШСС-500П і ШСС-1000П.

Стерилізація парою основана на поєднанні високої температури і вологи. Коагуляція

білкових речовин в цих умовах починається при температурі 56 °С. У фармацевтичній практиці застосовують кілька методів стерилізації парою, з яких найбільш надійний, швидкий і економічний - стерилізація насиченою водяноюпарою під тиском 0,11 МПа (1,1 кгс/см^2) і температурі 120 °С; 0,20 МПа (2 кгс/см^2)і температурі 132 °С. У цих умовах гинуть не тільки вегетативні, але і спорові форми мікроорганізмів.

Паровий метод стерилізації при 120 °С рекомендується для води і водяних розчинів лікарських речовин. Час стерилізаційної витримки не більше 30 хвилин залежно від фізико-хімічних властивостей препарату й об'єму розчину. Розчини об'ємом до 100 мл стерилізують протягом 8 хвилин, об'ємом 101-500 мл - 8-12 хвилин і об'ємом від 501 до 1000 мл - 12-15 хвилин.

Стерилізація води і водних розчинів проводиться в герметично закупорених іпопередньо простерилізованих флаконах чи ампулах. Жири й олії в герметично закупорених посудинах стерилізують при 120 °С протягом 2 годин. Цим методом стерилізуютьтакож вироби зі скла, порцеляни (фарфору), металу, гуми, перев'язувальні і допоміжні матеріали (вату, марлю, бинти, халати, фільтрувальнийпапір, гумові пробки, пергамент та ін.). Час стерилізаційної витримки 45 хвилин. Установки для стерилізуючого фільтрування з фільтрами стерилізують 15 хвилин (для фільтрів діаметром 13 і 25 мм), 30 хвилин (для фільтрів діаметром 47, 50, 90 і 142 мм) і 45 хвилин (для фільтрів діаметром 293 мм). Для стерилізації хірургічних інструментів, перев'язувальних матеріалів, білизни і спецодягу також може бути рекомендований метод стерилізації парою при 132 °С протягом 20 хвилин. Стерилізація зазначених об'єктів повинна проводитися в стерилізаційних коробках чи двошаровій м'якій упаковці з бязі або впергаментному папері.

Стерилізацію парою під тиском проводять у парових стерилізаторах (автоклавах) різної конструкції. Найзручніші такі парові стерилізатори, у яких автоматично підтримуються задані тиск і температура, а також передбачена можливість просушувати допоміжний матеріал (вату, фільтрувальний папір, марлюта ін.) після стерилізації.

Зараз одержали поширення стерилізатори типу ВК-15, ВК-30 (мал. 137), ГП-280 та ін. У практиці лікарняних аптек можуть бути використані також стерилізатори типу ГП-400, ГПД-280 і ГПС-500, за будовою і принципом дії аналогічні стерилізатору ГП-280.

Вертикальні парові стерилізатори ВК-30 і ВК-75 відрізняються ємністю стерилізаційної камери. Складаються вони з корпуса зі стерилізаційною і водопаровою камерами, кришки, кожуха, електронагрівальних елементів, електрощита, електроконтактного манометра, мано-вакуумметра, ежектора, запобіжного клапана, водовказівної колонки і трубопроводу з вентилями. Стерилізаційна і водопарова камери об'єднані в єдину зварну конструкцію, але роз'єднані функціонально, завдяки чому можна перекривати надходження пари в стерилізаційну камеру під час завантаження, ежекції і розвантаження автоклава, а також автоматично підтримувати робочий тиск у водопаровій камері для проведення наступної

стерилізації. Обидві камери виконані з нержавіючої сталі. Максимальний тиск пари в стерилізаційній камері 0,25 МПа. Обидва стерилізатори працюють від мережі трифазного змінного струму напругою 220/380 В. Парові стерилізатори ВКО-50 і ВКО-75 відрізняються розмірами стерилізаційної камери, робочий тиск у якій не повинен перевищувати 0,2 МПа. Стерилізацію можна проводити як під тиском, так і текучою парою. Паровий стерилізатор ВКО-16 переносного типу призначений для стерилізації текучою парою. Горизонтальний паровий стерилізатор ГК-100 розрахований на роботу при максимальному тиску пари 0,2 МПа. Основні частини його - стерилізаційна і водопарова камери, пароутворювач з електронагрівальними елементами, кришка, кожух і електрощит. Всередині водопарової камери розташована стерилізаційна. Пара з пароутворювачанадходить у парову камеру, а потім у стерилізаційну. Конденсат, що утворюється в процесі роботи, стікає в пароутворювач, оснащений запобіжним клапаном, манометром і водовказівною колонкою з лійкою для заливання води. Заповнення пароутворювача водою може здійснюватися як вручну через лійку, так і від водопровідної магістралі через спеціальний патрубок, оснащений вентилем. Працює стерилізатор від мережі трифазного перемінного струму напругою 220/380 В. Паровий стерилізатор ГП-280 працює в автоматичному циклі і має чотири режими стерилізації, що відрізняються різною тривалістю (від 20 до 30 хвилин) і тиском пари в стерилізаційній камері (від 0,1до 0,2 МПа). Стерилізатор складається зі стерилізаційної камери з дверцятами, парогенератора, електронасоса і електрощита. Дверцята камери оснащені центральним затвором і мають блокування мембранного типу, що запобігає можливості її відкривання при надлишковому тиску пари всередині камери. На панелі керування стерилізатора є манометр, вакуумметр, водомірне скло і кнопки керування. Парогенератор виконаний у вигляді казана з теплоізолюючим кожухом, оснащеного запобіжним клапаном, термістором, манометром, датчиком рівня і водовказівною колонкою.

Паровий стерилізатор ГПД-280, на відміну від стерилізатора ГП-280, оснащений двома дверцятами з централізованими затворами і блокуванням. Вбудовується в проріз стіни, яка розділяє асептичний блок і стерилізаційну кімнату. Паровий стерилізатор ГПС-500 живиться від централізованого джерела пари (котельні).

Підготовка апаратів до стерилізації повинна починатися з наповнення водою водопарової камери через лійку водовказівної колонки до верхньої відмітки. При цьому повинні бути відкриті кран, вентиль і кришка стерилізатора. Після завантаження стерилізаційної камери кришку стерилізатора закривають, щільно привернувши її болтами. Вентиль і кран повинні бути закриті. Потім у манометрі встановлюють межі автоматичної підтримки тиску і включають апарат у мережу. Перед початком стерилізації зі стерилізатора необхідно повністю видалити повітря. Для цього стерилізатор спочатку нагрівають з відкритим краном. Через 10-15 хвилин після того, як пара піде сильним струменем, кран закривають. Для

перевірки відсутності повітря в стерилізаторі слід помістити трубку від випускного крана в пробірку з водою, перекинуту в посудину, наповнену водою. При виході зі стерилізатора пари без домішки повітря вода з пробірки витіснятися не буде. Видалення повітря зі стерилізатора вкрай необхідне, тому що повітря, яке залишилось у ньому, різко знижує коефіцієнт теплопередачі пари (теплопровідність пари, що містить 5 % повітря, зменшується на 50 %), внаслідок чого неможливо забезпечити рівномірний прогрів матеріалів, що стерилізуються, і надійність стерилізації. Установлено, шо спори сибірської виразки при стерилізації гинуть у різний час залежно від кількості повітря, що знаходиться в парі. Якщо пара містить 8 % повітря, при тиску 0,1 МПа спори гинуть протягом 3 хвилин, при наявності 20 % - за 10 хвилин, а при вмісті 37 % повітря спори гинуть через 30 хвилин.

При нагріванні стерилізатора паралельно росту тиску підвищується температура в стерилізаційній камері. Залежність між температурою і тиском повітря виражається в такий спосіб: 0,05 МПа - 110,0 °С, 0,1 МПа - 119,6 °С, 0,15

МПа - 126,8 °С, 0,2 МПа - 132,9 °*С.*

Час стерилізації повинен відраховуватися з моменту встановлення заданого тиску, що підтримується при стерилізації автоматично. Після закінчення часу стерилізації відкривають вентиль, що з'єднує стерилізаційну камеру з атмосферою, випускають через нього пару і конденсат і після того, як стрілка манометра станена «0», відкривають кришку і розвантажують стерилізаційну камеру.

В останні роки створені нові парові стерилізатори спеціально для розчинів із примусовим охолодженням об'єктів, що стерилізуються: ГП-400 та ін.

Стерилізаційна камера стерилізатора ГП-400 має парову сорочку й оснащена дверима ковзного типу, а завантажувально-розвантажувальний пристрій виконаний у вигляді візка з рухливо розміщеною кареткою, на якій установлюють касети з герметично закупореними посудинами для крові. Після завантаження флаконів двері стерилізаційної камери герметично закриваються і натисканням кнопок «мережа» і «пуск» послідовно включаються в роботу автономна система паропостачання, система підготовки повітря і здійснюється процес стерилізації. Нові стерилізатори, призначені спеціально для стерилізації розчинів у герметично закупореній тарі, дозволяють різко скоротити необхідний для цього часза рахунок примусового охолодження.

Другою важливою перевагою новостворених стерилізаторів є тс, що наприкінці процесу стерилізації температура рідини у флаконах не перевищує 60- 70 °С. Це виключає бій флаконів у стадії розвантаження стерилізатора і гарантує безпеку для обслуговуючого персоналу. Крім того, примусове охолодження вкорочує час впливу підвищеної температури на лікарську речовину, у результаті чого хімічна стійкість ліків у розчинах підвищується. Оскільки стерилізатори - це апарати, що працюють під тиском, за їх справністю стежить інспекція

котлонагляду. Особи, що працюють зі стерилізатором, повинні добре знати його влаштування і строго дотримувати правил техніки безпеки. Обслуговування стерилізаторів дозволяється тільки особам, що досягли І8-літнього віку, які закінчили курси з обслуговування автоклавів, пройшли попередній медичний огляд та інструктаж з безпечного обслуговування стерилізаторів.

Стерилізація текучою парою здійснюється насиченою водяною парою температури 100 °С. Текуча пара знаходить застосування в тих випадках, коли потрібно вбити тільки вегетативні форми мікроорганізмів. При наявності в об'єкті спорових форм цей метод неефективний. Стерилізація текучою парою проводитьсяв стерилізаторах, що представляють собою металеві посудини циліндричної форми, які закриваються кришкою з двома отворами - для термометра і виходу пари. На дно посудини наливається вода, поверх якої знаходиться металева підставка з отворами. Іноді апарат оснащується подвійними стінками, і пара, виходячи з парової камери, направляється в проміжок між ними. Така конструкція забезпечує підтримання сталої температури при стерилізації. В аптечній практиці знаходять застосування стерилізатори С-60 (мал. 139), ВКО-16, ВК-75. Нагрівання текучою парою (по ДФ Х) роблять протягом 30-60 хвилин. Тривалість стерилізації залежить від фізико-хімічних властивостей лікарських речовин і об'єму розчину. Установлено, що при нагріванні стерилізатора температура розчину у флаконах відстає від температури парової камери. Для невеликих об'ємів відставання невелике (2-3 хвилини), а для об'ємів більше 500 мл

- воно значне. Тому при стерилізації розчинів понад 100 мл збільшується тривалість стерилізації:

до 100 мл - 30 хвилин; від 101 до 500 мл - 45 хвилин; від 501 до 1000 мл - 60 хвилин. Стерилізація розчинів об'ємом більше 1 л забороняється.

Тиндалізація - дробова стерилізація, що полягає в нагріванні при температурі60-65 °С по 1 години протягом 5 днів або при температурі 70-80 °С протягом 3 днів. Рідину, що стерилізується, зберігають у проміжках між нагріваннями при температурі 25-37 °С. Цей метод стерилізації використовують для лікарських речовин та їх розчинів, що не витримують нагрівання при 100 °С. При цьому в ходістерилізації гинуть не тільки мікроорганізми, але і їх спори, що проростають в інтервалах між нагріваннями. Метод тиндалізації в аптечній практиці використовується рідко. Частіше його застосовують в заводських умовах при виготовленні ампулованих розчинів. Тиндалізація за ефективністю не поступається автоклавуванню, але триває довше.

Пастеризація - однократне нагрівання розчину при температурі 80 °С протягом 30 хвилин. Вона дає можливість знищити вегетативні форми мікроорганізмів, але не спори. Спосіб недостатньо надійний. ДФ Х дозволяє користуватися цим методом при виготовленні розчинів термолабільних речовин з додаванням антисептиків (0,5 % чи фенолу 0,3 % трикрезолу). У

присутності антисептика знижується вірулентність і життєздатність мікробів, припиняється ріст і розмноження мікробних клітин. Спори мікробів не знищуються, але в присутності антисептиків не проростають. Дія антисептиків значно підсилюється при підвищенні температури розчину.

Пастеризація і тиндалізація допускаються тільки у виняткових випадках відповідно додказівки власних фармакопейних статей.

Контроль ефективності термічних методів стерилізації здійснюється задопомогою контрольно-вимірювальних приладів, хімічних і біологічних тестів.

Бактеріологічні методи - найбільш точні і здійснюються за допомогою біотесту стерилізації. *Біотест стерилізації* об'єкт із установленого матеріалу, засіяний тест мікроорганізмами, призначений для контролю ефективності стерилізації. Як біотест можуть бути використані тест-мікроорганізми: чисті культури спороутворюючих мікроорганізмів типу B. subtilis, B. stearothermophylus та ін., нанесені на матеріал, що стерилізується.

Хімічний тест стерилізації оснований на властивості ряду речовин змінювати свій фізичний стан чи колір під впливом визначеної температури.Зазвичай користуються наступними речовинами: сірка (температура плавлення 111— 120 °С), антипірин (110 °С), антифібрин (115 °С), резорцин (110°С), кислота бензойна (121-122 °С), в-нафтол (120-122 °С), сечовина (132 °С), фенацетин (134-135 °С). Для контролю сухожарової стерилізації використовуються: тіосечовина (180 °С), кислота янтарна (180-184 °С), барбітал (190-191 °С) і деякі інші речовини. В останні роки стали застосовувати кольорові термоіндикатори (табл. 32), які з великою точністю вказують рівень температури (коливання 1-2 °С).

Стерилізація ультрафіолетовими променями. УФ-випромінювання - могутній стерилізуючий фактор, що здатний убивати вегетативні і спорові форми мікроорганізмів. УФ-промені широко застосовують у різних галузях народногогосподарства для знезаражування повітря приміщень, води та ін. Застосування їх в аптеках має велике практичне значення й істотні переваги порівняно з застосуванням дезінфікуючих речовин, бо вони можуть адсорбуватися медикаментами, які через це набувають сторонніх запахів.

Ультрафіолетова радіація - невидима короткохвильова частина сонячних променів з довжиною хвилі менше 300 нм. Припускають, що УФ-радіація викликаєфотохімічне порушення ферментних систем мікробної клітини, діє на протоплазму клітини з утворенням отруйних органічних перекисів і призводить дофотодимеризаціїтіамінів. Ефективність бактерицидної дії УФ-випромінювання залежить від ряду факторів: довжини хвилі випромінювача, дози і часу опромінення, виду інактивованих мікроорганізмів, запиленості і вологості середовища. Найбільшу стерилізуючу здатність мають промені з довжиною хвилі 254-257 нм. Залежно від часу впливу розрізняють стадії стимуляції, пригнічення і загибелі мікробних клітин. Вегетативні клітини більш чутливі до УФ- випромінювання, ніж спори. Для знищення спор

потрібна доза в середньому у 10 разів вища, ніж для знищення вегетативних клітин. Запиленість і вологість середовища значно знижують ефективність стерилізації УФ-променями.

Як джерела УФ-випромінювання в практиці аптек застосовуються спеціальні лампи БУВ (бактерицидна увіолева). Лампа виготовляється у вигляді прямої трубки зі спеціального увіолевого скла, з електродами з подвійної вольфрамової спіралі, покритої вуглекислими солями барію і стронцію. У трубці знаходяться невелика кількість ртуті й інертний газ аргон під тиском у кілька міліметрів ртутного стовпа. Джерелом УФ-випромінювання є розряд у парах ртуті, що відбувається між електродами при подачі на них напруги. До складу увіолевого скла входить до 72 % оксидів кремнію, алюмінію, барію. У порівнянні зі звичайним склом воно містить невелику кількість натрію оксиду. Коефіцієнт пропускання УФ-променів для увіолевого скла 75 %. Ці лампи мають сильну бактерицидну властивість, тому що максимум випромінювання близький до максимуму бактерицидної дії (254 нм). В той же час утворення озону й оксидів азоту незначне, оскільки на долю хвиль, що утворюють ці продукти, приходиться 0,5 %. Промисловістю випускаються лампи БУВ-15, БУВ-30, БУВ-60 та ін. (табл. 33).

У даний час УФ-лампи широко застосовуються в аптеках для стерилізації повітря, води очищеної при подачі її трубопроводом, допоміжних матеріалів і т. п. Для стерилізації повітря доцільно використовувати настінні і стельові бактерицидні опромінювачі, підвішуючи їх на висоті 1,8-2 м від підлоги і розміщаючи по ходу конвекційних потоків повітря рівномірно по всьому приміщенню. У відсутності людей стерилізацію можна проводити неекранованими лампами з розрахунку потужності 3 Вт на 1 $м^3$ приміщення. Час стерилізації 1-1/2 години. Зручно користуватися екранованими лампами, світло яких спрямоване нагору; таким чином УФ-промені не діють на очі і шкірні покриви. Наявність екранованих ламп дозволяє знезаражувати повітря в присутності працюючих. У цьому випадку число ламп визначається з розрахунку потужності 1 Вт на 1 $м^3$ приміщення.

Для стерилізації повітря в аптеках запропоновані пересувні бактерицидні опромінювачі великої потужності, що складаються з 6 ламп БУВ-30 і забезпечують велику швидкість стерилізації. Використання цього апарата в приміщенні об'ємом до 100 $м^3$дозволяє протягом 15 хвилин знизити обсіяність повітря на 90-96 %. Другий тип бактерицидного опромінювана оснащений лампою БУВ-30П і відповідним відбивачем, що дозволяє направляти промені. Він призначений для стерилізації приміщення обсягом до 20 $м^3$.

При стерилізації повітря УФ-випромінюванням необхідно дотримувати визначених правил, щоб уникнути небажаного впливу УФ-променів на організм людини. При невмілому користуванні може статися опік кон'юнктиви очей і шкіри,тому категорично забороняється дивитися на включену лампу. При виготовленні ліків у полі УФ-випромінювання треба захищати руки 2 % розчином чи 2 % маззю новокаїну або парааміно-бензойної кислоти.

Необхідно також систематично провітрювати приміщення для видалення утворюваних окислів азоту і озону.

Час опромінення повітря лампами БУВ може бути значно зменшений, якщо досанації додати в повітря аерозоль триетиленгліколю чи інших подібних речовинПри стерилізації повітря УФ-променями необхідно враховувати можливість численних фотохімічних реакцій лікарських речовин при поглинанні випромінювання. Тому всі медикаменти, що знаходяться в приміщенні для виготовлення ліків, які вимагають асептики, доцільно зберігати в тарі, непроникнійдля УФ-променів (скло, полістирол, пофарбований поліетилен та ін.).

Ультрафіолетове випромінювання використовується для стерилізації води очищеної. Для цього застосовуються апарати з зануреними і незануреними джерелами УФ-випромінювання. В апаратах першого типу бактерицидна лампа, покрита кожухом із кварцового скла, міститься всередині водопроводу й омивається водою. В апаратах з незануреними лампами вони містяться над поверхнею опромінюваної води. Оскільки звичайне скло практично непроникне для УФ-променів, водопровід у місцях опромінення робиться з кварцового скла.

Лампи УФ-випромінювання можна використовувати для знезаражування рецептів, що надходять в аптеку, які є одним з основних джерел мікробного забруднення повітря і рук асистента. Становить інтерес апарат для знезаражування рецептів, в основі якого лежить принцип їх опромінення шістьма бактерицидними лампами БУВ-30 із двох сторін. Продуктивність апарата до 180 рецептів у годину.

Ультрафіолетове випромінювання можна застосовувати для стерилізації допоміжних матеріалів і аптечного інвентарю.

Радіаційна стерилізація - високоефективний і перспективний метод стерилізації, який в останні роки набуває все більшого поширення для стерилізації медичної продукції. Вивчається можливість радіаційної стерилізації лікарських засобів (сольові інфузійні розчини, лікувальні очні плівки та ін.). Бактерицидний ефект іонізуючого випромінювання виявляється в результаті впливу на метаболічні процеси в клітині. Чутливість мікроорганізмів до іонізуючого випромінювання залежить від багатьох факторів: наявності вологи, кисню, pH середовища, температури та ін. Для променевої стерилізації використовують гамма-випромінювання від ізотопів "°С та ^{137}С, а також швидкі електрони від лінійних прискорювачів, антимікробна дія яких однакова. Стерилізаційна доза складає 2,5 мрад, але можливій інші дози в залежності від конкретних умов на виробництві. Основні достоїнства методу: високий ступінь інактивації мікроорганізмів,ефективність при низькій температурі, можливість автоматизації процесу.

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 %; 106 - 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 слабко, 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 змочуванні 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, гуаровая смола, желатин); - синтетичні (метилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза); - неорганічні (аеросил, бентоніт, магнію алюмосилікат).

Стабілізатори – ПАР, що знижують міжфазний поверхневий натяг на межі фаз (теіни, жироцукри, 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.

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 x p, наприклад:

Rp.:Plumbi acetatis

Ammonii chloridi ana 3,0

Gliceroli 25,0 Spiritus aethylici 95 % – 25 ml

Sulfuris praecipitali 4,0

Aquae purificatae 180 ml

Misce. 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 x 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 .

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

Етап-1. Допоміжні роботи

1.1 Підготовка приміщень

1.2 Підготовка персонала

1.3 Підготовка обладнання

1.4 Підготовка допоміжного матеріала і упаковочных засобів

1.5 Підготовка контейнерів

1.6 Отримання води очищеної

Етап-2. Виготовлення лікарської форми

2.1 Фармацевтична експертиза рецепта

2.2 Розрахунки на зворотній сторониППК

2.3 Відмірювання (взвішування) розчину

2.4 Взважування фармацевтичних субстанцій і допоміжних речовин

2.5 Розчинення

2.6 Проціжування (фільтрування) розчину

2.8 Розбавлення пульпи водой (водним розчином речовин)

2.9 Перенесення готової суспензії в контейнер для реалізації

2.10 Введення сиропів, галенових і новогаленових засобів

2.11 Укупорювання.

Етап-3 Оцінка якості

3.1 Якісний і кількісний аналіз.

3.2 Перевірка чистоти і герметичності закупорювання .

3.3 Оформлення паспорта письмового контролю.

Етап-4 Упаковка, маркування, реалізація.

4.1. Етикетування.

4.2 Реалізація і контроль при реалізації.

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 . 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. Р 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.

Фармацевтичні субстанції, які нерозчинні у воді

Гідрофільні	Гідрофобні

що не набухають	що набухають	З не різко вираженими властивостями	різко вираженими властивостями
гідроксид алюміню; нітрат вісмуту основнй; глина біла; оксид магнію; карбонт магнію основнй; карбонат кальці; тальк; цинку оксид.	танальбін; теальбн.	терпінгідрат; фенілсаліцилат; стрептоцид; норсульфазол; сульфадимезин; сульфадиметокин.	амфора; ентол; имол; 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 subnitratis ana 3,0

Aquae purificatae 200 ml

Misce. 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. 112 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

у підставку відмірюють 112 мл води очищеної, 5 мл розчину кофеїну натрію

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.

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 диспергуванняя.

Метод заміни розчинника передбачає утворення суспензії при додаванні до водних розчинів настойок, 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 проціжують 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

Misce. Da. Signa. Для втирання в шкіру голови.

При спільному розчиненні свинцю ацетату і амонію хлориду спостерігається азонування саду свинцю хлориду:

$2NH4HCI + Pb(CH3COOH)2 \rightarrow 2CH3COONH4 + PbCl2 \downarrow$

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

Misce.Da. Signa. Для спринцювання сечівника.

При порушенні даної технології спостерігається утворення осаду свинцю сульфату: $Pb(CH3COO)2 + ZnSO4 \rightarrow PbSO4\downarrow + Zn(CH3COO)2$

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: − ресуспендіруємість (суспензія відновлює рівномірний розподіл часток за всім 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 ± 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.

Питання для самоконтролю до теми:

1. Характеристика суспензій.
2. Умови приготування суспенцій.
3. Етапи приготування
4. Вимоги до з г у щ у в а ч і в .
5. Характеристи ка стабілізаторів, які використовуються для приготування ін'єкційних розчинів, та їх класифікація.
6. Принцип вибору стабілізаторів і розрахунок їх кількостей відповідно до вимог НТД.
7. Стабілізація розчинів, що піддаються гідролізу і омиленню.

Список джерел до теми :

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.

2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)

3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В.

Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

ТЕМА

« Очні лікарські форми : краплі, мазі, очні примочки, промививання, суспензії, емульсії. Техногія виготовлення»

Актуальність теми : Очні лікарські форми виділяються в особливу групу у зв,язку із способом їх вживання.Відомий офтальмолог академік В.П.Філатов писав « Можно без перебільшення сказати, що серед органів чуття людини найдорогоціннішим є орган зору» У данний час при лікуванні і профілактиці захворювань очей для місцевого вживання застосовують інсталяцію розчинів, закладка в коньюнктивальний мішок мазей, очних плівок, таблеток, ламелей, ін,єкційне введення ліків, а також задопомогою контактних лінз і електрофорезу.

Мета: Очні лікарські форми виділяються в особливу групу у зв'язку із способом їх вживання. Відомий радянський офтальмолог академік В.П. Філатов писав: «Можна без перебільшення

сказати, що серед органів чуття людини найдорогоціннішим є орган зору». У даний час при лікуванні і профілактиці захворювань очей для місцевого вживання застосовують інстиляцію розчинів, закладка в кон'юнктивальний мішок мазей, очних плівок, таблеток, ламелей, ін`єкційне введення ліків, а також за допомогою контактних лінз і електрофорезу.

До дитячих лікарських препаратів відносяться лікарські препарати, дозволені до застосування в дитячій практиці у відповідних віку дозах і лікарських формах, що забезпечують терапевтичний ефект і зручність застосування. Геріатричні препарати - біологічно активні речовини або комбінації лікарських речовин, які проявляють загальну стимулюючу дію на старіючий організм, сприяють нормалізації порушеного обміну і функцій, тонізують стан за наявності нефротичного синдрому і підвищують трофічну функцію організму.

Основні поняття:

Номенклатура лікарських форм для очей.Характеристика очних крапель. Використання очних мазей. Умови приготування лікарських форм для очей в умовах аптеки.Оцінка якості.Вдосконалення.Дітячі лікарські препарати.Геріатрічні лікарські засоби.

Зміст лекційного матеріалу :

У практичній офтальмології для лікування очних захворювань застосовують інстиляцію розчинів, закладання в кон'юнктивальний мішок мазей, очних плівок, таблеток, ламелей, ін'єкційне введення лікарських речовин, а також за допомогою контактних лінз і електрофорезу. Перерахованим шляхам введення офтальмологічних лікарських препаратів відповідає і різноманітність лікарських форм: твердих, рідких, м'яких і газоподібних.

До твердих очних лікарських форм відносяться: таблетки, ламелі, олівці, присипки, очні лікарські плівки; до газоподібних - аерозолі (очні спреї); до м'яких -мазі гомогенні і гетерогенні; до рідких - істинні водні і олійні розчини, розчини ВМС, колоїдні розчини, емульсії і суспензії. Вони застосовуються у вигляді очних крапель, примочок, промивань, розчинів для ін'єкцій і електрофорезу.

Вид лікарської форми в офтальмологічній фармакотерапії визначається цілим рядом взаємозалежних факторів: станом патологічного процесу, загальними показниками стану організму хворого, наявністю відповідних травматичних ушкоджень органа зору, ступенем проникності гематоофтальмологічного бар'єра, фізико-хімічними властивостями лікарських речовин, особливостямифармакологічної дії лікарських і допоміжних речовин та ін. Значна роль у процесахактивізації чи інгібування дії лікарських речовин належить і таким факторам, як величина pH, осмотичний тиск розчину, молекулярна маса речовин-носіїв і т.п. Для виготовлення очних лікарських форм високої якості необхідно враховувати зазначені фактори.

В екстемпоральній рецептурі аптек найчастіше виготовляються очні краплі, примочки і

мазі.

ОЧНІ КРАПЛІ (GUTTAE OPHTALMICAE)

Очні краплі-це рідкі лікарські форми,що являють собою водні чи олійні розчини, а також найтонші суспензії лікарських речовин, призначені для інстиляції в око.

Наносять їх на слизову оболонку ока за допомогою стерильної очної піпетки. Очні краплі прописують у невеликих кількостях (5-10 мл) з розрахунком їх використання протягом короткого часу.

У вигляді очних крапель застосовують розчини різних лікарських речовин. Багато з них нестійкі і змінюються або руйнуються під впливом високої температури, сонячного світла, мікрофлори й інших факторів.

Особливо часто призначають очні краплі з вітамінами (кислотою аскорбіновою, тіаміну бромідом, рибофлавіном), солями алкалоїдів (атропіну сульфатом, пілокарпіну гідрохлоридом та ін.), антибіотиками (бензилпеніциліном, левоміцетином, неоміцином та ін.), цинку сульфатом, кислотою борною, натрій-

сульфацилом. Нараховується близько 80 лікарських речовин, застосовуваних в очній практиці, і значна кількість різноманітних їх поєднань.

Вимоги,щовисуваютьсядоочнихкрапель. Низька якість очних крапель і, у першу чергу, забруднення їх мікроорганізмами може викликати важкі наслідки, аж до втрати зору. У зв'язку з цим вимоги, що висуваються до очних крапель, повинні бути аналогічні передбаченим для ін'єкційних розчинів: *стерильність, відсутність механічних домішок, стабільність, комфортність, (ізотонічність, оптимальне значення pH), пролонгованої дії.*

Стерильність. Очні краплі, а також концентровані розчини, застосовувані для їх приготування, повинні виготовлятись в асептичних умовах з наступною стерилізацією.

Спосіб стерилізації очних крапель залежить від стійкості лікарських речовин у розчинах до температурного впливу. За цією ознакою лікарські речовини можна розділити на три групи:

1. Лікарські речовини, розчини яких можуть піддаватись тепловій стерилізації без додавання стабілізаторів (кислота борна, кислота нікотинова, натрію хлорид, фурацилін та ін.)
2. Лікарські речовини, розчини яких можуть піддаватись тепловій стерилізації після додавання стабілізаторів (сульфацил-натрій, етилморфіну гідрохлорид, фізостигміну саліцилат, алюзид розчинний та ін.).
3. Лікарські речовини, розчини яких не витримують теплової стерилізації(протаргол, коларгол, лідаза, хімопсин, трипсин, пеніцилін та ін.) і виготовляються асептично без подальшої стерилізації.

В асептичних умовах також готуються розчини лікарських речовин, режими стерилізації яких не розроблені.

Очні краплі можуть містити консерванти, буферні розчини, пролонгатори,

Консервування очних крапель передбачає попередження розвитку мікроорганізмів у лікарській формі в процесі її зберігання і використання.

Механізм дії консервантів зводиться до порушення клітинної мембрани, коагуляції білка, блокування вільних сульфгідрильних груп, хімічного антагонізму.

В офтальмологічних лікарських формах використовується обмежений їх асортимент. Так, з неорганічних консервантів частіше використовується кислота борна в концентрації 1,9-2% із pH близько 5,0 (оптимальний pH офтальмологічних розчинів 4,5-9,0). Крім того, кислота борна має буферні властивості, попереджає зміну pH розчину при додаванні в нього лікарської речовини, особливо з групи алкалоїдів, що дають у розчинах кисле середовище (pH нижче 4,0).

З органічних консервантів практичне значення мають спирт b-фенілетиловий -0,3-0,5%, спирт бензиловий - 0,9%, складні ефіри кислоти п-гідроксибензойної: ніпагін -0,05-0,23%, ніпазол - 0,03-0,08% чи їх суміш (ніпагіну - 0,18%, ніпазолу - 0,02%), левоміцетин 0,15%, солі четвертинних амонієвих основ (бензалконію хлорид, цетилпіридинію хлорид, додецилдиметилбензиламонію хлорид) у концентрації 1:10000.

З кислот знайшла застосування сорбінова кислота, що не виявляє подразнюючої й алергійної дії на шкіру і слизові оболонки. Найбільш ефективна при pH 3,0-4,0; має дуже сильні фунгіцидні властивості, застосовується в концентрації 0,05-0,2 %.

З металорганічних консервантів становить інтерес етанолмеркурію хлорид 0,01 % і мертіолат 0,005 %. Консерванти додаються в лікарську форму перед стерилізацією розчину. Черезмалу розчинність ніпагін та ніпазол розчиняють у гарячій воді при температурі 30- 90 °С та енергійному збовтуванні.

Цетилпіридинію хлорид при збовтуванні у воді дає рясну піну, томурозчиняти його необхідно в частині води й обережно (бажано при температурі водиблизько 50 °С).

Стабільність. В очних краплях повинна бути забезпечена стійкість лікарських речовин. Теплова стерилізація і тривале зберігання очних розчинів у скляній тарі ведуть до руйнування багатьох лікарських речовин (алкалоїдів, анестетиків та ін.) внаслідок гідролізу, окислювання і т. п. Тому при виготовленні очних крапель і особливо при їх стерилізації велика увага повинна бути приділена хімічній стійкості скла, оскільки лужне скло (наявність силікату натрію) надає воді лужної реакції, при стерилізації pH може досягати 10,0. Швидкість руйнування препаратів залежить не тільки від температури стерилізації, але й значною мірою від pHсередовища.

Для зберігання стабільності більшість розчинів вимагають низького значення pH (близько 5,0). Виходячи з цього, виникає необхідність виготовлення очнихкрапель на буферних розчинниках. При використанні буферних розчинів досягається підвищення хімічної стабільності, терапевтичної активності, а також зменшення подразнюючої дії очних розчинів. ДФ XI рекомендує як розчинники при виготовленні очних крапель застосовувати стерильні ізотонічні розчини, що мають консервуючі та буферні властивості. Але ці розчини можна

застосовувати тільки за вказівкою лікаря.

Вибір буферного розчинника залежить від фізико-хімічних властивостей лікарської речовини. За цією ознакою їх можна розділити на дві групи. До першої групи відносяться препарати, у розчинах яких повинно підтримуватися pH близько 5,0. У цьому випадку рекомендується використовувати ізотонічний розчин борної
кислоти (концентрація 1,9 %), pH якого нижче 5,0. Розчин при цьому має малу кислотність, добре нейтралізує луг, що витягується зі скла. У той же час борна кислота нейтралізується і тому не викликає почуття болю. Такий буферний розчинник рекомендується при виготовленні розчинів: пілокарпіну гідрохлориду, дикаїну, совкаїну, мезатону і солей цинку. Очні краплі, приготовлені на 1,9 % розчині борної кислоти, можуть автоклавуватися при 100 °С протягом 15 хвилин.

До другої групи відносяться лікарські речовини, у розчинах яких повинно підтримуватися pH близько 6,8. У цьому випадку рекомендується фосфатний буфер із pH = 6,8. ізотонований хлоридом натрію. Склад буфера:

Розчину однозаміщеного фосфату натрію 0,8% - 30 мл Розчину двозаміщеного фосфату натрію 0,94% - 70 млНатрію хлориду - 0,43 г

На такому фосфатному буфері можна готувати розчини солей атропіну, пілокарпін) і скополаміну. Для цих же препаратів застосовують і боратний буфер наступного складу:

Кислоти борної - 1,84 г

Натрію тетраборату - 0,14 г

Води очищеної (pH = 6,8) - 100 мл

Однак його можна використовувати тільки при виготовленні очних крапель ex tempore, тому що стабільність медикаментів у ньому зберігається протягом 5-10 діб.

Існують також боратно-ацетатний (1,9 % розчин борної кислоти і 1,5 % розчин натрію ацетату) і боратно-пропіонатний (1,9 % розчин борної кислоти і 2 % розчин натрію пропіонату) буферні розчини. Готування очних крапель з використанням буферних розчинників проводиться шляхом вибору такого буферного розчину, склад і pH якого забезпечував би стабільність лікарського препарату.

Стабілізація легкоокисних солей фізостигміну саліцилату й адреналіну гідрохлориду в очних краплях здійснюється додаванням антиоксидантів (натрію сульфіту, натрію метабісульфіту та ін.). Для підвищення стабільності 10, 20 і 30% розчинів сульфацилу натрію рекомендується додавати відповідно 1,0, 3,0, 5.0 г натрію метабісульфіту і 5, 17 і 18 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду на 1 л розчину відповідно.

Розчин стерилізують при 100 °С 30 хвилин. Упаковують у флакони під обкатку. У герметичній упаковці розчин зберігає стабільність протягом 18 місяців.

Розчини сульфацил-натрію 10, 20 і 30 %, призначені для інстиляції дорослим,а також

новонародженим дітям для профілактики гонобленореї можуть бути приготовлені за таким прописом:

Сульфацил-натрію - 100.0 г, 200,0 г, 300,0 г

Натрію тіосульфату - 1,5 г

Розчину кислоти хлористоводневої 1 М - 3,5 мл

Води очищеної до - 1 л

Флакони закупорюють під обкатку, стерилізують при 120 °С - 8 хв. Значення pH розчину 7,5-8,5. Препарат стабільний протягом 1 місяця.

При виготовленні очних крапель у стерильній полімерній упаковці (тюбиках- крапельницях) як стабілізатор додають 0,15 г натрію тіосульфату і 3,5 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої на 1 літр розчину.

Розчин кислоти аскорбінової 2 % стабілізують додаванням натрію метабісульфіту (0,1 %) чи натрію сульфіту безводного (0,2 %). У випадку виготовлення внутріаптеч-них заготівель вода насичується вуглекислим газом. Дуже часто pH розчинів кислоти аскорбінової має низьке значення pH (2,9-3,2), що викликає у хворого неприємні відчуття. Для їх усунення зайва кислотність нейтралізується додаванням натрію гідрокарбонату до pH розчину 6,6-7,1.

Очні краплі - 0,02 % розчин рибофлавіну в комбінації з 2 % калію йодиду і 2% глюкози стабілізують трилоном Б в концентрації 0,03 %. Термін придатності цихкрапель - 3 роки.

При додаванні комплексного стабілізатора - суміші 0,1 % натрію метабісульфіту і 0,03% трилону Б - термін придатності очних крапель, що містять 0,02 % рибофлавіну, 0,2% кислоти аскорбінової і 2 % глюкози, збільшується до 3 місяців при збереженні в умовах кімнатної температури і до 6 місяців при температурі 4 °С.

Для стабілізації очних крапель можуть бути використані й інші методи, а саме: додавання високополімерів, комплексонів, виготовлення розчинів в атмосфері інертних газів і т. п. Ці способи можуть розглядатися як потенційні можливості значного збільшення термінів придатності очних крапель. Нестійкі очні краплі випускаються у вигляді наважок сухої (ліофілізованої) речовини уфлаконах і розчиняються в стерильному розчиннику безпосередньо перед застосуванням. Це відноситься до інтермедину, ацетилхоліну й інших препаратів.

Пролонгування терапевтичної дії очних крапель. Недоліком багатьох препаратів, застосовуваних у вигляді водних розчинів, є короткий період їх терапевтичної дії.

Наприклад, гіпотензивна дія водного розчину пілокарпіну гідрохлориду у хворого на глаукому зберігається тільки протягом 2 годин, що спричиняє 6-кратну інстиляцію очних крапель у добу.

У даному випадку спостерігаються коливання внутрішньоочного тиску. Часті інстиляції водного розчину змивають слізну рідину, що містить лізоцим, і тим самим створюють умови для виникнення інфекційного процесу. Це викликало необхідність пошуку

речовин, що сприяють пролонгації (подовженню) терапевтичної дії очних крапель. Рекомендована в'язкість очних крапель - 15-30 сантипуаз при температурі, що відповідає температурі тіла.

З метою продовження дії очних крапель робилися спроби замінити воду іншими розчинниками із в'язкістю, що сповільнює швидке вимивання лікарських речовин з кон'юнктивального мішка. Як такі компоненти раніше використовували олії (рафіновану соняшникову, персикову чи абрикосову), трагакант та інші речовини. Але з різних причин вони поширення не одержали. Високий показник заломлення, хімічна нестійкість обмежили їх застосування. Більш ефективні пролонгатори для очних крапель - синтетичні гідрофільні високомолекулярні сполуки. Для пролонгації дії лікарських речовин, застосовуваних в очних краплях, до складу розчинника можуть бути включені похідні целюлози, такі як метилцелюлоза (0,5-2 %), натрієва сіль карбоксиметилцелюлози (0,5-2 %), полівінол (1,5 %), мікробний полісахарид аубазидан (0,1-0,3 %), поліглюкін та ін. Ці речовини не подразнюють слизову оболонку ока, у ряді випадків прискорюють епітелізацію ерозованої роговиці, а також сумісні з багатьма лікарськими речовинами і консервантами.

Зазначені пролонгуючі компоненти можуть додаватися до очних крапель тільки за вказівкою лікаря. Подовження дії очних крапель при використанні ВМС пояснюється збільшенням в'язкості розчину і його контакту зі слизовою оболонкою ока. Так, метилцелюлоза в концентрації (0,2-2 %) має високу в'язкість і коефіцієнтзаломлення, рівний 1,336 (коефіцієнт заломлення води = 1,333), що забезпечує нормальний зір. Вона використовується для виготовлення очних крапель з пілокарпіну гідрохлоридом, гоматропіну гідробромідом, етилморфіну гідрохлоридом, цинку сульфатом та ін.

Проте останнім часом намітилася тенденція до скорочення виробництва очних крапель на основі метилцелюлози. Це зв'язано з тим, що вона гальмує процеси регенерації епітелію роговиці, а при субкон'юнктивальному введенні приводить до розростання тканини. Тому як пролонгатор в очних краплях використовують натрій-карбоксиме-тилцелюлозу, що добре розчинна у воді і легкозмішується зі слізною рідиною. Наприклад, кількість інсталяцій 2 % розчину пілокарпіну гідрохлориду, приготовленого з 2 и -натрій-карбоксиметилцелюлози, у ряду хворих на глаукому було скорочено до трьох разів у добу замість шести інстиляцій водного розчину.

Значні переваги в порівнянні з похідними метилцелюлози має полівініловий спирт (ПВС). Він не подразнює слизову оболонку ока, не порушує цілісності епітелію роговиці і на відміну від розчину метилцелюлози прискорює епітелізацію ерозованої роговиці.

Розчини ПВС сумісні з великою кількістю лікарських речовин, застосовуваних в офтальмології (антибіотиками, сульфаніламідами, солями алкалоїдів, цинку сульфатом та ін.). У той же час деякі речовини (резорцин, борна кислота, натрію тетраборат) можуть викликати

здрагління ПВС і роблять неможливим його застосування.

У якості пролонгатора був запропонований також поліакриламід, pH 1% розчину якого дорівнює 5,0-7,0. Розчини витримують стерилізацію, сумісні з багатьма лікарськими речовинами, не мають подразнюючих властивостей. 1% розчин поліакриламіду може бути використаний як розчинник для очних крапель пілокарпіну гідрохлориду, атропіну сульфату, дикаїну, сульфапіридазин-натрію, скополаміну гідробромід. Поліакриламід має інтерферогенну активність, тобто сприяє продукції інтерферону (ефективний засіб противірусної терапії) при відсутності токсичної дії на макроорганізм. Гарним розчинником для одержання очних крапель пролонгованої дії є 25% розчин поліетиленоксиду-400. Він не тільки продовжує період терапевтичного ефекту, але і збільшує біологічну доступність лікарських речовин (дикаїну, новокаїну та ін.).

Принципово нові можливості застосування лікарських речовин дало використання у фармації нових полімерних матеріалів, у тому числі - біорозчинних.

Очні полімерні плівки, приготовлені з 10% розчину полівінілового спирту (ПВС) та імпрегновані антибіотиками, пілокарпіном і кортикостероїдами. Однак ці плівки, хоча і продовжували дію лікарських речовин і витримували зберігання протягом 2 місяців, мали істотний недолік - вони не розчинялися в кон'юнктивальній порожнині, а тільки набухали, збільшуючись у розмірах. Для усунення цього недоліку запропоновані плівки з біорозчинного полімеру, наприклад, очні плівки з фенольним гідрофільним препаратом прополісу (розроблені акад. О. І. Тихоновим).

Завдяки пролонгуючій дії для одержання терапевтичного ефекту очні лікарські плівки можна застосовувати один раз на добу.

Переваги очних плівок - це висока стабільність лікарських речовин, зручність застосування, гігієнічність, портативність і ефективність дії лікарських препаратів.

У деяких країнах при виготовленні очних ліків використовують різні полімерні розчини, що забезпечують пролонгацію терапевтичної дії лікарськихречовин. Наприклад, у Німеччині застосовують розчин-носій «Ізанто», рідку основу «Ліквіфільм», що здатні покривати поверхню ока невидимою тоненькою плівкою, більш ніж утричі подовжуючою терапевтичну дію розчинених лікарських речовин.

Ізотонічність. Багато очних крапель викликають при інстиляції неприємні відчуття (печіння чи біль). У більшості випадків дискомфортні явища обумовлені невідповідністю осмотичного тиску і значенням pH очних крапель з осмотичним тиском і значенням pH слізної рідини. Очні краплі повинні бути ізотонічні слізній рідині людини і відповідати осмотичному тиску розчинів натрію хлориду концентрації 0,9 (0,2% (0,7-1,1%), що складає приблизно 286 мосмоль/кг. В окремих випадках допускається застосування гіпертонічних чи гіпотонічних розчинів, про що повинно бути зазначено у власних статтях.

Залежно від величини осмотичного тиску очні краплі можна розділити на 3 групи:

1. Очні краплі, осмотичний тиск яких нижче 0,7% еквівалентної концентрації натрію хлориду - гіпотонічні розчини, обов'язково ізотонуються розрахованою кількістю натрію хлориду. Особливо важливо, щоб ізотонічними були промивання для очей.

2. Очні краплі, осмотичний тиск яких вище 1,1% еквівалентної концентрації натрію хлориду, не ізотонуються, тому що є гіпертонічними.

3. Очні краплі, осмотичний тиск яких знаходиться в межах 0,7-1,1% еквівалентної концентрації натрію хлориду, не ізотонуються, тому що є ізотонічними.

Очні краплі не ізотонуються у випадку, якщо прописані колоїдні лікарські речовини (коларгол, протаргол), тому що ізотонуючі речовини, будучи сильними електролітами, можуть викликати коагуляцію.

Для ізотонування очних крапель застосовують натрію хлорид, натрію сульфат,натрію нітрат, кислоту борну, глюкозу з урахуванням їх сумісності з лікарськими речовинами. Кислоту борну для ізотонування доцільно використовувати при виготовленні розчинів лікарських речовин, що є солями сильних кислот і слабких основ, тому що вона не тільки пригнічує їх гідроліз, але й надає консервуючу дію. Іноді доцільно для ізотонування застосовувати глюкозу, тому що вона сумісна з великою кількістю лікарських речовин.

Ізотонування очних крапель натрію хлоридом, натрію сульфатом і натрію нітратом проводиться фармацевтом без вказівки лікаря, а борною кислотою й іншими речовинами - тільки за узгодженням з лікарем.

Ізотонічна концентрація очних крапель може бути розрахована тими ж методами, що й у розчинах для ін'єкцій.

Відсутність механічних включень. Очні краплі у вигляді водних розчинів лікарських речовин повинні бути ретельно профільтровані після виготовлення, тому що наявність завислих часток, волосків і т.п. може пошкодити рогову і слизову оболонки очей.

Очні краплі в аптечних умовах фільтрують через паперові фільтри з беззольного фільтрувального паперу, що не змінюється при стерилізації. При
виготовленні очних крапель у великих обсягах (внутрішньоаптечні заготівлі) їх можна фільтрувати через скляний фільтр № 3 чи мембранні - з одночасною стерилізацією (втрати розчину при цьому складають 0,5%).

При серійному виготовленні очних крапель в аптеках доцільно використовувати апарати для їх фільтрування з подальшим фасуванням.

Технологія очних крапель.З огляду на вимоги, що висуваються до очних крапель, технологія їх аналогічна технології ін'єкційних розчинів.

Усі лікарські форми для лікування очних захворювань готують в асептичних умовах з дотриманням вимог діючих НТД стосовно санітарного режиму в аптеках. Та оскільки асептичні

умови виготовлення не забезпечують повної стерильності ліків, очні краплі і примочки з термостабільними речовинами підлягають стерилізації.

Необхідно відзначити, що очні краплі повинні бути не тільки стерильно виготовленими, але і зберігатися стерильними в процесі їх використання. Загальними у виготовленні очних і ін'єкційних лікарських форм є питання ізотонування, стабілізації, стерилізації і консервування.

Велике значення для очних крапель має дотримання точності концентрації розчинених речовин. Ці вимоги виникають у зв'язку з тим, що очні краплі прописуються в невеликих кількостях.

При виготовленні очних крапель, і головним чином при фільтруванні, відбуваються значні втрати речовини за рахунок адсорбції його на фільтруючих матеріалах (через сухий простий фільтр - до 4,7%, а через складчастий - до 3%), а також за рахунок розведення вихідних розчинів при фільтруванні їх через паперові фільтри, попередньо промиті водою.

Для того, щоб максимально зменшити втрату лікарської речовини при виготовленні очних крапель, використовують наступні технологічні прийоми.

1. Лікарську речовину, добре розчинну в воді, розчиняють у частині (половинній кількості) розчинника і фільтрують розчин у флакон для відпуску через промитий стерильною водою для ін'єкцій складчастий фільтр і вату, а потім фільтр промивають тією кількістю розчинника, що залишилася. Наприклад:

Rp.:Solutionis Pylocarpini hydrochloridi 1%

Natrii chloridi 10 ml

ut fiat solutio isotonica q.s.,

Da. Signa. По 2 краплі в обидва ока.

Очні краплі з добре розчинною у воді лікарською речовиною списку А. Спочатку роблять розрахунки, необхідні для проведення ізотонування зазначеного в прописі розчину.

По таблиці визначають ізотонічний еквівалент пілокарпіну гідрохлориду по натрію хлориду, що дорівнює 0,22. Далі знаходять кількість натрію хлориду, еквівалентну 0,1 г пілокарпіну гідрохлориду:

1,0 пілокарпіну гідрохлориду - 0,22 NaCl

0,1 пілокарпіну гідрохлориду - 0,022 NaCl

На 10 мл розчину необхідно натрію хлориду:

$$x = \frac{0,9 \times 10}{100} = 0,09 \text{ г}$$

Визначають кількість натрію хлориду, необхідну для ізотонування 1% розчину пілокарпіну гідрохлориду:

0,09-0,022 = 0,068 = 0,07 г

Виготовлення здійснюють в асептичній кімнаті чи боксі. Відмірюють 10 мл води для

ін'єкцій. У стерильній сухій підставці в половинній кількості (5 мл) води для ін'єкцій розчиняють 0,1 г пілокарпіну гідрохлориду (отриманого за вимогою) і 0,07 г натрію хлориду. Розчин фільтрують у флакон для відпуску через стерильний,попередньо промитий складчастий фільтр і вату. Промивають фільтр рештою води для ін'єкцій (5 мл). Перевіряють якісний і кількісний зміст пілокарпіну гідрохлориду, а також чистоту розчину. При необхідності фільтрують ще раз через той же фільтр і вату. Розчин герметично закупорюють і піддають стерилізації. Після стерилізації очні краплі контролюють на відсутність механічних домішок і оформляють до відпуску з додатковою етикеткою «Обходитися з обережністю», виписують сигнатуру, флакон опечатують.

У випадках, коли для розчинення лікарської речовини недостатньо половинної кількості розчинника, речовину розчиняють у всій прописаній кількості розчинника і фільтрують у мірний циліндр через сухий фільтр і вату, а кількість води,якої не вистачило додають через той же фільтр і вату до необхідногооб'єму розчину.

Що стосується точності концентрації, то за першим способом концентрація буде точніша, бо для вимивання адсорбованої речовини застосовується більшакількість води.

Якщо сухі лікарські речовини прописані в кількості менше 0,05 г, то використовують їх концентровані розчини. У цьому випадку розраховані кількості концентрованих розчинів і води відмірюють у флакон для відпуску, дотримуючи умов асептики.

Rp.:Riboflavini 0.001
Acidi ascorbinici 0,02
Kali i iodidi 0,3
Sol. Acidi borici 2% 10 ml
Misce. Da. Signa. По 2 краплі 3 рази в день в обидва ока.

Розчин є гіпертонічним за рахунок виписаних кількостей калію йодиду і кислоти борної. Всі інгредієнти використовуються у вигляді стерильних концентрованих розчинів.

У стерильний флакон для відпуску відмірюють 3,3 мл стерильної води для ін'єкцій, 5 мл 0,02% розчину рибофлавіну в комбінації з кислотою борною 4 %, 0,2 мл 10% розчину кислоти аскорбінової, 1,5 мл 20% розчину калію йодиду. Розчин контролюють на відсутність механічних включень і закупорюють під обкатку.

У разі потреби виготовлення внутрішньоаптечної заготівлі очних крапель з лікарськими речовинами, виписаними в кількості менше 0.05 г, їх можна приготувати із сухих речовин, але розчин у цьому випадку буде готуватися в 10- чи20-кратній кількості. Наприклад:

Rp.: Riboflavini 0,002
Acidi ascorbinici 0,2
Solutionis Kalii iodidi 2 % 10 ml

Glucosi q.s., ut fiat solutio isotonica

Misce. Da. Signa. По 2 краплі 3 рази в день в обидва ока.

Необхідна кількість безводної глюкози для ізотонування прописаного розчину дорівнює 0,11 г. Розчин готують у 20-кратній кількості. Варто мати на увазі, що при спільній стерилізації аскорбінової кислоти з калію йодидом відбувається зміна забарвлення розчину внаслідок окисно-відновної реакції.

Тому рекомендується такий спосіб виготовлення крапель: 0,04 г рибофлавінурозчиняють при нагріванні в 200 мл води для ін'єкцій, розчин прохолоджують і розчиняють у ньому 0,4 г аскорбінової кислоти, 2,2 г глюкози, фільтрують і стерилізують текучою парою при 100 °С 30 хвилин. Після охолодження розчину в асептичних умовах додають 4,0 г калію йодиду, розчин фільтрують у флакони по 10 мл, закупорюють і обкатують металевими ковпачками.

Rp.:Solutionis Riboflavini 0,01% 10 ml

Acidi ascorbinici 0,05

Misce. Da. Signa. По 2 краплі в обидва ока.

Прописані кількості лікарських речовин практично не впливають на осмотичний тиск розчину, тому його доцільно готувати на 0,9% розчині натрію хлориду.

У стерильний флакон відмірюють 3,6 мл стерильної води для ін'єкцій, 0,5 мл (10 крапель) 10% розчину кислоти аскорбінової, 5 мл 0,02% розчину рибофлавіну і 0,9 мл 10 % розчину натрію хлориду (чи 0,09 г натрію хлориду). Флакон закривають стерильною гумовою пробкою, переглядають розчин на відсутність механічних включень і закупорюють під обкатку.

Очні краплі з етакридину лактатом слід ізотонувати 2 % розчином борної кислоти, тому що він несумісний з натрію хлоридом. Хлориди викликають випадання осаду етакридину. Технологія звичайна.

Очні краплі ТІО-ТЕФ. Тіофосфамід прописується в очних краплях у концентрації 1:500, 1:1000, 1:2000. Застосовується в онкологічній практиці. Краплі готують, використовуючи як розчинник розчин Рінгера.

Очні краплі, що містять натрієві солі норсульфазолу і сульфапіридазину. Для лікування інфекційних захворювань очей застосовують розчини норсульфазол- натрію 10% і сульфапіридазин-натрію 10 і 20 %.

Очні краплі готують в асептичних умовах. При закупорюванні флаконів гумовими пробками марок И-52, И-51, ИР—119 після стерилізації при 120 °С протягом 8 хвилин спостерігається зміна кольору розчину норсульфазол-натрію до жовто-коричневого кольору, причина якого - його взаємодія з пробками зазначенихмарок. Для запобігання безпосереднього контакту розчину з пробками слід поміщати під них прокладки з нелакованого целофану, попередньо промиті очищеною водою. Термін придатності 10% розчину норсульфазолу-натрію за умови зберігання в захищеному від світла місці в холодильнику 30 діб. а при кімнатній

температурі - 10 діб.

Очні розчини застосовуються у вигляді примочок, іригаційних розчинів (для зрошення в офтальмології), розчинів для очищення, дезінфекції і зберігання м'яких контактних лінз. Вимоги до очних розчинів в основному такі ж, як і до очних крапель: вони повинні бути стерильні, стабільні, не містити механічних включень. Вимога щодо ізо-тонічності примочок та іригаційних розчинів має ще більше значення, ніж для крапель, тому що з оком стикається більша кількість рідини.

Технологія очних примочок і промивань аналогічна очним краплям.

Для обробки і зберігання контактних лінз використовуються розчини, доскладу яких вводять антисептичні речовини, неіоногенні ПАР, полівінол, похідні целюлози, поліетиленгліколі. ізотонічні буферні розчинники й інші речовини. Наприклад, універсальний ізотонічний розчин РеНю МультиПлюс від «Бауш енд Ломб» (Італія) містить борну кислоту, динатрію едетат, натрію тетраборат і натрію хлорид. Активні компоненти: поліамінопропілбігуанід 0,0001 %, гідроксиалкілфосфонат 0,03% і полоксамін 1%. Препарат очищає, знімає забруднення, протеїнові й інші відкладення з м'яких контактних лінз, знищує патогенні мікроорганізми на їх поверхні. Використовується для промивання, зволоження і зберігання контактних лінз.

Суспензіїй емульсії.Очні суспензії - це тонкі суспензії лікарських речовин у водному чи масляному середовищі. Одержують їх дисперсійним чи конденсаційним способом. Основна вимога як для водних, так і для маслянихемульсій - необхідні розміри часток. Вони не повинні перевищувати 30 мкм.

Очні суспензії виготовляють у заводських умовах. При виготовленні в аптеках -готові суспензії розводять водою.

Очні емульсії готують шляхом емульгування водних розчинів лікарських речовин у стерильних неводних розчинниках. Для стабілізації очних емульсій використовують емульгатори змішаного типу.

ОЧНІ МАЗІ (UNGUENTA OPHTALMICA SEU OCULENTA)

Очні мазі призначаються для нанесення на кон'юнктиву ока закладанням за нижню повіку за допомогою спеціальних шпателів. Склад мазей різноманітний. Часто зустрічаються мазі з антибіотиками, сульфаніламідними препаратами, ртуті оксидом та ін. Застосовують очні мазі для знеболювання, розширення чи звуження зіниці, зменшення запальних процесів і зниження внутрішньоочного тиску.

Кон'юнктива ока - дуже ніжна оболонка, тому очні мазі виділяються в окремугрупу і до них *висуваються додаткові вимоги:*

- очні мазі повинні готуватися в асептичних умовах;
- мазева основа не повинна містити будь-яких сторонніх домішок, повинна бути

нейтральною, стерильною, рівномірно розподілятися по слизовій оболонці;

- лікарські речовини в очних мазях повинні знаходитися в оптимальному ступені дисперсності, щоб уникнути ушкодження слизової оболонки;
- очні мазі повинні легко і самовільно розподілятися по вологій слизовій оболонці. Асортимент основ, застосовуваних для очних мазей, незначний і розширюється дужеповільно. Найчастіше використовують вазелін сорту «для очних мазей». Він досить стійкий до впливу зовнішнього середовища, індиферентний стосовно багатьох лікарських речовин, не має подразнюючих властивостей. І все ж як самостійна основа він не зовсім зручний, тому що погано змішується зі слізною рідиною.

Якщо в рецепті не зазначена основа, то при відсутності затвердженої НТД на даний пропис, застосовують основу, що складається з 10 частин безводного ланоліну і 90 частин вазеліну («Для очних мазей»), які не містять відновлюючих речовин.

У даній основі ланолін сприяє фіксації мазі на слизовій, а також повнішому всмоктуванню лікарських речовин. Компоненти сплавляють у порцеляновій (фарфоровій) чашці при нагріванні на водяній бані. Розплавлену основу проціджують через кілька шарів марлі (у сушильній шафі при температурі 90- 100°С) і фасують по 10,0 г у сухі простерилізовані банки, закупорюють і стерилізують у повітряному стерилізаторі при 180°С протягом 30 хвилин або при 200°С протягом 15 хвилин. Готову очну основу зберігають у захищеному від світламісці при температурі не вище 25°С протягом 2 діб чи при 3-5°С - 30 діб.

При відсутності вазеліну «для очних мазей» очищають звичайний вазелін: до розплавленого вазеліну в емальованому посуді додають 2% активованого вугілля і нагрівають суміш до 150°С при періодичному помішуванні протягом 1-2 годин. Гарячий вазелін фільтрують через паперовий фільтр і розливають у стерильні банки. Проводять хімічний аналіз на відсутність органічних домішок. Очищений таким чином вазелін не має запаху, злегка жовтуватий на колір.

Використання як основи для очних мазей свіжовиготовленої гліцеринової мазі не завжди доцільне, бо вона має сильший водопоглинальний ефект і пов'язануз ним подразнюючу дію. Інший недолік мазі - швидкий синерезис при зберіганні.

Останнім часом як основи для очних мазей запропоновані гелі деяких високомолекулярних сполук (камеді, натрію альгінат, натрію карбоксиметилцелюлоза та ін.). Основи гідрофільні, тому добре розподіляються по слизовій оболонці ока, легко віддають лікарські речовини. Але вони мають істотний недолік - швидко піддаються мікробному псуванню і тому потребують додавання консервантів.

Не слід застосовувати як основи для очних мазей швидко згіркаючі жири, тому що вони діють подразнююче; мильні основи, які через наявність поверхнево- активних властивостей різко знижують поверхневий натяг і виявляють подразнюючу дію; желатинові основи, що є

сприятливим живильним середовищем для мікроорганізмів.

Застосування поліетиленоксиду чи глікольвмісних середовищ не рекомендується через різкий перепад осмотичного тиску. Емульсійні основи типу О/В мало придатні через сильне затуманення зору. Вважається, що для досягнення оптимального ефекту на емульсійних основах краще віддавати перевагу виготовленню суспензійних мазей, тому що розчинення лікарських речовин у водній фазі емульсійних основ може викликати їх наступну рекристалізацію. Крім того, водовмісні основи в очних мазях підлягають стабілізації.

Технологія очних мазей аналогічна технології звичайних мазей, але з дотриманням умов асептики. Усі допоміжні матеріали, мазеву основу, лікарські речовини, що витримують дію високої температури, банки для відпуску стерилізуються.

Необхідність асептичних умов виготовлення зв'язана з тим, що мазі можуть бути придатним середовищем для існування мікроорганізмів. Різні бактерії, бацили, цвілеві і дріжджові гриби були виявлені в нестерильних мазях з атропіну сульфатом, пілокарпіну гідрохлоридом, ксероформом, ртуті оксидом жовтим. Слід зазначити, що деякі сульфаніламідні лікарські речовини, що входять до складу мазей, не виявляють бактеріостатичної дії на сапрофіти і патогенні мікроорганізми.

Мікроорганізми попадають у мазі з допоміжних речовин, головним чином, з нестерильних основ. Це пояснюється тим, що вуглеводи, жири, олії, жироподібні й особливо гідрофільні речовини є гарним середовищем не тільки для зберігання мікроорганізмів, що потрапили в них, але і для розмноження деяких. Тому при виготовленні очних мазей, так само як і очних крапель, доцільне додавання консервантів. Для цього запропонований бензалконію хлорид 1:1000, суміш ніпагіну (0,12 %) і ніпазолу (0,02%), 0,1-0,2 % кислота сорбінова й інші консерванти, дозволені до медичного застосування.

Важливим фактором при виготовленні очних мазей (так само як і дерматологічних) є досягнення оптимального ступеня дисперсності лікарських речовин, що вводяться. Необхідної дисперсності речовин досягають шляхом попереднього розчинення чи ретельного розтирання їх з невеликою кількістю рідини, що підходить до основи.

Речовини, розчинні у воді (солі алкалоїдів, новокаїн, протаргол, коларгол,резорцин, цинку сульфат та ін.), розчиняють у мінімальній кількості свіжовиготовленої стерильної води для ін'єкцій, а потім змішують з мазевою основою. Для прискорення розчинення протаргол доцільно попередньо змочити декількома краплями гліцерину.

Речовини, нерозчинні чи важкорозчинні у воді й основі (ртуті оксид жовтий, кало-мель, ксероформ, цинку оксид, міді цитрат та ін.), вводять до складу очних мазей у вигляді дрібних порошків після ретельного розтирання їх з невеликою кількістю рідкого парафіну, гліцерину, води або частини розплавленої основи, якщо лікарських речовин більше 5%. Вибір рідини залежить від застосовуваної основи.

Речовини, розчинні в основі, розчиняють у придатній до основи рідині або в частині розплавленої основи, якщо їх більше 5 %.

Власна технологія очних мазей. Рецептура очних мазей різноманітна. В основному це двохфазні і більш складні дисперсні системи.

Rp.: Hydrargyri oxydi fiavi

Olei Vaselini

Vaselini

Lanolini

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Мазь ртутна жовта.

Очна мазь суспензійного типу зі вмістом твердої фази до 5%, до складу якої входить сильнодіюча забарвлена речовина - ртуті оксид жовтий.

Мазь готують в асептичних умовах. У стерильній ступці ретельно розтирають 0.5 г ртуті оксиду жовтого в сухому вигляді, потім з вазеліновою олією (0,5 г додають краплями відкаліброваною піпеткою). Потім частинами додають простерилізовані вазелін і ланолін безводний, заздалегідь відважені на стерильну пергаментну капсулу. Все ретельно змішують до однорідності. Перевіряють якість приготовленої мазі згідно з НТД. Відпускають у баночці темного скла.

ППК Дата № рецепта

Hydrargyri oxydi flavi 0,5

Olei Vaselini gtts XV (0,1 = 3 краплі)

Vaselini pro oculi sterile 20,0

Lanolini anhydrici sterile 4,0

Addita asepticem$_{заг.}$ = 25,0

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Інодіофіцинальні мазі виписують без вказання основи і складовихкомпонентів, наприклад:

Rp.:Unguenti Hydrargyri oxydi flavi 10,0

Da. Signa. Мазь ртутна жовта.

У цьому випадку мазь готують на тій основі, що зазначена в НТД.

Кількістьінгредієнтів визначають відповідно до фармакопейного пропису:

Ртуті оксиду жовтого

Масла вазелінового нарівно 2 частини

Вазеліну (сорту для очних мазей) 80 частин

Ланоліну безводного 16 частин.

Розрахунки:	0,2 г
Ртуті оксиду жовтого	
Вазелінового масла	0,2 г
Вазеліну	8,0 г
Ланоліну безводного	1,6 г
Rp.: Pilocarpini hydrochloridi 0,2	
Vaselini	3,0
Lanolini	3,0

Misce, fiat unguentumDa. Signa. Очна мазь.

Мазь-емульсія з отруйною водорозчинною лікарською речовиною. У стерильній ступці розтирають 0,2 г пілокарпіну гідрохлориду з 0,9 мл (18 крапель) стерильної води для ін'єкцій (30% від маси прописаного водного ланоліну) і змішують з попередньо простерилізованими безводним ланоліном і вазеліном до одержання однорідної маси. Відпускають у скляній банці з кришкою, шонагвинчується, в опечатаному вигляді.

Rp.: Unguenti Zinci sulfatis 0,5% 10,0

Da. Signa. Закладати за повіку правого ока 2 рази в день.

Мазь-емульсія з речовиною загального списку, розчинною у воді. В асептичних умовах у стерильній ступці розчиняють 0,05 г цинку сульфату в декількох краплях стерильної води очищеної, додають частинами 10,0 г стерильної основи для очних мазей, ретельно перемішують. Мазь переносять у простерилізовану скляну банку, яку закупорюють пластмасовою кришкою, що нагвинчується, із простерилізованою прокладкою й оформляють до відпуску.

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, ЗБЕРІГАННЯ І ВІДПУСК ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Раціональна упаковка очних крапель - одна з найважливіших умов, які забезпечують продовження терміну їх придатності.

Флакони і крапельниці, призначені для відпуску і зберігання очних крапель, атакож пробки не повинні змінювати їх якість. Вони повинні бути чистими, хімічно стійкими і відповідати вимогам відповідних ДСТ чи іншої технічної документації.

Для відпуску і зберігання очних крапель застосовують флакони з нейтрального скла НС-1 (флакони для антибіотиків), закупорені гумовими пробками (І-54 чи І-51) під обкатку алюмінієвими ковпачками. Така упаковка прибагаторазовому використанні може призводити до мікробної контамінації, оскількирозкриття флаконів відразу приводить до порушення їх стерильності. Упаковка дляочних крапель повинна забезпечувати стерильність і бути зручною

при використанні. Цим вимогам відповідають спеціальні флакони з піпетками з поліетилену, вмонтованими в нагвинчену пробку. Наявність стандартної піпетки дає можливість точно і легко дозувати розчин.

Очні краплі, приготовлені в аптеці, оформляють основною етикеткою рожевого кольору з написом «Очні краплі» і додатковими «Зберігати в прохолодному, темному місці», «Стерильно» чи «Приготовлене асептично».

Очні мазі фасують по 10,0 г у сухі простерилізовані банки типу БВС і закупорюють пластмасовими кришками, що нагвинчуються, із простерилізованими пергаментними прокладками. Очні мазі зберігаються відповідно до фізико-хімічних властивостей речовин, що входять у їх склад, при температурі не вище 25°С чи в холодильнику (3-5 °С), протягом 10 діб. Термін зберігання мазей пілокарпінової 1 %, 2 % і тіамінової 0,5 %, 1 % при температурі 3-5 °С складає 30 діб.При відпуску мазей необхідно використовувати стерильну тару й обов'язковов комплекті зі спеціальною паличкою для нанесення мазі. Найзручнішою формою упаковки є туби з олова чи алюмінію з нагвинчуваною кришкою. Наповняють туби за допомогою спеціальних простерилізованих приладів, що функціонують за допомогою шприца. Металеві туби не повинні застосовуватися для упаковки мазей, які містять інгредієнти, здатні взаємодіяти з металами. Вони гігієнічні при вживанні і дозволяють довше зберегти стерильність мазі. Туби можуть бути оснащені нагвинчуваними наконечниками, які дозволяють вводити мазь за повіку. Останнім часом все більше поширення одержують полімерні матеріали для одноразового упакування мазей.

Очні мазі оформляють етикетками «Очна мазь», додатковими: «Зберігати в прохолодному, темному місці», «Приготовлене асептично».

Оцінка якості очних крапель, примочок і мазей проводиться відповідно до нормативної документації, тобто перевіряють рецепт, паспорт, упаковку, оформлення, колір, відсутність механічних включень, відхилення в об'ємі (розчинів) чи масі (мазі). Очні мазі перевіряють за тими ж показниками, що і мазі дерматологічні.

Контроль якості очних крапель проводиться в аптеках при наявності аналітика для всіх розчинів, а в аптеках без аналітика - для очних крапель з атропіну сульфатом, срібла нітратом, пілокарпіну гідрохлоридом.

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

З метою вдосконалення якості і технології очних лікарських форм для фільтрування, дозування, пакування і стерилізації очних крапель повинні бути розроблені для експлуатації в умовах аптек і малих виробництв малогабаритнівисокопродуктивні прилади й апарати. Якість і ефективність очних лікарських форм значно покращиться із впровадженням нових, досконаліших допоміжних речовин: біоадекватного природного полімеру колагену, полісахариду аубазидану, карбополу (сополімеру акрилової кислоти з поліалкілполіефіром

багатоатомних спиртів), консервантів, стабілізаторів, буферних розчинників, пролонгаторів і т. п.

Радикальне поліпшення якості очних крапель, розчинів, мазей та інших формзв'язано з розробкою упаковок для одноразового застосування; створенням лікарських форм одноразового застосування: лікарські плівки (ОЛП), ламелі, аерозолі, тритураційні таблетки. Кожна з зазначених лікарських форм має свої переваги. Так, наприклад, аерозолі забезпечують швидке всмоктування лікарських речовин; ОЛП, ламелі (желатинові овальні диски діаметром 3 мм) сприяють безперервній і тривалій подачі препарату в кон'юнктиву ока.Для пролонгації лікувальної дії препарату також використовуються напівпроникні контактні лінзи. Для їх виготовлення застосовують синтетичні полімери, зокрема -полігліцерилметакрилат.

До більш досконалих і складних очних лікарських форм відносяться очні краплі і розчини в ліофілізованому виді, високодисперсні емульсії, офтальмологічні стержні та інші форми. Офтальмологічні стержні запропоновано виготовляти з акрилового полімеру. На один кінець стержня довжиною 50 мм наносять лікарську речовину. Стержень упаковують у повітронепроникну поліпропіленову плівку і стерилізують за допомогою оксиду етилену чи радіаційним методом. Стержень застосовують на кон'юнктиву ока протягом 2-3 секунд, при цьому тонкий шар лікарської речовини розчиняється в слізній рідині.

Для застосування в офтальмології знову запропоновані пластирі. Наприклад, пластир для лікування алергійних кон'юнктивітів та інших захворювань очей одержують імпрегнуванням відповідної підкладки розчином кислоти аскорбінової в буферній суміші натрію гідрокарбонату і кислоти борної.

Удосконаленню технології очних лікарських форм буде сприяти розробка адекватних експрес-методів контролю.

Питання для самоконтролю до теми :

1. Характеристика очних лікарських форм, класифікація і вимоги до них.

2. Розрахунок ізотонічних концентрацій для приготування очних крапель,примочок, промивань.

3. Правила приготування примочок, промивань, суспензій, присипок. Особливості технології очних крапель в залежності від розчинності лікарських речовин.

4. Використання ВМС для пролонгації дії очних крапель. Асортимент концентрованих розчинів і консервантів при приготуванні очних крапель.

5. Характеристика основ, які використовуються для приготування очних мазей, їх технологія і стерилізація.

6. Приготування очних мазей. Особливості введення цинку сульфату і резорцину.

7. Оцінка якості, оформлення до відпуску і зберігання лікарських препаратів відповідно до нормативно-технічної документації.

Список джерел до теми

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В. Рожковський, С.Б. Стречень, Л.М. Унгурян, Н.С. ФізорОдеса: Одес.нац.мед. ун-т. 2019. - 240 с.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015.

– 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украïри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

Тема

« Лікарські форми з антибіотиками. Дитячі та геріатрічні лікарські форми. Несумісності»

Актуальність теми : Очні лікарські форми виділяються в особливу групу у зв'язку із способом їх вживання. Відомий радянський офтальмолог академік В.П. Філатов писав: «Можна без перебільшення сказати, що серед органів чуття людини найдорогоціннішим є орган зору». У даний час при лікуванні і профілактиці захворювань очей для місцевого вживання застосовують інстиляцію розчинів, закладка в кон'юнктивальний мішок мазей, очних плівок, таблеток, ламелей, ін`єкційне введення ліків, а також за допомогою контактних лінз і електрофорезу.

Мета: Ознайомити з дітячими лікарськими препаратами, до яких відносяться лікарські препарати, дозволені до застосування в дитячій практиці у відповідних віку дозах і лікарських формах, що забезпечуютьтерапевтичний ефект і зручністьзастосування. Дитячі та геріатричні лікарські форми - це лікарські форми, спеціально розроблені для зручності та безпеки прийому ліків дітьми та людьми похилого віку. Їх основна мета - полегшити процес лікування, враховуючи особливості цих вікових груп, такі як труднощі з ковтанням, чутливість до смаку, необхідність точного дозування та індивідуальний підхід до лікування.

Основні поняття:Анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму вимагають створення лікарськихформ, що мають високу біодоступність, фармакотерапевтичну ефективність і мінімальний побічний ефект.Номенклатура лікарських форм з антибіотиками . Умови приготування лікарських форм для очей в умовах аптеки Оцінка якості. Вдосконалення. Очні мазі для дітей та геріатричні лікарські форми.

Зміст лекційного матеріалу :

Лікарські препарати, до складу яких входять антибіотики, представлені, як правило, ін'єкційними лікарськими формами, пероральними, ректальними і вагінальними. В екстемпоральній рецептурі аптек з антибіотиками готують лікарські форми в основному для зовнішнього застосування: очні краплі, примочки, краплі для вух, носа, мазі, супозиторії, порошки (присипки).

Незмінність хімічного складу, фізичного стану і фармакологічної дії антибіотиків повинні зберігатися як при виготовленні лікарських препаратів, так і під час їх зберігання і застосування хворими.

Вимоги, що висуваються до лікарських форм з антибіотиками:

- виготовлення повинне проводитися в асептичних умовах. Це зв'язано з тим, що антибактеріальна активність антибіотиків знижується під впливом мікроорганізмів чи їх ферментів;

- вид лікарської форми повинен забезпечувати стабільність антибіотика як у процесі технології, так і при зберіганні;

- лікарська форма повинна забезпечувати необхідну концентрацію антибіотика в макроорганізмі при його мінімальному дозуванні.

Розрахунки антибактеріальної активності антибіотиків. Антибактеріальна активність антибіотиків виражається в одиницях дії (ОД), які відповідають визначеним ваговим частинам хімічно чистого препарату, що встановлюється методом біологічної стандартизації.

У деяких антибіотиків (стрептоміцин, еритроміцин та ін.) одиниця дії відповідає 1 мкг хімічно чистого препарату у вигляді основи, кислоти чи солі.

Якщо такої відповідності немає, то при перерахуванні ОД антибіотиків у вагові співвідношення варто користатися даними, приведеними у відповідних приватних статтях ДФ, у яких зазначена залежність між масою й одиницями дії деяких антибіотиків.

Так, 1 ОД хімічно чистого кристалічного бензилпеніциліну відповідає 0,0005988 мг чистої кристалічної натрієвої солі бензилпеніциліну.

У 1 мг хімічно чистої натрієвої солі теоретично 1670 ОД. Якщо в рецепті виписано 200000 ОД бензилпеніциліну, за масою ця кількість буде складати:

200000 : 1670= 120 мг = 0,12 г.

Або:

1 млн. ОД – 0,6 г бензилпеніциліну

200000 ОД – х

$$x = \frac{200000 \times 0,6}{1000000} = 0,12 \text{ г}$$

Технологія порошків з антибіотиками. Складні порошки з антибіотиками знаходять застосування в хірургічній, дерматологічній і стоматологічній практиці. їх готують за загальними правилами виготовлення складних порошків з урахуванням властивостей вхідних інгредієнтів.

Антибіотики додають до простерилізованих і охолоджених порошків в асептичних умовах.

Rp.:Streptocidi

Sulfadimezini aa 2,0

Misce fiat pulvis subtilissimus

Da. Signa. Для вдмухування в порожнину носа кожні 2 години.

У стерильній ступці розтирають 2,0 г стрептоциду з 20 краплями спирту, потім додають 2,0 **г**сульфадимезину. Суміш висипають на капсулу, залишивши в ступці приблизно 0,2 г. Потім у ступку вносять 0,2 г ефедрину гідрохлориду, ретельно перемішують і в кілька прийомів при ретельному розтиранні змішують з раніше відсипаною на капсулу сумішшю. Отриману суміш стерилізують при 150°С протягом 1 години, після чого в асептичних умовах додають 0,12 г бензилпеніциліну натрію (термолабільна речовина), дотримуючи правил змішування.

Технологія рідких лікарських форм. Рідкі ліки з антибіотиками призначають для внутрішнього (розчини, суспензії, рідше - емульсії) і зовнішнього застосування(краплі в ніс, примочки, очні краплі). З ліків для зовнішнього застосування 1/3 приходиться на очні краплі.

Як розчинники використовують воду очищену, спирт, гліцерин, рослинніолії. Розчини готують за загальними правилами виготовлення. Особливість -дотримання асептичних умов. Необхідно уникати фільтрування розчинів через звичайний фільтрувальний папір.

У більшості випадків в аптеках готують тільки стерильний розчинник, арозчинення виконують безпосередньо перед вживанням.

Водні розчини. Розчини бензилпеніциліну натрію. Для їх виготовлення як розчинники використовують: ізотонічний розчин натрію хлориду: розчин глюкози ізотонічний; розчин новокаїну (0.25 і 0,5%). Необхідно враховувати, що розчини новокаїну зі стабілізаторами мають рН 3,8-4,5, розчини глюкози 3,0-4,0. При зазначених величинах рН розчини бензилпеніциліну інактивуються і при звичайнійтемпературі.

Тому бензилпеніцилін необхідно розчиняти безпосередньо перед введенням. Не витрачений розчин подальшому використанню не підлягає, оскільки при його зберіганні бензилпеніцилін інактивується.

Rp.:Benzylpenicillini-natrii 200000 ED

Solutionis Natrii chloridi isotonicae 150 ml

Misce. Da. Signa. Для промивання ран.

Спочатку готують стерильний ізотонічний розчин натрію хлориду, у якому розчиняють 0,12 г бензилпеніциліну натрієвої солі.

Розчини поліміксину сульфату. Для виготовлення як розчинник використовують ізотонічний розчин натрію хлориду (безпосередньо перед застосуванням з розрахунку 10000-20000 ОД на 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) чи 0,5-1% розчин новокаїну.

Rp.:PolymixiniM sulfatis 200000 ED

Solutionis Natrii chloridi isotonicae 200 ml

Misce. Da. Signa. Примочка для змочування тампонів.

Поліміксин за хімічною будовою - це складна сполука, що включає залишки поліпептидів.

Різні поліміксини мають додаткове літерне позначення. Застосовують поліміксинсульфат місцево (при в'яло заживаючих ранах, некротичних виразках, пролежнях, гнійних отитах, запальних захворюваннях очей і вух) і всередину. Парентеральне введення не допускається (виявляє нефро- і ототоксичну дію).

Поліміксину сульфат стійкий у кислому середовищі і розкладається в лужному. Активність антибіотика складає 8000 ОД у 1 мг. За даним рецептом у стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду в асептичних умовах розчиняють 0,25 г антибіотика (2000000 ОД).

Очні краплі. Очні краплі з левоміцетином. Розчини готують на свіжій воді для ін'єкцій чи ізотонічному розчині натрію хлориду в асептичних умовах. Розчинення антибіотика можна проводити при нагріванні. Застосовують левоміцетин для лікування тифу і паратифів, пневмонії, дизентерії, бруцельозу, гонореї, трахоми й інших захворювань, викликаних чутливими до нього мікроорганізмами. Він ефективний у відношенні рикетсій, спірохет, збудників трахоми, венеричної лімфогранульоми та ін. Діє на штами бактерій, стійкі до пеніциліну, стрептоміцину, сульфаніламідів. Застосовують антибіотик у таблетках і капсулах, ректально в супозиторіях і місцево у вигляді водних розчинів.

Левоміцетин - антибіотик із широким спектром дії. Проте його не завжди можна застосовувати одночасно з іншими антибіотиками. Наприклад, його не слід застосовувати одночасно з бензилпеніциліном - комбінація веде доослаблення терапевтичного ефекту, а при лікуванні пневмонії виявляється антагоністична дія.

Його не слід сполучувати з препаратами, що пригнічують кровотворення (сульфаніламіди, похідні піразоліну, цитостатики). При одночасному застосуванні левоміцетину і бутаміду відзначено випадки гіпоглікемічного шоку. Протипоказане застосування левоміцетину при псоріазі, екземі, грибковихта інших захворюваннях шкіри, вагітності.

Rp.: Laevoraycetini 0,02
Novocaini 0,1
Solutionis Acidi borici 2% 10 ml
Misce. Da. Signa. По 2-3 краплі 3 рази в день в обидва ока.

Пропис сумісний завдяки присутності кислоти борної, яка поліпшує розчинність левоміцетину і підвищує стійкість новокаїну. Борну кислоту і левоміцетин (термостабільну речовину) розчиняють у теплій воді для ін'єкцій, розчин охолоджують і в ньому розчиняють новокаїн. Стерилізують текучою парою при 100 °С - 30 хвилин. Для підвищення стійкості розчину можна додати як стабілізатор 1 краплю 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої.

В офтальмології левоміцетин часто комбінують з рибофлавіном, аскорбіновою кислотою і глюкозою. Для поліпшення розчинності левоміцетину та ізотонування крапель з левоміцетином можна використовувати стерильний борнобуферний розчин наступного складу:

натрію тетраборату 0,02 г, натрію хлориду 0,02 г, кислоти борної 0,11 г, води для ін'єкцій до 10 мл. У приготовленому борнобуферному розчині розчиняють левоміцетин.

Водний розчин левоміцетину довго зберігає стійкість (близько 2 років), якщо зберігається при температурі +5°С.

Очні краплі зі стрептоміцином готують в асептичних умовах на стерильномуізотонічному розчині натрію хлориду в концентрації 10000-100000 ОД стрептоміцину на 1 мл розчину.

Стрептоміцин часто комбінують з пеніциліном і біоміцином. Стрептоміцин стабільний при pH 7-8; при нагріванні до 100 °С він інактивується, тому його розчини не можна стерилізувати. Стрептоміцин не можна сполучувати з кислотами, солями алкалоїдів.

Краплі зі стрептоміцином не втрачають активності протягом одного місяця при кімнатній температурі.

Очні краплі з біоміцином (хлортетрацикліну гідрохлоридом) готують з розчинного у воді препарату в асептичних умовах на стерильному буферному розчині за таким прописом:

Rp.: Biomycini 50000 ED

Natrii chloridi

Natrii tetraboratis aa 0,05

Aquae pro injectionibus 10,0

Misce. Da. Signa. Очні краплі.Зберігаються такі краплі протягом 2-3 діб.

Вушні та інтраназальні краплі готують у концентрації 10000-100000 ОД/мол. Розчинником є вода для ін'єкцій, ізотонічний розчин натрію хлориду, а також розчини відповідних лікарських речовин.

Нерідко в краплях для носа разом з бензилпеніциліном призначають ефедрину гідрохлорид, а також розчин адреналіну гідрохлориду - 0,1 %. Такі прописи не можна визнати раціональними, тому що зазначені речовини через 4 години інактивують антибіотик на 40%. Інактивацію можна сповільнити зберіганням розчинів у холодильнику.

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 100000 ED

Streptomycini sulfatis 200000 ED

Solutionis Natrii chloridi 0,9% 20 ml

Misce. Da. Signa. Краплі для носа.

У склянку, що містить 200000 ОД стрептоміцину сульфату, вносять 20 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду. Отриманий розчин переливаютьу склянку, що містить 100000 ОД пеніциліну.

Для підвищення стійкості деяких антибіотиків (пеніциліну, левоміцетину,біциліну та ін.) як розчинники використовують різні буферні розчини.

Краплі для носа з неоміцину сульфатом. Це досить активний антибіотик, але він знаходить обмежене застосування, тому що має високу нефро- і ототоксичність.

Хоча при прийомі всередину антибіотик не виявляє токсичної дії, його не слід застосовувати при порушенні видільних функцій нирок, цілості слизової оболонки кишківнику, при цирозі печінки, уремії в зв'язку з посиленням всмоктування препарату. Через неуш-коджені шкірні покриви препарат не всмоктується.

Неоміцину сульфат - хімічно стійка речовина, розчини препарату витримують стерилізацію. Препарат являє собою білий чи жовтувато-білий порошок, легкорозчинний у воді, дуже мало - у спирті, гігроскопічний.

Rp.: Neomycini sulfatis 200000 ED

Solutionis Adrenalini hydrochloridi 0,1 % qtts X

Sol. Natrii chloridi isotonicae 20 ml

Misce. Da. Signa. Краплі для носа.

Розчини антибіотика (0,5 %) готують на воді для ін'єкцій чи ізотонічному розчині натрію хлориду (з розрахунку 5000 ОД у 1 мл). За даним рецептом 0,3 г неоміцину сульфату (100000 ОД = 0,15) розчиняють у 20 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду, рідину фільтрують і додають 10 крапель розчину адреналіну гідрохлориду (стандартним краплеміром).

Неоміцину сульфат можна комбінувати з граміцидином і еритроміцином при виготовленні лікарських препаратів для місцевого застосування. Його не слід застосовувати разом з такими антибіотиками, як стрептоміцин, мономіцин, канаміцин, гентаміцин.

Ін'єкційні розчини з антибіотиками готують на апірогенній воді для ін'єкцій чи ізотонічному розчині натрію хлориду.

Незважаючи на нестійкість водних розчинів антибіотиків, пошуки водорозчинних антибіотиків інтенсивно продовжуються, бо такі антибіотики не інактивуються білками крові, тканин, органів і не утворюють з ними антигенних комплексів.

Поряд з пошуками водорозчинних антибіотиків ведуться роботи зі створення мікрокристалічних суспензій антибіотиків з використанням різноманітних розчинників. Зокрема, як неводні розчинники для виготовлення ін'єкційних розчинів антибіотиків застосовують пропіленгліколь, поліоксиетиленгліколь, карбоксамід молочної кислоти й інші розчинники, що використовуються для одержання розчинів тетрацикліну, хлортетра-цикліну, окситетрацикліну, хлорамфеніколу та ін.

Спиртові розчини. Левоміцетин застосовують також у вигляді спиртових розчинів, часто в поєднанні із сульфаніламідними препаратами.

Rp.: Laevomycetini Norsulfasoli-natrii aa 2,0

Spiritus aethylici 100 ml

Misce. Da. Signa. Для протирання шкіри.

У стерильний флакон для відпуску поміщають по 2,0 г простерилізованого норсульфазол-натрію і левоміцетину і відмірюють 100 мл 90 % спирту етилового, збовтують до повного

розчинення.

Rp.:Laevomycetini 3,0

Solutionis Acidi borici 2 % 40,0

Spiritus aethylici 70 % 50,0

Misce. Da. Signa. Протирати шкіру обличчя.

Левоміцетин розчиняють у спирті, потім додають розчин борної кислоти.

Суспензії. Більш стабільними порівняно з водними розчинами антибіотиків є олійні суспензії, призначені для внутрішньом'язових ін'єкцій. При виготовленні суспензій вирішальне значення має ступінь дисперсності твердої фази.

Rp.:Benzylpenicillini-natrii 1000000 ED

Olei Persicorum 100,0

Sterilisa!

Misce. Da. Signa. По 1-2 мл внутрішньом'язово 2 рази надобу.

У флакон для відпуску відважують 100,0 г олії персикової, закривають ватним тампоном і стерилізують при 180 °С протягом 30-40 хвилин. Потім в асептичних умовах натрієву сіль бензилпеніциліну розтирають у стерильній ступці з невеликою кількістю стерильної олії, поступово додаючи всю олію. Приготовлену суспензію поміщають у стерильний флакон для відпуску.

Rp.: Streptomycini sulfatis 100000 ED

Olei Jecoris Aselli seuOlei Ricini 20,0

Misce. Da. Signa. Для змазування ран.

Суспензія антибіотика стрептоміцину сульфату, що являє собою жовтуватий аморфний порошок. Стрептоміцин утворює з кислотами ряд солей, добре розчинних в органічних розчинниках.

У зв'язку із широким розповсюдженням стійких штамів грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів і високою токсичністю роль стрептоміцину у лікуванні гнійних інфекцій різко знизилася. Антибіотик використовується в основному як протитуберкульозний препарат у поєднанні з пеніциліном, полім іксином, сульфаніламідними препаратами. Стрептоміцин містить легко окислювануальдегідну групу, що перетворюється в карбоксильну, а при такому перетворенні препарат втрачає свої антибактеріальні властивості. Тому стрептоміцин несумісний з кислотами і лугами, що викликають розкладання препарату і його інактивацію. Так, у 1 М розчині кислоти хлористоводневої при 25°С стрептоміцин втрачає протягом 6 годин 35%, а за добу - 80% своєї активності. У 0,1 М розчині натру їдкого стрептоміцин інактивується протягом 3 годин на 50%.

Стрептоміцин несумісний з неоміцином, тетрацикліном, гентаміцином і канаміцином, що

виявляє ото - і нефротоксичну дію. Стрептоміцин як у сухому вигляді, так і в розчинах відрізняється більшою стійкістю, ніж солі бензилпеніциліну. В асептичних умовах 0,12 г стрептоміцину сульфату розтирають з невеликою кількістю попередньо простерилізованої касторової олії (кілька крапель для забезпечення розклинюючого ефекту), після чого в кілька прийомів додають рештуолії. Вміст переносять у флакон і оформляють до відпуску.

Технологія м'яких лікарських форм. *Мазі.* При виготовленні мазей з антибіотиками особливу увагу варто звертати на склад основи і спосіб введення антибіотиків.

Найстабільнішими є мазі, виготовлені на безводних основах. Вважається, що найбільш придатна основа для очних мазей - суміш, що складається з вазеліну - 9,0 г («для очних мазей») і ланоліну безводного - 1,0 г.

Інститут антибіотиків пропонує й інші поєднання: суміш з 4 частин безводного ланоліну і 6 частин вазеліну («для очних мазей»); основа складу: парафіну 30,0 г, олії соняшникової 70,0 г. Запропоновані також поліорганосилоксанові основи (силікони). Пеніцилін натаких основах зберігається тривалий час (до 3 місяців і більше). Всі основи для мазей з антибіотиками використовуються тільки після їх стерилізації. Зберігаютьсяв баночках по 10,0 г.

Для виготовлення мазей з антибіотиками рекомендують застосовувати безводну гідрофобну чи гідрофільну основу або ж емульсійні основи типу О/В чи В/О. Наприклад, стрептоміцинова мазь із сульфаніламідами може бути приготовлена на емульсійній основі такого складу: самоемульгуючого гліцерину моностеарату 12,0 г. воску білого 3,0 г, гліцерину 5,0 г, парафіну рідкого 10,0 г, пропілгідроксибензоату 0,035 г, води до 100 мл. Мазі з антибіотиками готують в асептичних умовах з дотриманням загальних правил виготовлення мазей.

Мазі із солями бензилпеніциліну готують по типу тритураційних мазей, тому що в водному розчині антибіотик швидко інактивується.

Rp.: Unguenti Benzylpenicilliini-natrii 20,0

Da. Signa. Закладати за повіку через 3-4 години.

Мазь необхідно готувати по затвердженому пропису (ФС 42-84-72): 0,65 г бензил-пеніциліну-натрію, 20,0 г ланоліну безводного, вазеліну до 100,0 г.

Флакон з пеніциліном, попередньо протертий 10% спиртом, розкривають стерильним пінцетом і 0,13 г бензилпеніциліну натрієвої солі переносять у стерильну злегка підігріту ступку. Препарат розтирають у дрібний порошок, потім розтирають з невеликою кількістю стерильної основи (4,0 г ланоліну безводного і 16,0 г вазеліну), розплавленої й охолодженої до 40°С, яку далі додають до пеніциліну невеликими порціями при постійному помішуванні до утворення однорідної маси. Поміщають у стерильну баночку з нагвинчуваною кришкою і стерильною прокладкою. Оформляють до відпуску. Термін зберігання мазі 10 днів Пеніцилінові мазі на самому вазеліні готувати не рекомендується, бо вонималоефективні через погану всмоктуваність пеніциліну

шкірою.

Rp.:Benzylpenicillini-natrii 500000 ED

Olei Persicorum 90,0

Cetacei 0,5

Lanolini 10,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Для змазування ураженихділянок шкіри

До розплавленого спермацету додають ланолін водний, олію персикову ізмішують. У ступці розтирають пеніцилін, потім частинами додають основу при перемішуванні. Мазі на безводній основі витримують більш тривале зберігання (до4 місяців), ніж мазі, приготовлені на основі, що містить воду (до 1 місяця) при температурі не вище 10°С. Не рекомендується розтирати антибіотик з олією через погіршення вивільнення його з мазі.

Введення жирів у мазі з антибіотиками небажане, оскільки перекисні сполуки, що містяться в них, можуть бути причиною руйнування антибіотиків. Нераціональним є також прописування в їх складі дьогтю й іхтіолу.

Мазі тетрациклінові очні (тетрациклінова 1%, дитетрациклінова 10% та ін.) готують в асептичних умовах на стерильній основі. Застосовують їх при лікуванні трахоми, кератитів, виразок роговиці, гострих кон'юнктивітів та інших запальних захворюваннях очей.

Rp.: Unguenti Tetracyclini hydrochloridi 1% 10,0

Da. Signa. Змазувати краї повік 2-3 рази в день.

У попередньо простерилізовану ступку вносять 0,1 г (100000 ОД) тетрацикліну гідрохлориду, ретельно розтирають, а потім частинами додають розплавлену напівостиглу основу (до температури 40°С). Мазь зберігають у прохолодному захищеному від світла місці.

При лікуванні шкірних захворювань, наприклад, вугрової висипки, стрептостафілодермії, фурункульозу, фолікулітів, екзем, трофічних виразок, рекомендується застосування 3% тетрациклінової мазі.

Тетрацикліни нерідко призначають амбулаторним хворим, проте варто обмежувати їх застосування вагітним жінкам і дітям до 8 років. Це пов'язано з можливістю відкладення тетрацикліну в зубній емалі, розвитком раннього карієсу,а також його негативного впливу на формування кісткового скелета. У цих випадках рекомендується застосування напівсинтетичних тетрациклінів із пролонгованою дією: метацикліну і діоксициліну.

Мазь еритроміцинова:

Rp.:Erytromycini 1,111

Lanolini anhydrici 40,0

Natrii metabisulfitis 0,01

Vaselini pro oculi ad 100,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Мазь для змазування збуджених ділянок шкіри.

Мазь з еритроміцином, що являє собою порошок білого кольору без запаху, гіркого смаку, мало розчинна у воді, легко - у спирті, гігроскопічна. За спектром антимікробної дії близька до пеніциліну, але порівняно з ним еритроміцин краще переноситься і може застосовуватися при алергії до пеніциліну.

Еритроміцин ретельно розтирають з 10-12 краплями стерильного вазелінового масла. Натрію метабісульфіт розчиняють у декількох краплях стерильної води, емульгують охолодженим сплавом ланоліну з вазеліном і отриману емульсію в кілька прийомів при ретельному розтиранні додають до суспензії еритроміцину. Мазь містить еритроміцину 10000 ОД у 1,0 г мазі.

Мазь амфотерицину

Rp.: Amphotericini 4,3

Olei Vaselini 20,0

Tweeni-80 1,0

Vaselini pro oculi ad 100,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Змазувати шкіру повік.

Мазь з амфотерицином, що являє собою порошок жовтого чи оранжевого кольору, практично нерозчинна у воді і спирті, гігроскопічна. Чутлива до світла і високої температури. Антибіотик ефективний стосовно багатьох патогенних грибів. Застосовується внутрішньовенно, інгаляційно і місцево (у вигляді мазі). При введенні в шлунково-кишковий тракт практично не всмоктується. При внутрішньовенному введенні дуже ефективна, але через токсичність повинна застосовуватися тільки за вказівкою лікаря при точному дотриманні дозування. При розчиненні амфотерицину в воді чи у 5% розчині глюкози утворюється колоїдний розчин.

Амфотерицин розтирають з 2-2,5 г вазелінового масла, після чого в кілька прийомів при ретельному розтиранні додають охолоджений сплав вазеліну, твіну-

80 і вазелінового масла, що залишилося, до одержання однорідної маси. Мазь містить амфотерицину В 30000 ОД у 1,0 г. Леворинова мазь (ФС 42-1144-78)

Rp.: Levorini 2,15

Lanolini anhydrici 10,0

Olei Vaselini 5,0

Vaselini pro oculi ad 100,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Наносити на вогнища поразки шкіри.

Мазь, що містить леворин, який являє собою темно-жовтий порошок беззапаху і смаку, гігроскопічний. Легко руйнується в кислому і лужному середовищах. Практично нерозчинний у воді і спирті. Леворин застосовують у вигляді мазі при міжпальцевих ерозіях і поразках шкіри, викликаних дріжджоподібними грибами, змазують уражені місця 1-2 рази в день протягом 10-15 днів. Мазь містить леворину 500000 ОД в 1,0 г. За даним рецептом леворин ретельно розтирають з 20 краплями вазелінового масла і до отриманої суміші в кілька прийомів додають охолоджений сплав ланоліну безводного з вазеліном і вазеліновим маслом.

Супозиторії. У практичній медицині призначення антибіотиків у вигляді супозиторіїв має велике значення.

Швидкість всмоктування антибіотиків залежить від природи основи, для якоїзазвичай використовуються масло какао, віск і різні поверхнево-активні речовини. Останнім часом у якості супозиторних основ запропоновано використовувати гідрогенізовані рослинні олії. Готують супозиторії викачуванням чи пресуванням, тому що нагрівання застосовувати не можна.

Супозиторії з пеніциліном. Пеніцилін розтирають з невеликою кількістю молочного цукру й у вигляді тонкого порошку вводять у супозиторну основу.Вміст пеніциліну в одному ректальному супозиторії від 100000 до 500000 ОД. При зберіганні в прохолодному місці активність готових супозиторіїв може зберігатися 2 місяці. Іноді для прискорення дії пеніциліну його розчиняють у розчині натрію цитрату (1:1000) і змішують із супозиторною основою. Стійкість таких супозиторіїв не більше 10 днів.

Супозиторії з тетрацикліном. Найчастіше для цієї мети застосовують тетрацикліну гідрохлорид, що обумовлено менш вираженою місцевою подразнюючою дією цього антибіотика. Зазвичай дорослим призначають супозиторії, що містять по 0,3 г (300000 ОД) тетрацикліну.

Rp.: Tetracyclini hydrochloridi 0,3
Olei Cacao q.s.
Misce, fiat suppositorium
Da tales doses № 6
Signa. По 1 свічі 3 рази в день.

У стерильну ступку поміщають 1,8 г тетрацикліну гідрохлориду, ретельно розтирають (без розчинення у воді) і при перемішуванні частинами додають 16,2 г подрібненого масла какао. Уминають до одержання однорідної пластичної маси, з якої викачують шість супозиторіїв, і оформляють до відпуску.

ОЦІНКА ЯКОСТІ, ЗБЕРІГАННЯ І ВІДПУСК ЛІКАРСЬКИХФОРМ З

АНТИБІОТИКАМИ

Лікарські форми з антибіотиками оцінюють за якістю так само, як і інші лікарські форми, тобто перевіряють правильність документації, упаковку (укупорку); органолептичний контроль (колір, запах, наявність осаду); відсутність механічних домішок (рідкі ліки), відхилення в об'ємі чи масі, однорідність змішування (порошки, мазі), температуру плавлення, час повної деформації (супозиторії).

Зберігання лікарських форм з антибіотиками грунтується насамперед на фізико-хімічних властивостях кожного окремого антибіотика. Так, наприклад, водні розчини поліміксину М сульфату зберігають протягом 7 днів при температурі 4-10 °С. Граміцидин у водному розчині зберігається не більше 3 днів, втой час як у спиртових і жирових розчинах він не інактивується довгий час. Загальною вимогою до зберігання лікарських форм з антибіотиками є температура в умовах холодильника, захищене від світла місце, pH середовища. У буферному розчині з pH 6,5 стійкість солей бензилпеніциліну підвищується до 15- 20 днів при температурі до +5 °С.

Ліки з антибіотиками відпускають у стерильному посуді, який максимально виключає попадання мікрофлори, оформляють етикетками: «Приготовлене асептично», «Зберігати в прохолодному місці».

ВДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМЗ АНТИБІОТИКАМИ

У справі вдосконалення лікарських форм з антибіотиками загальними заходами є: обов'язкова наявність асептичного блоку, який піддається бактерицидному опроміненню за допомогою бактерицидних екранованих і неекранованих ламп; наявність визначеного асортименту засобів малої механізації, необхідних для одержання стерильних мазевих основ, фільтрації, фасовки й закупорювання.

Для водних розчинів антибіотиків повинні бути підібрані відповідні буферні розчини, що обумовлюють оптимальне pH у кожному конкретному випадку. За даними літератури, необхідно в ряді випадків виключати стадію фільтрування розчинів з антибіотиками, що супроводжується сильним адсорбційним ефектом.

Дитячі лікарські препарати – це такі препарати, які дозволені для використання в дитячій практиці у відповідних віку дитині дозах, у лікарських формах, які забезпечують терапевтичний ефект і зручність застосування.

В даний час відома така класифікація періодів дитячого віку:

- немовлята (перші 4 тижні життя)
- грудний вік (від 1 до 12 місяців)
- ранній дитячий вік (від одного до 3-х років)
- дошкільний вік (від трьох до семи років)

- шкільний вік (від семи до

вісімнадцяти років). Вимоги до лікарських

препаратів для дітей:

- Висока терапевтична ефективність і висока біодоступність
- Стерильність (для новонароджених);
- Стабільность;
- Апірогенність (для новонароджених);
- Відсутність алергізуючої дії;
- Нетоксичність.
- Мікробіологічна чистота
- Зручність застосування
- Приємні органолептичні властивості
- Малокомпонентність
- повинні забезпечувати позитивний психіко - фізіологічний вплив на дитину (видлікарської форми, колір, смак, ефект, запах) – бажано не використовувати ін'єкцій;

Препарати, що дозволяються приймати в дитячій практиці, не повинні міститиречовин, які впливають на ріст чи розвиток тканин, понижують імунітет, єтоксичними, не містити консервантів і барвників. Наприклад, тетрацикліни порушують зубну емаль у дітей, впливають на ріст кісток; стрептоміцин і гентаміцин можуть викликати ото токсичність. Дітям до 1 року заборонено приймати ліки з вмістом спирту.

При призначенні лікарських засобів дітям необхідно дотримуватися наспупних рекомендацій:

I. Призначити тільки розраховані дози ліків у відповідності до віку, ваги тіла.

II. Проводити попередню пробу на переносимість і чуттєвість до призначеного препарату (можливо на матері дитини).

III. Враховувати функціональний стан життєво важливих органів організму.

Дозування дитячих лікарських форм. Здійснюється з урахуванням ряду факторів, до яких належать:

- ✓ фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських препаратів;
- ✓ вік і маса дитини;
- ✓ характер і важкість захворювання;
- ✓ стан печінки, нирок, серця;
- ✓ індивідуальну чутливість дитини;
- ✓ побутові умови життя дитини, особливості харчування;
- ✓ кліматичні і географічні умови фактори

✓ лікарський анамнез (чи лікувати дитину або матір цим лікарським засобом чи були ускладнення, алергічні прояви, тощо)

Найчастіше в дитячій практиці використовують мікстури, свічки, порошки.

● Найчастіше в дитячій практиці використовують мікстури, свічки, порошки.

● Їх готують за загальними правилами приготування цих лікарських форм для дорослих, дотримуючись умов асептики.

● Лікарські форми для немовлят повинні бути стерильними.

Всі лікарські форми для дітей готують за загальними правилами приготування, але з дотриманням умов аптеки. Обов'язкова умова для ЛФ для дітей до 1 року – стерильність (мікстури для зовнішнього, внутрішнього використання, олії) або асептичність виготовлення (мазі, супозиторії, порошки). Всі ліки до стерилізації пробують на смак. Порошки готують за загальними правилами з наступною їх стерилізацією в повітряних стерилізаторах при t = 180°С – 1 година і зберігають 15 діб. Термолабільні речовини додають в асептичних умовах.

Розчини для внутрішнього застосування готують масооб'ємним способом без додавання стабілізаторів чи консервантів. Розчини для внутрішнього застосування фільтрують, розливають в контейнери з нейтрального скла, закупорюють гумовими пробками та металевими ковпачками під обкатку. Стерилізують насиченим водяним паром під тиском при температурі 120 °С. В масляних розчинах для обробки шкіри новонароджених використовують олії: персикову, оливкову, соняшникову та вазелінову. Олії та олійні розчини відпускають в контейнері для відпуску не 180 °С протягом 30 хвилин, герметично закупоривши гумовими пробками під обкатку. Зберігають протягом 30 діб при кімнатній температурі. Розчини для зовнішнього застосування, що мають в своєму складі термолабільні речовини, готують на стерильній воді очищеній та розливають в асептичних умовах в стерильний контейнер для відпуску. Розчини для ін'єкцій готують відповідно до вимог ДФУ та інших діючих нормативних документів.

Мікстури готують у відповідності до наказу № 197 «Інструкція по приготуванні РЛФ в аптеках». Стерилізують при t = 120°С – 8 хвилин. Не використовують консерванти і стабілізатори. Для корекції смаку додають фруктові сиропи, лимону кислоту. Не дозволяють фасовку ДЛФ більше 100 мл за рецептами. Розчин 0,02 % димедролу фасовка не більше 10 мл. Розчини для зовнішнього застосування – аналогічно як і мікстури. Фасовка за індивідуальними рецептами не більше 30 мл. Олії для дітей, а саме персикову, оливкову, соняшникову, вазелінову стерилізують у флаконах для кровозамінників, що закупорені гумовими корками при t = 180° С – 30 хвилин. Переважна більшість цих лікарських форм зберігається протягом 30 діб.

Ректальні лікарські форми для дітей розробляються у вигляді суппозіторієв та ректальних мазей. Вони також повинні мати декілька вікових дозувань. Ректальні лікарські

форми досить зручно застосовувати в дитячій практиці. Проте для організму природніше, щоб лікарські засоби поступали через рот, а не через пряму кишку. При виготовлені дитячих супозиторіїв використовують тіж основи, що і для дорослих. Не рекомендується використовувати поліетиленоксидні та желатино- гліцеринові основи у зв'язку з їх палючими і зневоднюючими діями на слизову оболонку.

М'які лікарські форми займають значне місце в арсеналі лікарських форм для дітей і грають важливу роль в педіатричній практиці. При виготовлені мазей для дітей, якщо не має інших вказівок в рецепті, використовують стерильну очну основу, яка складається з суміші 10 частин ланоліну безводного та 90 частин вазеліну «Для очних мазей».

В аптечних умовах з твердих лікарських форм для дітей виготовляють порошки для внутрішнього застосування та присипки. Порошки для внутрішнього застосування готують в асептичних умовах у відповідності з вимогами ДФУ. Присипки готують шляхом подрібнення порошків з подальшою їх стерилізацією.

Геріатрія (від грец. геронто -- старець і ятрос -- лікувати) - галузь клінічної медицини, яка вивчає хвороби людей літнього й старечого віку, розробляє методи їх лікування і профілактики з метою збереження фізичного і психічного здоров'я людини до глибокої старості. Існує ряд особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки у осіб похилого та старечого віку. Прийнято вважати, що у людей старше 60 років зменшується секреторна, моторна функції та функція всмоктування в ШКТ, що знижує біодоступність лікарських засобів, які застосовують ентерально. Проте існують альтернативи. Щодо фармакодинаміки, то зміни щільності та чутливості рецепторів,зниження активності ферментів у похилому віці можливі і у осіб молодого віку. Більше значення має поліморбідність, поліпрагмазія та політерапія (одночасне лікування всіх супутніх захворювань).

Загальні принципи призначення лікарських засобів людям похилого віку не відрізняються від таких для інших вікових груп, проте зазвичай необхідне застосування препарату в більш низьких дозах. У пацієнтів цієї вікової категорії побічні реакції при проведенні фармакотерапії розвиваються в цілому частіше, ніж у інших вікових групах. Останнє пов'язане як з особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських речовин у людей похилого віку, так і з поліморбідністю, що часто відзначається у цих пацієнтів і потребує призначення їм комплексної терапії. У зв'язку з цим людям похилого віку, як правило, одночасно призначають кілька лікарських засобів. Внаслідок цього змінюється відповідь на їх застосування та підвищується імовірність виникнення побічних реакцій, часто вони мають атиповий перебіг. Все це потребує більш ретельного моніторування лікарської терапії.

Рідкі лікарські форми. При створенні рідких лікарських форм для геріатричноїпрактики використовують тільки нешкідливі допоміжні речовини, переважнонатуральні продукти. Їх

кількість має бути обгрунтованим, оптимально забезпечує необхідний терапевтичний ефект і стабільність ліки. Для фарбування слід застосовувати нешкідливі барвники, дозволені для медичної практики. Коригуючі речовини повинні надавати лікам приємний смак і запах і не знижувати його активності та стабільності, проте в ньому має знаходитися якомога менше різних хімічних речовин.

Об'єм рідини, що містить ліки, в упаковці не повинен бути надто великим - достатньо 2,5-10 мл, тобто кількість препарату для мінімального курсу лікування. Також необхідно створювати ЛФ пролонгованої дії.

Ректальні лікарські форми. Лікарські речовини, що потрапляють в організм хворого через шлунково-кишковий тракт, втрачають свою активність через дію соляної кислоти і ферментів, крім того, вони починають діяти не раніше 20-тихвилин після проковтування. Препарати, що вводять таким шляхом, проходять черезпечінку, інактивуються і чинять свій негативний вплив на цей орган.

Порошки для внутрішнього застосування готують в асептичних умовах у відповідності з вимогами ДФУ. Присипки готують шляхом подрібнення порошків з подальшою їх стерилізацією.

М'які лікарські форми готуються за загальними правилами приготування в аптечних умовах. При виготовлені мазей для людей похилого віку, якщо не має інших вказівок в рецепті, використовують стерильну очну основу, яка складається з суміші 10 частин ланоліну безводного та 90 частин вазеліну «Для очних мазей».

Питання для самоконтролю до теми :

1. Характеристика очних лікарських форм, класифікація і вимоги до них.
2. Розрахунок ізотонічних концентрацій для приготування очних крапель,примочок, промивань.
3. Правила приготування примочок, промивань, суспензій, присипок. Особливості технології очних крапель в залежності від розчинності лікарських речовин.
4. Використання ВМС для пролонгації дії очних крапель. Асортимент концентрованих розчинів і консервантів при приготуванні очних крапель.
5. Характеристика основ, які використовуються для приготування очних мазей, їх технологія і стерилізація.
6. Приготування очних мазей. Особливості введення цинку сульфату і резорцину.
7. Оцінка якості, оформлення до відпуску і зберігання лікарських препаратів відповідно до нормативно-технічної документації.
8. Вимоги, що пред'являються до лікарських форм з антибіотиками.
9. Чинники, що впливають на стабільність лікарських препаратів зантибіотиками.

10. Загальні правила приготування рідких і твердих лікарських препаратів з антибіотиками.

11. Характеристика основ для приготування мазей і супозиторіїв і правила введення в них антибіотиків.

12. Оцінка якості, оформлення до відпуску і зберігання лікарських препаратів відповідно до нормативно-технічної документації.

Список джерел до теми

1. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. Вища. уч. фармац. установи (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, А.А. Рубан, І.В. Сайко та ін. - Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. - 632с. - (Серія «Національний підручник»)
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

4.Христина Голубчик, Наталія Фізор. Методичний посібник для самостійної підготовки здобувачів вищої освіти фармацевтичного факультету до інтегрованого тестового іспиту, Частина І, АТЛ, «Крок – 2» , за спеціалізацією «Фармація» Одеса.: ОНМедУ, 2024. – 88 с.

5.Навчальний посібник для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного іспиту «Крок 2. Фармація» / В.Ю. Анісімов, О.І. Бєляєва, Г.Г. Відавська, В.О. Гельмбольдт, А.В. Замкова, І.В. Литвинчук, А.В. Нікітін, Б.В. Приступа, І.Б. Пєткова, Я.В.

6.Державна фармакопея України: / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2 вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр лікарських засобів», 2015. – Т 1. – 1128 с.

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

8.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.

9.Сучасні фармацевтичні технології : навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної,

вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О. А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

10.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).

11.Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).