

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА УПРАВЛІННЯ І ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ ТА
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для практичних занять фармацевтів / провізорів-інтернів
спеціальності «Фармація»

Частина I

Запоріжжя

2022

УДК 615.4(075.8)

C51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
(протокол № від « » р.)
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

Автори:

Смойловська Г. П., Малюгіна О. О.

Рецензенти:

Віталій Валентинович Гладішев - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

Андрій Григорович Каплаушенко - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету.

C51 **Смойловська Г. П.**

Фармацевтична технологія : навчальний посібник для практичних занять фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація». Ч 1 / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. – 76 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**»: І частина до практичних занять фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки фармацевтів (провізорів)-інтернів спеціальності «Фармація» галузі знань 226.01 «Фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». Навчальний посібник містить інформацію щодо аспектів взаємодії лікарських засобів під час виготовлення, особливостей організації та здійснення раціонального технологічного процесу виготовлення твердих, рідких та м'яких лікарських форм в умовах аптек.

УДК 615.4(075.8)

© Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2022.
©Запорізький державний медичний університет, 2022

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| Передмова | 4 |
| Перелік скорочень | 9 |
| Тема 1. Взаємодія лікарських засобів при виробництві та зберіганні..... | 10 |
| Тема 2. Особливості технологічного процесу виготовлення твердих лікарських форм за екстемпоральними прописами | 29 |
| Тема 3. Особливості технологічного процесу виготовлення рідких лікарських форм за екстемпоральними прописами | 41 |
| Тема 4. Особливості технологічного процесу виготовлення м'яких лікарських форм за екстемпоральними прописами | 59 |

ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до практичних занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» І частина» розроблено згідно з типовим навчальним планом та програмою спеціалізації (інтернатури) зі спеціальності «Загальна фармація», затвердженою МОЗ України 12.10.2016 р., робочою інтегральною програмою підготовки провізорів-інтернів (первинна післядипломна спеціалізація) галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» освітня програма «Загальна фармація» (від 04.11.2020 р.), робочим навчальним планом провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» (від 27.05.2020 р.) та робочою програмою «Фармацевтична технологія» (від 22.09.2020 р.). Навчальний посібник розроблений на підставі вимог посібника «Підготовка і видання навчальної та навчально-методичної літератури» (під заг. редакцією Колесника Ю. М., ЗДМУ, 2020).

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» у провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» є систематизація знань про перспективи розвитку фармацевтичної технології в Україні та світі, в т.ч. промислового виробництва традиційних лікарських засобів згідно з принципами GMP та ліків нового покоління, ознайомлення з основними положеннями належної аптечної практики та роллю провізора у вирішенні випадків взаємодії лікарських засобів при виготовленні та застосуванні, а також упорядкування інформації щодо фармацевтичних та медико-біологічних особливостей виготовлення та застосування педіатричних ліків. Навчальний посібник розроблений з урахуванням чинного законодавства України, у тому числі статей Державної фармакопеї України 2-го видання, Стандартів належних практик, у відповідності до змін у типовому навчальному плані та програмі спеціалізації (інтернатури) зі спеціальності «Загальна фармація».

Основними завданнями засвоєння дисципліни «Фармацевтична технологія» є вдосконалення сучасного комплексу вмінь і професійних знань, які необхідні для роботи провізора-інтерна з нормативної документації, регулюючої

виробництво різних видів лікарських форм; загальних вимог законодавчої бази та GMP.

Згідно з вимогами освітньо-професійної програми, провізори-інтерни зі спеціальності «Загальна фармація» повинні знати:

1. Основні поняття, терміни і завдання фармацевтичної технології.
2. Перспективи розвитку фармацевтичного виробництва.
3. Теоретичні основи виробництва лікарських засобів, в т.ч. дитячих лікарських засобів.
4. Основні положення належної виробничої практики (GMP) стосовно процесів виробництва лікарських засобів.
5. Основні положення належної аптечної практики (GPP).
6. Основи дозування та застосування ліків для дітей.
7. Види взаємодії ліків з організмом і між собою та шляхи попередження їх побічної дії.
8. Вимоги ДФУ до лікарських засобів.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 134 години, з них аудиторних – 69 год., самостійна робота – 65 год.

Структура навчальної дисципліни

| Назви змістових модулів і тем | Кількість годин | | | | | |
|--|-----------------|--------------|------|------|----|----|
| | денна форма | | | | | |
| | усього | у тому числі | | | | |
| л | | п | сем. | інд. | СР | |
| Тема 1. Біофармацевтичні, медико-біологічні та фармацевтичні аспекти лікарських засобів | 10 | 2 | 2 | | | 6 |
| Тема 2. Нові технології у фармації та медицині: біотехнології, нанотехнології, лікарські засоби нового покоління | 12 | 2 | | | | 10 |

| | | | | | | |
|--|------------|----------|-----------|-----------|--|-----------|
| Тема 3. Фармацевтична технологія екстемпоральних лікарських засобів. Реалізація принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання | 16 | | 8 | 4 | | 4 |
| Тема 4. Сучасний стан промислового виробництва лікарських засобів | 27 | | | 20 | | 7 |
| Тема 5. Косметичні засоби в асортименті аптечного закладу | 12 | | 2 | 4 | | 6 |
| Тема 6. Гомеопатичні лікарські засоби на фармацевтичному ринку | 12 | | 2 | 4 | | 6 |
| Тема 7. Технологічні аспекти лікарських засобів у педіатрії та геріатрії | 8 | 2 | 2 | | | 4 |
| Тема 8. Сучасні підходи до інформаційної та просвітницької діяльності фахівця фармації в аптечному закладі | 8 | | | | | 8 |
| Усього за дисципліну | 105 | 6 | 16 | 32 | | 51 |

Тематичний план практичних занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»

- 1 Взаємодія лікарських засобів при виробництві та зберіганні
- 2 Особливості технологічного процесу виготовлення твердих, лікарських форм за екстемпоральними прописами.
- 3 Особливості технологічного процесу виготовлення рідких лікарських форм за екстемпоральними прописами.

4 Особливості технологічного процесу виготовлення м'яких лікарських форм за екстемпоральними прописами.

5 Виготовлення стерильних лікарських форм.

6 Виготовлення лікарських форм, які вимагають асептичних умов приготування.

7 Технологія косметичних засобів різних форм випуску.

8 Технологічні аспекти виготовлення гомеопатичних ліків.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» до практичних занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» І частина» містить 5 тем практичних занять. У структурі кожного заняття виділені тема, цілі, мотивація заняття, питання для контролю знань та наведений інформаційний матеріал, що висвітлює основні питання заняття. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

Однорічна інтернатура зі спеціальності «Загальна фармація» передбачує: 7 місяців роботи в базових аптечних закладах (заочний період) та 4 місяці навчання на кафедрах університету згідно з типовою програмою (очно-дистанційний період). З курсу фармацевтичної технології проводиться перевірка базисного рівня знань (вхідний контроль), поточний, підсумковий контроль. Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» здійснюється на кожному занятті під час індивідуальної роботи викладача із провізорами-інтернами. При оцінюванні навчальної діяльності надається перевага стандартизованим методам контролю: тестуванню, співбесіді та вирішенню практичних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо провізор набирає або перевищує затверджений відсоток вірних відповідей у 75%. Всі види робіт оцінюються викладачем за п'ятибальною системою.

Форма проведення підсумкового контролю включає контроль теоретичної та практичної підготовки. Практичні навички стосуються питань технологічних процесів виробництва лікарських систем з урахуванням фізико-хімічних властивостей та медичного призначення; основних принципів організації

охорони здоров'я, основних державних та відомчих документів, якими керується аптечна служба в своїй діяльності, принципів фармакологічної дії лікарських засобів та умов, які забезпечують ефективність та безпеку застосування, діючих норм відпуску отруйних, сильнодіючих, снотворних, наркотичних і прирівняних до них речовин, можливих адекватних замін лікарських засобів, біофармацевтичних аспектів лікарських засобів, основних напрямів наукових досліджень у фармації.

Контроль теоретичної підготовки складається з комп'ютерного контролю та співбесіди. Комп'ютерний контроль знань проводиться в установленому порядку за тестовими комп'ютерними програмами, затвердженими МОЗ України за спеціалізацією (інтернатурою) «Загальна фармація».

Оцінка підготовки провізора-інтерна за результатами комп'ютерного тестування здійснюється за бінарної системою «атестований», «не атестований». Атестованим вважається провізор-інтерн, що має не менше, ніж 75% вірних відповідей.

Перелік скорочень

| | |
|------------|---|
| АФІ | – активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина; |
| ВМС | – високомолекулярні сполуки; |
| ДФУ | – Державна Фармакопея України; |
| ЛР | – лікарська речовина; |
| ЛРС | – лікарська рослинна сировина; |
| МЛЗ | – м'які лікарські засоби; |
| МОЗ (МОЗУ) | – Міністерство охорони здоров'я України; |
| Натрій-КМЦ | – натрій-карбоксиметилцелюлоза; |
| НПА | – нормативно-правовий акт; |
| ПАР | – поверхнево активні речовини; |
| РЛЗ | – рідкі лікарські засоби; |
| ЦНС | – центральна нервова система; |
| ШКТ | – шлунково-кишковий тракт. |

Тема 1. Взаємодія лікарських засобів при виробництві та зберіганні

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: систематизувати знання з існуючих методів усунення фармацевтичних несумісностей при виготовленні ліків в аптеці. Вміти розрізняти екстракорпоральні несумісності (виникають до прийому ліків) та інтракорпоральні несумісності (які протікають в організмі); вибирати можливі способи подолання цих несумісностей.

Питання для контролю знань

1. Взаємодія лікарських засобів. Види взаємодії.
2. Поняття несумісностей. Фізичні, хімічні, фармакологічні несумісності.
3. Утруднені прописи. Шляхи подолання несумісностей.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Взаємодія лікарських засобів. Види взаємодії.

Взаємодія лікарських засобів – це зміни у силі, тривалості або характері дії АФІ при застосуванні його одночасно (у комбінації) з іншою лікарською речовиною. Також взаємодія визначається як якісна та кількісна зміна ефекту одного лікарського засобу під впливом іншого.

Залежно від типу взаємодії між складовими лікарського засобу або окремими лікарськими засобами, що застосовуються у складі комбінованої терапії, можливі:

- ✓ зміна терапевтичних показників, у тому числі утворення неактивних або токсичних продуктів, спотворення ефекту, непередбачувані зміни часу настання ефекту, терміну та сили дії;
- ✓ зміна фізичних та хімічних властивостей.

Важливо також пам'ятати, що навіть умовно фармакологічно індиферентні складові лікарського засобу можуть вступати у взаємодію з іншою

речовиною, впливаючи на її біодоступність. Також лікарський засіб може вступати у своєрідну взаємодію сам з собою, індукуючи мікросомальне окислення та пришвидшуючи власний метаболізм (наприклад, барбітурати).

На рис. 1.1 наведені основні типи взаємодій лікарських засобів. Як видно зі схеми, взаємодія може відбуватися на будь-якому етапі життєвого циклу лікарського засобу.

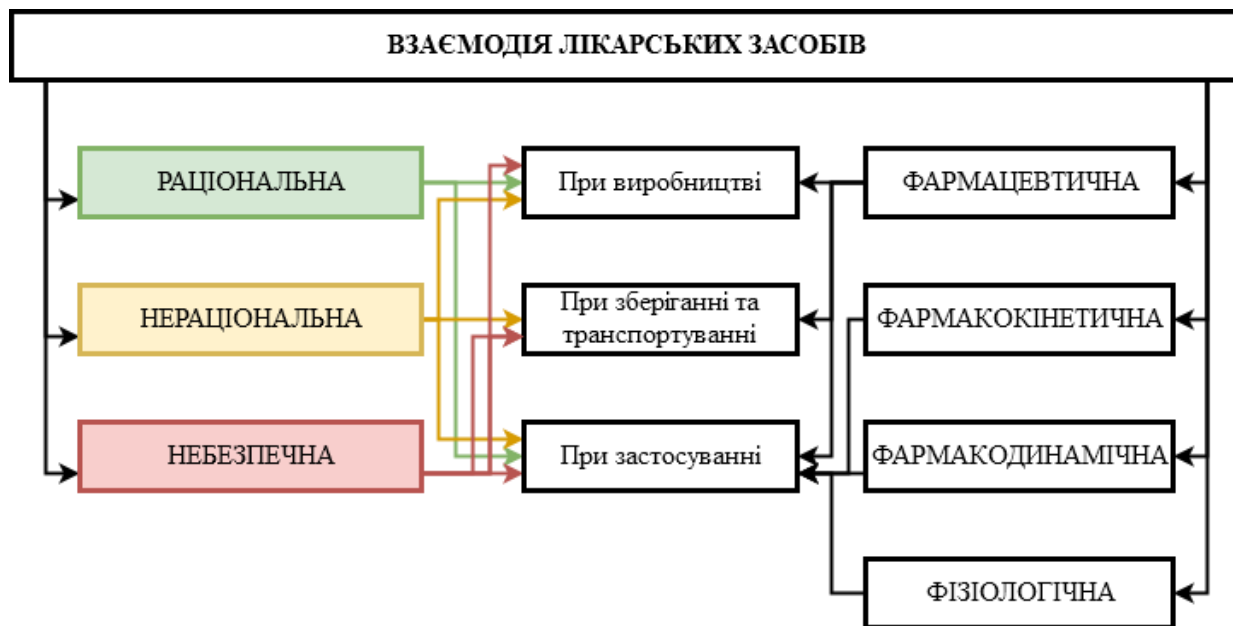


Рис. 1.1. Взаємодія лікарських засобів

Фармацевтична взаємодія – взаємодія, що відбувається у процесі виготовлення та зберігання лікарських засобів або при змішуванні лікарських засобів «у одному шприці». До видів фармацевтичної взаємодії лікарських засобів, які слід враховувати при виготовленні лікарських засобів, відносяться несумісності, уявні несумісності та утруднені прописи (рис. 1.2).

Типовими причинами виникнення фармацевтичної взаємодії є:

- ✓ невірне зберігання лікарських засобів, що призводить до фізико-хімічної взаємодії активних та індиферентних речовин, що входять до складу лікарського засобу, під впливом світла, температури, вологи;
- ✓ змішування лікарських засобів у одному шприці;
- ✓ нестабільні інфузійні (ін'єкційні) розчини;

✓ адсорбція речовини на поверхні контейнеру, флакону, шприца, системи для інфузії.



Рис. 1.2. Види фармацевтичної взаємодії, що слід враховувати при виготовленні лікарських засобів

Фармакологічна взаємодія розділяється на фармакокінетичну (рис. 1.3), фармакодинамічну та фізіологічну.

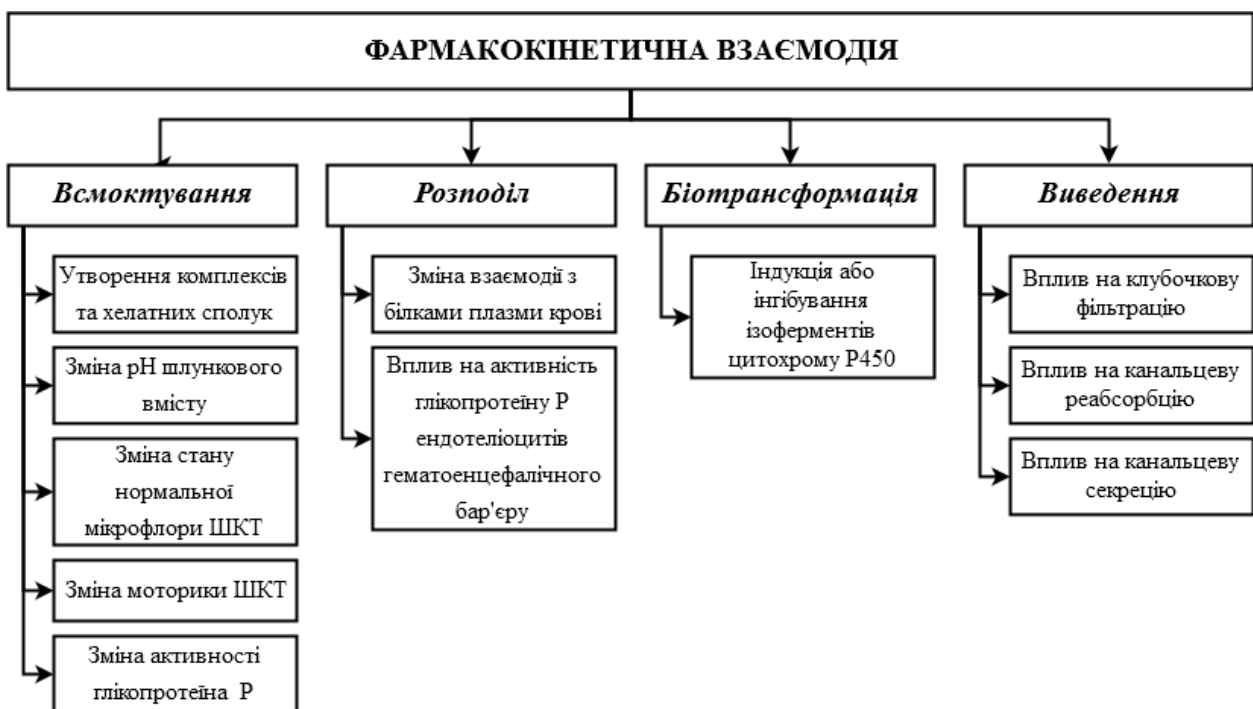


Рис. 1.3. Фармакокінетична взаємодія

Фармакокінетична взаємодія – це взаємодія лікарських засобів під час застосування, яка відбувається на етапі всмоктування, розподілу, метаболізму, виведення лікарського засобу.

Фармакодинамічна взаємодія – це взаємодія лікарських засобів, яка відбувається опосередковано через вплив на механізм його дії.

Фізіологічна взаємодія - такий вид взаємодії, коли два лікарських препарати незалежно впливають на різні органи чи тканини, що є частинами однієї системи

Як видно зі схеми, небажані (нераціональні та небезпечні) взаємодії можуть відбуватися на усіх етапах життєвого циклу лікарського засобу, а раціональні (бажані) – лише на етапах виробництва та застосування.

Також усі лікарські засоби, що взаємодіють, можна розділити на лікарські засоби, що взаємодіють за типом синергізму та за типом антагонізму (рис. 1.4).



Рис. 1.4. Взаємодія лікарських засобів – синергізм та антагонізм

Антагоністична дія при виготовленні лікарських засобів на наш час практично не використовується і може бути доцільною переважно як засіб зменшення побічних ефектів (антагоністична взаємодія буде відбуватися відносно побічної дії, а не відносно основної).

Прикладом терапевтичної раціональної комбінації ЛР, які діють антагоністично на організм, є мікстура Павлова. До її складу входять кофеїн-бензоат натрію, який збуджує кору головного мозку, і натрію бромід, що пригнічує ЦНС. Раціональним застосуванням антагоністичної взаємодії також є застосування речовин-антагоністів як антидотів та для корекції побічних явищ.

Синергічну взаємодію розділяють на сенсибілізацію, адитивну дію, сумачію ефектів та потенціювання. Терапевтично раціональні поєднання лікарських засобів за принципом синергізму широко застосовуються під час комбінованої терапії та у складі комбінованих лікарських засобів. Наприклад, поєднання каптоприлу з гіпотіазидом дозволяє за рахунок спільного ефекту речовин, що впливають на різні системи організму, ефективно знизити артеріальний тиск, використовуючи менші дози лікарських засобів. Така терапія більш безпечна і має порівняно менше побічних ефектів.

Широко розповсюдженим випадком нераціональної та потенційно небезпечної взаємодії є взаємодія лікарських засобів «у одному шприці» та у місці введення. Зазвичай це саме фармацевтична взаємодія, зумовлена фізико-хімічними властивостями лікарських засобів. Так, при застосуванні сорбентів лікарські засоби, які застосовуються разом з ними, також частково чи повністю абсорбуються, що знижує терапевтичний ефект.

Поняття несумісностей. Фізичні, хімічні, фармакологічні несумісності.

Фармацевтичними несумісностями (несумісностями) називаються такі поєднання інгредієнтів, у яких у результаті взаємодії лікарських речовин між собою і з допоміжними речовинами істотно змінюються їх фізико-хімічні властивості, а тим самим і терапевтична дія.

Рецепт, що містить несумісні лікарські речовини, вважається недійсним, і ліки по ньому відпускати не можна. Якщо в аптеку надходить рецепт, у якому прописані несумісні лікарські засоби, провізор повинен поставити на ньому штамп «Рецепт не дійсний» і повернути пацієнту. Про це слід повідомити лікаря,

який повинен виписати пацієнту інший рецепт.

Розрізняють фізичні (фізико-хімічні), хімічні та фармакологічні несумісності.

Фізичні (фізико-хімічні) несумісності – це несумісності, при яких відбувається зміна тільки фізичного стану лікарських речовин, що входять у препарат (рис. 1.5).

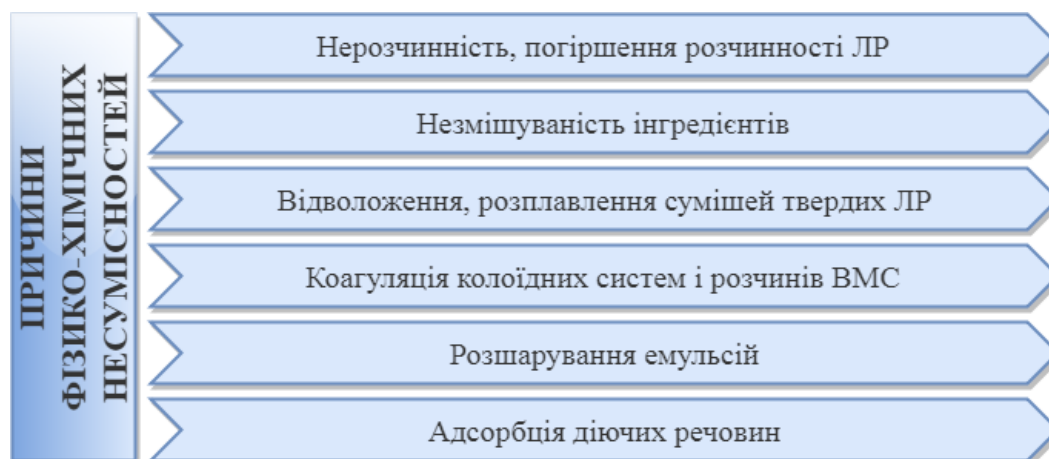


Рис. 1.5. Причини фізико-хімічних несумісностей

Відволоження та розплавлення сумішей твердих лікарських речовин відбувається внаслідок підвищення вологості суміші, особливо при наявності в прописі лужних чи лужнореагуючих речовин, за рахунок:

- ✓ адсорбції водяної пари з повітря;
- ✓ утворення евтектики;
- ✓ утворення молекулярних сполук;
- ✓ виділення кристалізаційної води при поєднанні в порошках кристалічних форм препарату.

До числа гігроскопічних речовин і препаратів відносяться солі алкалоїдів, глікозиди, антибіотики, ферменти, органопрепарати, сухі екстракти, речовини, що гідролізуються, солі азотної, азотистої, фосфорної кислот, кальцію хлорид та ін.

На відволоження складних порошоків впливають кількісні співвідношення інгредієнтів, характер їх змішування, вологість вихідних інгредієнтів, відносна

вологість повітря в приміщенні, тривалість зберігання порошків, пакувальний матеріал. Найбільше значення має відносна вологість повітря в приміщенні. Більшість сумішей, що відволожуються, втрачають сипкість при відносній вологості повітря 50-60% і вище, але деякі суміші настільки гігроскопічні, що відволожуються при будь-яких значеннях відносної вологості повітря.

Збільшення ступеня подрібнення також збільшує гігроскопічність порошку.

Таблиця 1.1

Суміші, що відволожуються при відносній вологості

| до 50-55% | | більше 70% | |
|--------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Кислота ацетилсаліцилова | Анальгін | Кислота аскорбінова | Кислота ніотинова |
| Кислота ацетилсаліцилова | Натрію саліцилат | Кислота ніотинова | Натрію гідрокарбонат |
| Кислота ацетилсаліцилова | Гексаметилентетрамін | Кислота ніотинова | Еуфілін |
| Кислота аскорбінова | Натрію гідрокарбонат | Анальгін | Еуфілін |
| Кислота аскорбінова | Еуфілін | Анальгін | Антипірин |
| Кислота аскорбінова | Гексаметилентетрамін | | |
| Глюкоза | Еуфілін | | |
| Глюкоза | Гексаметилентетрамін | | |
| Калію бромід | Натрію гідрокарбонат | | |
| Гексаметилентетрамін | Натрію саліцилат | | |

При відволоженні порошків, в яких поєднані лікарські засоби, між якими можлива хімічна реакція, при підвищенні вологості відбувається взаємодія між компонентами та фізична несумісність переходить у фізико-хімічну.

У практичній роботі слід враховувати, що еуфілін є дуже гігроскопічним і сприяє відволожуванню порошків. Також при поєднанні еуфіліну з речовинами, що мають кислий характер, він при відволоженні вступає з ними у хімічну реакцію.

Приклади лікарських речовин, які утворюють суміші, що відволожуються або розплавляються

| Лікарська речовина | Утворює суміші, що відволожуються або розплавляються |
|---------------------------|---|
| Амідропірин | Антипірин, барбаміл, гексаметилентетрамін, кислота аскорбінова, кислота ацетилсаліцилова, ментол, натрію саліцилат, резорцин, темісал, тимол, фенілсаліцилат, хлоралгідрат, еуфілін |
| Анальгін | Антипірин, кислота ацетилсаліцилова, натрію саліцилат, резорцин |
| Анестезин | Камфора, ментол, резорцин, фенілсаліцилат, хлоралгідрат |
| Бромкамфора | Ментол, резорцин, тимол, фенілсаліцилат, хлоралгідрат, пірогалол |
| Гексаметилентетрамін | Амідопірин, антипірин, кислота аскорбінова, кислота ацетилсаліцилова, кислота борна, кофеїн та його солі, натрію саліцилат, резорцин, цукор та глюкоза, фенілсаліцилат |
| Димедрол | Бромізовал, бутадіон, дибазол, камфора, кислота аскорбінова, кофеїн та його солі, натрію бромід, натрію гідрокарбонат, пахікарпін, цукор, еуфілін |
| Кислота ацетилсаліцилова | Амідопірин, анальгін, антипірин, гексаметилентетрамін, димедрол, кислота аскорбінова, кофеїн та його солі, натрію гідрокарбонат, натрію саліцилат, резорцин, свинцю ацетат, темісал, фенол, еуфілін |
| Кофеїн та його солі | Антипірин, гексаметилентетрамін, димедрол, кислота ацетилсаліцилова, натрію саліцилат, фітин, спазмолітин |
| Цукор та глюкоза | Гексаметилентетрамін, димедрол (цукор), кислота нікотинава, панкреатин, рутин, темісал, еуфілін |

Втрата сипкості порошками може відбуватися за рахунок утворення евтектики. Утворення *евтектичної суміші* можна вважати окремим випадком розчинення: розчином, одночасно насиченим обома компонентами. Утворюються або густі малорухливі рідини, що важко кристалізуються і схильні до значного переохолодження, або суміш просто сильно відволожується та втрачає сипкість.

Таблиця 1.3

Приклади деяких сумішей, що утворюють евтектику

| Склад сумішей | | Температура плавлення, °С | |
|--------------------|------|---------------------------|--------|
| | | Інгредієнтів | суміші |
| Камфора | 50,0 | 171-176 | 60 |
| Хлоралгідрат | 50,0 | 57 | |
| Фенілсаліцилат | 47,0 | 40 | 6 |
| Камфора | 53,0 | 171-176 | |
| Ацетанлід | 53,9 | 113-115 | 24 |
| Резорцин | 46,1 | 100-112 | |
| Ацетанлід | 66,7 | 113-115 | 24,5 |
| Тимол | 33,3 | 50-51,5 | |
| Антипірін | 81,1 | 110-113 | 3 |
| Ментол | 18,9 | 41-44 | |
| Уретан | 93,2 | 48-51 | 43 |
| Хінін | 6,8 | 175 | |
| Антипірін | 72,9 | 110-113 | 91 |
| Хініну гідрохлорид | 27,1 | 175 | |

Процес утворення евтектики залежить від природи речовин, температури повітря в приміщенні, кількісного співвідношення, механічного впливу.

Таблиця 1.4

Лікарські речовини, що утворюють евтектичні суміші

| Лікарська речовина | Анестезин | Антипірін | Бромкамфора | Камфора | Кислота ацетилсаліцилова | Кислота | Ментол | Натрію саліцилат | Резорцин | Темісал | Тимол | Фенацетин | Фенілсаліцилат | Фенол | Хлоралгідрат |
|--------------------------|-----------|-----------|-------------|---------|--------------------------|---------|--------|------------------|----------|---------|-------|-----------|----------------|-------|--------------|
| Анестезин | ■ | | | + | | | + | | + | | | | + | | |
| Антипірін | | ■ | | + | | + | + | | + | + | + | + | + | + | |
| Бромкамфора | | | ■ | | | | + | | + | | | | + | + | + |
| Камфора | + | + | | ■ | | | + | | + | | + | | + | + | + |
| Кислота ацетилсаліцилова | | + | | | ■ | | | | | | | | | + | |
| Кислота саліцилова | | | | | | ■ | | | + | | | + | | | |
| Ментол | + | + | + | + | | | ■ | | + | | + | | + | + | + |
| Натрію саліцилат | | | | | | | | ■ | | | | | | + | |
| Резорцин | + | + | + | + | | + | + | | ■ | | | | + | + | + |
| Темісал | | + | | | | | | | | ■ | | | | + | |
| Тимол | | + | + | + | | | + | | | | ■ | | + | + | + |
| Фенацетин | | + | | | | + | | | | | | ■ | | + | + |
| Фенілсаліцилат | + | + | + | + | | | + | | + | | + | | ■ | + | + |
| Фенол | | + | + | + | + | | + | + | + | + | + | + | + | ■ | + |
| Хлоралгідрат | | + | + | + | | | + | | + | | + | + | + | + | ■ |

Виділення кристалізаційної води відбувається при змішуванні деяких лікарських речовин, які містять кристалізаційну воду. Відбувається руйнування кристалічної решітки, утворюються нові речовини, що не містять або містять менше кристалізаційної води. Виділяється вода, суміш відволожується.

Наприклад, у порошках наступного складу:

Rp: Dibasoli 0,005

Thiamini bromidi 0,005

Natrii phosphates

Misce, fiat pulvis 0,3

Da tales doses № 20.

Signa: По 1 порошку 3 рази на день

Якщо натрію фосфат узяти кристалічний, що містить 12 молекул кристалізаційної води, суміш буде зволожуватись за рахунок руйнування кристалічної решітки і виділення води. Необхідно брати висушений натрію фосфат.

Нерозчинність інгредієнтів або погіршення умов розчинності спостерігається у випадку, якщо прописана нерозчинна лікарська речовина, перевищена межа розчинності або неправильно підібрано розчинник. Розглядають як несумісність у випадках:

- ✓ В осаді знаходяться отруйні / сильнодіючі речовини;
- ✓ Грубодисперсна суспензія чи осад пристає до стінок або дна флакона;
- ✓ Неможливо дозувати препарат.

Якщо осад легко ресуспендується і дозується та не є отруйним, то має місце фармацевтична суспензія, яка підлягає виготовленню і відпуску.

Незмішуваність інгредієнтів – причина несумісності при комбінуванні речовин, різнорідних за консистенцією, агрегатним станом. Зустрічається у рідких лікарських формах та мазях, рідше – у пілюлях та супозиторіях. Так, вода очищена не змішується з дьогтем, вазеліновою олією тощо, олія рицинова - з вазеліном, парафіном та спиртом етиловим у концентрації нижче за 90°. Спирт етиловий, у свою чергу, не змішується з іхтіолом, нафталанською нафтою, маслом вазеліновим, а гліцерин – з маслом вазеліновим.

Взаєморозчинність (змішуваність) окремих розчинників

| Назва | Вода | Гліцерин | Ефір медичний | Жири та жирні олії | Риб'ячий жир | Рідкий парафін | Спирт 90% | Хлороформ |
|--------------------|------|----------|---------------|--------------------|--------------|----------------|-----------|-----------|
| Вода | - | з | 80 | н | н | н | з | н |
| Гліцерин | з | - | н | н | н | н | з | н |
| Ефір медичний | 12 | н | - | з | з | з | з | з |
| Жири та жирні олії | н | н | з | - | з | з | н | з |
| Риб'ячий жир | н | н | з | з | - | з | н | з |
| Рідкий парафін | н | н | з | з | з | - | н | з |
| Спирт 90% | з | з | з | н | н | н | - | з |
| Хлороформ | 200 | н | з | з | з | з | з | - |

Примітка: 1. Числа показують кількість частин розчинника /наприклад, ефіру/, необхідного для розчинення /змішування/ частини вказаної рідини /в цьому випадку води/. 2. Рідкий парафін змішується в усіх співвідношеннях з оліями, крім рицинової. Умовні позначення: з – змішуються, н – не змішуються.

Розшарування емульсій у фармацевтичній практиці зустрічається не часто, переважно у випадках порушення технології виготовлення. Частіше у цих випадках має місце коагуляція захисного колоїду-емульгатора під впливом електролітів, температури, кислот, спирту тощо. При цьому крапельки олії так і залишаються всередині емульгатора.

Коагуляція колоїдних систем і розчинів ВМС може відбуватися під впливом різних факторів: при старінні колоїдів, гідролізі, висолюванні та ін. В аптечній практиці найчастіше випадки коагуляції пов'язані з висолюванням колоїдних часток під впливом концентрованих розчинів електролітів, кислот, лугів, спирту, сиропів. Висолювання у цьому випадку пояснюється тим, що іони нейтральних солей у процесі гідратації «відіймають» у сполук воду. Висолюючий вплив іонів залежить від їх здатності до гідратації та зменшується у такій послідовності:

Таблиця 1.6

| Аніони | Катіони |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| сульфат>цитрат>ацетат>хлорид>нітрат | літій>натрій> калій>рубідій>цезій |

Наприклад, висолювання можна спостерігати при поєднанні розчинів протарголу, коларголу, іхтіолу з електролітами. Іхтіол піддається коагуляції при введенні препаратів срібла, заліза, міді, ртуті, свинцю, кальцію. Коагуляція у часто супроводжується реакціями обміну, для іхтіолу – утворенням солей сульфохіхтіолової кислоти та виділенням тіофенів у вигляді маслянистої маси.

Адсорбція лікарських засобів відбувається під впливом молекулярних сил адсорбента і веде до зменшення вільної поверхневої енергії. Адсорбція може бути фізичною або хімічною (хемосорбція). При фізичній молекули адсорбованої речовини (адсорбату) зберігають свою індивідуальність, при хемосорбції – утворюють поверхневу хімічну сполуку з адсорбентом. При постійній температурі фізична адсорбція збільшується зі зростанням концентрації розчину – це процес оборотний.

Адсорбція часто відбувається в мікстурах та суспензіях та відноситься до прихованих несумісностей, які візуально не проявляються. Це особливо небезпечно, коли до складу ліків входять отруйні або сильнодіючі речовини.

Найсильнішими адсорбентами є активоване вугілля, кальцію карбонат, алюмінію гідроксид, бентоніт, у меншій мірі тальк, крохмаль, вісмуту нітрат основний, рослинні порошки та інші подібні речовини.

Наприклад, при поєднанні у одній лікарській формі активованого вугілля з екстрактом беладони, активоване вугілля майже повністю адсорбує алкалоїди з екстракту красавки. У такому випадку активоване вугілля бажано відпускати (за узгодженням з лікарем!) окремо. Також цей процес може відбуватися в організмі хворого, тому прийом активованого вугілля повинен бути розмежований з застосуванням інших лікарських засобів на час, достатній до їх всмоктування.

Разом з фізичними явищами можуть відбуватися й хімічні реакції. Саме тому фізичні несумісності часто називають фізико-хімічними.

Іншим частим типом взаємодії лікарських речовин є **хімічні несумісності** (рис. 1.6).

Хімічні несумісності – це такі несумісності, які супроводжуються непередбачуваними хімічними реакціями одночасно прописаних лікарських засобів.



Рис. 1.6. Класифікація хімічних несумісностей

Утворення осаду найбільш розповсюджена візуальна ознака несумісності у практиці провізора. В основному характерна для рідких лікарських форм. Випадіння осаду з розчинів може призвести до неправильного дозування, тому у більшості випадків такі препарати відпуску не підлягають.

Причинами утворення осадів можуть бути:

- ✓ осадження основ алкалоїдів та азотистих основ;
- ✓ осадження серцевих глікозидів;
- ✓ осадження дубильних речовин;
- ✓ осадження похідних барбітурової кислоти;
- ✓ осадження сульфаніламідних препаратів;
- ✓ осадження сполук важких металів;
- ✓ осадження антибіотиків
- ✓ хімічні реакції:
 - витіснення слабких кислот з солей більш сильними кислотами;
 - окисно-відновні реакції;

- реакції нейтралізації;
- реакції обміну (обмінного розкладання).

Осадження алкалоїдів відбувається серцевими глікозидами та рядом інших речовин:

Таблиця 1.7

| Речовини лужного характеру | Дубильні речовини | Осадкові реактиви | Солі важких металів |
|--|---|--|---|
| Розчин аміаку; Натрію гідрокарбонат; Нашатирно-анісові краплі; Барбітал-натрію; Натрієві солі сульфаніламідних препаратів; Еуфілін; Гексаметилентетрамін тощо | Танін; Відвар кори дубу; Відвар листя мучниці тощо | Розчин йоду у розчині калію йодиду тощо | Солі цинку; Солі срібла; Солі ртуті; Солі свинцю; Солі алюмінію |

Особливо чутливі до лужного середовища солі алкалоїдів (папаверину, стрихніну, апоморфіну, скополаміну, атропіну та ін.) та азотистих основ (прозерин, скополетин, дибазол, промедол, димедрол, новокаїн, дикаїн, етакридин та ін.)

Осадження алкалоїдів відбувається також у результаті розкладання їх солей та утворення важкорозчинних солей алкалоїдів.

Дубильні речовини осаджуються алкалоїдами (крім морфіну гідрохлориду, хініну гідрохлориду та кодеїну), серцевими глікозидами, важкими металами та речовинами лужного характеру.

Серцеві глікозиди осаджуються алкалоїдами, дубильними речовинами та солями важких металів. Також з утворюють осад з кислотами та кислореагуючими рідинами, речовинами лужного характеру, окисниками.

Похідні барбітурової кислоти та сульфаніламідних препаратів утворюють осад у комбінаціях з кислотами, лужноземельними металами, серцевими глікозидами, солями алкалоїдів та азотистих основ.

Солі важких металів (ртуті, цинку, свинцю, алюмінію, срібла) осаджуються солями алкалоїдів та азотистих основ, серцевими

глікозидами, дубильними речовинами, барбітуратами та сульфаніламідними препаратами, галогенами, ферментами, барвниками, солями лужних та лужноземельних металів.

Антибіотики осаджуються солями важких металів, кислотами, речовинами лужного характеру.

Зміна кольору у лікарській формі може бути як наслідком протікання окисно-відновних процесів, так і наслідком утворення забарвлених продуктів.

Окисно-відновні процеси зазвичай протікають при поєднанні у одній лікарській формі окисників та відновників. Часто у ролі відновників виступають речовини органічного походження. Під дією повітря окисно-відновні процеси протікають у прописах, що містять резорцин та феноли з лугами. Характерними є окисно-відновні процеси у лікарських формах, що містять кислоту аскорбінову з речовинами лужного характеру та нітритами.

Зміна запаху або виділення газу також свідчать про глибокі хімічні перетворення їх компонентів. Часто вони є наслідком:

- ✓ витіснення слабких кислот (азотиста, тіосірчана, вугільна) та лугів більш сильними;
- ✓ взаємодії перекису водню з різними компонентами;
- ✓ руйнування ряду речовин – гексаметилентетраміну, хлоралгідрату тощо
- ✓ реакцій з речовинами лужного характеру та нітритами.

Зміна консистенції лікарського препарату часто супроводжується зміною його активності у зв'язку зі зміною дисперсності лікарських і допоміжних речовин. Такі процеси відбуваються у водовмісних мазях з цинку оксидом і кислотою саліциловою (утворюється маса цинку саліцилату, що важко диспергується), при поєднанні в мазях розчину метилцелюлози з резорцином і йодом, натрій-карбоксиметилцелюлози з солями важких та полівалентних металів тощо.

Зміни без видимих проявів можуть виникати в лікарських препаратах, які містять антибіотики, серцеві глікозиди, ферменти, вітаміни, солі алкалоїдів і

азотистих основ у результаті перебігу хімічних реакцій. Це один з найнебезпечніших варіантів несумісностей, які виникають не тільки при виготовленні екстемпоральних лікарських форм, а й при змішуванні препаратів в одному шприці (інфузійній системі).

Прикладами таких несумісностей є інактивація антибіотиків при зміні рН середовища. Бензилпеніциліни у водних розчинах інактивуються перекисом водню, спиртом етиловим тощо; водні розчини стрептоміцину сульфату – лугами, глюкозою, нуклеїновими кислотами, сироваткою крові; тетрацикліни руйнуються у лужному середовищі, а окситетрацикліни – у кислому.

Дещо детальніше слід зупинитися на *окисно-відновних процесах*. Зазвичай вони характерні для лікарських форм, що містять сильні окисники (калію перманганат, срібла нітрат, пероксид водню, йод) або відновники (натрію нітрит, феноли та речовини, що містять фенольні групи, розчини адреналіну гідрохлориду, кислота аскорбінова). Йод окислює аскорбінову кислоту та іхтіол, розчин формальдегіду та ряд інших речовин. Пари йоду також можуть діяти на ряд хімічних речовин і призводити до їх псування. Наприклад, при виготовленні пілюль з окисниками не слід використовувати органічні консистентні речовини (рослинні порошки й екстракти, крохмаль, цукор, борошно) через можливість руйнування калію перманганату, самозаймання або вибуху. Тому для виготовлення таких пілюль використовують неорганічні консистентні речовини: бентоніт, білу глину, алюмінію гідроксид тощо.

На виникнення фізико-хімічних та хімічних несумісностей впливають такі чинники, як світло, температура, леткість інгредієнтів та ряд інших факторів. Відволожування порошоків залежить від вологості лікарських речовин і відносної вологості приміщення, температури повітря, характеру і тривалості перемішування, ступеня дисперсності, типу пакування. На швидкість виникнення евтектики впливає природа речовин, площа поверхні зіткнення між частинками речовин, температура навколишнього середовища, механічна взаємодія та інше. Сонячне світло та підвищена температура прискорюють хімічні реакції. Також хімічні реакції більш активно відбуваються у розчинах та при зволоженні.

У практиці провізора широко зустрічаються фармакологічні несумісності.

Фармакологічні несумісності – це таке поєднання лікарських речовин, яке в одних випадках призводить до зниження або повної втрати лікувального ефекту, в інших – до посилення його до токсичного або прояву небажаної побічної дії. Фармакологічні несумісності проявляються у вигляді синергізму або антагонізму.

Прикладом терапевтично нераціональної синергетичної взаємодії лікарських речовин є поєднання блокаторів кальцієвих каналів з негативним інотропним ефектом (верапаміл, ділтіазем) та атенололу. Спостерігається взаємне посилення дії, підвищується ризик гіпотензії, брадикардії. У разі необхідності внутрішньовенно їх вводять не раніше, ніж через 48 годин після відміни атенололу. Лікарські засоби, що викликають зсув реакції у основну сторону (препарати антацидів) знижують всмоктування слабких кислот (кислоти ацетилсаліцилової, ібупрофена, антибіотиків групи пеніциліну, цефалоспорину), підвищують всмоктування слабких основ (алкалоїдів, протигістамінних препаратів).

У виникненні фармакологічних несумісностей істотне значення мають дози, час і шляхи введення препарату.

Уявна несумісність – це такі прописи, у яких антагоністичне поєднання препаратів за фармакологічною дією або хімічною взаємодією між інгредієнтами, а також зміна фізичного стану лікарських засобів передбачається лікарем як лікарський фактор.

Прикладами терапевтично раціональної комбінації лікарських речовин-антагоністів є рідина Дем'яновича, мікстура з кальцію хлоридом і натрію гідрокарбонатом тощо.

Утруднені прописи. Шляхи подолання несумісностей

Утруднені прописи – це такі поєднання лікарських речовин (АФІ), за якими фармацевт за рахунок свої професійних знань може приготувати лікарський препарат, застосовуючи особливі технологічні прийоми.

Існують такі утруднені прописи, які фармацевт може виготовити без

повідомлення лікаря. Зазвичай такі випадки вимагають зміни технології та / або добору вірного пакування для лікарського засобу. У той же час, коли необхідно змінити лікарську форму, ввести або відпустити окремо якусь речовину, змінити склад лікарської форми тощо, то зміни робляться виключно з дозволу лікаря.

На рис. 1.7 схематично зображено шляхи вирішення, що застосовуються при виявленні несумісностей та утруднених прописів у аптечній практиці.



Рис. 1.7. Шляхи вирішення несумісностей, уявних несумісностей та утруднених прописів.

Універсального способу подолання несумісностей у лікарських препаратах не існує. У кожному конкретному випадку фармацевт повинен сам визначити способи і засоби для вирішення задачі, виходячи зі знань фізико-хімічних властивостей компонентів лікарської форми.

Наприклад, такий технологічний прийом, як окремих відпуск (тільки за

узгодженням з лікарем!) повинен спиратися на кількість лікарської речовини (чи можемо ми її відпустити окремо?), її характеристики (чи будуть ліки стабільними? Чи зможе пацієнт їх застосовувати?) тощо.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
2. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Основна

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О. І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.
2. Фармацевтическая технология экстенпоральных лекарственных средств [Текст] : учеб. для фарм. вузов и ф-тов / В. В. Гладышев [и др.] ; под ред. В. В. Гладышева ; МЗ Украины, Запорож. гос. мед. ун-т, Кафедра технологии лекарств. - Д. : Экономика, 2014. - 374 с.

Додаткова

1. Лікарська взаємодія та безпека ліків : навч. посіб. / Л. Л. Давтян [та ін.] ; за заг. ред. Л. Л. Давтян [та ін.]. – К. : Блудчий М. І., 2011. – 744 с.
2. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев [та ін.]. ; за ред. І. М. Перцева. - 2-е вид., перероб. та доп. – Вінниця : Нова книга, 2007. - 728 с.

Тема 2. Особливості технологічного процесу виготовлення твердих лікарських форм за екстемпоральними прописами

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: покращити знання фармацевтів / провізорів-інтернів щодо фармакопейних вимог та біофармацевтичних особливостей порошків для нашкірного та орального застосування. Покращити навички приготування порошків для нашкірного та орального застосування в умовах аптеки.

Питання для контролю знань

1. Особливості технології порошків як лікарської форми.
2. Порошки для орального застосування. Фармакопейні вимоги.
3. Порошки для нашкірного застосування. Фармакопейні вимоги.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Особливості технології порошків як лікарської форми.

Порошки - тверда лікарська форма для внутрішнього і зовнішнього застосування, що складається з одної чи декількох подрібнених речовин і має властивість сипкості.

Порошки класифікуються за складом, характером дозування та способом застосування (рис. 2.1).

Загальні правила виготовлення

Спосіб виготовлення (технологію) екстемпоральних порошків підбирають з урахуванням складу рецептурного пропису, їх медичного призначення, кількості та фізико-хімічних властивостей інгредієнтів (агрегатний стан, щільність, колір, запах тощо).

Порошки виготовляють за масою. Кількість лікарських речовин на всі порошки та на одну дозу розраховують залежно від способу прописування порошків у рецепті (роздільний чи розподільний).

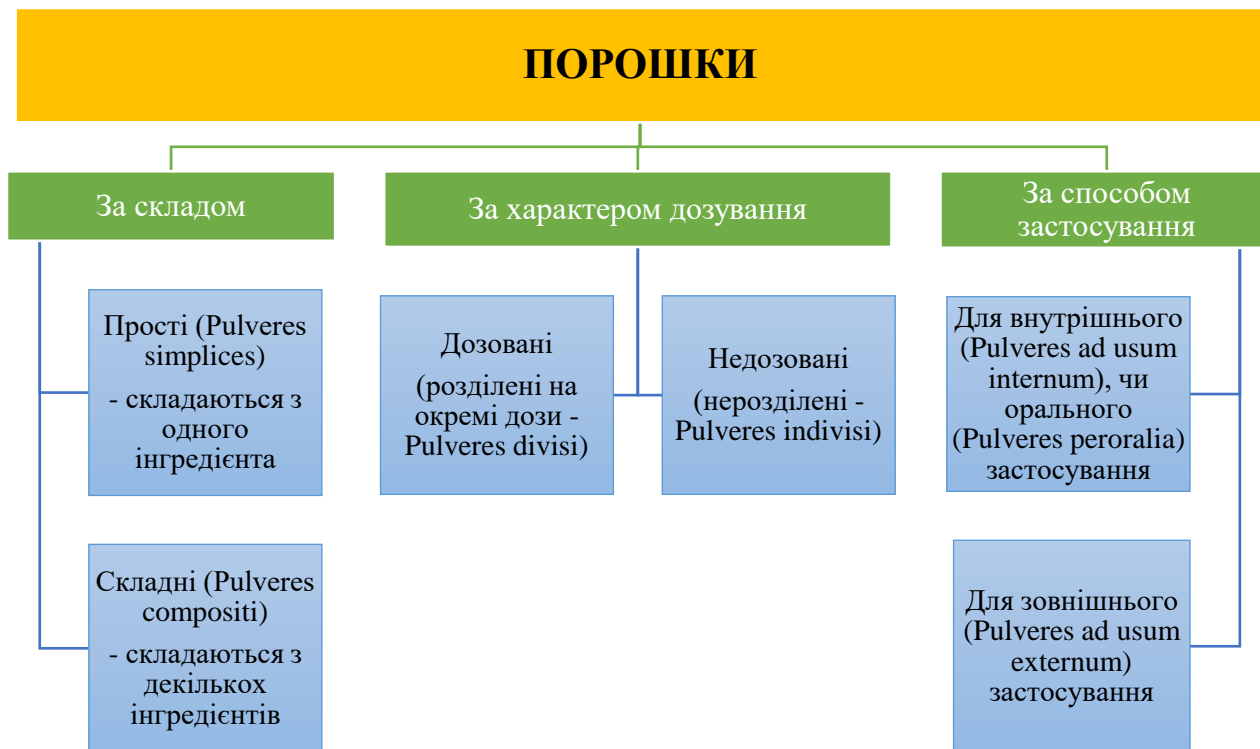


Рис. 2.1. Класифікація порошків

Ступінь подрібнення речовин визначають за способом застосування порошків. За відсутності спеціальних вказівок лікарські речовини подрібнюють до розміру частинок не більше 0,160 мм. При виготовленні простих порошків, які до застосування необхідно розчиняти у воді, лікарські речовини не подрібнюють. Підтверджено, що розмір їх часток не впливає на розчинність. Лікарські речовини для присипок розтирають у найдрібніший порошок.

При виготовленні порошків з отруйними, наркотичними і психотропними речовинами необхідно дотримуватися відповідних правил роботи з цими речовинами, що викладені у чинних нормативних документах МОЗ України.

Виготовлення порошків з барвними, важкоподрібнюваними, пахучими та леткими лікарськими речовинами виконують на окремому робочому місці, застосовуючи окремі ваги і ступку.

При виготовленні порошків з РЛЗ враховують кількість рідини, що вводиться, та фізико-хімічні властивості прописаних порошкоподібних лікарських речовин.

При виготовленні порошків з екстрактами враховують консистенцію екстракту.

Виготовлення порошків з напівфабрикатами виконують за загальними правилами подрібнення та змішування складних порошків.

Технологічний процес

Технологія порошків складається з технологічних стадій, представлених на рис. 2.2:



Рис. 2.2. Технологічні стадії виготовлення порошків

Подрібнення та змішування

Подрібнення – це процес зменшення розмірів часток твердих лікарських засобів за допомогою різних пристосувань.

Лікарські речовини, що мають приблизно однакові фізико-хімічні властивості, подрібнюють та змішують у порядку прописування їх у рецепті, звертаючи увагу на кількісне співвідношення інгредієнтів, наявність індиферентних речовин, величину втрат при розтиранні в ступці. Затирати пори ступки необхідно індиферентною речовиною чи лікарською речовиною, яка менше втрачається у порах ступки.

Якщо лікарські речовини виписані у рецепті в їх кількісному співвідношенні понад 1:5, тоді спочатку розтирають лікарську речовину, що входить у більшій кількості чи має менші втрати в порах ступки. Потім подрібнену речовину висипають на капсулу, залишаючи у ступці невелику кількість (приблизно стільки, скільки буде наступного інгредієнта). У затертій

ступці змішування починають з інгредієнта, прописаного в найменшій кількості, поступово додаючи інші речовини в порядку збільшення їх кількостей.

Лікарські речовини з різними фізико-хімічними властивостями подрібнюють і змішують у порядку, що відображено на рис. 2.3.



Рис. 2.3. Порядок змішування речовин при виготовленні порошків

Отруйні, наркотичні (психотропні) та сильнодіючі лікарські речовини додають у ступку, попередньо затерту індиферентною речовиною чи інгредієнтом, прописаним у рецепті в більшій кількості.

Якщо в рецепті прописана загальна кількість отруйної чи сильнодіючої речовини менше 0,05 г на всі порошки, то використовують тритурації. Щоб не збільшувати масу порошку, слід зменшити кількість цукру, виписаного в рецепті, на масу тритурації. Якщо цукор не прописаний у рецепті, то маса порошку збільшується за рахунок наповнювача взятої тритурації. Ці зміни обов'язково відзначають на сигнатурі (азначають кількість узяті тритурації та масу порошку).

Найчастіше в тритураціях як наповнювач використовують молочний цукор, тому що він негігроскопічний, найбільш індиферентний, без запаху, має слабкий солодкий смак, не токсичний, щільність молочного цукру (1,52) близька до щільності отруйних речовин, що запобігає розшаруванню суміші.

Тритурації з отруйних лікарських засобів, разові дози яких у рецепті виражаються в міліграмах, звичайно готуються в співвідношенні 1:100 (беруть 1 частину отруйного лікарського засобу і 99 частин наповнювача), а з лікарських засобів, дози яких виражаються в сантиграмах - у співвідношенні 1:10 (беруть 1 частину отруйного засобу і 9 частин наповнювача). У першому випадку 1,0 г

тритурації дорівнює 0,01 г отруйної речовини, а в іншому - 1,0 г тритурації дорівнює 0,1 г отруйної речовини.

Слід враховувати, що при застосуванні тритурації разом з отруйною речовиною до суміші вводиться деяка кількість розріджувача (молочного цукру), що збільшує вагу окремого порошку. Тому, якщо у рецепті був прописаний цукор (глюкоза тощо), то, для того, щоб вага порошку відповідала пропису, цукор беруть у відповідно меншій кількості. Якщо цукор прописаний не був, на сигнатурі відмічають кількість взятої тритурації та вагу окремого порошку.

Наприклад, при виготовленні пропису

Rp: Scopolamini hydrobromidi 0,0002

Sacchari 0,3

Misce fiat pulvis

Da tales doses N. 10

Signa: По 1 порошку 2 рази на день

Скополаміну гідробромід – отруйна речовина. Загальна кількість скополаміну гідроброміду на усі порошки – 0,002, що менше за мінімальну наважку отруйної речовини, яку можна відважити на ручних вагах (0,05). Тому необхідно використати тритурацію. При доборі тритурації спираємось на те, що взята тритурація повинна мінімально збільшувати вагу порошку, але при цьому наважка тритурації повинна бути не менше, ніж 0,05.

У даному випадку раціонально обрати тритурацію 1:100 – у такому випадку наважка тритурації буде 0,2, а кількість цукру зменшити до $3,0 - 0,2 = 2,8$.

Легкопилучі речовини (магній карбонат, магній оксид, кальцій карбонат) додають в останню чергу. Якщо приготування порошків необхідно розпочинати з цих засобів (менші втрати), то пори ступки затирають їх невеликою кількістю, далі додають інші лікарські засоби за прописом і лише в кінці легкопилучі.

Барвні лікарські речовини (рис. 2.4) перед початком змішування поміщають між двома порціями незабарвленої речовини або суміші незабарвлених речовин (метод « трьохшаровості »).



Рис. 2.4. Барвні лікарські речовини

Важкоподрібнювані лікарські речовини (камфора, ментол, йод, тимол та ін.) подрібнюються у присутності етанолу (96%) чи ефіру. До лікарських речовин, що подрібнюються з допоміжними рідинами, відносять:

| Речовина | Кількість допоміжної рідни, крап. на 1 г | | Примітка |
|-----------------------------|---|---------------|---|
| | Спирт етиловий 96% | Ефір медичний | |
| Йод | 10 | 15 | При розтиранні спікається |
| Камфора | 10 | 15 | |
| Ментол | 10 | 15 | |
| Пентоксил | 10 | 15 | |
| Тимол | 10 | 15 | |
| Фенілсаліцилат | 5 | 8 | |
| Натрію тетраборат (бура) | 5 | 8 | |
| Кислота саліцилова | 5 | 8 | При розтиранні розпилюється, подразнює слизову оболонку носа, очей |
| Стрептоцид | 5 | 8 | Важкоподрібнювана |
| Терпінгідрат | 5 | 8 | Важкоподрібнювана |

До складу порошків можуть входити пахучі лікарські засоби (як леткі, так і практично нелеткі). До пахучих лікарських речовин відносяться: йодоформ, камфора, ментол, ксероформ, тимол, фенол та ін. При роботі вони повинні відважуватися на окремих терезах, відразу протираючи ватним тампоном,

змоченим спиртом або сумішшю спирту з ефіром. Пахучі лікарські речовини подрібнюють у ступці, спочатку затертій непахучою речовиною.

Леткі лікарські речовини додають в останню чергу.

Готування складних порошоків з екстрактами, що являють собою концентровані витяги з ЛРС, залежить від властивостей екстракту і його консистенції. Густий екстракт беладони (1:1) додають у прописаній в рецепті кількості. Сухий екстракт беладони (1:2) та розчин густого екстракту беладони (1:2) додають у подвійній кількості відносно прописаної в рецепті. Розчин густого екстракту беладони (1:2) виготовляють з використанням суміші: 60 мл води, 10 мл етанолу 90% і 30,0 г гліцерину на 100,0 г густого екстракту. Цей розчин додають краплями, рівномірно розподіляючи в порошоків суміші. При відсутності в рецепті вказівки про консистенцію екстракту беладони завжди мають на увазі густий. Найзручнішим і найменш складним є приготування порошоків із сухими екстрактами, які готують за загальними правилами. Порошки, що містять екстракти, внаслідок їх гігроскопічності відпускають у вощених чи парафінованих капсулах.

У склад порошоків можуть вводитися настойки, ефірні олії та ін. Спосіб приготування таких порошоків залежить від кількості і виду рідини, що вводиться, та від фізико-хімічних властивостей прописаних порошкоподібних лікарських засобів. Рідкі лікарські речовини, що прописані в незначній кількості (2-3 краплі на 1,0 г порошоків суміші), вводять у склад перших порцій приготованої суміші, розподіляючи по всій поверхні порошку (рідина адсорбується порошком і не порушується його сипкість).

Рідини, що прописані у великих кількостях, спочатку упарюють на водяній бані (підігрітій до 60°C) у фарфоровій чашці або в попередньо підігрітій ступці. Якщо ці рідини містять леткі діючі речовини, то їх не можна упарювати. У таких випадках для одержання сипкої маси можна додавати (у незначних кількостях) допоміжні речовини, здатні адсорбувати рідину (наприклад, крохмаль). Введення до складу порошоків рідких інгредієнтів не має змінювати плинність порошку.

Дозування

Процес дозування полягає в розподіленні порошкової маси на окремі дози. Дозування порошоків проводять за допомогою ручних аптечних терезів або інших приладів, принцип будови яких оснований на дозуванні порошоків як за масою, так і за об'ємом.

Пакування та маркування (оформлення)

Порошки упаковують залежно від фізико-хімічних властивостей інгредієнтів.

Для пакування негігроскопічних і нелетких речовин застосовують капсули з проклеєного паперу (прості).

Для пакування гігроскопічних, легко вивітрюваних речовин, що змінюються під дією кисню чи вуглекислоти, застосовують капсули з вощеного і парафінованого паперу.

Для пакування летких і розчинних у воску і парафіні речовин застосовують пергаментні капсули.

Порошки загортають, складають по 3 або по 5 для зручності рахування і поміщають у паперовий пакет чи коробочку.

Недозовані порошки, присипки відпускають у паперових пакетах, картонних чи пластмасових коробках або скляних банках з кришками, що натягуються, або у спеціальній тарі з додатковою внутрішньою кришкою, що має дрібні отвори для розпилення.

Порошки оформляють загальними етикетками «Порошки» або «Внутрішнє» чи «Зовнішнє».

На етикетці мають бути попереджувальні написи «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці», «Берегти від дітей».

За наявності отруйних, наркотичних та психотропних речовин порошки оформляють сигнатурою, на якій зазначають склад лікарської форми, що відповідає пропису, та попереджувальною етикеткою «Поводитись обережно!» і опечатують.

Умови і термін зберігання.

Зберігання порошків здійснюють в умовах, що запобігають впливу зовнішнього середовища та забезпечують стабільність препарату: у сухому, якщо потрібно - в прохолодному, захищеному від світла місці.

Порошки, виготовлені екстемпорально, зберігають за вищезазначеними умовами 10 днів чи протягом терміну.

Порошки для орального застосування. Фармакопейні вимоги.

Порошки для орального застосування – лікарська форма, що складається з твердих окремих сухих частинок різного ступеня здрібненості. Містять одну або більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них. Дозволяється використання барвників та ароматизаторів.

Порошки для орального застосування звичайно приймаються з водою, іншою підходящою рідиною або ковтають безпосередньо. Випускаються в однодозових та багатодозових контейнерах. Багатодозові контейнери споряджуються пристроєм для відмірювання прописаної кількості.

При виробництві порошків для орального застосування слід передбачити заходи що забезпечують необхідний розмір частинок. При виробництві, пакування, зберіганні та реалізації – такі, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту.

Спосіб виготовлення порошків в аптеках визначається з урахуванням призначення, складу рецептурного пропису, кількості та фізико-хімічних властивостей субстанцій. Субстанції мають відповідати вимогам відповідних монографій ДФУ. Ступень здрібнення для порошків для орального застосування – до дрібного порошку. Субстанції порошків для приготування розчинів допускається не здрібнювати, якщо підтверджено, що розмір частинок не впливає на розчинність.

Субстанції, що мають приблизно однакові фізико-хімічні властивості, здрібнюють і змішують відповідно до їх кількісного співвідношення, величини втрат на розтирання у ступці, індиферентних допоміжних речовин. Якщо

субстанції прописані у рецепті у кількісному співвідношенні понад 1:5, першою розтирають субстанцію, що входить до складу лікарського засобу у більшій кількості або має менші втрати при розтиранні, після чого змішування субстанцій проводять у порядку їх кількостей.

Субстанцій з різними фізико-хімічними властивостями здрібнюють у такому порядку: крупнокристалічні, дрібнокристалічні, аморфні, речовини, що легко розпилюються.

Порошки для нашкірного застосування. Фармакопейні вимоги.

Порошки для нашкірного застосування – лікарська форма, що складається з твердих окремих сухих частинок різного ступеня здрібненості. Порошки для нашкірного застосування містять одну або більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них. Дозволяється використовувати барвники.

Порошки для нашкірного застосування випускають в однодозових або багатодозових контейнерах. Вони не мають містити агрегатів частинок порошку. Порошки для нашкірного застосування, призначені для використання на великих відкритих ранах або на дуже ушкодженій шкірі, мають бути стерильні.

Порошки для нашкірного застосування у багатодозових контейнерах можуть випускатися у контейнерах із кришками, що просіюють, або у контейнерах з механічним розпилювачем, або у контейнерах під тиском. Порошки для нашкірного застосування, що випускаються у контейнерах під тиском, мають відповідати вимогам статті «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском».

При виробництві порошків для нашкірного застосування слід передбачити заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту, необхідний розмір частинок та його контроль.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації порошків для нашкірного застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту; відповідні рекомендації наведено у статті «Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів і субстанцій для фармацевтичного застосування».

Стерильні порошки для наскірного застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню ЛЗ і росту мікроорганізмів; відповідні рекомендації наведено у статті «Методи виробництва стерильних лікарських засобів».

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-5-2015>
2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-6-2015>
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
5. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
6. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Основна

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.

Додаткова

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

2. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. Для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Вид. друге, доopr. та доп. – Львів.: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

Тема 3. Особливості технологічного процесу виготовлення рідких лікарських форм за екстемпоральними прописами

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: покращити знання провізорів-інтернів щодо фармакопейних вимог, біофармацевтичних та технологічних особливостей виготовлення рідких лікарських форм для нашкірного та орального застосування. Покращити навички виготовлення, оформлення та зберігання колоїдних розчинів, суспензій та емульсій в умовах аптеки.

Питання для контролю знань

1. Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування. Характеристика. Основні принципи виготовлення в умовах аптек.
2. Колоїдні розчини. Розчини ВМС.
3. Суспензії як лікарська форма. Вимоги. Умови утворення суспензій. Стабілізатори, що застосовуються при виготовленні суспензій.
4. Класифікація, характеристика та типи емульсій. Фактори, які впливають на стабільність емульсій.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування.

Характеристика. Основні принципи виготовлення в умовах аптек.

Лікарські засоби з рідким дисперсійним середовищем відомі людству з давніх часів і займають велику частку як у асортименті готових лікарських засобів, так і серед ліків екстемпорального виробництва.

Рідкі ліки – це вільні всебічно дисперсні системи, у яких лікарські речовини (тверді, рідкі чи газоподібні) розподілені в рідкому дисперсійному середовищі.

Залежно від ступеня подрібнення часток дисперсної фази рідкі лікарські форми можуть бути гомогенними (істинні розчини, розчини ВМС),

гетерогенними (колоїдні розчини, суспензії, емульсії) або поєднанням цих основних типів дисперсних систем (комбіновані системи – водні та спиртово-водні тощо витяги з ЛРС). На різноманітність і властивості рідких ліків впливають властивості лікарських речовин (дисперсна фаза) і вид застосовуваного дисперсійного середовища (розчинник).

Рідкі ліки застосовуються в медичній практиці дуже широко і можуть використовуватися для внутрішнього (орального) й зовнішнього (нашкірного, тощо) застосування. За всіма рідкими ліками для внутрішнього споживання без урахування типу дисперсної системи, у яких дисперсійним середовищем є вода, у медичній практиці закріпилась назва «мікстури».

Незалежно від типу дисперсної системи й способу застосування до рідких ліків висуваються загальні вимоги:

- ✓ максимальний ступінь дисперсності часток дисперсної фази;
- ✓ рівномірний розподіл часток у дисперсійному середовищі;
- ✓ стабільність дисперсної системи протягом певного часу.

ДФУ 2.0 містить загальні монографії «Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування» (*Praeparationes liquidae ad usum dermicum*) та «Рідкі лікарські засоби для орального застосування» (*Praeparationes liquidae peroraliae*).

Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування (рис. 3.1) – це різні за в'язкістю лікарські засоби, призначені для одержання місцевої дії або трансдермальної передачі діючих речовин. Вони являють собою розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин у відповідному середовищі.



Рис. 3.1. Класифікація рідких лікарських засобів для на шкірного застосування

Рідкі лікарські засоби для орального застосування (рис. 3.2) – це розчини, емульсії або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин у відповідному середовищі. Деякі лікарські засоби для орального застосування можуть складатися лише з рідких речовин (оральні рідини).



Рис. 3.2. Класифікація рідких лікарських засобів для орального застосування відповідно до ДФУ 2.0

Середовище для лікарських засобів для орального застосування вибирають, виходячи з природи діючої речовини або речовин, і воно має забезпечувати відповідну органолептичну якість лікарського засобу в залежності від передбачуваного використання.

Оральні розчини, емульсії та суспензії випускають в однодозових або багатодозових контейнерах. Кожна доза з багатодозового контейнера застосовується за допомогою підходящого дозуючого пристрою, призначеного для вимірювання прописаного об'єму.

Оральні краплі – це розчини, емульсії або суспензії, які приймають малими об'ємами – краплями – за допомогою підходящого дозуючого пристрою.

Згідно з вимогами ДФУ 2.0, на етикетці крапель зазначають кількість крапель в 1 мл або в 1 г лікарського засобу, якщо доза вимірюється у краплях.

Сиропи – це рідкі лікарські засоби, що характеризуються солодким смаком і в'язкою консистенцією. Вони можуть містити сахарозу в концентрації не менше 45 % (м/м). Солодкий смак може бути одержаний використанням інших поліспиртів або підсолоджувачів. Звичайно містять ароматизатори або інші смакові добавки.

На етикетці сиропів обов'язково зазначають назву і концентрацію поліспирту або підсолоджувача.

Рідкі лікарські засоби можуть містити підходяжі антимікробні консерванти, антиоксиданти або інші допоміжні речовини.

Емульсії можуть розшаровуватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко диспергуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити гомогенність лікарського засобу при застосуванні.

В умовах виготовляються рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування, представлені розчинами, емульсіями та суспензіями, краплями, рідше – шампунями та порошками для приготування розчинів.

Технологія виготовлення екстемпоральних РЛЗ (розчинів, суспензій, емульсій, водних витяжок з ЛРС) має забезпечувати їх якість відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів.

Порядок розчинення і змішування та відповідні технологічні прийоми (пептизація, суспендування, емульгування, екстрагування) при виготовленні РЛЗ повинні забезпечувати необхідний ступінь дисперсності (від іонів і молекул до грубих частинок) і рівномірний розподіл лікарських речовин у розчиннику

При виготовленні РЛЗ в умовах аптек дотримуються наступних **загальних правил:**

РЛЗ виготовляють масооб'ємним способом, який забезпечує необхідну масу лікарської речовини в заданому об'ємі розчину (речовину, що розчиняється, беруть за масою, а розчинник додають до одержання необхідного об'єму розчину).

За масою виготовляють розчини, в яких як розчинник використовують рідини з великою питомою вагою, в'язкі, леткі, а також емульсії та деякі лікарські форми за авторськими прописами.

Як розчинники для виготовлення РЛЗ використовують воду очищену, гліцерин, жирні та мінеральні олії, етанол тощо.

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

Якщо лікарська речовина в ДФУ зазначена у кристалічному і зневодненому станах, то застосовують речовини в кристалічному стані.

Якщо концентрацію водного розчину наведено у відсотках, то слід розуміти масо-об'ємні відсотки. При зазначенні концентрації розчину 1:1000 мають на увазі вміст лікарської речовини за масою у відповідному об'ємі розчину. Тобто, виготовляючи розчин 1:1000, слід брати 1,0 г речовини і розчинника до одержання 1000 мл розчину.

Розчини, в яких концентрація речовини виражена різними способами (розчин натрію саліцилату 2% – 200 мл; натрію саліцилату – 4,0 г,

води очищеної – 200 мл; натрію саліцилату – 4,0 г, води очищеної – до 200 мл; розчину натрію саліцилату із 4,0 г – 200 мл), при виготовленні в масооб'ємній концентрації повинні мати однакові об'єми (200 мл).

РЛЗ, що випускають фармацевтичні підприємства, при використанні їх для виготовлення лікарських форм дозують за об'ємом.

Спирт етиловий дозують за об'ємом. При виготовленні спиртових розчинів, якщо немає інших вказівок, використовують етанол 90%. Якщо міцність етанолу зазначена у відсотках, слід розуміти об'ємні відсотки. Офіційні прописи спиртових розчинів виготовляють на спирті зазначеної концентрації.

В'язкі рідини (бензилбензоат, вінілін, гліцерин, дьоготь, мінеральні масла та рослинні олії, іхтіол, поліетиленоксид-400, силікони), леткі (димексид, скипидар, метилсаліцилат, хлороформ, ефір медичний, ефірні олії), а також рідини з великою густиною (пергідроль, концентровані кислоти) дозують за масою безпосередньо у флакон для відпуску.

Малі кількості РЛЗ, які у прописі зазначені в стандартних краплях, слід відмірювати емпіричним краплеміром (очною піпеткою), відкаліброваним за відповідною рідиною. На етикетці штангласу зазначають кількість крапель в 1 мл або 1 г лікарського засобу та відповідність кількості стандартних крапель емпіричним.

Для прискорення виготовлення РЛЗ використовують концентровані розчини.

Загальний об'єм РЛЗ складається з об'ємів усіх рідин, які входять до складу пропису. При розрахунку об'єму РЛЗ із в'язкими, леткими, густими засобами враховують їх густину.

Водні суспензії з концентрацією лікарських речовин 3% і більше, а також емульсії незалежно від концентрації виготовляють за масою.

Технологічний процес

Технологія РЛЗ складається з таких технологічних стадій (рис. 3.3):

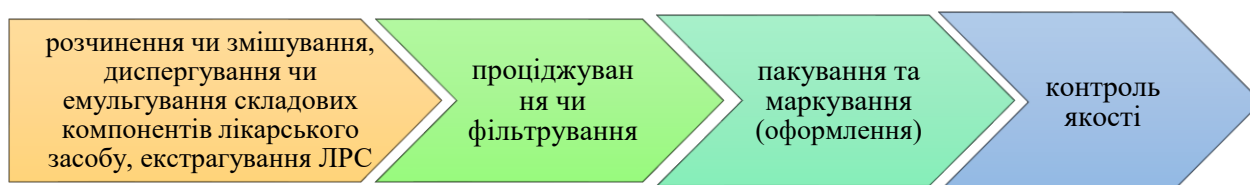


Рис. 3.3. Стадії приготування РЛЗ

Залежно від розчинності лікарських речовин і виду розчинника застосовують ті чи інші технологічні стадії.

Пакування та маркування

РЛЗ відпускаються у флаконах (контейнерах) зі світлого або темного скла певної місткості, що закручуються кришками з прокладками. Суспензії відпускають у флаконах зі світлого скла.

Концентровані розчини зберігають у штангласах із темного чи світлого скла певної місткості з притертими пробками.

РЛЗ оформляють загальними етикетками «Мікстура», «Внутрішнє», «Зовнішнє» або «Краплі». На етикетці повинні бути попереджувальні написи «Перед уживанням збовтувати», «Зберігати в прохолодному і захищеному від світла місці», «Берегти від дітей».

РЛЗ з отруйними та наркотичними (психотропними) речовинами опечатають, оформляють сигнатурою, на якій зазначають склад лікарської форми, що відповідає пропису, та попереджувальним написом «Поводитись обережно!». РЛЗ, що містять етанол, оформляють сигнатурою.

Умови і термін зберігання

Умови зберігання РЛЗ залежать від властивостей лікарських речовин, які входять до складу пропису. Якщо немає особливих вказівок, екстемпоральні РЛЗ зберігають при кімнатній температурі, за необхідності – у прохолодному, захищеному від світла місці.

Емульсії не дозволяється заморожувати.

Емульсії, суспензії зберігають 3 дні, водні витяжки – 2 дні, водні оральні лікарські засоби – не більше 14 днів, водні розчини для зовнішнього застосування – не більше 30 діб, інші РЛЗ та суспензії, в яких як рідину використовують етанол – 10 днів чи протягом терміну, зазначеного у чинних НПА або за наявності науково підтвердженої інформації про стабільність кожного окремого інгредієнта пропису, - не більше 6 місяців.

Концентровані розчини зберігають у добре закупореній тарі в захищеному від світла місці при температурі 15-25°C або в холодильнику при температурі 3-8°C протягом терміну, зазначеного у Додатку Н Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек»

Колоїдні розчини. Розчини ВМС.

До *високомолекулярних сполук* відносять зазвичай сполуки з молекулярною масою від кількох тисяч до мільйона й більше – білки, крохмаль тощо. ВМС мають сферичну (білки) або лінійну (МЦ, крохмаль та ін.) структуру молекули.

ВМС зі сферичною структурою молекул розчиняється у воді подібно низькомолекулярним речовинам – стадія набрякання цих сполук безпосередньо переходить у розчинення, тому їх відносять до *необмежено набухаючих речовин*.

ВМС із лінійною структурою молекул має нитковидну будову, а довжина молекул може сягати 400-500 нм. Розчинення таких ВМС протікає у дві виражені стадії – набрякання й розчинення. Стадія набрякання не завжди переходить у стадію розчинення, тому що ВМС і вода здатні змішуватись обмежено. Після досягнення певного ступеня набрякання процес припиняється, але при зміні умов (наприклад, нагрівання) перехід у розчин стає можливим (наприклад, желатин).

Розчини *необмежено набухаючих речовин* (пепсин, панкреатин, рослинні екстракти) виготовляють за правилами виготовлення розчинів низькомолекулярних речовин.

Розчини обмежено набухаючих речовин (желатин, крохмаль, метилцелюлоза, полівінол, натрій-КМЦ) виготовляють залежно від їх фізико-хімічних властивостей: речовини заливають розрахованою кількістю холодної (наприклад, желатин чи крохмаль) або гарячої води (наприклад, метилцелюлоза) для набухання, після чого за допомогою технологічних операцій (перемішування, нагрівання тощо) досягають стадії повного розчинення чи утворення еластичного гелю.

Сухі лікарські речовини додають до виготовлених розчинів ВМС лише в розчиненому стані. Слід пам'ятати, що розчинність ВМС знижується при додаванні етанолу, гліцерину, електролітів. При додаванні до розчинів ВМС солей електролітів можливі явища висолювання й несумісності. Під дією низьких температур і деяких інших факторів можливе також драгління або желювання розчинів ВМС, що супроводжується повною втратою текучості.

Розчини ВМС характеризуються високим осмотичним тиском, високою в'язкістю й здатністю до тиксотропії.

Що стосується приватної технології окремих ВМС, слід зауважити наступне:

Пепсин виявляє свою активність при рН 1,8-2,0, але легко інактивується у кислому середовищі. При приготуванні розчинів **пепсину** воду слід спочатку змішати з розчином хлористоводневої кислоти, розведеної 1:10, а потім розчинити пепсин. Ці розчини проціджують у міру необхідності через пухкий тампон вати.

Желатин при набряканні утворює пружні драгли, які при нагріванні плавляться і необмежено змішуються з розчинником. З огляду на це, желатин подрібнюють, заливають 4-10-кратною кількістю води й залишають набухати на 30-40 хв. Потім додають залишок води і нагрівають на водяній бані (60-70°C) до повного розчинення. Теплий розчин проціджують через подвійний шар марлі.

Крохмаль. Розчин крохмалю 2% готують за масою відповідно до пропису: 2 частини крохмалю, 8 частин дистильованої води холодної, 90 частин дистильованої води гарячої. Спочатку готують тонку суспензію крохмалю в

холодній воді, яку додають при ретельному перемішуванні до киплячої води. За потребою, розчин доводять до 100 г.

З інших ВМС готують 0,5-1 % розчин метилцелюлози, 0,5-2% розчин натрію карбоксиметилцелюлози, 1,4-2,5 % розчини полівінолу, 1% розчин поліакриламідну та розчини полівінілпіролідону, які використовуються як допоміжні речовини – стабілізатори та пролонгатори.

Захищені колоїди

Колоїдний розчин – ультрамікрогетерогенна система, структурними одиницями якої є комплекси молекул, атомів – міцели.

Колоїдні розчини або золі – агрегативно й термодинамічно нестійкі. Вони можуть бути стійкими лише в присутності стабілізатора, який, адсорбуючись на поверхні поділу частка-середовище, запобігає їх коагуляції. Стійкість системи підвищується також за рахунок виникнення навколо часток сольватних шарів з молекул розчинника.

Золі мають обмежений строк існування й навіть при оптимальному зберіганні з часом піддаються старінню й коагулюють або желатинуються.

У сучасній медичній практиці використовуються розчини захищених колоїдів (рис. 3.4).

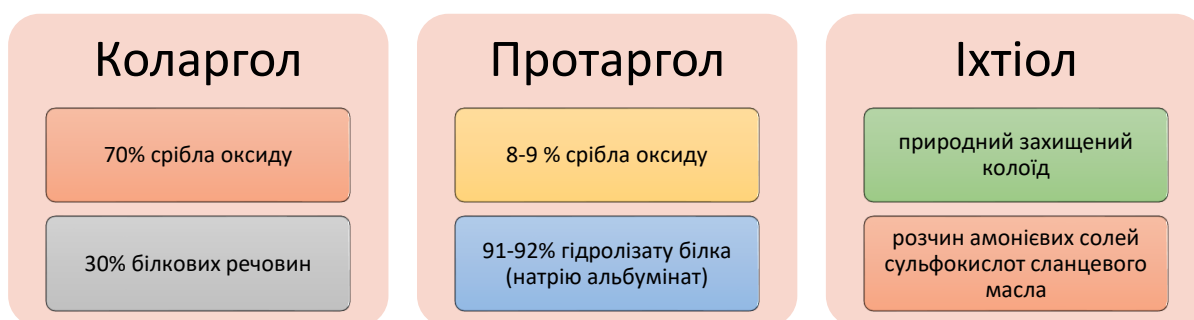


Рис. 3.4. Приклади захищених колоїдів

Принцип «захисту» колоїдів полягає в поєднанні колоїдно-роздробленої гідрофобної речовини (від 1 мкм до 1 нм) з ВМС, що мають високі гідрофільні властивості. ВМС, адсорбуючись на поверхні нестабільних колоїдних часток,

різко зменшують поверхневу енергію й збільшують їх гідрофільність, що робить частки розчинними й сприяє агрегатній стійкості всієї колоїдної системи.

Розчин коларголу в концентрації 1% і вище виготовляють шляхом диспергування коларголу у ступці з частиною води (для набухання коларголу), а потім додають решту води; в концентрації коларголу до 1% – шляхом розчинення його у всій кількості води.

Розчин протарголу виготовляють шляхом насипання його тонким шаром на широку поверхню всієї кількості води очищеної. Не можна перемішувати чи збовтувати розчин.

Іхтіол попередньо змішують у фарфоровій чашці з частиною розчинника і після додавання решти переносять у флакон для відпуску.

Також у медичній практиці використовуються розчини напівколоїдів (водні розчини танідів, мил, етакридину лактат). Розчини напівколоїдів – це такі системи, які при певних умовах є справжніми розчинами, а при зміні концентрації дисперсної фази стають золями у колоїдному стані.

У випадку напівколоїдів дисперсна фаза одночасно складається з молекул, іонів та міцел.

Суспензії як лікарська форма. Вимоги. Умови утворення суспензій. Стабілізатори, що застосовуються при виготовленні суспензій.

Фармацевтичні суспензії – рідкі лікарські форми, що є дисперсними системами з твердою дисперсною фазою і рідким дисперсійним середовищем. Вони можуть бути призначені для внутрішнього (мікстури-суспензії), зовнішнього і парентерального (внутрішньом'язового) застосування.

До позитивних властивостей суспензій слід віднести зручність прийому, можливість виправлення смаку та запаху та випуску у вигляді сухого напівфабрикату, що дозволяє зберегти лікарські речовини тривалий час. З біофармацевтичної точки зору, суспензії дозволяють одержати більшу сумарну поверхню твердої фази й забезпечити кращій терапевтичний ефект,

продовжувати дію і регулювати її тривалість за рахунок зміни величини часток. Також іноді спостерігається зниження негативного впливу на шлунок.

Недоліком суспензій можна вважати можливість гідролітичного розкладання лікарських речовин у результаті тривалої взаємодії з водою.

Суспензії як гетерогенні системи характеризуються кінетичною й агрегативною нестійкістю. Найважливішим завданням технолога при виготовленні суспензії є максимальне диспергування твердих часток дисперсної фази й підвищення в'язкості дисперсійного середовища, що забезпечує оптимальну поверхню контакту ЛР із тканинами організму та її максимальну терапевтичну ефективність та безпечність.

Суспензії готують *дисперсійним і конденсаційним* методами.

Техніка виготовлення *дисперсійним методом* визначається фізико-хімічними властивостями ЛР – їх гідрофільністю та гідрофобністю (рис. 3.5). У його основі лежить принцип отримання певного ступеня дисперсності шляхом подрібнення порошкоподібної речовини.

В основі *конденсаційного* способу лежить утворення молекулами більш великих частинок – агрегатів, що характерні для суспензій. Таким чином отримують високодисперсні частинки дисперсної фази, частіше за все – шляхом реакції обмінного розкладання, гідролізу тощо, а також шляхом заміни розчинника. Для отримання тонких суспензій цим методом необхідно, щоб вихідні речовини були у стані розведених розчинів або колоїдних дисперсних систем.

Методом заміни розчинника – при додаванні до водних розчинів настоянок, рідких екстрактів, нашатирно-анісових крапель – утворюються опалісцюючі або мутні мікстури-суспензії, осад у яких швидко ресуспендується.

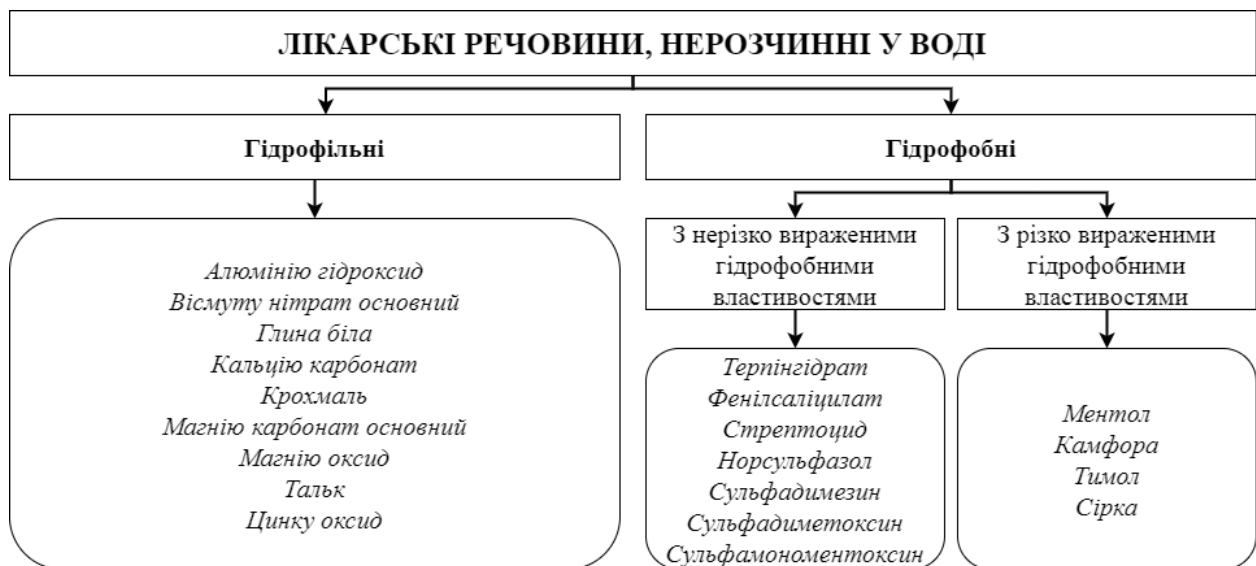


Рис. 3.5. Класифікація ЛР за їх відношенням до води

Основними правилами виготовлення суспензій в умовах аптеки є:

Не дозволяється виготовляти суспензії для внутрішнього застосування з нерозчинними сильнодіючими речовинами, які у всьому об'ємі, зазначеному в рецепті, прописані в кількості, що перевищує їх вищу разову дозу.

Суспензії з гідрофільними речовинами виготовляють шляхом розтирання останніх у ступці спочатку в сухому стані, а потім – з половинною кількістю (від маси сухої речовини) води очищеної (або тієї рідини, що прописана у рецепті), отриману суміш у вигляді пульпи змішують з водою очищеною і зливають у флакон для відпуску. Якщо в прописі є в'язка рідина (сіроп, гліцерин), то сухі речовини розтирають із цими засобами.

Суспензії з речовинами, які мають велику питому щільність (вісмуту нітрат основний), виготовляють методом збовтування.

При виготовленні суспензій із гідрофобних речовин їх попередньо змішують зі стабілізатором. Кількість стабілізатора розраховують залежно від властивостей гідрофобних речовин:

| | Абрикосова камідь | Желатоза | 5% розчин МЦ | Твін-80 |
|--|--|----------|--------------|---------|
| Речовини з нерізко вираженими гідрофобними властивостями | 0,25 | 0,5 | 1,0 | 0,1 |
| Речовини з різко вираженими гідрофобними властивостями | 0,5 | 1,0 | 2,0 | 0,2 |
| Сірка | Калійне або зелене мило 0,1-0,2 г на 1,0 г сірки | | | |

Примітка: Твіни і спени не сумісні із саліцилатами, похідними оксибензойної кислоти, фенолами та інш.

Сірку диспергують із гліцерином або з етанолом (якщо вони прописані у рецепті). Як стабілізатор суспензій сірки для зовнішнього застосування використовують калійне чи зелене мило з розрахунку на 1,0 г сірки 0,1-0,2 г мила.

Водорозчинні речовини вводять до складу суспензій, розчиняючи їх у прописаному об'ємі води (можна використовувати концентровані розчини), а потім з цим розчином виготовляють суспензію як сказано вище.

Суспензії не проціджують. Відпускають у флаконах зі світлого скла.

Класифікація, характеристика та типи емульсій. Фактори, які впливають на стабільність емульсій.

Емульсії – гетерогенні дисперсні системи, що складаються із взаємно нерозчинних, тонко диспергованих рідин, найчастіше води й олії. Як правило, емульсії стабілізують емульгаторами.

Розрізняють емульсії першого роду – дисперсії олії в воді (о/в), - і емульсії другого роду – дисперсії води в олії (в/о).

Емульсіям властива нестійкість, як дисперсним системам з розвинутою поверхнею поділу фаз, що мають надлишок вільної поверхневої енергії. Розрізняють такі види нестабільності, як термодинамічну (коалесценція), кінетичну (седиментація та кремаж) і обернення фаз (інверсія).

Емульсії перспективні для застосування в медицині – у них можна поєднувати дві рідини, що не змішуються, маскувати неприємний смак,

регулювати біодоступність лікарських речовин, усувати подразнюючу дію на шкіру і слизові. Жиророзчинні ЛР в складі емульсій легко засвоюються організмом. Емульсії є гарною основою для створення комбінованих препаратів.

Застосовуються емульсії наносяться на шкіру і слизові, приймаються перорально та вводяться парентерально. Широко представлені емульсії у лікарських препаратах для парентерального живлення (розмір часток не більше 0,8-1 мкм), значний практичний інтерес представляють інфузійні емульсії на основі перфторвуглеців для забезпечення штучного газообміну в живих системах.

При виготовленні емульсій дотримуються наступних **принципів**:

Для виготовлення емульсії використовують персикову, маслинову, соняшникову, рицинову, ефірні олії, а також бальзами, риб'ячий жир та інші рідини, що не змішуються з водою. Якщо олія в рецепті не зазначена, емульсію виготовляють на персиковій, маслиновій або соняшниковій оліях. Якщо кількість олії в рецепті не зазначено, то виготовляють 10% емульсію.

Для стабілізації емульсії використовують емульгатор, який підбирають залежно від призначення емульсії та фізико-хімічних властивостей інгредієнтів.

Як емульгатори використовують ПАР та деякі гідрофільні природні речовини. Кількість емульгатора залежить від кількості олійної фази.

На 10,0 г олійної фази беруть:

- ✓ 2,0 г твіну-80 та 2-3 мл води (для первинної емульсії);
- ✓ 1,0 г метилцелюлози (5% розчин – 20,0 г);
- ✓ 0,5 г натрій-карбоксиметилцелюлози (5% розчин – 10,0 г) та 0,5 г метилцелюлози (5% розчин – 10,0 г);
- ✓ 5,0 г крохмалю (10% клейстер – 50,0 г);
- ✓ 1,5 г емульгатора Т-2.

Виготовлення емульсії складається з двох стадій: одержання первинної емульсії та розведення первинної емульсії необхідною кількістю води.

Первинну емульсію одержують шляхом змішування емульгатора з олією (чи олійним розчином), а потім до їх суміші по краплях додають воду й розтирають до одержання однорідної сметаноподібної маси (або шляхом змішування емульгатора з водою, до суміші яких по краплях додають масло й розтирають до одержання однорідної сметаноподібної маси).

Способи приготування первинних олійних емульсій

| Спосіб приготування | Речовини, що складають первинну емульсію | Кількість речовин у буквенному вираженні | Кількість речовин за масою | Порядок змішування |
|-----------------------------|--|--|----------------------------|--------------------|
| Континентальний (Бодримона) | Олія | A | 10 | (E+O)+B |
| | Емульгатор | A:2=B | 5,0 | |
| | Вода | (A+B):2 | 7,5 | |
| Англійський | Олія | A | 10 | (E+B)+O |
| | Емульгатор | A:2=B | 5,0 | |
| | Вода | (A+B):2 | 7,5 | |
| Російський | Олія | A | 10 | (E+B)+O |
| | Емульгатор | A:2=B | 5,0 | |
| | Вода | A:2=B | 7,5 | |

Готову первинну емульсію розводять при перемішуванні водою, яку додають невеликими порціями до необхідної маси.

Лікарські речовини, які розчиняються в олії, за винятком фенілсаліцилату, розчиняють в олії до введення її у первинну емульсію. При цьому кількість емульгатора розраховують з урахуванням олійного розчину.

Лікарські речовини, які розчиняються у воді, розчиняють в частині води, призначеній для розведення первинної емульсії. Отриманий розчин проціджують і додають до готової емульсії в останню чергу. Можна використовувати концентровані розчини, додаючи їх також до води, призначеної для розведення первинної емульсії.

Речовини, які не розчиняються у воді та олії, а також фенілсаліцилат, вводять як і речовини суспензійного типу, шляхом ретельного диспергування з готовою емульсією, а якщо потрібно, то додають емульгатор у необхідній кількості.

Емульсії проціджують за необхідності.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи:

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-5-2015>

2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-6-2015>
3. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
6. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
7. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Основна:

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.

2. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. Навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-200, 2018. – 486 с.

Додаткова:

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

2. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. Для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Вид. друге, доопр. та доп. – Львів.: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

Тема 4. Особливості технологічного процесу виготовлення м'яких лікарських форм за екстемпоральними прописами

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: покращити знання фармацевтів / провізорів-інтернів щодо актуальних питань створення та застосування м'яких лікарських засобів та навички щодо виготовлення м'яких лікарських засобів в умовах аптеки. Знати класифікацію та особливості мазевих основ.

Питання для контролю знань

1. Поняття про м'які лікарські засоби. Класифікація.
2. Класифікація та характеристики мазевих основ.
3. Особливості виготовлення м'яких лікарських засобів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Поняття про м'які лікарські засоби. Класифікація.

Згідно ДФУ, м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування призначені для місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин, або для пом'якшувальної або захисної дії.

У заводському виробництві на МЛЗ припадає близько 10% від загального обсягу виробництва ГЛЗ. Вони широко застосовуються в терапії багатьох дерматологічних захворювань, в офтальмології, отоларингології, хірургії, акушерстві, гінекології, проктології та інших галузях клінічної медицини.

Існують різні класифікації м'яких лікарських засобів: за складом, за характером дії, за місцем застосування, за типом дисперсних систем, за консистенцією (рис. 4.1).

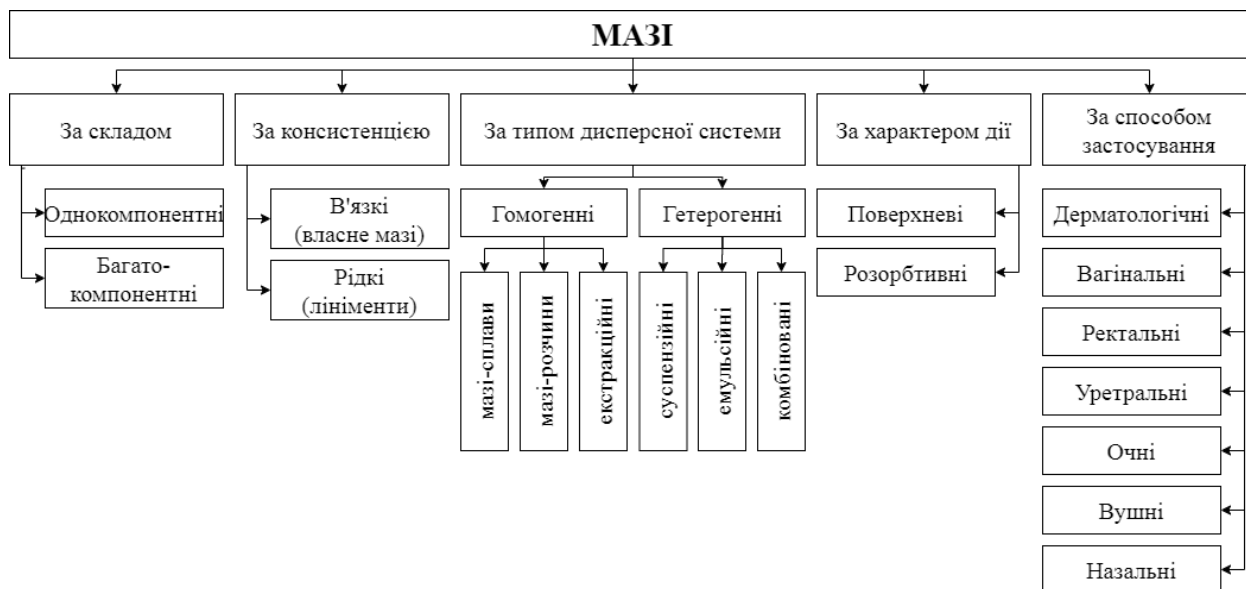


Рис. 4.1. Класифікація м'яких лікарських засобів

Відповідно до вимог ДФУ, м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані на:

- ✓ мазі
- ✓ креми
- ✓ гелі
- ✓ пасти
- ✓ припарки
- ✓ пластири лікувальні

Мазі - м'які лікарські засоби для місцевого застосування, дисперсійне середовище яких при певній температурі зберігання має неньютонівський тип плинності і високе значення реологічних параметрів. Мазь містить одну або більше діючих речовин та допоміжні речовини, що утворюють просту або складну основу. Мазі призначені для нанесення на шкіру та її придатки, рани, виразки, певні слизові оболонки.

Залежно від основи мазі можуть бути гідрофобними (вуглеводна основа), гідрофільними (водорозчинна основа).

За призначенням мазі розподіляються на мазі для зовнішнього застосування, назальні, вушні, очні, ректальні, вагінальні.

Креми – багатофазні м'які лікарські засоби для місцевого застосування, що містять ліпофільну і водну фази. Крем містить одну або більше діючих речовин та допоміжні речовини, що утворюють основу. Креми призначені для нанесення на шкіру та її придатки, рани, виразки, певні слизові оболонки.

Залежно від основи креми бувають гідрофобними та гідрофільними. Ліпофільні креми звичайно містять такі емульгатори типу в/о як ефіри сорбітолу і моногліцериди, спирти воску. Гідрофільні креми містять такі емульгатори типу о/в як полісорбати, поліоксисленові жирні кислоти та ін.

За призначенням креми розподіляються на креми для зовнішнього застосування, назальні, вушні, очні, ректальні, вагінальні.

Гелі - м'які лікарські засоби для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатофазові дисперсні системи з рідким дисперсним середовищем, реологічні властивості яких обумовлені присутністю гелеутворювачів у невеликих концентраціях. Гелеутворювачі можуть додатково виконувати роль стабілізаторів дисперсних систем: суспензій або емульсій. Такі гелі називаються відповідно суспензійними гелями або емульгелями. Гель містить одну або більше діючих речовин та допоміжні речовини, що утворюють основу. Гелі призначені для нанесення на шкіру та її придатки, рани, виразки, певні слизові оболонки.

Залежно від основи гелі можуть бути гідрофобними (олеогель) (гідрофобний розчинник - вазелін, вазелінове масло, парафін та ліофільний гелеутворювач та ін.), гідрофільними (гідрогель) (вода, гідрофільний або неводний розчинник та гідрофільний гелеутворювач).

За призначенням гелі розподіляються на гелі для зовнішнього застосування, для перорального застосування (желе), назальні, очні, вушні, ректальні, вагінальні, цервікальні, уретральні, стоматологічні.

Паста - м'які лікарські засоби для місцевого застосування, що являють собою суспензії, які містять значну кількість (зазвичай понад 25%) твердої дисперсної фази, розподіленої в основі. Паста містить одну або більше діючих

речовин та допоміжні речовини, що утворюють основу. Як основа для паст можуть бути використані основи для гелей, мазей, кремів.

За призначенням пасти розподіляються на пасти для зовнішнього застосування (нанесення на шкіру, пасти для застосування у ротовій порожнині (зубна, стоматологічна, для ясен), а також пасти для приготування суспензії (розчину) для перорального застосування.

Припарки складаються з гідрофільної, утримуючої тепло основи, в якій дисперговані тверді або рідкі діючі речовини. Припарками густо змазують поверхні пов'язки та підігрівають перед аплікацією.

Пластирі - м'яка лікарська форма у вигляді пластичної маси, яка має здатність розм'якшуватися при температурі тіла і прилипати до шкіри; або у вигляді маси, нанесеної на носій (тканину).

Пластирі призначені для зовнішнього застосування. Класифікують за складом: звичайні, каучукові (лейкопластир (перцевий, мозольний), шкірні клеї або рідкі пластирі (колодій, мозольна рідина).

Лініменти - м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які містять до 5% твердих речовин. Лінімент містить одну або більше діючих речовин та допоміжні речовини, які утворюють основу (рис. 4.2). Лініменти, як правило, призначені для зовнішнього застосування.



Рис. 4.2. Класифікація лініментів

Діючі та допоміжні речовини у складі екстемпоральних МЛЗ

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування складаються із простої або складної основи, в якій звичайно розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин.

Допоміжні речовини МЛЗ суттєво впливають на їх фізико-хімічні, фармакотерапевтичні властивості та фармакокінетику, забезпечують фізичну, хімічну і мікробіологічну стабільність протягом визначеного проміжку часу. Допоміжні речовини класифікують за функціональним призначенням (рис. 4.3).

Різноманітність фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, що призначаються в м'яких препаратах для зовнішнього застосування обумовлює значну кількість різних основ-носіїв та інших допоміжних речовин.



Рис. 4.3. Допоміжні речовини м'яких лікарських засобів

Основа є складовою частиною м'яких лікарських форм та визначає її масу, фізико-хімічні властивості, тип та стабільність. Залежно від складу, основа може впливати на біодоступність та біологічну активність лікарського засобу. Вибір основи залежить від фізико-хімічних властивостей введених до них лікарських речовин і характеру дії МЛФ.

Основи для МЛФ представляють собою як індивідуальні речовини так і суміш речовин, що створюють необхідний об'єм, консистенцію і специфічні фармакокінетичні особливості мазі.

Основа може складатися із природних або синтетичних речовин. Відповідно до характеру основи препарат може виявляти гідрофільні або гідрофобні властивості.

Основними вимогами до мазевих основ є:

- безпечність, нетоксичність, біологічна і хімічна індиферентність;
- належні структурно-механічні властивості (в'язкість, пластичність, текучість тощо);
- належні фармако-технологічні властивості: гарне змішування з іншими складниками МЛЗ, включаючи воду; належне вивільнення включених до складу речовин;
- фізико-хімічна стабільність (не повинні змінюватися при зберіганні);
- мікробна стабільність;
- сприяння збереженню (відновленню) нормальної функції шкіри / слизових у ділянці нанесення;
- сприяння збереженню (відновленню) нормального значення рН шкіри або слизових оболонок у ділянці нанесення;
- легке видалення зі шкіри за допомогою звичайних засобів (вода, миття з милом тощо), мінімальне забруднення одягу;
- відповідність меті призначення або застосування (поглинати воду або ексудати, забезпечувати проникнення у шкіру, місцеву дію або захист від впливу активних речовин тощо).

На даний час як основи для МЛФ використовують значну кількість різних компонентів, що складають складні фізико-хімічну системи.

Найбільш прогресивною класифікацією мазевих основ є система, яка враховує здатність основи поглинати рідину, що узгоджується з технологічними принципами виготовлення мазей. За цією класифікацією мазеві основи

поділяють на: гідрофобні, гідрофільні, та дифільні (абсорбційні та емульсійні) (рис. 4.4).

До *гідрофобних основ* належать індивідуальні речовини і їх суміші з вираженими гідрофобними властивостями. До них відносять жирові основи, вуглеводні основи, поліетиленові та поліпропіленові гелі, силікони, а також аеросил. Вони часто застосовуються для утворення покривних та пом'якшувальних мазей. Гідрофобні основи погано змиваються з шкіри.

Водорозчинні мазеві основи об'єднують велику групу гідрофільних основ, утворених водорозчинними високомолекулярними сполуками синтетичного, напівсинтетичного або природного походження. До них належать також мазеві основи природних полісахаридів (МЦ, натрій-КМЦ), природних білків (у т. ч. колаген), поліетиленоксидні основи, полімери і кополімери акрилової та метакрилової кислот карбопол) фіт, розчини олігоестерів, фітостеринові основи та ін.

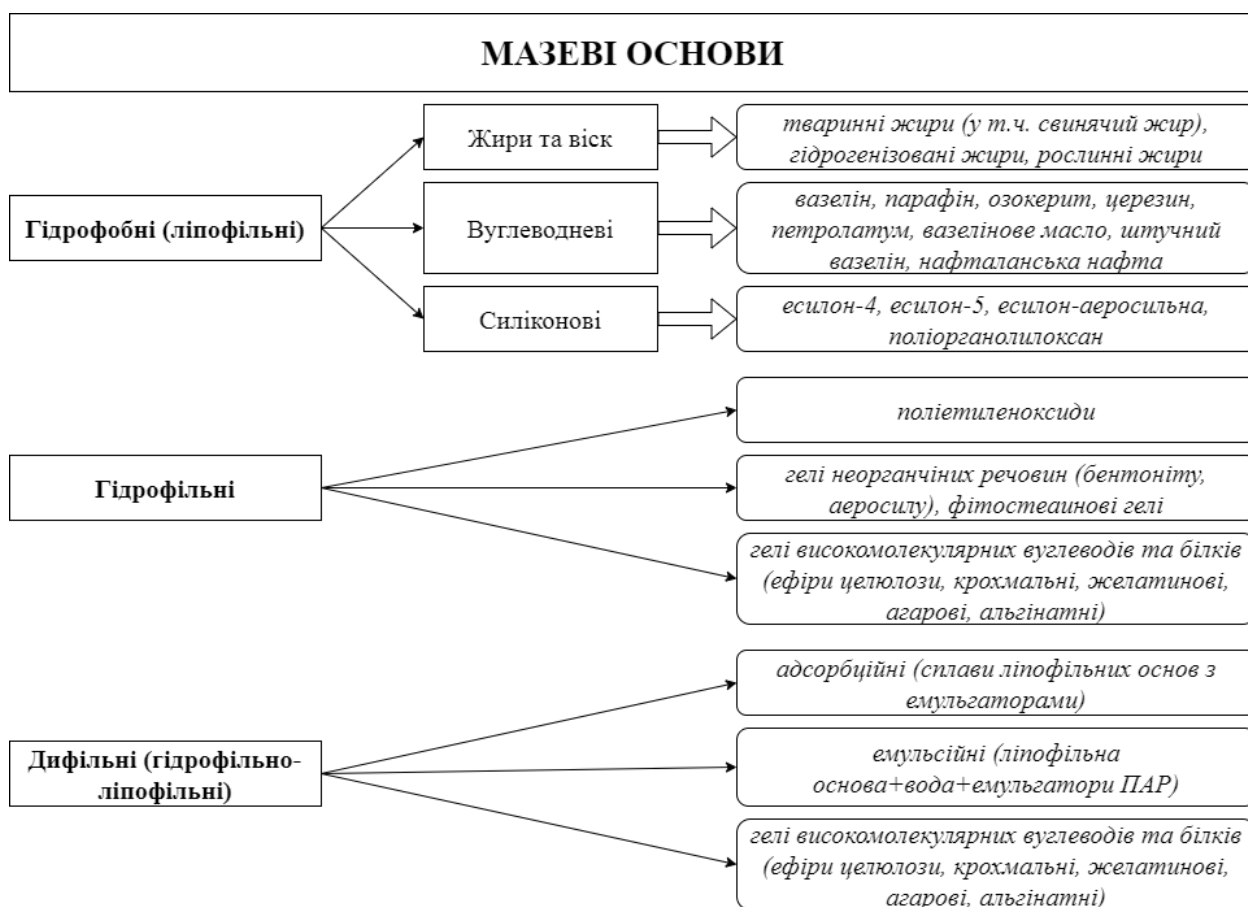


Рис. 4.4. Класифікація мазевих основ

До адсорбційних мазевих основ відносять безводні композиції, що містять вазелін, вазелінову олію, рослинні олії, тваринні жири, силікони та інші гідрофобні компоненти у поєднанні з безводним ланоліном і іншими поверхнево-активними речовинами, а також суміші, які здатні адсорбувати рослинні, мінеральні олії, силіконові рідини. Термін «адсорбційна» означає лише властивість основи інкорпорувати воду, олію та інші рідини. Адсорбційні основи не містять води, але завдяки наявності ПАР здатні змішуватися з водними розчинами лікарських речовин, утворюючи емульсії.

Мазеві основи, що змиваються водою можна розділити на емульсійні мазеві основи типу о/в та емульсійно-суспензійні мазеві основи, стабілізовані бентонітами.

Емульсійні мазеві основи типу о/в мають добру консистенцію, відмінний естетичний вигляд, не залишають на шкірі жирних слідів, оскільки дисперсійним середовищем є вода. Вони добре змішуються з водою і водними розчинами препаратів. У той же час ці основи схильні до втрати води при зберіганні за рахунок випаровування, що приводить до зміни їх консистенції. Через це мазі на емульсійній основі типу о/в зберігають в герметичній упаковці або готують *ex tempore*. Для емульсійних основ широко використовуються аніоноактивні емульгатори (мила), неіоногенні емульгатори (твін-20, -40, -80). Неіоногенні емульгатори сумісні з більшістю лікарських речовин, а приготовлені з них мазеві основи стабільні в широкому діапазоні рН і добре вивільняють лікарські речовини. Більшість емульгаторів, які використовуються для отримання емульсійної мазевої основи типу о/в не утворюють захисну плівку певної механічної міцності, тому для утворення такої плівки вводять емульгатори протилежного типу – в/о. Найчастіше з цією метою використовують в певних співвідношеннях аліфатичні спирти: лауриновий, лецитиловий, стеариновий. Такі суміші називають комплексними емульгаторами.

При отриманні емульсійних мазевих основ типу о/в велику увагу приділяють стабільності, консистенції, приляганню до поверхні шкіри, резорбції лікарських речовин і ін. Ці властивості регулюються емульгаторами, а також додаванням таких речовин як сорбітол, пропиленгліколь, гліцерин.

Для приготування *емульсійно-суспензійних основ* можуть бути використані глинисті мінерали. Найбільш широке застосування з цією метою знаходять бентоніти, які мають високу адсорбційну здатність, у невеликих концентраціях дають стійкі суспензії, при висиханні дають міцну повітряну і вологпрониклу плівку, яка легко змивається. Цінною властивістю бентонітів є їх висока індиферентність як відносно організму, так і відносно більшості лікарських речовин. Бентоніти здатні утримувати 5-6 частин води, утворювати з нею пасти різної консистенції. Паста, що містить 10-15% бентоніта, мають консистенцію вазеліну, але швидко висихають. Для зменшення висихання до складу бентонітових основ вводять гліцерин. Мазі, приготовлені на глиняних основах, добре пристають до шкіри, не забруднюють одяг, добре адсорбують водні і жирові виділення шкіри.

Британська Фармакопея та проект монографії до ДФУ 2-го видання пропонує емульсійну основу наступного складу:

Емульгуючий віск 30,0

Білий м'який парафін 50,0

Рідкий парафін 20,0

Також відомою і широко застосовуваною основою є *консистентна емульсія вода/вазелін (основа Е. Н. Кутумової)* складу:

Вазеліну 60,0

Емульгатора Т-2 10,0

Води очищеної 30,0

В умовах екстемпорального виготовлення добір мазевої основи можна здійснити за схемою на рис. 4.5.

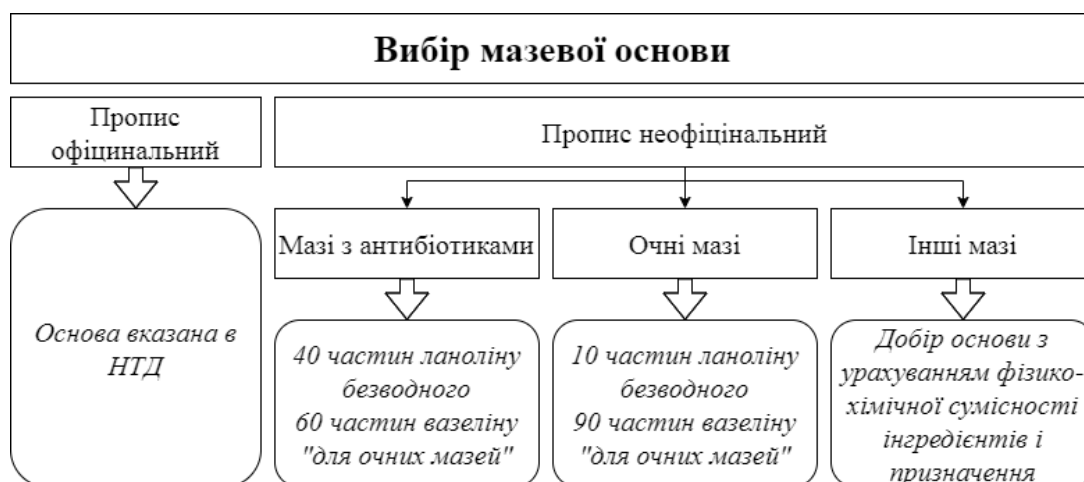


Рис. 4.5. Схема добору маzewої основи в умовах аптеки

Особливості виготовлення м'яких лікарських засобів.

Технологія виготовлення екстемпоральних МЛЗ має забезпечувати їх якість відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів.

Загальні правила

Спосіб виготовлення екстемпоральних МЛЗ підбирають з урахуванням фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, їх прописаної маси та дисперсної системи, що має утворитися.

МЛЗ виготовляють за масою. Кількість лікарських та допоміжних речовин розраховують залежно від способу прописування МЛЗ у рецепті. За відсутності в рецепті вказівок щодо концентрації лікарської речовини, виготовляють 10% мазь. Якщо мазі містять сильнодіючі або отруйні речовини, їх концентрація обов'язково повинна бути зазначена.

У разі відсутності в рецепті вказівок щодо виду основи використовують вазелін або інші основи з урахуванням фізико-хімічної сумісності компонентів мазі та її медичного призначення.

Мазі, прописи яких офіційні, виготовляють відповідно до складу і концентрації лікарських речовин, зазначених в у відповідних чинних нормативних документах.

Технологічний процес

Технологія екстемпоральних МЛЗ складається з таких технологічних стадій:

- ✓ плавлення
- ✓ розчинення
- ✓ екстрагування
- ✓ розтирання (диспергування)
- ✓ емульгування
- ✓ змішування (гомогенізація)
- ✓ пакування та маркування (оформлення)
- ✓ контроль якості.

Технологія МЛЗ, залежно від їх дисперсної системи, може включати усі стадії або деякі з них.

Плавлення, розчинення, екстрагування, розтирання (диспергування), емульгування, змішування (гомогенізація)

Мазі-розчини - це однофазні системи, що містять діючі речовини, розчиненні в основі. Їх виготовляють шляхом розчинення лікарських речовин у частині мазевої основи або її компонентах у відповідній ємності (наприклад, у підігрітій ступці або фарфоровій чашці) та подальшого змішування із залишком основи.

Мазі-сплави – це однофазні системи, що містять декілька плавких, взаємно розчинних речовин. Виготовляють шляхом сплавлення компонентів на водяній бані у фарфоровій чашці. У першу чергу плавлять більш тугоплавкі речовини і до отриманого розплаву додають інші інгредієнти в порядку зменшення їх температури плавлення; рідкі компоненти додають в останню чергу; отриману мазь за необхідності (при виготовленні про запас - обов'язково) проціджують крізь марлю в підігріту ступку і перемішують до охолодження. Леткі речовини додають до напівохолодженої (45-50 °С) мазі.

Мазі екстракційні – це однофазні системи, що містять основу й екстраговані діючі речовини. Їх одержують шляхом екстрагування діючих речовин із сировини рослинного чи тваринного походження розплавленою

основою чи іншим компонентом, що входить до її складу. Одержану витяжку проціджують і перемішують до повного охолодження мазі.

Мазі-суспензії – це двофазні системи, що містять тонко подрібнений порошок діючих речовин, що не розчинні у прописаних основах та розподілені за типом суспензії. Виготовляють шляхом диспергування твердих порошкоподібних лікарських речовин з мазеву основою.

При введенні лікарських речовин в мазеві основи керуються загальними правилами (рис. 4.6):



Рис. 2.29. Алгоритм введення ЛР у мазеву основу

Якщо лікарські речовини, мало розчинні, дуже мало розчинні та практично не розчинні ні в основі, ні у воді, прописані в кількості до 5%, то їх ретельно розтирають у ступці спочатку в сухому стані, а потім - з половинною кількістю (від їх маси) однотипної з основою рідини або рідиною, що є компонентом основи. (рис. 4.7). До подрібнених таким чином лікарських речовин додають мазеву основу і перемішують до однорідності.

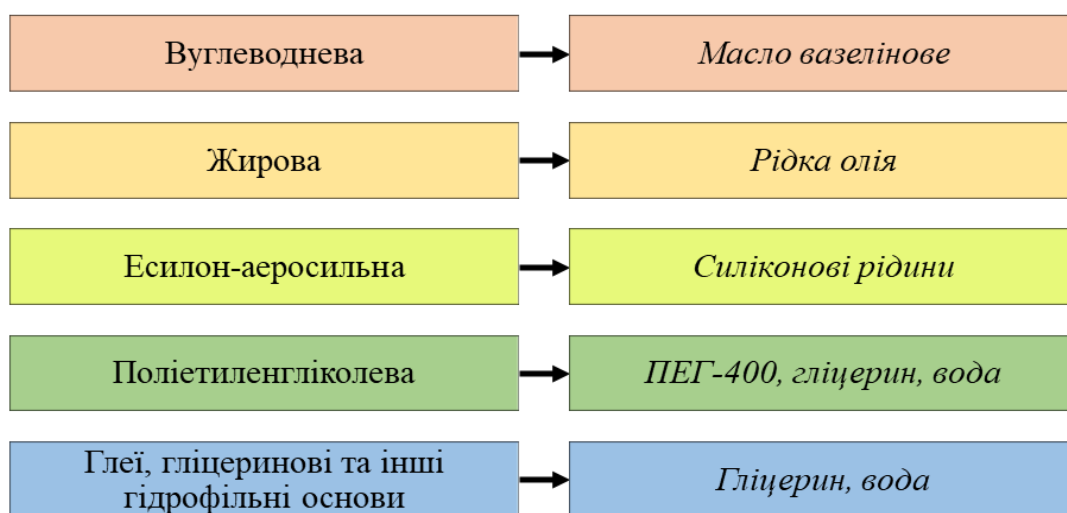


Рис. 4.7. Вибір рідкого компонента мазі у залежності від основи

Якщо лікарські речовини, мало розчинні, дуже мало розчинні та практично не розчинні ні в основі, ні у воді, прописані в кількості від 5 до 25%, то їх ретельно розтирають у ступці спочатку в сухому стані, а потім - з половинною кількістю (від маси речовин) розплавленої основи. Додають частинами залишок нерозплавленої основи і ретельно перемішують. З метою зменшення втрат невеликі кількості основи (до 5,0 г) краще підплавляти безпосередньо в підігрітій ступці, великі (понад 5,0 г) - у фарфоровій чашці на водяній бані.

Важкорозчинні та водорозчинні лікарські речовини, що прописані в рецепті у великих кількостях - понад 5% , а також цинку сульфат і резорцин (крім очних мазей) вводять до складу мазіза типом суспензії.

Пасту (тобто суспензійні мазі, що містять понад 25% твердої фази) виготовляють у підігрітій ступці шляхом змішування порошкоподібних лікарських речовин з усією розплавленою основою, яку додають частинами.

Мазі-емульсії – це рідкі двофазні системи, які мають поверхню поділу між гідрофільною та гідрофобною фазами. Виготовляють шляхом емульгування водних розчинів лікарських речовин і змішування готової емульсії з основою. Для утворення стабільної емульсійної системи застосовують ланолін чи інші емульгатори.

Лікарські речовини, легко розчинні у воді та прописані у невеликих кількостях (до 5%), розчиняють у мінімальній кількості води, емульгують підходящим емульгатором і змішують з основою. Якщо в прописі не зазначена вода для розчинення лікарських речовин, то її додають до 5% загальної маси мазі або розраховують з маси ланоліну водного (30%). При прописуванні в рецепті ланоліну (без вказівки - водний чи безводний) завжди використовують ланолін водний.

Протаргол, коларгол, танін розчиняють у воді незалежно від прописаної кількості. Протаргол спочатку диспергують із гліцерином (1/2 від маси протарголу), а потім розчиняють у воді.

Сухі та густі екстракти вводять в емульсійні мазі у вигляді розчину (1:2) у суміші етанол (96%):вода : гліцерин (1:6:3 об/об).

Комбіновані мазі виготовляють поєднанням різних типів мазей (розчинів, суспензій, емульсій, сплавів) за вищезазначеними правилами. Комбіновані мазі виготовляють в одній ступці, за необхідності змішуючи приготовлену раніше частину мазі на край ступки. Якщо до складу мазі входять лікарські речовини, які утворюють суспензійний тип мазі, першою в ступці виготовляють мазь-суспензію.

Лініменти виготовляють за загальними правилами технології неводних розчинів, суспензій та емульсій.

Лініменти-розчини виготовляють безпосередньо у сухому флаконі для відпуску. При цьому густі, в'язкі, леткі рідини, а також рідини, що відрізняються за густиною від води (жирні олії, дьоготь, метилсаліцилат, ефір, хлороформ та ін.), дозують за масою. Лікарські речовини вводять у лініменти відповідно до їх розчинності в прописаних компонентах, а потім змішують з іншими інгредієнтами.

Лініменти-суспензії виготовляють шляхом диспергування мало розчинних, дуже мало розчинних та практично нерозчинних у прописаних рідинах порошкоподібних лікарських речовин: спочатку їх подрібнюють у

сухому стані, а потім – з половинною кількістю (від маси сухої речовини) однотипної з основою рідини.

Лініменти-емульсії виготовляють у флаконі для відпуску (якщо емульсія утворюється легко) шляхом емульгування гідрофільних або гідрофобних розчинів діючих речовин із гідрофільною або гідрофобною рідиною.

Леткі та пахучі речовини додають в останню чергу.

Пакування та маркування (оформлення)

МЛЗ відпускають у металевих необоротно стискуваних тубах із внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною і латексним кільцем або у скляних банках різної місткості з пластмасовими чи поліетиленовими кришками, що закручуються чи натягуються. Під кришку чи пробку підкладають картонні прокладки з двостороннім поліетиленовим покриттям.

МЛЗ оформляють загальними етикетками «Зовнішнє». На етикетці мають бути попереджувальні написи «Берегти від дітей», «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці». У разі наявності отруйних або наркотичних, психотропних речовин МЛЗ опечатують, оформляють сигнатурою, на якій вказують склад лікарської форми, що відповідає пропису, а також попереджувальним написом «Поводитися обережно!».

Умови і термін зберігання

МЛЗ зберігають при температурі не вище 25°C. Якщо необхідно – в прохолодному (12-15°C), захищеному від світла місці або в холодильнику (2-8°C). Не допускається заморожування.

МЛЗ, виготовлені екстемпорально, зберігають 10 днів чи протягом терміну, наведеного у нормативній документації або за наявності науково підтвердженої інформації про стабільність кожного окремого інгредієнта пропису, - не більше 6 місяців.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи:

1. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-6-2015>
2. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-5-2015>
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
5. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
6. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Основна

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.

2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фарм. навч. закл. / авт.-уклад. : І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін. ; за ред.. І.М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

Додаткова

1. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2012. – Ч. 1. - 694 с.

2. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2013. – Ч. 2. - 638 с.

3. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. Для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Вид. друге, доопр. та доп. – Львів.: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

