

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)  
на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації  
за спеціальністю «Фармація» («Загальна фармація»)

Запоріжжя  
2023

УДК 615.014(075.8)

C51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № від « » 2023 р.)*

**Автори:**

*Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна*

**Рецензенти:**

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

*Ткаченко Наталя Олександрівна* – доктор фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медичного університету.

**Смойловська Г. П.**

C 51 Фармацевтична технологія: навчальний посібник для практичних занять фармацевтів (провізорів) на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації за спеціальністю «Фармація» («Загальна фармація» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2023. – 94 с.

**Навчальний посібник «Фармацевтична технологія для практичних занять фармацевтів (провізорів) спеціальності «Загальна фармація»** складений відповідно до плану та програми підготовки фармацевтів (провізорів) на передатестаційних циклах зі спеціальності «Фармація» («Загальна фармація») галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». Посібник містить інформацію щодо біофармацевтичних та технологічних аспектів виготовлення рідких лікарських засобів та м'яких лікарських засобів для місцевого застосування.

**УДК 615.014(075.8)**

©Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2023.

©Запорізький державний медичний університет, 2023.

## ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА .....	4
Перелік скорочень .....	7
Тема 1. Біофармацевтичні аспекти рідких лікарських засобів .....	8
Тема 2. М'які лікарські засоби для місцевого застосування .....	39

## ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» для практичних занять на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації фармацевтів (провізорів) за спеціальністю «Фармація» («Загальна фармація») розроблений згідно з робочою інтегрованою програмою підготовки спеціалістів (підвищення кваліфікації) галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» та робочим навчальним планом передатестаційних циклів зі спеціальності «Фармація» («Загальна фармація») та робочою програмою «Фармацевтична технологія». Навчальний посібник розроблений на підставі вимог посібника «Підготовка і видання навчальної та навчально-методичної літератури» (під заг. редакцією Колесника Ю. М., ЗДМУ, 2020).

Навчальний посібник розроблений з урахуванням статей другого видання Державної Фармакопеї України, вимог належної виробничої та аптечної практики та чинних нормативних актів, що стосуються виготовлення лікарських форм.

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» на післядипломному етапі є систематизація знань про аспекти фармацевтичної діяльності у сучасних умовах, що сприяє удосконаленню професійних знань, умінь та навичок; пошук науково обґрунтованих та технологічно обґрунтованих, технологічно досконалих методів перетворення лікарських речовин у лікарські препарати; забезпечення теоретичної бази для подальшого вивчення інших фармацевтичних дисциплін навчального плану.

Сучасна фармацевтична технологія включає різні напрямки розвитку фармацевтичного виробництва. Лікарські форми з рідким дисперсійним середовищем та м'які лікарські засоби для місцевого застосування займають одне з провідних місць у виробничій діяльності аптек, які виготовляють екстемпоральні лікарські форми за індивідуальними рецептами та вимогами лікувально-профілактичних закладів.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 64 години, з них аудиторних – 24 год., самостійна робота – 40 год.

## Структура навчальної дисципліни

Назва розділів, тем	Кількість годин				
	Усього	Лекцій	Сем. Зан.	Практ зан.	Самоств робота
Сучасний стан та розвиток вітчизняного фармацевтичного виробництва	12	2			10
Біофармація – теоретична основа розробки та виробництва сучасних лікарських засобів	4		2		2
Основні питання впровадження вимог належної аптечної практики (GPP)	2		2		
Належна практика зберігання лікарських засобів від виробництва до застосування	2				2
Біофармацевтичні аспекти вікових ліків	4		2		2
Фармацевтичні та технологічні аспекти лікарських засобів різного типу дисперсної системи.	24		8	4	12
Гомеопатичні та антигомотоксичні лікарські засоби	6		2		4
Дієтичні добавки та спеціальні харчові продукти.	2				2
Лікувальні косметичні та гігієнічні засоби, вироби медичного призначення. Лікарські засоби у ветеринарній фармації	6	2			4
Фармацевтична інформація	2				2
Разом годин	64	4	16	4	40

## **Тематичний план практичних занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»**

- Біофармацевтичні аспекти рідких лікарських засобів.
- М'які лікарські засоби для місцевого застосування.

У посібнику надана інформація з практичних аспектів розробки, виробництва (виготовлення) та особливостей м'яких лікарських форм для місцевого застосування та ряду рідких лікарських форм, висвітлені особливості приготування. Представлені оновлені матеріали щодо класифікації, біофармацевтичних та технологічних особливостей виготовлення колоїдних розчинів, розчинів ВМС, суспензій, емульсій та лосьйонів та таких м'яких лікарських засобів, як лініменти, гелі, креми та мазі. Значну увагу приділено основним принципам екстемпорального виготовлення рідких та м'яких лікарських форм та сучасним лікарським формам.

У структурі кожного заняття виділені тема, цілі, мотивація заняття, питання для контролю знань та наведений інформаційний матеріал, що висвітлює основні проблеми. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» здійснюється на кожному занятті. При оцінюванні навчальної діяльності надається перевага стандартизованим методам контролю: тестуванню, вирішенню практичних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо слухач набирає або перевищує затверджений відсоток правильних відповідей більше 60%. Оцінювання теоретичної підготовки відбувається за бінарною системою («позитивно» або «негативно»).

## Перелік скорочень

Na-КМЦ	– натрій-карбоксиметилцелюлоза;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
БАР	– біологічно активні речовини;
ВМС	– високомолекулярна сполука;
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
КЗО	– коефіцієнт збільшення об'єму;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛР	– лікарська речовина;
ЛРС	– лікарська рослинна сировина;
ЛФ	– лікарська форма;
МЛЗ	– м'який лікарський засіб;
МОЗ (МОЗУ)	– Міністерство охорони здоров'я України;
МЦ	– метилцелюлоза;
НПА	– нормативно-правові акти;
НТД	– нормативно-технічна документація;
ПАР	– поверхнево активні речовини;
ПВП	– полівінілпіролідон;
ПЕГ	– поліетиленгліколь;
ПЕО	– поліетиленоксид;
РЛЗ	– рідкий лікарський засіб;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт.

## **Тема 1. Біофармацевтичні аспекти рідких лікарських засобів**

**Форма та тривалість заняття:** практичне (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** рідкі лікарські засоби широко застосовуються у медичній практиці для внутрішнього і зовнішнього застосування. Фармацевтичні розчини, сиропи, емульсії та суспензії швидше всмоктуються у ШКТ і надають лікувальну дію, зручні у застосуванні та мають просту технологію. Ціллю заняття є покращення знань фармацевтів щодо фармакопейних вимог, біофармацевтичних та технологічних особливостей виготовлення рідких лікарських форм. Покращити навички виготовлення, оформлення та зберігання колоїдних розчинів, суспензій, емульсій та лосьйонів.

### **Контрольні питання**

1. Рідкі лікарські засоби, їх характеристика та класифікація.
2. Основні принципи виготовлення рідких ліків в умовах аптек.
3. Колоїдні розчини. Розчини ВМС. Захищені колоїди.
4. Суспензії як лікарська форма. Вимоги. Умови утворення суспензій. Стабілізатори, що застосовуються при виготовленні суспензій.
5. Класифікація, характеристика та типи емульсій. Фактори, які впливають на стабільність емульсій.
6. Лосьйони у фармацевтичній практиці.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

#### ***Рідкі лікарські засоби, їх характеристика та класифікація***

Лікарські засоби з рідким дисперсійним середовищем займають значну частку у асортименті готових лікарських засобів та екстемпоральних ліків.

*Рідкі ліки* – це вільні всебічно дисперсні системи, в яких лікарські речовини (тверді, рідкі чи газоподібні) розподілені у 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, спиртово-водні, витяги з ЛРС тощо). На асортимент 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 та ін.) 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».

Також деякі автори класифікують рідкі препарати на монофазні (рис.1.1) та двофазні.

<p><b>Монофазні</b> – системи, що складаються з двох компонентів: розчинної речовини (компонент, який розчиняється) і розчиннику (середя, в якій розчиняється речовина).</p>			
<p>для орального застосування</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• мікстури</li> <li>• еліксири</li> <li>• сиропи</li> <li>• краплі</li> <li>• інші</li> </ul>	<p>для зовнішнього застосування</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лосьйони</li> <li>• лініменти</li> <li>• колоїди</li> </ul>	<p>для спеціального застосування</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• назальні краплі</li> <li>• очні краплі</li> <li>• вушні краплі</li> <li>• рідкі ліки для лікування горла</li> <li>• рідкі ліки для лікування рота</li> <li>• рідкі ліки для інгаляції</li> <li>• клізми</li> <li>• інші</li> </ul>	<p>парентеральні рідкі лікарські форми</p>

Рис.1.1. Класифікація монофазних рідких ліків [джерело: власна розробка]

Двофазна рідка лікарська форма – це форма, яка містить дві фази. Прикладом такої рідкої лікарської форми є суспензії та емульсії.

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

*Рідкі препарати для нашкірного застосування* (рис. 1.2) – це різні за в'язкістю препарати, призначені для одержання місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин. Вони являють собою розчини, емульсії або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин у відповідному середовищі.

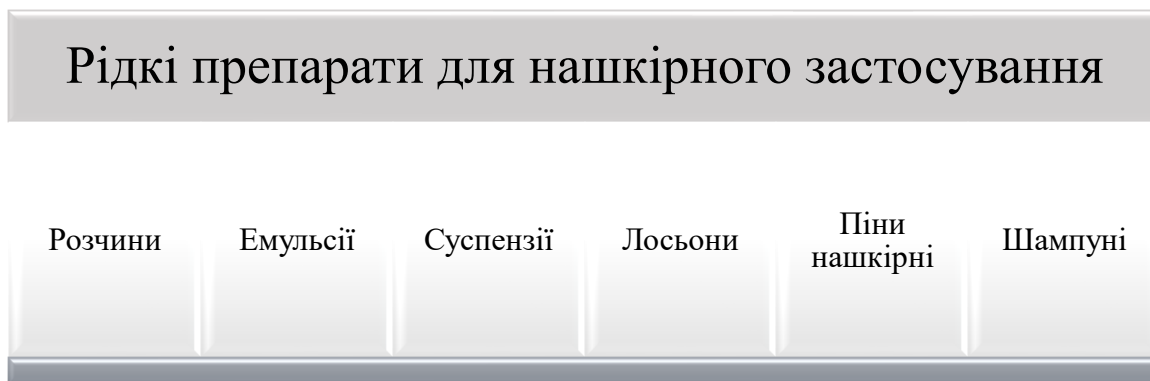


Рис. 1.2. Класифікація рідких лікарських засобів для нашкірного застосування відповідно до ДФУ 2.0 [джерело: власна розробка]

*Рідкі препарати для орального застосування* (рис. 1.3) – 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).

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.

## Рідкі препарати для орального застосування

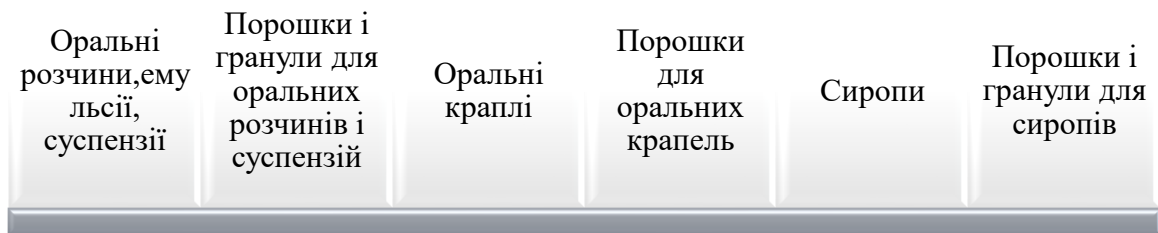


Рис. 1.3. Класифікація рідких лікарських засобів для орального застосування відповідно до ДФУ 2.0 [джерело: власна розробка]

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.

### ***Основні принципи виготовлення рідких ліків в умовах аптек***

В умовах аптеки найчастіше виготовляються мікстури, емульсії, суспензії, краплі, рідше – водні витяжки, шампуні та порошки для приготування розчинів. Технологія виготовлення екстемпоральних РЛЗ 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 загальних правил. РЛЗ виготовляють масо-об'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). Іноді розчини виготовляють за масою, коли в якості розчиннику використовують рідини з великою питомою вагою, в'язкі, леткі рідини, а також емульсії. Крім того розроблені авторські прописи, які також виготовляють за масою.

Як розчинник для виготовлення РЛЗ використовують частіше воду очищену, також можуть використовуватися 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.

Деякі лікарські речовини використовують у кристалічному або зневодненому станах (згідно ДФУ). У цьому випадку рекомендовано застосування речовини в кристалічному стані.

Якщо концентрацію водного розчину наведено у відсотках, то розуміють масо-об'ємні відсотки. При зазначенні концентрації розчину 1:1000 мають на увазі вміст лікарської речовини за масою у відповідному об'ємі розчину.

Відповідно, 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 масо-об'ємній концентрації повинні мати однакові об'єми (200 мл).

РЛЗ, що випускають фармацевтичні підприємства, при використанні їх для екстемпорального виготовлення лікарських форм дозують за об'ємом. Також за об'ємом дозують спирт етиловий. 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 в аптеках часто використовують концентровані розчини. ДФУ 2-го видання регламентує виготовлення ряду концентрованих розчинів, зокрема:

- Калію броміду розчин 20 %;
- Калію йодиду розчин 20 %;
- Кальцію хлориду розчин 50 %;

- Кальцію хлориду розчин 20 %;
- Натрію броміду розчин 20 %.

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.

Технологія РЛЗ складається з технологічних стадій, представлених на рис. 1.4.

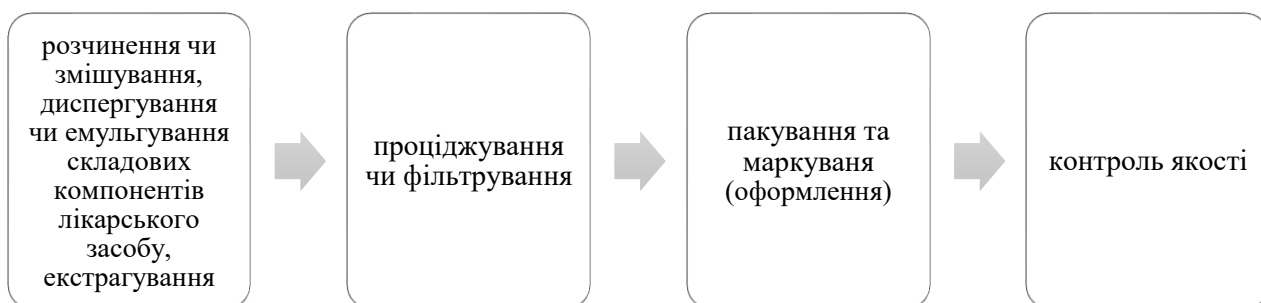


Рис. 1.4. Стадії приготування РЛЗ [джерело: власна розробка]

Залежно від розчинності лікарських речовин, виду розчинника та лікарської форми застосовують ті чи інші технологічні стадії.

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

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 опечатують, оформляють сигнатурою, на якій зазначають склад лікарської форми, що відповідає пропису, та попереджувальним написом «Поводитись обережно!».

**Концентровані розчини** - робочі розчини лікарських речовин у виразно більшій концентрації, ніж ці речовини прописуються в рецептах, з розрахунку на відповідне розведення водою до зазначеної в рецепті концентрації. Їх зазвичай називають «концентратами».

Концентровані розчини виготовляють в асептичних умовах на свіжопрокип'яченій воді очищеній. Усі допоміжні матеріали та посуд (підставки, мірні колби, лійки, паперові або скляні фільтри та ін.), які використовують для виготовлення і зберігання концентрованих розчинів, підлягають стерилізації. Такі розчини не можна виготовляти в концентраціях, близьких до граничних, оскільки при зниженні температури розчину можлива кристалізація (випадання осаду) розчиненої речовини.

Концентровані розчини виготовляють масо-об'ємним способом із використанням мірного посуду. Необхідну кількість води можна розрахувати, використовуючи значення густини розчину або КЗО. Лікарські речовини (кристалогідрати) відважують з урахуванням фактичного вмісту вологи.

Виготовлені розчини обов'язково підлягають повному хімічному аналізу (ідентифікація та кількісне визначення речовини).

Залежно від результату кількісного визначення концентровані розчини відповідно розводять водою чи зміцнюють, додаючи суху лікарську речовину до потрібної концентрації, після чого їх фільтрують.

Якщо розчин міцніший, ніж потрібно, кількість води, необхідної для розведення у мл, розраховують за формулою:

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

де  $X$  – кількість води, необхідна для розведення (мл);

$A$  – кількість виготовленого розчину (мл);

$B$  – необхідна концентрація розчину (%);

$C$  – фактична концентрація розчину (%).

У разі одержання розчину з заниженою концентрацією кількість лікарської речовини для зміцнення розчину у грамах розраховують за формулою:

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

де X – кількість сухої речовини, яку слід додати для зміцнення розчину (г);

A – кількість виготовленого розчину (мл);

B – необхідна концентрація розчину (%);

C – фактична концентрація розчину (%);

$\rho$  – густина розчину необхідної концентрації (г/мл).

Після зміцнення чи розведення концентрованого розчину потрібно повторно провести кількісне визначення лікарської речовини, після чого розчин фільтрують.

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, 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. Емульсії не дозволяється заморожувати.

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. Захищені колоїди.***

До *високомолекулярних сполук* відносять зазвичай сполуки з молекулярною масою від кількох тисяч до мільйона й більше.

ВМС можуть мати сферичну (білки) або лінійну (МЦ, крохмаль та ін.) структуру молекули. У залежності від цього вони по-різному розчиняються у воді. ВМС зі сферичною структурою молекул розчиняються подібно низькомолекулярним речовинам, стадія набрякання 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 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, поліфінол та ін.) виготовляють залежно від їх фізико-хімічних властивостей: речовини заливають розрахованою кількістю холодної (желатин, крохмаль) або гарячої води (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.

*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.

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.

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. 1.5).

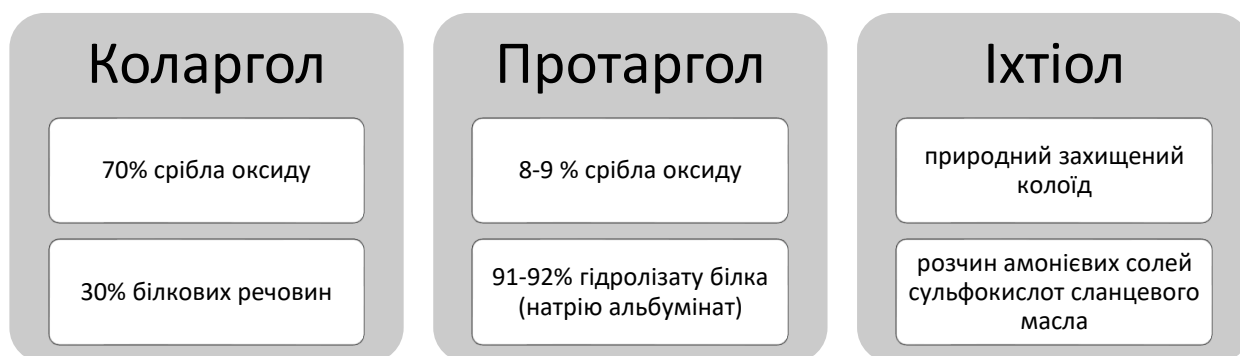


Рис. 1.5. Захищені колоїди, що застосовують у фармації [джерело: власна розробка]

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 (рис. 1.6) – такі системи, які при певних умовах є справжніми розчинами, а при зміні концентрації дисперсної фази стають золями у колоїдному стані.



Рис. 1.6. Напівколоїди [джерело: власна розробка]

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***

Суспензію часто вибирають як лікарську форму для речовин, нерозчинних у воді та водних рідинах, коли спроби розчинити препарат можуть поставити під загрозу стабільність і безпеку препарату. Також добре застосовувати цю форму для перорального прийому препаратів, що мають гіркий або неприємний смак, який можна замаскувати, вибравши нерозчинну форму активного препарату.

Перевагою суспензій є велика площа поверхні дисперсних частинок, що сприяє абсорбції. На відміну від частинок ліків, що містяться в таблетках або капсулах, розчинення частинок ліків у суспензії та подальша абсорбція починаються зразу після надходження до ШКТ, де тонко подрібнені частинки розчиняються швидше і мають вищу відносну розчинність, ніж подібні макрочастинки.

*Фармацевтичні суспензії* – рідкі лікарські форми, що є дисперсними системами з твердою дисперсною фазою і рідким дисперсійним середовищем.

Внутрішня фаза, що складається з однорідного або гетерогенного розподілу твердих частинок певного діапазону розмірів, підтримується рівномірно за усім суспендуючим наповнювачем за допомогою однієї або окремої комбінації суспендуючих агентів. Крім того, на відміну від розчину, зважені частинки мають мінімальний ступінь розчинності у зовнішній фазі.

У колоїдній суспензії тверді речовини мають розмір менше приблизно 1 мкм. У грубій суспензії вони більше приблизно 1 мкм. Практична верхня межа для окремих суспендованих твердих частинок у грубих суспензіях становить приблизно 50-75 мкм. Коли один або кілька типів твердих частинок, які утворюють внутрішню фазу, є фармацевтично корисними та/або фізіологічно активними, система відома як фармацевтична суспензія.

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 кращий терапевтичний ефект, пролонгувати 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 можуть бути призначені для внутрішнього (мікстури-суспензії), зовнішнього і парентерального (внутрішньом'язового) застосування.

Традиційно використовувалися суспензії для зовнішнього застосування у дерматологічній практиці, де вони показали добрі результати й асортимент таких суспензій дозволяє лікувати різноманітні шкірні захворювання.

Вміст твердих речовин в пероральній суспензії може значно відрізнятися. Наприклад, препарати антибіотиків можуть містити 125-500 мг активної твердої речовини в дозі 5 мл, тоді як крапельний концентрат може містити таку ж кількість нерозчинного препарату в дозі 1 або 2 мл. Антациди та

рентгеноконтрастні суспензії містять відносно велику кількість суспендованого матеріалу для перорального застосування.

Вміст твердих речовин у парентеральних суспензіях зазвичай становить від 0,5 до 5,0%, за винятком нерозчинних форм пеніциліну, в яких концентрація антибіотика може перевищувати 30%. Ці стерильні препарати призначені для внутрішньом'язового, внутрішньошкірного, внутрішньосуглобового або підшкірного введення. В'язкість парентеральної суспензії повинна бути достатньо низькою, щоб полегшити ін'єкцію.

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.

Парентеральна суспензія є ідеальною лікарською формою для пролонгованого або «депо» вивільнення. При введенні лікарського засобу у вигляді водної або масляної суспензії у підшкірну або м'язову клітковину препарат депонується у місці ін'єкції. Депо діє як резервуар, повільно вивільняючи ліки зі швидкістю, що залежить як від внутрішньої розчинності лікарської форми у воді, так і від типу суспендуючого носія (водного або олійного) з метою підтримки тривалої системної абсорбції препарату з місця ін'єкції.

Суспензії готують *дисперсійним* і *конденсаційним* методами. Техніка виготовлення визначається фізико-хімічними властивостями ЛР: гідрофільністю чи гідрофобністю (рис. 1.7).

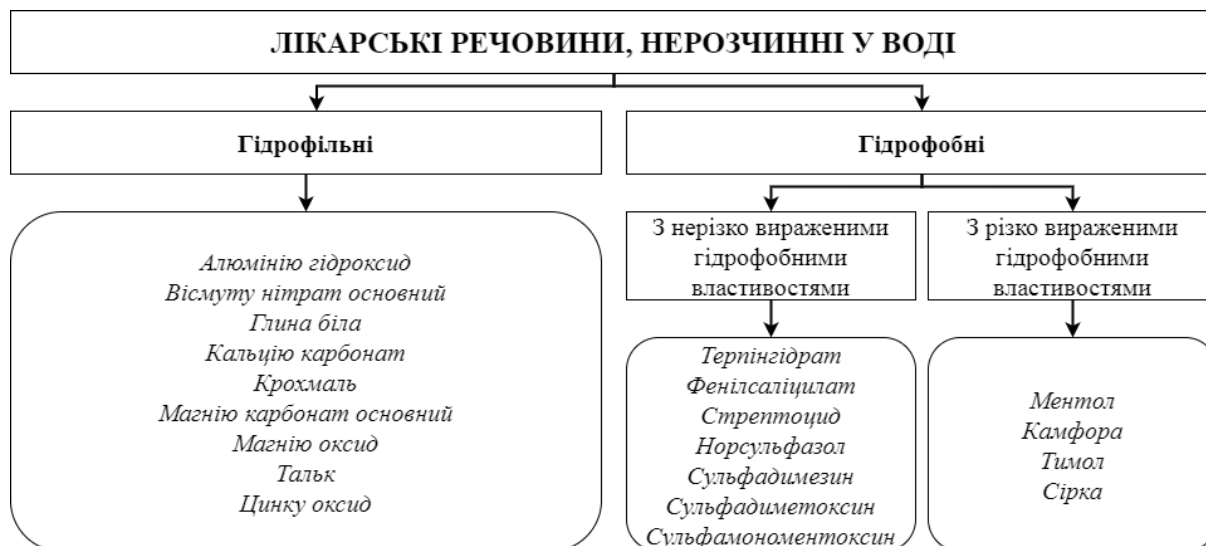


Рис. 1.7. Класифікація ЛР за їх відношенням до води [джерело: власна розробка]

Нерозчинні тверді речовини, які мають відносно низький поверхневий натяг і легко змочуються водою, називаються гідрофільними твердими речовинами. До таких твердих речовин належать глини, солі вісмуту, сульфат барію, карбонати, гідроксиди або оксиди кальцію, магнію, цинку та алюмінію; і діоксид титану. Дрібні нерозчинні тверді речовини, які нелегко змочуються водою і мають відносно високий міжфазовий натяг, називаються гідрофобними твердими речовинами. До них відноситься велика кількість органічних матеріалів низької щільності та фармацевтичних речовин, таких як деревне вугілля та сірка. Гідрофобні матеріали можуть змочуватися оліями і напівполярними рідинами і називаються ліпофільними твердими речовинами.

Гідрофільні тверді речовини можна легко суспендувати у воді без допомоги поверхнево-активної речовини або зволожувача, і, навпаки, гідрофобні тверді речовини можуть бути суспендовані в оліях та неполярних носіях без використання розчинних у ліпідах поверхнево-активних речовин.

В основі *дисперсійного способу* виготовлення суспензій 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.

Виготовлення суспензій в умовах аптеки має основні правила. 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 (сироп, 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 (табл. 1.1):

**Кількість стабілізатора в залежності 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). 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 суспензії у флаконах зі світлого скла.

Останнім часом з'явилася така лікарська форма як наносуспензія. Фармацевтичні наносуспензії є нанорозмірними гетерогенними водними дисперсіями нерозчинних частинок ліків, стабілізовані ПАР. Наночастинки є полімерними або ліпідними колоїдними носіями ЛР. Метод наносуспензії є єдиним варіантом, коли молекула лікарського засобу має безліч недоліків, таких як нездатність утворювати сіль, велика молекулярна маса та доза, інші, які заважають у розробці лікарського засобу. Основним обмеженням молекулярного комплексоутворення з використанням циклодекстрину у фармацевтичних препаратах є властива їм природа збільшення обсягу препарату

через велику молекулярну масу комплексоутворювача. На даний час багато розробляється наносуспензії з погано розчинних лікарських засобів.

Наночастинки у наносуспензіях отримують шляхом зменшення/диспергування частинок до нанорозмірів у процесі подрібнення або конденсації/агрегації частинок від молекулярної дисперсії до нанорозмірних частинок, як метод осадження. Оскільки розмір частинок наночастинки менший, вони мають надзвичайно збільшену площу поверхні в порівнянні з вихідною площею поверхні, що може збільшити розчинність насичення.

### ***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.

Емульсіям властива термодинамічна нестабільність, як дисперсним системам з розвинутою поверхнею поділу фаз (олійних та водної фаз), що мають надлишок вільної поверхневої енергії. Як правило, емульсії стабілізують емульгаторами. Діаметр крапель дуже різний, але у фармацевтичних емульсіях вони, як правило, полідисперсні з діаметром приблизно від 0,1 до 50 мкм.

Розрізняють емульсії першого роду – дисперсії олії в воді (о/в), та емульсії другого роду – дисперсії води в олії (в/о). Проте практичні фармацевтичні емульсії зрідка є простими двофазними препаратами олії та води. Найчастіше – це багатокомпонентні системи, що містять додаткові тверді або рідкокристалічні (наприклад, пластинчасті) фази, або емульсії, які готуються з олії та води шляхом переемульгування існуючої емульсії для отримання двох дисперсних фаз. Множинні емульсії типу «олія-у-воді-в-олії» (о/в/о) – це емульсії без вмісту, в яких самі кульки води містять дисперсні кульки олії; навпаки, емульсії вода-в-олії-у-воді (в/о/в) - це ті, де внутрішня і зовнішня водні фази розділені олією.

Емульсії є перспективними для застосування в медицині, так як 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 легше засвоюються організмом.

Емульсії розроблені практично для всіх основних шляхів введення. Значний практичний інтерес представляють інфузійні емульсії на основі перфторвуглеців для забезпечення штучного газообміну в живих системах. В емульсіях внутрішня фаза може містити водорозчинні ліки, консерванти та ароматизатори, тоді як олійна фаза сама по собі може бути терапевтично активною або може діяти як носій для жиророзчинного лікарського засобу. Такі препарати забезпечують ефективний підхід до багатьох проблем доставки ліків, часто демонструючи явні переваги перед іншими лікарськими формами за рахунок покращення біодоступності та/або зменшення побічних ефектів.

Олії, що використовуються для приготування сучасних фармацевтичних емульсій, бувають різних хімічних типів, включаючи прості ефіри, нелетучі та леткі олії, вуглеводні та похідні терпеноїдів. Сама олія може бути лікарським засобом, вона може функціонувати як носій для лікарського засобу або навіть бути частиною системи змішаних емульгаторів.

Для виготовлення емульсії в аптеках використовують персикову, оливкову, 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, оливковій 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.

Емульгатори використовуються як для стимулювання емульгування під час виробництва, так і для контролю стабільності протягом терміну придатності. На практиці використовуються комбінації емульгаторів, а не окремих агентів.

Асортимент емульгаторів доволі великий, так як їх виготовляють з різноманітних природних і синтетичних джерел.

Емульгатори повинні відповідати наступним вимогам (рис. 1.8):

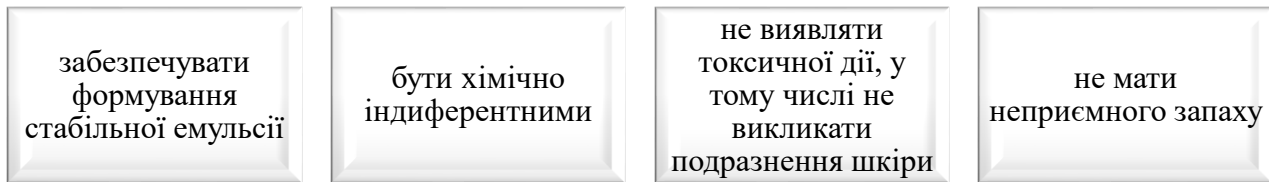


Рис. 1.8. Вимоги до емульгаторів [джерело: власна розробка]

Для зручності емульгатори класифікують на три групи:

- 1) поверхнево-активні речовини (стеаринова кислота, стеарат натрію);
- 2) природні (високомолекулярні) полімери (полісахариди, стероїди, метилцелюлоза);
- 3) тонко подрібнені тверді речовини.

Кількість емульгатора залежить від кількості олійної фази. При виготовленні екстемпоральних емульсій частіше беруть емульгатори, представлені на рис. 1.9.

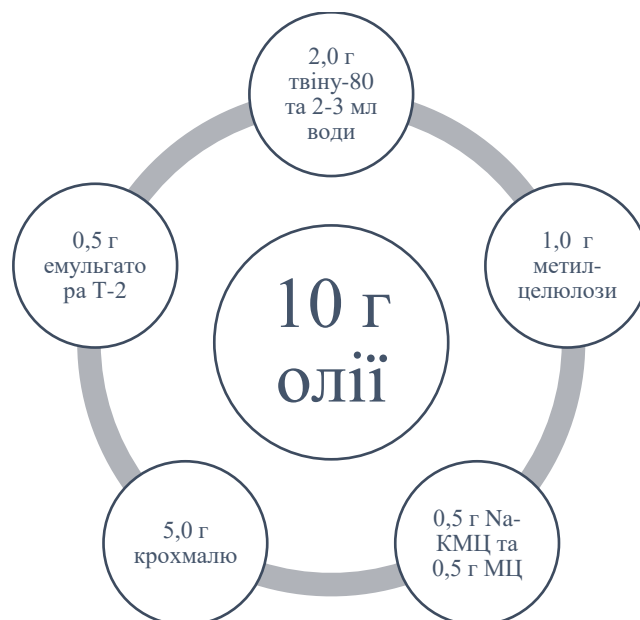


Рис.1.9. Кількість емульгатора при виготовленні емульсій [джерело: власна розробка]

Технологія виготовлення емульсії складається з двох стадій: одержання первинної емульсії та розведення первинної емульсії необхідною кількістю води (розчину).

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).

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.

Таблиця 1.2

### 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	

Лікарські речовини, які розчиняються у воді, розчиняють у 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.

Зростає застосування мікроемульсії, які представляють собою термодинамічно стабільні, прозорі (або напівпрозорі) дисперсії олії та води, які стабілізуються поверхневою плівкою з молекул поверхнево-активної речовини. ПАР може бути чистою, сумішшю або поєднаною із суповірнево-активною речовиною, наприклад, бутанолом. Такі однорідні системи, які можна приготувати в широкому діапазоні концентрацій поверхнево-активних речовин і співвідношення олії та води (20-80%), є рідинами низької в'язкості.

Хоча мікроемульсії можуть складатися з дисперсних крапель олії або води, зараз прийнято вважати, що вони, по суті, є стабільними однофазними набряклими міцелярними розчинами, а не нестабільними двофазними дисперсіями.

Мікроемульсії легко відрізнити від звичайних емульсій за їх прозорістю, низькою в'язкістю і термодинамічною стабільністю та здатністю до спонтанного формування. Однак розділова лінія між розміром набряклої міцели (10-100 нм) і дрібною краплі емульсії (100-600 нм) не чітко визначена, хоча мікроемульсії є дуже лабільними системами, і краплі мікроемульсії можуть розпадатися (рис.1.10).



Рис.1.10. Порівняння властивостей емульсій, мікроемульсій та наноемульсій [джерело: власна розробка]

Мікро- та наноемульсії являють собою дисперсні системи, що широко використовуються для ефективного доставки лікарських засобів різними шляхами введення. Різниця між мікро- та наноемульсіями не пов'язана з масштабом розмірів, оскільки обидві системи можуть містити краплі діаметром менше 100 нм. Основною різницею є технологічні аспекти отримання розміру крапель, а саме у наноемульсій – методом механічного відновлення, а у мікроемульсій - утворюються спонтанно.

### ***Лосьйони у фармацевтичній практиці***

У фармацевтичній практиці під терміном *лосьйон* розуміють рідкий лікарський (косметичний) засіб, розчин, емульсію або суспензію різної в'язкості, який містить одну або більше активних речовин у відповідному розчиннику з допоміжними речовинами або без них. Лосьйони призначаються для лікування або догляду за шкірою, волоссям, нігтями. Наносять їх зазвичай на непошкоджену шкіру, не втирають.

Лосьйони є поширеними засобами для лікування та профілактики захворювань шкіри завдяки низці переваг:

- до складу лосьйонів можна вводити АФІ, розчинні у воді та спиртах, олії з емульгаторами, витяжки з ЛРС;
- завдяки вмісту етанолу у водно-спиртових та спиртових композиціях, лосьйони є мікробіологічно стабільними та не потребують додаткових консервантів;
- висока біологічна доступність ЛР у даній лікарській формі;
- можливість застосовувати на великій площі, а також на ділянках, вкритих волоссям та на слизових оболонках;
- легко наносяться на шкіру та швидко висихають, не забруднюючи шкіру та одяг;
- терапевтична дія поєднується з процесом очищення шкіри;
- не потребують змивання, є зручними для використання в складних умовах.

Лосьйони класифікують за сферою застосування, призначенням, типом і станом шкіри (рис. 1.11).

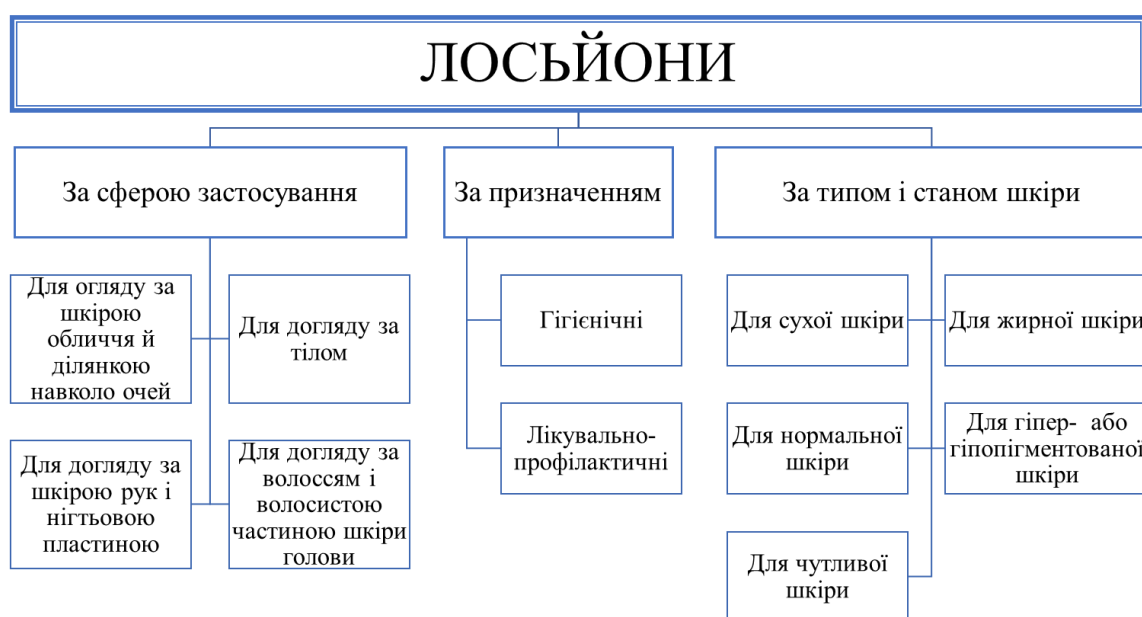


Рис. 1.11. Класифікація лосьйонів [джерело: власна розробка]

*Косметичні лосьйони* забезпечують очищувальний ефект, освіжають, пом'якшують шкіру, полегшують процес гоління, сприяють дезінфекції та зменшенню подразнення шкіри після гоління тощо.

*Лікувально-профілактичні лосьйони*, поряд з очищувальним і тонізуючим ефектом, мають специфічно спрямовану дію: протизапальну, ранозагоювальну, бактерицидну, антисеборейну, фотозахисну та містять відповідні БАР.

До лосьйонів висувають наступні вимоги:

- нешкідливість та нетоксичність;
- достатня очищувальна здатність, тонізуюча дія;
- забезпечення нормалізації кислотно-лужного балансу шкіри;
- легкість нанесення, достатня розподільність;
- відсутність відчуття липкості на шкірі та волоссі;
- відсутність помітного забарвлювального ефекту;
- надання шкірі приємного аромату (або відсутність неприємного аромату для лікувальних засобів).

Лосьйони широко застосовують для лікування дерматологічних захворювань. В якості діючих речовин можуть вводитись антисептики, антибіотики, кератолітики, сульфаніламідні препарати, в'язучі компоненти, підсушувальні речовини, кортикостероїди тощо. До лосьйонів, призначених для корекції косметичних проблем вводяться так звані спеціальні добавки або активні косметичні речовини – дерматотропні, відбілювальні засоби, екстракти лікарських рослин тощо. До сонцезахисних лосьйонів вводяться активні речовини групи УФ-фільтрів, можуть додаватися антиоксиданти.

Допоміжні речовини у складі лосьйонів (рис. 1.12) добирають з урахуванням їх сумісності з іншими компонентами та фармакологічної дії.



Рис. 1.12. Допоміжні речовини [джерело: власна розробка]

Виготовлення лосьйонів здійснюється за загальними правилами виготовлення рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування з дотриманням умов асептики. Технологічний процес складається з наступних стадій (рис. 1.13).

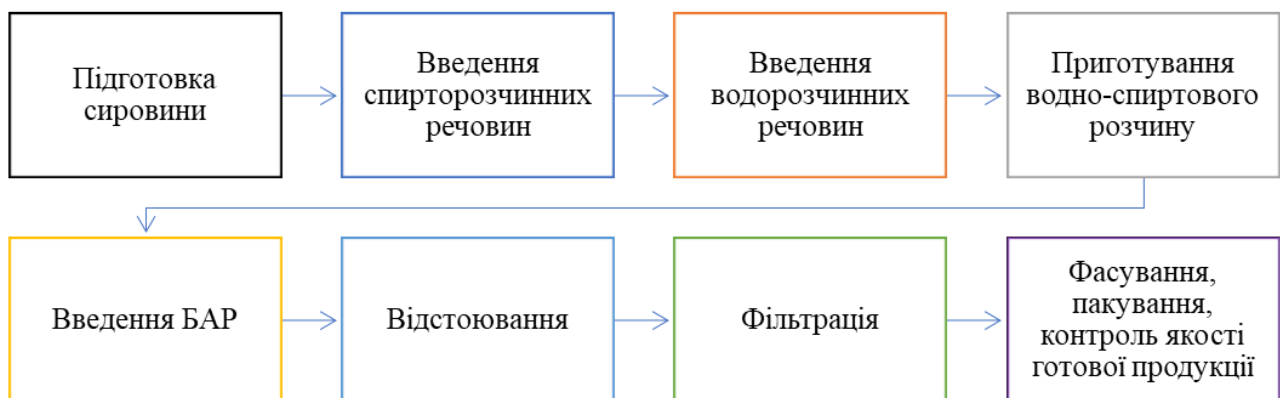


Рис. 1.13. Технологічні стадії виготовлення лосьйонів [джерело: власна розробка]

На рис. 1.14 надана загальна технологічна схема виробництва лосьйонів.



Рис. 1.14. Технологічна схема виготовлення лосьйонів [джерело: 21]

Фільтрування лосьйонів здійснюють за допомогою фільтрів різної конструкції; для фільтрування спиртових розчинів застосовують друк-фільтри. Процесу фільтрування може передувати короточасне відстоювання в умовах заниженої температури, що дозволяє отримати прозору продукцію, запобігти помутнінню чи випадінню осаду під час зберігання.

Для фасування застосовують скляну, металеву або полімерну тару, яка повинна бути хімічно інертною та герметичною, а також повинна забезпечувати легке дозування, зручне транспортування та нанесення.

## 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 / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 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», 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 переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0069-03>

8. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і вироби 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>

9. 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:***

10. 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.

11. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Видання друге доопрацьоване та доповнене. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

12. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних.; за ред. О. І. Тихонова. – 5-те вид. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

#### ***Додаткова***

13. Colloidal Disperse Systems: Microemulsions and Nanoemulsions / A. Ascenso, S. Simões, J. Marto [et al.] // Nanocarriers for Drug Delivery. - Springer International Publishing, 2021. – P. 73-81.

14. Goel S. Nanosuspension technology: recent patents on drug delivery and their characterizations / S. Goel, M. Sachdeva, V. Agarwal //Recent patents on drug delivery & formulation. – 2019. – Vol. 13, No 2. – P. 91-104. DOI: 10.2174/1872211313666190614151615

15. Jacob S. Emerging role of nanosuspensions in drug delivery systems [Електронний ресурс] / S. Jacob, A. B. Nair, J. Shah // Biomaterials research. – 2020. –

№ 24 (3). – Режим доступу: <https://doi.org/10.1186/s40824-020-0184-8>

16. Jalali-Jivan M. Microemulsions as nano-reactors for the solubilization, separation, purification and encapsulation of bioactive compounds [Електронний ресурс] / M. Jalali-Jivan, F. Garavand, S. M. Jafari// *Advances in Colloid and Interface Science.* – 2020. – Vol. 283. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102227>
17. Kumar R. Overview of Nano-suspensions technology / R. Kumar // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2019. – Vol. 8, Is. 12. – P. 491-500. DOI: 10.20959/wjpps201912-15161
18. Lokhande, S. S. Microemulsions as Promising Delivery Systems: A Review / S. S. Lokhande // *Asian Journal of Pharmaceutical Research.* – 2019. – Vol. 9, Is. 2. – P. 90-96. DOI: 10.5958/2231-5691.2019.00015.7
19. 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.
20. 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.
21. Практикум з технології лікарських косметичних засобів / Т. Г. Калинюк, Є. В. Бокшан, С. Б. Білоус та ін. – К.: Медицина, 2008. – 184 с.
22. Технологія косметичних засобів : підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін [та ін.]; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. – Х. : НФаУ ; Оригінал, 2017. – 552 с

## **Тема 2. М'які лікарські засоби для місцевого застосування**

**Форма та тривалість заняття:** практичне (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** м'які лікарські засоби для зовнішнього (місцевого) застосування відносяться до найбільш важливих та поширених лікарських форм, що застосовуються для терапії та профілактики широкого спектру захворювань та патологічних станів, а також у косметичній галузі. Метою заняття є систематизація та удосконалення знань фармацевтичних фахівців щодо фармакопейних вимог, біофармацевтичних та фармакотехнологічних аспектів м'яких лікарських засобів, а також покращення навичок виготовлення, оформлення та виготовлення найбільш поширених м'яких лікарських форм для місцевого застосування.

### **Контрольні питання**

1. М'які лікарські засоби для місцевого застосування. Загальна характеристика, класифікація, біофармацевтичні аспекти.
2. Основні принципи виготовлення МЛЗ в умовах аптек.
3. Діючі та допоміжні речовини у складі м'яких лікарських засобів.
4. Гелі: характеристика, класифікація, особливості виготовлення.
5. Креми: характеристика, класифікація, особливості виготовлення.
6. Мазі: характеристика, класифікація, особливості виготовлення.
7. Фасування, маркування та оформлення до відпуску м'яких лікарських засобів для нашкірного застосування. Особливості зберігання.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

*М'які лікарські засоби для місцевого застосування. Загальна характеристика, класифікація, біофармацевтичні аспекти*

М'які лікарські засоби для місцевого застосування призначаються для нанесення на шкіру, рани і слизисті оболонки з метою місцевої терапевтичної,

пом'якшувальної, або захисної дії або для проникнення лікарських речовин крізь шкіру або слизисті оболонки. Вони характеризуються специфічними властивостями реології при температурі зберігання: неньютонівським типом текучості, певною структурною в'язкістю, псевдопластичними або пластичними і тиксотропними властивостям.

М'які лікарські засоби зазвичай містять лікарські і допоміжні речовини, які мають бути рівномірно розподілені в лікарській формі. Допоміжні речовини утворюють просту або складну основу, яка, залежно від її складу, може впливати на вивільнення, біодоступність і терапевтичну дію лікарської речовини.

М'які лікарські засоби класифікують за типом отримання, характером дії, місцем нанесення, консистенцією та типом дисперсних систем. Державна Фармакопея України класифікує м'які лікарські засоби на мазі, креми, гелі, пасти, припарки та пластирі лікувальні та нашкоірні (рис. 2.1). Ряд авторів відносить до МЛЗ також лініменти, супозиторії, деякі піни.



Рис. 2.1. Класифікація м'яких лікарських засобів [джерело: власна розробка]

*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).

Загальними вимогами до виробництва м'яких лікарських засобів є забезпечення їх однорідності, необхідного розміру частинок, а також забезпечення належної мікробіологічної чистоти та вірного підбору основи. Слід зауважити, що м'які лікарські засоби, призначені для нанесення на великі відкриті рани, сильно ушкоджену шкіру та деякі інші повинні бути стерильними (або мати відповідну антимікробну дію). Мікробіологічну чистоту забезпечують за допомогою антимікробних консервантів та/або належних умов виробництва. Нестерильні м'які лікарські засоби виготовляють у виробничих приміщеннях, які відповідають класу чистоти D, стерильні – у приміщеннях класу чистоти C або A/B. Основу для м'яких лікарських засобів обирають з урахуванням призначення препарату, його ефективності та нешкідливості, біодоступності ЛР, сумісності лікарських і допоміжних речовин та ін.

М'які лікарські засоби широко використовуються в терапії дерматологічних захворювань, в офтальмології, отоларингології, хірургії, акушерстві, гінекології, проктології та інших галузях клінічної медицини, а також для профілактики або діагностики захворювань, з метою захисту рук в відкритих частин тіла від дії подразнюючих факторів на виробництві і в побуті.

*Креми* найбільш часто застосовують у косметології, а також для лікування вологих, мокнучих ран. Їм часто властивий дегідратуючий ефект, при якому

рідина, що знаходиться на поверхні шкіри або раньовій поверхні, змішується з основою крему та видалається з поверхні.

Найбільш поширеною групою кремів є емульсійні. Гідрофільні емульсійні креми характеризуються м'яким впливом на шкіру, легким нанесенням та розподіленням. Недоліком таких кремів є чутливість до контамінації мікроорганізмами та пліснявими грибами через великий обсяг (60-70%) водної фази.

Жирові креми сьогодні мають обмежене застосування як лікувально-профілактичний та косметичний засіб. У косметології на основі жирових кремів виготовляють очищуючі, масажні, фотозахисні засоби.

На вивільнення, біологічну доступність та ефект МЛЗ впливають як фармацевтичні (фармако-технологічні), так і біологічні фактори, які діють у тісному зв'язку один з одним.

*Гелеві* основи застосовують у медицині та косметології для приготування лікувальних гелів, кремів для жирної шкіри, гелів для догляду за шкірою та її похідними, рідких миль тощо. Лікарські засоби на основі гелю найчастіше застосовують при гнійно-запальних процесах, алергічних висипках, свербіжу. Часто гелеві засоби застосовуються для лікування вугрової хвороби.

*Емульгелі* поєднують властивості гелів та емульсій та можуть використовуватися як для зовнішнього застосування, так і для трансдермальної доставки гідрофобних препаратів. У якості місцевого засобу емульгель має ряд переваг (рис. 2.4), таких, як пом'якшувальна дія, нежирна текстура, тиксотропність, сумісність з широким спектром речовин. Емульгелі легко наносяться та знімаються, не бруднять одяг.

Швидкість вивільнення ЛР та стабільність емульгелю повністю залежить від типу та концентрації полімеру-гелеутворювача.

*Наногелі* різної структури та складу знаходять застосування у складі систем доставки лікарських засобів та інших сферах.

*Бігель* як комбінація органогелю та гідрогелю має переваги як водної, так і олійної фази та є цікавим як система доставки широкого спектру БАР.

Фармакотерапевтичний ефект м'яких лікарських засобів залежить від фізико-хімічної природи лікарських і допоміжних речовин, концентрації та агрегатного стану ЛР, технології, структурно-механічних властивостей, способу нанесення і сфери застосування, факторів зовнішнього та внутрішнього середовища, стану шкіри та слизових оболонок (рис. 2.3).



Рис. 2.3. Фактори, що впливають на фармакотерапевтичний ефект МЛЗ [джерело: власна розробка]

Після нанесення лікарського засобу на шкіру, активний компонент (компоненти) повинний проникнути у шкіру, та досягти місця дії та виявити терапевтичний ефект.

Всмоктуванню речовин сприяють:

- електромеханічні процедури;
- розмір молекул речовин, їх електричний заряд;

- чистота шкіри (через чисту, зволожену шкіру речовини всмоктуються швидше);
- спосіб нанесення препарату;
- вік пацієнта (через шкіру людей похилого віку речовини всмоктуються швидше).

*Фізико-хімічні властивості* лікарських речовин визначають їх спорідненість до біологічних мембран та здатність проникати крізь іонні канали. Крізь біологічні мембрани проникають лише недисоційовані молекули. Потенційно кращу здатність проникати у глибокі шари шкіри та до кров'яного русла при нашкірному нанесенні мають олеофільні речовини, молекули яких недисоційовані та мають середній розмір. На фармакологічну активність впливає також ступінь дисперсності речовини – з підвищенням дисперсності збільшується здатність речовини до дифузії з носія, що сприяє підвищенню концентрації АФІ на межі носій-шкіра.

Важливим аспектом, що зумовлює ефективність МЛЗ, є його консистенція та тип дисперсної системи. Дрібнодисперсні емульсії краще віддають речовини шкірі, ніж «грубі» емульсії, водорозчинні речовини краще всмоктуються з емульсій типу о/в, а жиророзчинні – з емульсій в/о. Водорозчинні речовини, що містяться в кремі, розчиняються у водних розчинах тканини, а жиророзчинні – у тканинному жирі, причому, краще проникають через сальні залози.

Ступінь і швидкість проникнення речовини у шкіру залежить від рівноваги розподілу між дерматологічним носієм (основою) та роговим шаром. Рушійними силами у проникненні є дифузія та осмос.

Суттєво впливають на швидкість та повноту абсорбції концентрація речовини у лікарській формі та розподільчий коефіцієнт речовини між основою та водою. Речовина погано вивільняється основи (середовища з великою спорідненістю) до того середовища, з яким спорідненість низька. Основа є невід'ємною частиною м'яких лікарських форм. Тип основи, її реологічні

властивості, наявність допоміжних речовин значно впливають на характер та силу терапевтичного ефекту.

Полярність (гідрофільність чи ліпофільність) та в'язкість є важливими характеристиками носія лікарської форми, що суттєво впливають на фармако-терапевтичний ефект. Гідрофільні носії матимуть кращий вплив на достатньо або надмірно зволожену шкіру, а ліпофільні – на суху шкіру. Величина в'язкості впливає здатність засобу розподілятися на поверхні шкіри. Продукти з низькою величиною в'язкості підходять для розподілення на великих ділянках, а з великою – для невеликих ділянок нанесення.

Типовими носіями у ЛЗ для нашкірного застосування, є водні розчини, емульсії різного типу, емульсійні креми типу «олія у воді» та «вода в олії», гідрогелі, гідрофільні мазі, ліпофільні гелі та мазі (рис. 2.4).

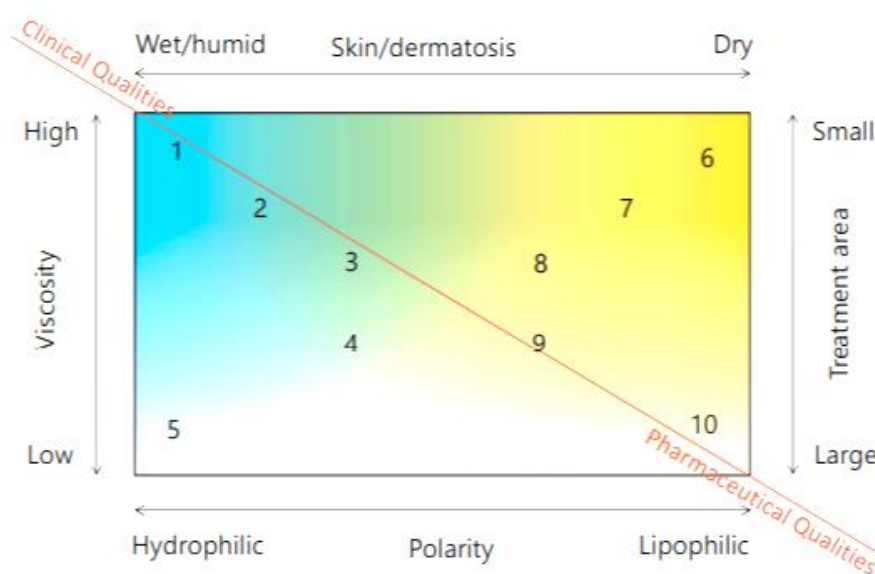


Рис. 2.4. Діаграма зв'язку між фармацевтичними та клінічними якостями нашкірного ЛЗ. Цифрами позначені типові носії: (1) водний розчин; (2) лосьон типу о/в або гідролосьон; (3) о/в-крем; (4) гідрогель, гідрофільна мазь; (5) кросштити гель гіалуронової кислоти; (6) губна помада; (7) олеогель, ліпофільна мазь; (8) в/о крем (9) лосьйон типу в/о або ліполосьйон; (10) олія. [джерело: 29]

За об'ємом та швидкістю вивільнення та всмоктування АФІ, основи м'яких ЛФ можна розташувати у такому порядку, що відображено на рис. 2.5. Ця залежність може порушуватись для окремих речовин та основ.

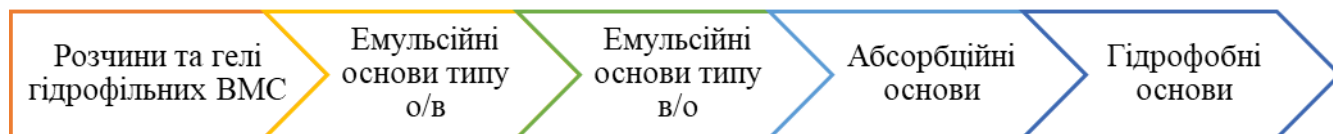


Рис. 2.5. Основи за об'ємом та швидкістю вивільнення та всмоктування АФІ (у порядку зменшення) [джерело: власна розробка]

На вивільнення та біологічну доступність ЛР з МЛФ впливають їх солюбілізація та в'язкість основи. Ряд допоміжних речовин (твін-80 тощо) сприяє утворенню поліморфних структур ЛР, що змінює їх ефективність.

Деякі речовини, що відомі як активатори всмоктування (спирт етиловий та цетиловий, цетилпальмітат, ПЕО, ПАР тощо), підсилюють трансдермальне проникнення АФІ за рахунок розчинення ліпідних компонентів шкірного покриву або виконуючи роль со-розчинників.

Проникнення може бути підсилене за рахунок введення до основи допоміжних речовин, що підсилюють проникність (сечовина 5-10%, саліцилова кислота 2-5%, пропіленгліколь 10-20%). Саліцилова кислота у концентрації 2-3% розчиняє речовини рогового шару та має кератопластичну, а в концентраціях вище 3% - кератолітичну дію. Завдяки кератолітичному ефекту саліцилова кислота підсилює проникнення АФІ. Але слід пам'ятати, що у концентрації 10% і вище саліцилова кислота має їдку дію.

Крім характеристик носія, важливу роль відіграє стан шкіри (зволоження або пошкодження), локалізація на тілі (долоні, шкіра навколо очей тощо), спосіб нанесення. Здорова шкіра характеризується величиною рН близько 5,5 та вмістом води в роговому шарі 10-20%. Патологічні стани, нанесення лікарських засобів, зволоження можуть змінити ці показники. Так, після купання або нанесення ряду дерматологічних препаратів вміст вологи у роговому шарі

підвищується до 50-75%, що знижує його бар'єрну функцію та підвищує його проникність для лікарських засобів. Оклюзія також підвищує зволоження та проникність.

Зазвичай речовини з молекулярною масою меншою за 500 Дальтон проникають у роговий шар шкіри, за винятком надзвичайно гідрофільних речовин. Деякі лікарські засоби при цьому можуть чинити небажані та системні ефекти (кортикостероїди, місцеві анестетики, саліцилова кислота). Пошкоджена та патологічно змінена шкіра має більш високий ризик індукції системних ефектів, тому що бар'єрна функція такої шкіри знижена чи відсутня. Також порівняно більшу здатність до поглинання демонструють ділянки у шкірних складках, паху та пахових западинах, ділянка за вухом, шкіра повік та мошонки, а відносно малу – ділянки долоні, подошви). Також слід звертати увагу на особливості вікової проникності шкіри.

Крім фармако-технологічних та фармакологічних чинників, на ефективність МЛЗ може вплинути спосіб нанесення. Енергійне втирання сприяє підвищенню як глибини проникнення, так і кількості діючих речовин, що проникають.

При доборі лікарської форми одним з факторів є ділянка тіла, на яку наноситься засіб. Так, на вкритих волоссям ділянка (шкіра голови тощо) слід уникати застосування засобів, які погано змиваються, а у шкірних складках, які зазвичай більш зволожені, слід уникати оклюзійних засобів.

Важливим аспектом також є прийнятність для користувача, зокрема частота нанесення засобу, його здатність лишатися на шкірі або бруднити одяг. Жирні засоби не рекомендовано застосовувати у денний час, якщо є альтернативний засіб. Жирові косметичні креми не рекомендується застосовувати на ніч.

### ***Основні принципи виготовлення МЛЗ в умовах аптек***

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

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.

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.

## *Діючі та допоміжні речовини у складі м'яких лікарських засобів*

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. 2.6).

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. 2.6. Допоміжні речовини м'яких лікарських засобів [джерело: власна розробка]

Окремі групи допоміжних речовин мають власну біологічну активність, що дозволяє їм включатися в ряд біохімічних процесів шкірних структур, потенціюючи ефективність діючих інгредієнтів. Наприклад, формотворні речовини (натуральні жири й олії) стимулюють обмінні процеси в шкірі; ПАР ініціюють процеси всмоктування БАР тощо.

*Основа м'якого лікарського засобу* – активний компонент, що впливає на фармако-технологічні аспекти і терапевтичний ефект, забезпечує належну швидкість та повноту вивільнення ЛР та їх біологічну доступність. Основи для МЛЗ повинні відповідати ряду вимог:

- 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 екsudати, забезпечувати проникнення у шкіру, місцеву дію або захист від впливу активних речовин тощо).

Не існує ідеальної основи МЛЗ. Необхідні якості забезпечуються змішуванням різних компонентів у складну основу. Основа може складатися із природних або синтетичних речовин. Відповідно до характеру основи препарат може виявляти гідрофільні або гідрофобні властивості.

Добір основи – важливий етап розробки складу м'якого лікарського засобу, який потребує глибоких знань про властивості окремих компонентів та їх взаємодію, чіткого уявлення про біофармацевтичні аспекти виготовлення м'яких лікарських засобів, вікові та інші особливості впливу МЛЗ та його компонентів.

Мазеві основи можуть класифікуватися за джерелами отримання, хімічним складом, спорідненістю з водою, здатністю абсорбувати воду, типом дисперсних систем тощо. З технологічної точки зору найбільш актуальною є класифікація за спорідненістю з водою (рис. 2.7).

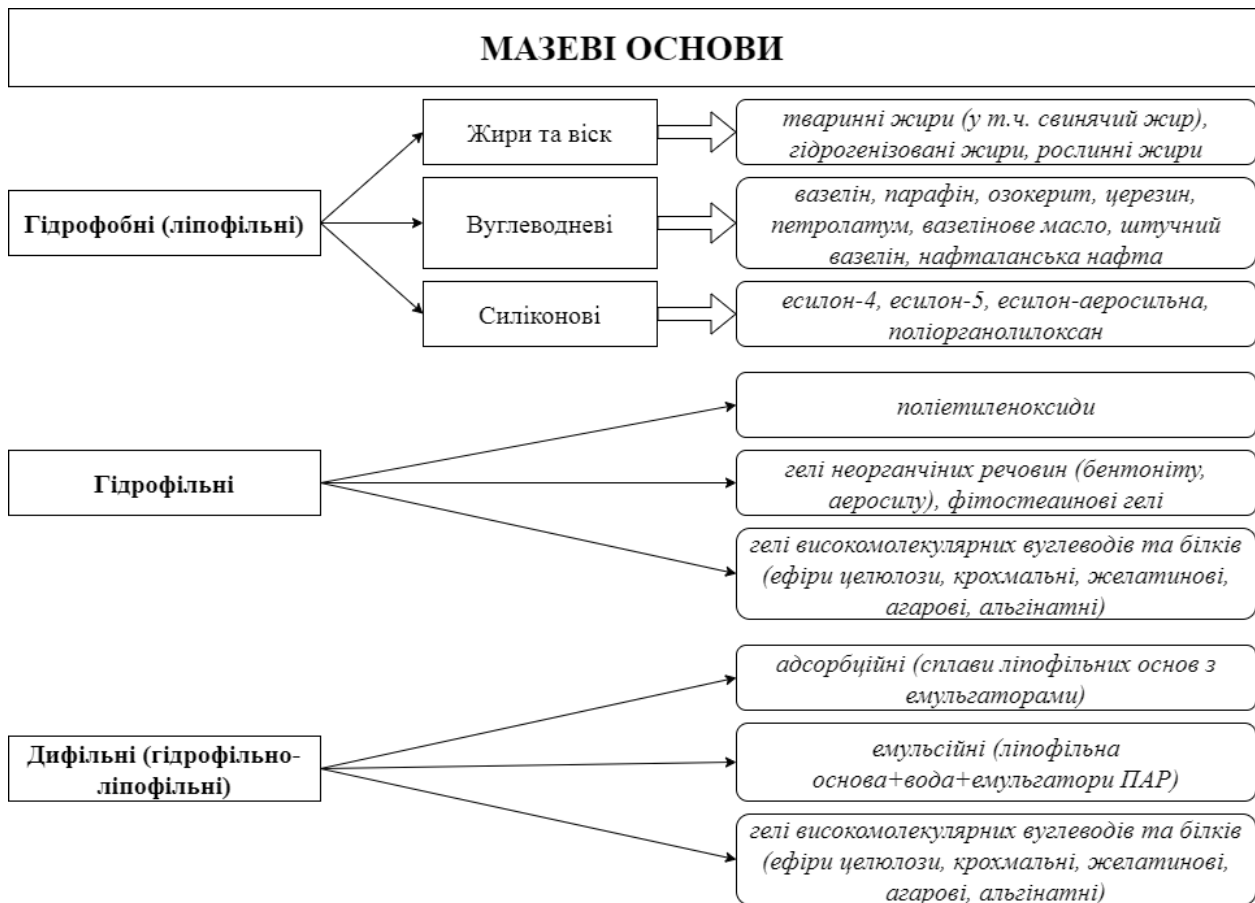


Рис. 2.7. Класифікація мазевих основ за спорідненістю з водою [джерело: власна розробка]

*Гідрофобні мазеві основи* використовуються переважно у складі пом'якшувальних та покривних мазей, мазей пролонгованої дії. Погано абсорбують воду, сприяють оклюзійному («парниковому») ефекту, важко змиваються водою, не змішуються з ексудатом.

*Гідрофільні основи* переважно гіперосмолярні, можуть абсорбувати велику кількість ексудату. *Водорозчинні основи* містять гідрофільні неводні розчинники (ПЕГ-400, пропіленгліколь) та великі концентрації водорозчинних полімерів та гелеутворювачів (ПЕГ 1500, похідні целюлози тощо). *Основи, що змиваються водою (водозмивні)*, містять різні матеріали, що здатні змішуватися з водою та утворювати дисперсні системи різної в'язкості (гелі тощо).

*Дифільні основи* – це штучні композиції, які мають як гідрофільні, так і гідрофобні властивості. Вони можуть сприймати і емульгувати рідини різної

природи, солюбілізують нерозчинні ЛР і сприяють їх розподіленню в основі. Виділяють *абсорбційні (гідрофільні та гідрофобні)* та *емульсійні* дифільні основи. *Абсорбційні гідрофобні основи* – безводні композиції гідрофобних компонентів з ПАР, здатні інкорпорувати воду з утворенням в/о емульсії. Застосовуються для приготування мазей з ЛР, які піддаються гідролізу в присутності води. *Абсорбційні гідрофільні основи* складаються з гідрофільних сполук та ПАР і також не містять води.

*Емульсійні мазеві основи типу о/в* мають добру консистенцію, естетичний вигляд, не залишають на шкірі жирних слідів, змішуються з водою і водними розчинами ЛР, але схильні до зміни консистенції через втрату води. Потребують зберігання у герметичній упаковці, мають малий термін придатності. До їх складу можуть вводитись сорбітол, пропіленгліколь, гліцерин.

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

*Емульсійно-суспензійні основи, стабілізовані бентонітами*, доступні, недорогі, мають високу адсорбційну здатність, при висиханні дають міцну проникну для повітря та вологи плівку, яка легко змивається. Бентоніти індиферентні до організму та більшості АФІ, здатні утримувати 5-6 часин води та утворювати пасти, що швидко висихають. Для зменшення висихання до

складу бентонітових основ вводять гліцерин. Мазі на таких основах добре утримуються на поверхні шкіри, не бруднять одяг, адсорбують шкірні виділення.

*Емульсійні основи типу в/о* більш ефективні, ніж гідрофобні та абсорбційні основи, але менш ефективні, ніж емульсійні основи типу о/в. Підвищують всмоктування ЛР, малов'язкі, мають хороші адгезійні властивості, легко видаляються зі шкіри, доступні.

В умовах екстемпорального виготовлення добір маzewої основи можна здійснити за схемою на рис. 2.8.

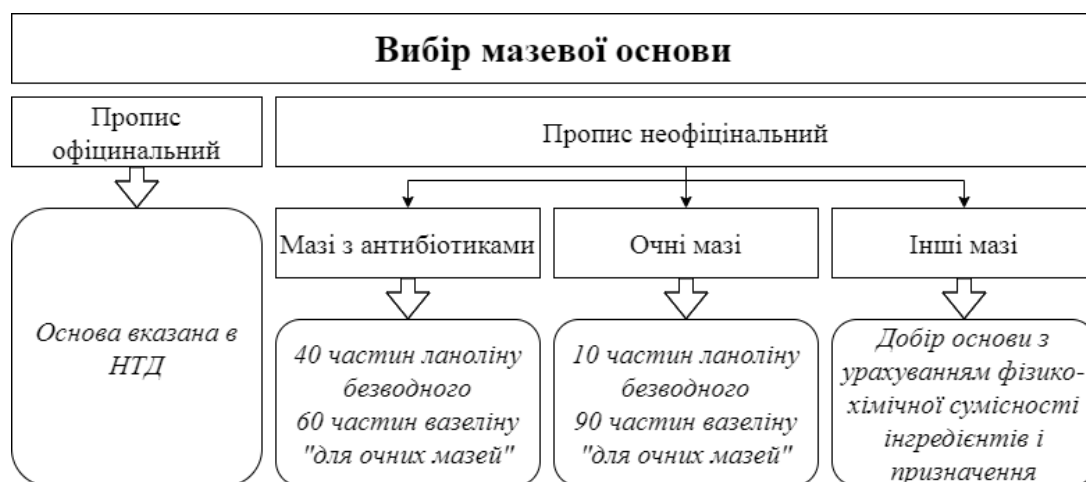


Рис. 2.8. Схема добору маzewої основи в умовах аптеки [джерело: власна розробка]

*Креми* можуть розглядатися як мазі м'якої консистенції. В якості *носіїв (основ)* у кремах використовують широкий спектр жирів та жироподібних речовин (рис. 2.9), а також емульсійні та гелеві основи.

Жири і жироподібні речовини розділяють за хімічною структурою.

Натуральні жири за складом і фізико-хімічними характеристиками близькі до шкірного жиру і здатні функціонально його замінити, а також знижувати рівень витягу нативних ліпідів шкіри. Основними недоліками природних жирів є хімічна нестабільність та здатність розкладатися під дією кисню, світла, підвищеної температури до вільних жирних кислот, змінюючи фізико-хімічні властивості. Не є

бажаним застосування природних тваринних жирів через можливі етичні або культурні обмеження пацієнтів.

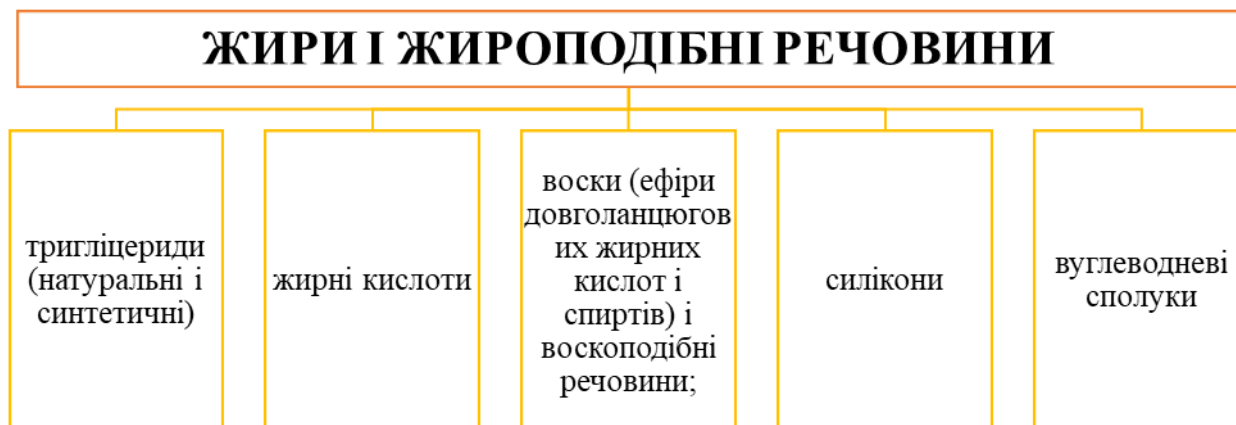


Рис. 2.9. Класифікація жирів і жироподібних речовин за хімічною структурою [джерело: власна розробка]

У рецептурах кремів використовуються рослинні олії: кісточкові (оливкова, мигдальна, сливова, персикова), бавовняна, кукурудзяна, рицинова, кокосова олії, олія какао, жожоба, авокадо, зародків насіння пшениці. З жирів тваринного походження можуть застосовуватись норковий, курячий тощо, які відрізняються високою проникаючою здатністю, добре живлять і пом'якшують шкіру. Жирні кислоти натуральних олій служать вихідною сировиною для одержання ряду допоміжних речовин (емульгаторів) з різноманітними властивостями. Також застосовуються *гідровані (гідрогенізовані) жири*, *воски* (карнаубський, канделільський, хвойний, віск троянди, лаванди) та *синтетичні вуглеводні* (вазелін, вазелінова олія, парфумерна олія, парафін, церезин).

Деякі основи для МЛЗ потребують застосування гелеутворчачів.

*Гелеутворювачі* – це речовини, що надають кінцевому продукту властивості гелю. Їх головною технологічною функцією є підвищення в'язкості або формування гелевої структури різної міцності (рис. 2.10).

# Гелеутворювачі повинні

- Швидко диспергуватися у воді з отриманням гелевої основи;
- Утворювати стійку в'язку масу в широкому діапазоні значень рН та температур;
- Стабільно утримувати воду;
- Мати здатність до утворення прозорої міцної плівки;
- Не мати вираженого запаху та смаку;
- Не мати токсичних властивостей;
- Не виявляти зволожуючу й ліфтингову дію;
- Бути сумісними з багатьма хімічними речовинами, зокрема водорозчинними.
- Мати доступну ціну.

Рис. 2.10. Вимоги до гелеутворювачів [джерело: власна розробка]

Добір гелеутворювача здійснюють згідно з вимогами до розроблювального лікарського або косметичного засобу. Гелеутворювачі класифікують переважно за походженням та природою і походженням (рис. 2.11).

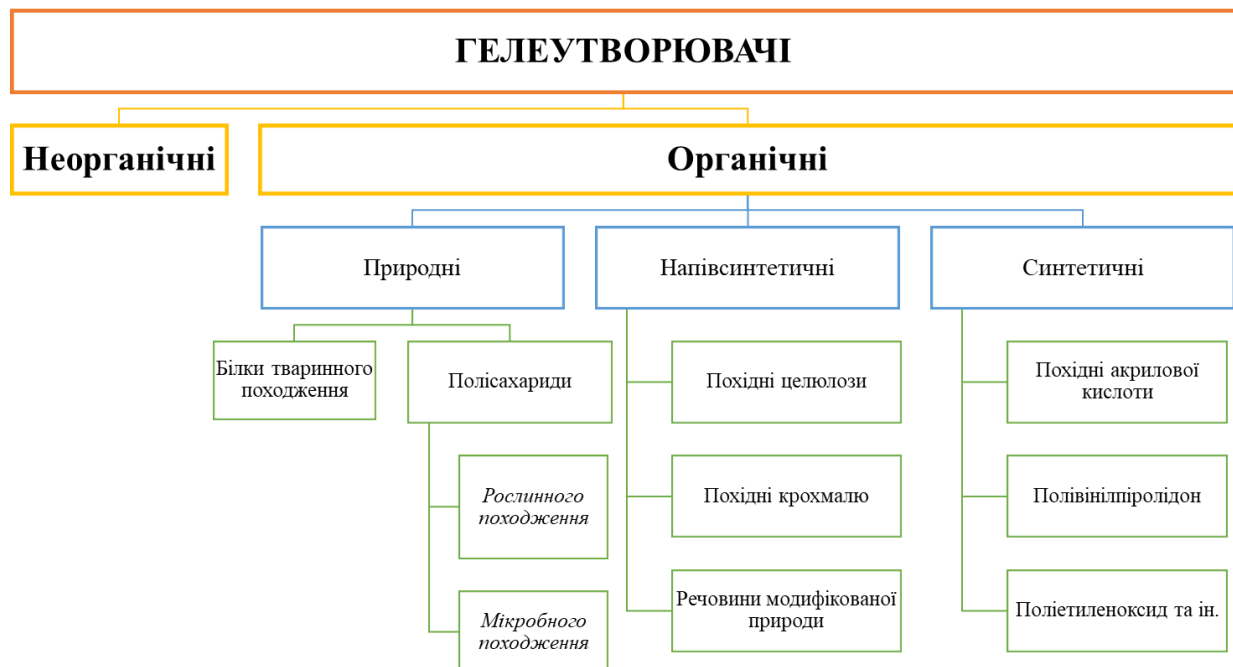


Рис. 2.11. Класифікація гелеутворювачів за природою та походженням [джерело: власна розробка]

Серед неорганічних речовин у якості гелеутворювачів використовують кремнезем, бентоніт, алюмосилікат магнію. Гелеутворювачі-полісахариди природного походження також можуть класифікуватися за об'єктом та джерелом одержання (табл. 2.2).

Таблиця 2.4

**Класифікація гелеутворювачів-полісахаридів природного походження за об'єктом та джерелом одержання**

Об'єкт одержання	Джерело одержання, тип продукту	Основні гелеутворювачі
Вищі рослини	Нерозчинна основа	Целюлоза
	Насіння	Крохмаль, камедь гуара, камедь рожкового дерева, камедь тари
	Екстракти	Пектини
	Ексудати	Гуміарабік (камедь Асасія), аравійська камедь, камедь трагаканта, камедь караї
Морські водорості	Екстракти	Агароїд, альгінати, карагінан, фурцелеран
Мікроорганізми	Продукти ферментації	Камедь ксантану, камедь гелану, рамсан, велан, дьютан

Великим попитом у розробці м'яких лікарських та косметичних форм користуються комплексні та модифіковані гелеутворювачі.

*Комплексні гелеутворювачі* складаються з двох або більше зазвичай синтетичних або напівсинтетичних сполук. Наприклад, найпростіші рецептури для фіксації зачіски містять гелеву основу з карбомером, до складу якої входять смоли на основі ПВП і кополімерів ПВП.

*Модифіковані гелеутворювачі* набули значного поширення у складі засобів м'якої форми випуску. Ці продукти мають ряд переваг (рис. 2.12), головною з

яких є їх швидке диспергування в холодній воді й стабільність засобів на їх основі в широкому температурному діапазоні. Такі гелеутворювачі можуть бути отримані на основі природного крохмалю (Hydroxypropyl Starch Phosphate), ксантану (Dehydroxanthan Gum).

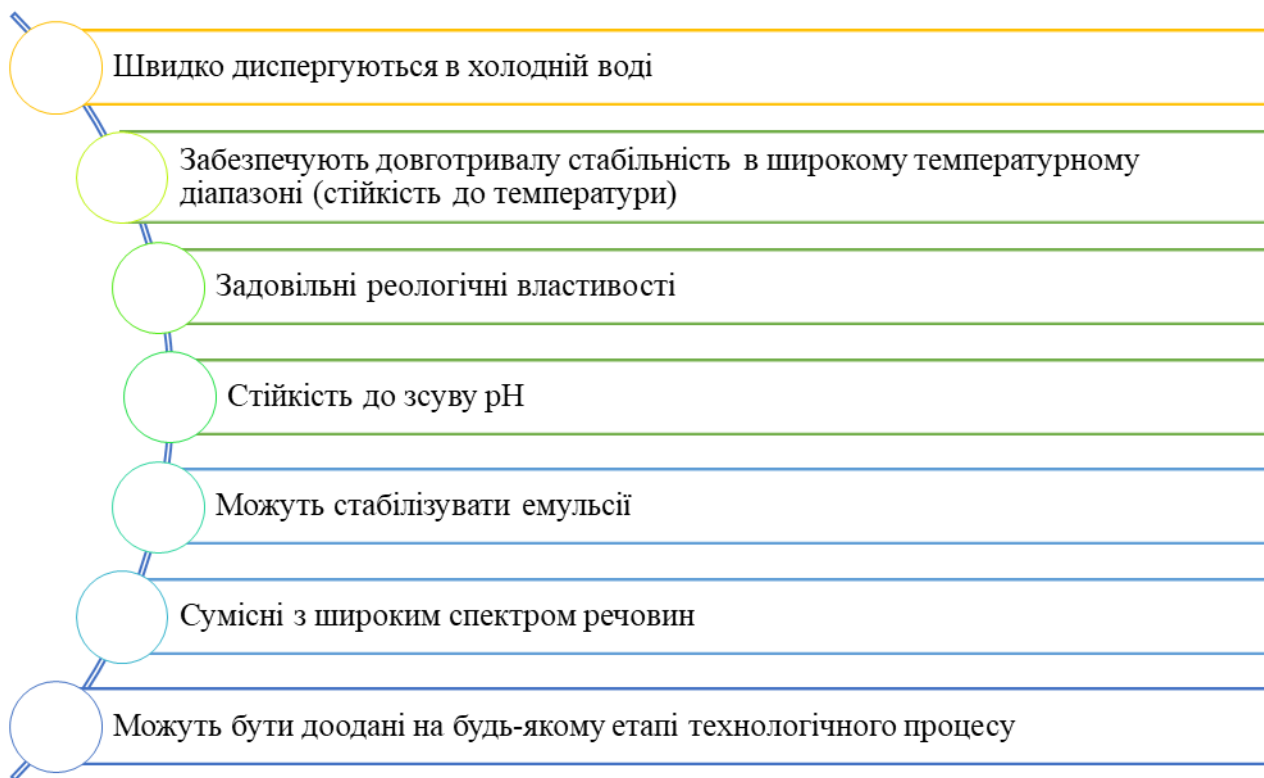


Рис. 2.12. Переваги модифікованих гелеутворювачів [джерело: власна розробка]

Водні дисперсії Structure XL (Hydroxypropyl Starch Phosphate) застосовуються у концентрації не менше 1% - при концентрації нижче цього відсотка крохмаль у водному середовищі осідає на дно.

До складу гелеподібних масок входять гідроколоїди різної природи. Плівкові маски виготовляють на основі полівінілового спирту, який випаровується при нанесенні на шкіру. Це спричиняє полімеризацію основи та утворення тонкої та щільної оклюзивної плівки, яка легко видаляється зі шкіри. У гелеподібних піномиючих засобах в якості гелеутворювачів використовують алкілоаміди, оксигетильовані спирти. Ланоліновий спирт, складні ефіри жирних

кислот, похідні целюлози, полісахариди. Гелі для волосся зазвичай містять альгірати, пектин, полівініловий спирт або полівінілпіролідон.

*Емульгелі* містять водну та олійну фази. У якості водної фази зазвичай використовують воду та спиртові розчини, олійна фаза містить рослинні та мінеральні олії. Носій, що використовується для виготовлення емульгелів, повинний ефективно депонувати та розподіляти ЛЗ, ефективно доставляти його та вивільняти у місці дії, а також тривалий термін підтримувати концентрацію ЛЗ на належному рівні.

Для отримання *мікроемульгелів* часто застосовують такі гелеутворювачі, як карбопол 940, ксантанова камідь, карагенан.

*Бігелі* можуть містити різні гелеутворювачі для різних частин системи.

У системах органогель/гідрогель для гідрогелів успішно розглядалися суміш желатин/агар, каміді (гуарову, ксантанову, акацієву), желатин, сироватковий білок, пектин, крохмаль, альгірат натрію, натрій-карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, карбопол. Для органогелів у складі бігелів як гелеутворювачі досліджували суміш гліцерилстеарату та полікозанолу, сорбітанмоностеарат, сорбітану монопальмітат, спан 60, цетиловий спирт та лецитин-плуронік, стеаринова кислота та деякі інші. У складі бігелів типу органогель/гідрогель, для приготування органогелю використовували оливкову, соняшникову, мигдальну, кунжутну, соєву олії та тригліцериди середнього ланцюга.

Системи *гідрогель/органогель* вивчені менше. Описана система цього типу, виготовлена шляхом змішування гідрогелю на основі камеді бобів ріжкового дерева з карагінаном та органогелю на основі діоксиду кремнію, змоченого сонящниковою олією.

Мікробна стабільність МЛЗ забезпечується виготовлення в асептичних умовах та додавання *консервантів* – протимікробних стабілізаторів, що є інгібіторами росту мікроорганізмів та дозволяють зберегти стерильність чи гранично допустимий вміст непатогенних мікроорганізмів як у ході виробництва та зберігання, так і у ході застосування засобу. При виборі консервантів особлива

увага приділяється спектру антимікробної дії. Як консерванти використовуються: спирти, феноли, органічні кислоти, солі четвертинних амонієвих сполук, ефірні олії. Спирт етиловий застосовують для консервування емульсій (10-20 % від рідкої фази); спирт бензиловий у концентрації 0,9 % - для гідрофобних мазевих основ, фенол – у концентрації 0,25-0,5 %. У парфумерно-косметичній промисловості використовують ефіри парагідрооксибензойної кислоти ніпагін і ніпазол.

До гелів додають як консерванти спирт етиловий, борну і бензойну кислоти, саліцилову кислоту. Консерванти можуть утруднити гелеутворення або руйнувати гель. Для зниження антигелевої дії консерванту до гелевих композицій може бути введений стеарат натрію.

Для запобігання синерзису в гелі вводять розчини електролітів, але це призводить до підвищення осмотичного тиску в гелі та його гігроскопічність.

*Високомолекулярні сполуки (ВМС)* мають дію, подібну за механізмом до дії ПАР, можуть визначатися як «високомолекулярні ПАР» і класифікуватися на неіоногенні і іоногенні. Основними представниками неіоногенних високомолекулярних ПАР є: оксиетильовані аліфатичні спирти, оксиетильовані, оксиетильовані алкілоламіди, блок-сополімери окисів етилену і пропілену. Можуть також застосовуватися катіонні полімери, наприклад білкові гідролізати і їхні похідні. ВМС самотійно виконують стабілізуючу функцію, сприяючи загущенню дисперсійного середовища. Добавки водорозчинних полімерів, змінюючи міцелярні властивості ПАР, сприяють процесу солубілізації. Полімер, адсорбуючись на міцелярній поверхні, захищає її від контакту з водою.

Колаген, еластин, кератин, желатин, яєчний білок здатні знижувати рівень подразливого впливу з боку ПАР. Зв'язуючи (в комплексі з ліпідами) воду, амінокислоти, сечовину, солі, білки, вони сприяють підтримці водно-сольового балансу шкіри.

При виготовленні емульгелів застосовують емульгатори, які посилюють емульгування при виробництві та сприяють збільшенню стабільності препарату. Частіше за все використовуються поліетиленгліколь 40 стеарат, сорбітану

моноолеат, натрію стеарат, стеаринова кислота, твін 80. У якості гелеутворювача часто застосовують карбопол.

До *зволожувачів* можна віднести дві групи речовин, які мають різний механізм дії – емоменти та власне зволожувачі.

*Емоменти (емолієнти)* – це група речовин різної природи, які сприяють пом'якшенню шкіри та сприяють утриманню вологи у шкіри, переважно перешкоджаючи її втраті. Значна кількість емоментів є оліями, жирами або жироподібними речовинами, такими як мінеральне масло або ланолін.

*Власне зволожувачі* – це гігроскопічні речовини різної природи, які здатні поглинати і утримувати вологу. Речовини, що виступають зволожувачами, також можуть мати інші функції. Поширеними зволожувачами є гліцерин та пропіленгліколь, бетаїн, натрію L-лактат та інші.

Зволожувальні речовини знаходять застосування як з косметичною, так і з терапевтичною метою при ряді патологій шкіри. У складі емульгелів зволожувачі також виконують функцію запобігання висиханню емульгелів через втрату вологи.

*Антиоксиданти* вводяться в рецептуру МЛЗ з метою запобігання перекисного окислювання олій, що містять поліненасичені жирні кислоти, та інших сполук. Як антиоксиданти використовують: лимонну, аскорбінову кислоти, вітамін Е, трилон Б, етил- і пропілгалоліл. У складі бігелів часто використовують такі антиоксиданти, як токоферол, аскорбілпальмітат.

*Ароматизатори (віддушки) та дезодорувальні речовини* використовуються для надання м'яким лікувально-профілактичним та косметичним засобам приємного аромату, а також для маскування (усування) неприємного запаху. Широке застосування знайшли такі речовини як ментол, ефірні олії (евкаліпт, чайне дерево тощо), спирт фенілетиловий та ін.

До складу м'яких лікарських засобів вводиться широкий спектр біологічно активних речовин природнього та синтетичного походження.

Можливість введення біологічно активних речовин до складу гелів визначається їх структурою та властивостями.

Загальними вимогами до речовин, що вводяться до гелів, як правило, є:

- Вимоги до фізико-хімічних властивостей:
  - молекулярна маса менша за 500 Дальтон;
  - адекватна ліпофільність;
  - речовини з високою кислотністю/лужністю не підходять до місцевого застосування;
  - насичений водний розчин препарату повинний мати рН в діапазоні від 5 до 9;
- Вимоги до біологічних властивостей:
  - не викликають безпосереднього подразнення шкіри;
  - толерантність до препарату не повинна розвиватися за профілю вивільнення близько нульового порядку при місцевому застосуванні;
  - препарат не викликає (стимулює) шкірну імунну реакцію;

До складу гелів можуть вводиться жирні компоненти: рідкий парафін, жирні кислоти, похідні ланоліну; пом'якшуючі і водозв'язні добавки: гліцерин, сорбіт, ароматизатори. Пропіленгліколь сприяє розчинності у складі гелевих пінномийних засобів.

До складу бігелів можуть вводиться біологічно активні речовини різної природи, відповідно до властивостей їх компонентів.

### ***Лініменти: характеристика, класифікація, технологічні аспекти***

*Лініменти* або *рідкі мазі* – лікарські засоби для місцевого, як правило, нашкірного, застосування, що є густими рідинами або драгелеподібними масами, плавкими при температурі тіла і призначеними для втирання в шкіру.

З фізико-хімічної точки зору лініменти є дисперсними системами, що складаються з дисперсійного середовища (жирні олії жироподібні речовини, мила та ін. рідини) і дисперсної фази (різні лікарські речовини). Лініменти можуть містити до 5% твердих речовин.

У світовій фармацевтичній практиці лініменти розглядаються як рідкі лікарські засоби для місцевого застосування та терапії шкірних захворювань, а

також як перспективна лікарська форма для систем спрямованого транспорту ліків. У вітчизняній фармацевтичній практиці лініменти розглядаються як представники м'яких лікарських засобів..

Лініменти класифікують за характером дисперсійного середовища (або видом основи); за медичним призначенням; за типом дисперсної системи (рис. 2.13)

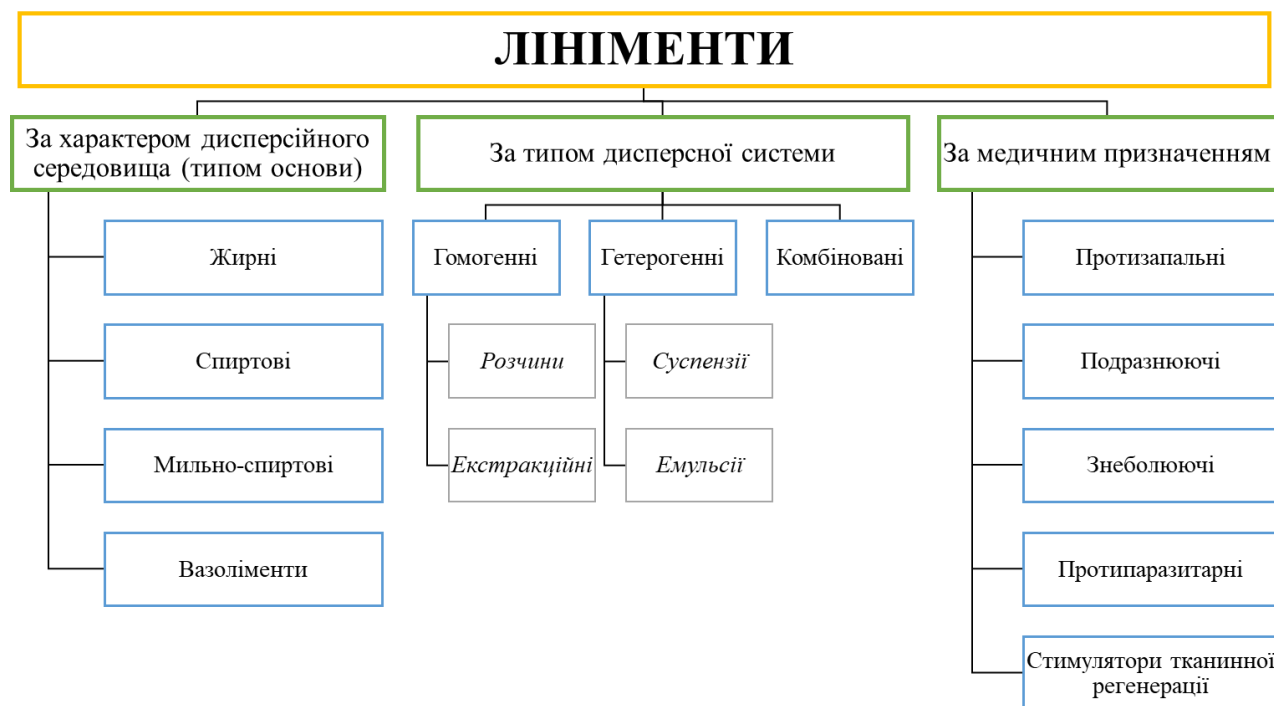


Рис. 2.13. Класифікація лініментів [джерело: власна розробка]

*Жирні лініменти* містять у якості дисперсійного середовища жирні олії та їх суміші.

*Спиртові лініменти* містять у якості дисперсійного середовища лікарські спирти та їх суміші. Часто до складу цієї групи лініментів входить настоянка стручкового перцю.

*Мильно-спиртові лініменти (сапоніменти)* - це лініменти, у яких в якості дисперсійного середовища виступаю спиртовий розчин мила. При втиранні в шкіру мильно-спиртові лініменти викликають емульгування шкірного жиру, епідерміс розпушується, лікарська речовина швидко і глибоко проникає в товщу

шкіри. Саполіменти на основі калійного мила зазвичай рідкі, на основі натрієвого мила – густі, драглеподібні.

*Вазоліменти* – це лініменти, що містять у якості дисперсійного середовища вазелінову олію. Олія вазелінова не схильна до згіркання, що забезпечує більшу стабільність та більш тривалий термін зберігання. Складні вазоліменти отримують шляхом розчинення (змішування) лікарських речовин у простому вазоліменті наступного складу:

олеїнової кислоти 30,0

розчину аміаку спиртового 10% 10 мл

вазелінової олії 60,0 г.

Основною класифікацією лініментів є класифікація за типом дисперсної системи.

*Лініменти-розчини* – гомогенні суміші взаєморозчинних (взаємозмішуваних) речовин. Переважно представлені прозорими сумішами жирних олій з ефірними, хлороформом, ефіром, скипидаром, метилсаліцилатом і речовинами, розчинними в прописаних рідинах або їх сумішах (камфора, ментол, анестезин тощо). Серед лініментів-розчинів окремо виділяють *драглеподібні лініменти* – драглеподібні маси, які при температурі тіла перетворюються на справжні або колоїдні розчини. На ринку лініменти-розчини представлені перцево-камфорним лініментом, капсацином, складним лініментом метилсаліцилату тощо.

*Екстракційні лініменти* – підгрупа лініментів-розчинів переважно промислового виробництва, що складаються з жирних олій та БАР, екстрагованих з рослинної сировини. За технологією близькі до медичних олій.

До групи гетерогенних дисперсних систем відносять лініменти-суспензії, лініменти-емульсії та комбіновані лініменти.

*Лініменти-суспензії* – тонкі суспензії нерозчинних порошкоподібних речовин (цинку оксид, крохмаль, сульфаніламідні препарати, дерматол,

ксероформ, йодоформ і ін.). Як дисперсійне середовище в таких лініментах використовують гліцерин, жирні олії, воду, спирт етиловий або суміші рідин.

*Лініменти-емульсії* – гетерогенні системи, які можуть бути емульсією типу о/в або в/о. У їх склад входять жирні олії, розчини лугів, мила, емульгатори. До лініментів-емульсій відносяться: аміачний або летючий лінімент, лінімент альбітола та ін.

*Комбіновані лініменти* – гетерогенні системи, комбінації декількох типів лініментів - суспензійних, емульсійних лініментів і лініментів-розчинів.

Лініменти також класифікують за медичним призначенням. Розповсюджені протизапальні, подразнюючі, знеболюючі (анальгезуючі), протипаразитарні лініменти та лініменти-стимулятори тканинної регенерації (ранозагоювальні). Можуть виділятися підсушуючі, терпкі, в'язучі лініменти.

Перевагами лініментів є легкість всмоктування діючих речовин (висока біодоступність), більш легке нанесення та зручність у використанні. Недоліками лініментів є проблеми стабільності та незручності транспортування.

Лініменти виготовляють за загальними правилами приготування рідких лікарських форм: неводних розчинів, суспензій та емульсій, у залежності від його складу. Гомогенні лініменти зазвичай готують у склянці для відпуску.

*Лініменти-розчини* виготовляють безпосередньо у сухому тарованому 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 кількості та 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. Емульгатори можуть вводитися в пропис або утворюватися з прописаних в рецепті інгредієнтів в результаті хімічних реакцій.

*Комбіновані лініменти* готують за правилами приготування окремих дисперсних систем. Порошкоподібні лікарські речовини вводять до складу емульсій за загальними правилами: розчинні в олії – в олійну фазу; розчинні у воді – у водну фазу, до отримання емульсії, нерозчинні ні у воді, ні в олії, вводять за типом суспензій, в готову емульсію. До лініментів комбінованого типу відносяться: лінімент стрептоциду, синтоміцину та ін.

Леткі та пахучі речовини вводять до складу лініментів будь-якого типу в останню чергу.

### ***Гелі: характеристика, класифікація, особливості виготовлення***

*Гелі* – м'які лікарські засоби для наскірнього застосування, які складаються з рідин, в яких досягнуто гелеутворення за допомогою підхожих гелеутворювачів.

Гелі можуть бути класифіковані на основі колоїдних фаз, природи розчинника, фізичної природи та реологічних властивостей (рис. 2.14). Гелі призначені для нанесення на шкіру та її придатки, рани, виразки, певні слизові оболонки. За призначенням гелі розподіляються на гелі для зовнішнього застосування, для перорального застосування (желе), назальні, очні, вушні, ректальні, вагінальні, цервікальні, уретральні, стоматологічні.

ДФУ 2.0 виділяє ліпофільні (олеогелі) та гідрофільні (гідрогелі) гелі.

*Ліпофільні гелі (олеогелі)* – препарати, основа яких зазвичай складається з вазелінового масла з поліетиленом або жирних олій і таких гелеутворювачів, як кремнію діоксид колоїдний, алюмінієве або цинкове мило.

Гідрофільні гелі (гідрогелі) – препарати, основа яких зазвичай складається з води, гліцерину або пропіленгліколю і таких гелеутворювачів, як полоксамери, крохмаль, похідні целюлози, карбомери і магній-алюмінієві силікати. Вони мають тривимірну структуру та здатні поглинати і утримувати велику кількість води та біологічних рідин.

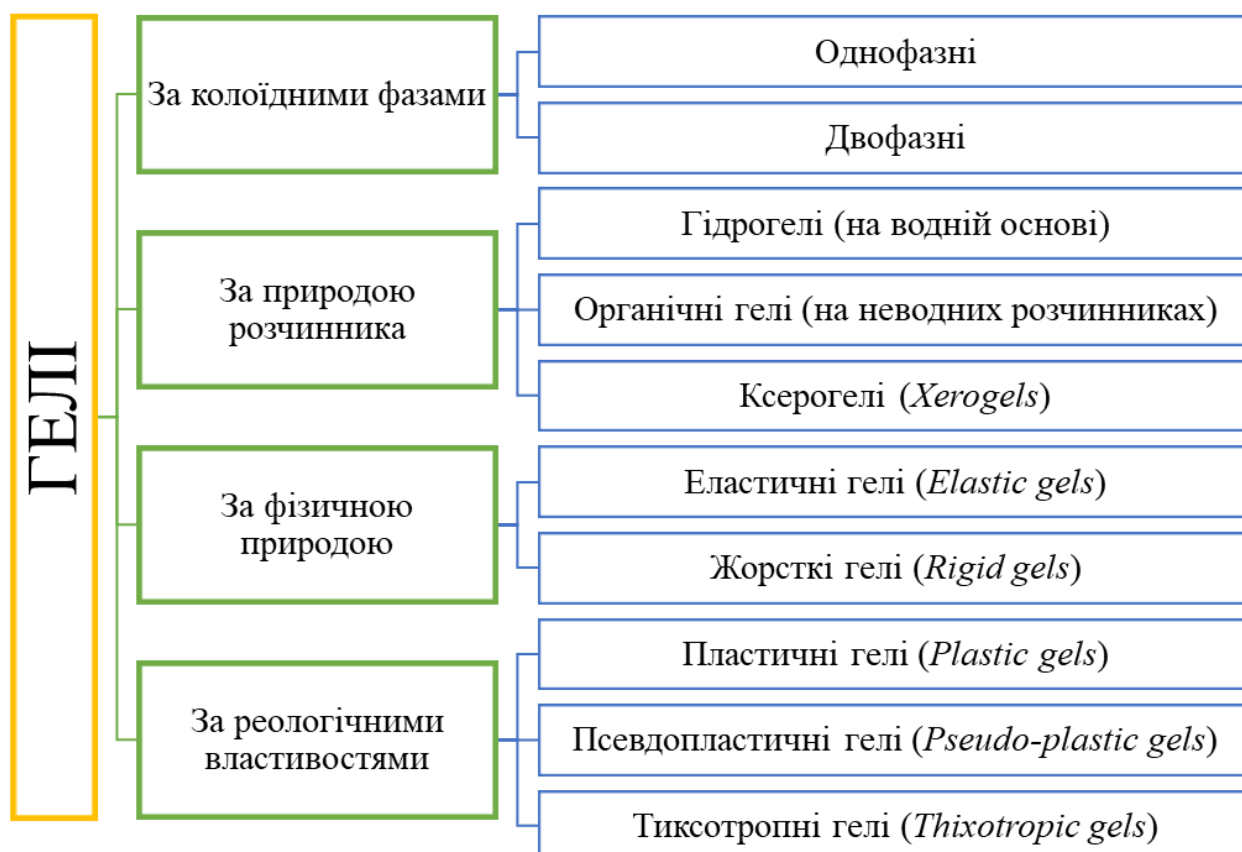


Рис. 2.14. Класифікація гелів [джерело: власна розробка]

Гідрогелі розділяють на *попередньо сформовані*, які не зазнають жодних змін після нанесення (введення) та *in-situ gels*, які представляють собою розчини або суспензії, які піддаються певним фізико-хімічним змінам у місці дії, внаслідок чого відбувається гелеутворення. *In-situ gels* можуть реагувати на зміну рН, температури, розчинника. Вони широко застосовуються для сучасних систем доставки з різними шляхами введення – пероральним, назальним,

офтальмологічним, вагінальним, ін'єкційним. Виділяють рН-чутливі гідрогелі, глюкозочутливі гідрогелі, наногідрогелі та гідрогелі, чутливі до температури.

*Органічні гелі (органогелі)* виготовляють на основі неводних розчинників: природної або мінеральної олії (олеогелі), інших сполук. Органогелі можуть містити до 35% води, оскільки мають тенденцію поглинати воду (набухати у воді).

*Ксерогелі (Xerogels)* – тверді гелі з низькою концентрацією розчинника. Зазвичай їх виготовляють шляхом випаровування розчинника або ліофілізації. При контакті з рідиною вони набрякають та відновлюються. Такими гелями є стрічки трагаканта,  $\beta$ -циклодекстрин акації, суха целюлоза та полістерол.

*Однофазні гелі* складаються з великих органічних молекул натурального або синтетичного полімеру (гелеутворювача), які розчинені у безперервній фазі.

*Двофазні гелі* утворюються, коли дисперсна фаза утворює флокули дрібних частинок. Така система не завжди є стабільною і повинна бути тиксотропною, утворюючи напівтверді речовини при стоянні та стаючи рідкою при перемішуванні.

*Тверді гелі* можуть бути утворені з макромолекул, каркас яких зв'язаний валентним зв'язком. Наприклад, у силікагелі молекули кремнієвої кислоти утримуються за допомогою зв'язку Si-O-Si-O, утворюючи полімерну структуру з мережею пір.

Останнім часом значного поширення набули *емульгелі* – емульсії типу вода-в-олії або олія-в-воді, які перетворюються на гель за допомогою підходящого гелеутворювача. Емульгелі класифікують за характеристиками емульсії та розміром її частинок (рис. 2.15).

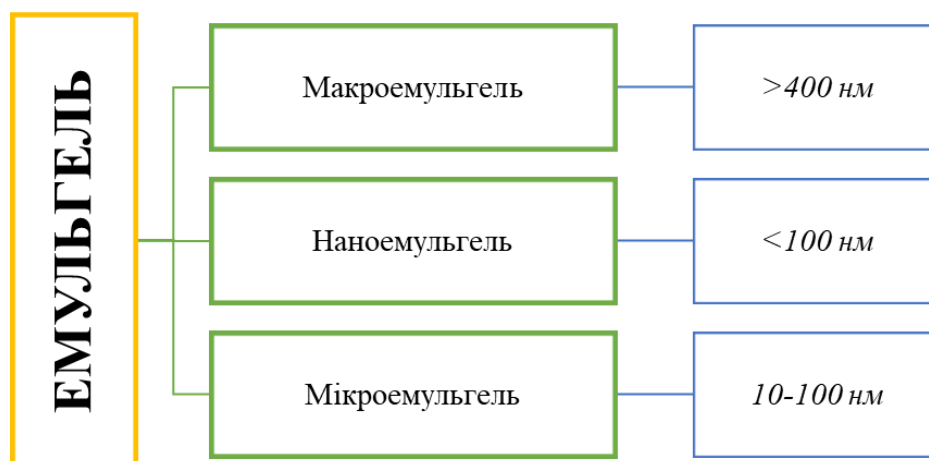


Рис. 2.15. Класифікація емульгелів [джерело: власна розробка]

*Макроемульгель* – найбільш поширений тип емульгелів, частки емульсії у якому перевищують розмір 400 нм. Візуально це опалісцююча гелеподібна субстанція. Форма термодинамічно не стабільна. Частки емульсії добре видимі при мікроскопічному дослідженні.

*Наноемульгель* – це тип емульгелю, у якому наноемульсія інкорпорована у гелі. Наноемульсії є термодинамічно стабільними прозорими дисперсіями олії та води, стабілізованою міжфазною плівкою з молекул сурфактанту та ко-сурфактанту. Розмір крапель наноемульсій менше за 100 нм. Введення наноемульсій до складу гелів покращує властивості трансдермальної та дермальної доставки ліків порівняно з емульсіями та гелями.

*Мікроемульгель* – це емульгель, у якому в якості дисперсної фази використовується мікроемульсія. *Мікроемульсії* – прозорі та термодинамічно стійкі системи з розміром частинок від 10 до 100 нм. Вони не схильні до коалесценції та містять у своєму складі олію, воду та ко-сурфактант. Перетворення мікроемульсії на гель дозволяє збільшити її здатність утримуватись на шкірі, а також зменшити адсорбцію АФІ до кров'яного русла та підвищити їх накопичення у шкірі.

Однією з нових гелевих лікарських форм є *бігелі*. У літературі використовують різні визначення бігелей: рецептура, виготовлена з комбінації (суміші) органогелю та гідрогелю; система, створена шляхом з'єднання двох

різних гелевих смужок; система, отримана із суміші двох колоїдних гелів, взаємопроникнутих через певні взаємодії; гелеподібна система, утворена шляхом послідовної ковалентної або комбінації ковалентних і нековалентних взаємодій; фазово розділені двоперервні гелі. Останнім часом у переважній більшості робіт, присвячених фармацевтичній технології, під *бігелями* розуміють саме комбінацію органогелю та гідрогелю. Бігелі зазвичай розділяють на три типи (рис. 2.16).

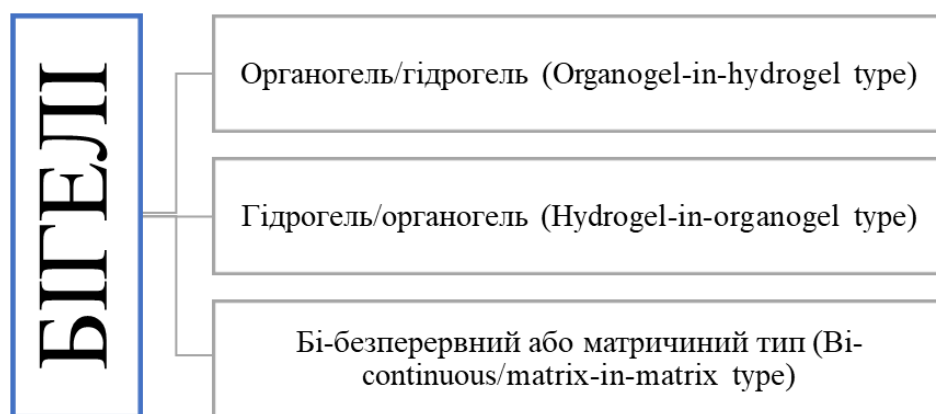


Рис. 2.16. Класифікація бігелів [джерело: власна розробка]

Найбільш вивченим типом бігелей є органогель/гідрогель (органогель у гідрогелі) – система, що складається з органогелю як дисперсної фази та гідрогелю як безперервного (дисперсійного) середовища. Тип гідрогель/органогель (гідрогель в органогелі) є менш вивченим та представляє собою систему, що складається з гідрогелю як дисперсної фази, що розподілена у безперервному (дисперсійному) середовищі органогелю. Бі-безперервний (матричний) тип бігелів – це системи складної структури, в яких важко або неможливо виокремити дисперсну та безперервну (дисперсійну) фази.

Цікавою похідною системою є бігель, у якому гідрогелева фаза замінена емульгелем. Така система містить не тільки гелеподібні фази, але й краплі олії. Бігелі можуть містити антиоксиданти, твіни та інші ПАР, консерванти.

Гелі також можуть бути розділені за призначенням на лікувальні та лікувально-профілактичні, гігієнічні та декоративні.

Можна виділити *косметичні гелі* – засоби у вигляді структурованої дисперсної гелеподібної системи, призначені для догляду за шкірою та її похідними, надання їм привабливого вигляду, очищення тощо.

Гелі є дисперсними системами, що містять не менше двох компонентів. Дисперсним середовищем є рідина, а дисперсною фазою – гелеутворювачі, полімерні ланцюги яких утворюють поперечнозшити сітку і не мають тієї рухливості, яка є в молекулах загусника у високов'язких розчинах. Вода в такій системі фізично зв'язана й теж втрачає рухливість, внаслідок чого змінюється консистенція основи. Гелеутворювачі можуть додатково виконувати роль стабілізаторів дисперсних систем: суспензій або емульсій.

На сьогодні розрізняють наступні способи виготовлення гелів: термічні зміни, хімічна реакція, флокуляція.

Використання *термічного способу* базується на здатності ряду речовин при охолодженні концентрованого гарячого розчину утворювати гель. Такі властивості має желатин, агар-олеат натрію, гуарова камідь, похідні целюлози. Цей метод не підходить для ряду речовин, наприклад, деяких ефірів целюлози, для яких підвищення температури викликає збільшення в'язкості та гелеутворення. Так, метилцелюлоза утворює гель при температурі 50-60°C, а при охолодженні цей гель знову буде утворювати в'язкий розчин.

При утворенні гелю за допомогою *флокуляції*, до розчину високомолекулярної сполуки додають кількість солі або іншої речовини, достатню для утворення осаду, але не для повного осадження. При цьому повинно бути забезпечене швидке перемішування, щоб уникнути локальної високої концентрації осадника. Розчин етилцелюлози, полістеролу в бензолі можна перетворити на гель шляхом швидкого змішування з нерозчинником, наприклад, петролейним ефіром. Додавання солей до гідрофобного розчину, гідрофільних колоїдів (желатин, камідь акації, білки) призводить до коагуляції,

гелеутворення спостерігається рідко. Гелі, отримані методом флокуляції, мають тиксотропну поведінку.

Гель також може бути отриманий за допомогою *хімічної реакції* між розчиненою речовиною та розчинником. Наприклад, гель гідроксиду алюмінію отримують шляхом реакції у концентрованому водному розчині солі алюмінію та карбонату натрію. Так само, у результаті реакції нейтралізації між карбомером (Ultraz-10) та розчином трометамолу відбувається гелеутворення; надлишок трометамолу нейтралізують тіоктовою кислотою, що входить до рецептури гелю. Коли як гелеутворювач застосовують кополімер акрилової кислоти, розчин нейтралізатора (триметамол, триетаноламін та ні.) вводять поступово. Одержану масу перемішують протягом 20 хв. з одночасним додаванням вакууму до утворення однорідної прозорої основи.

Загальна технологія виготовлення гелів включає стадії, представлені на рис. 2.17.

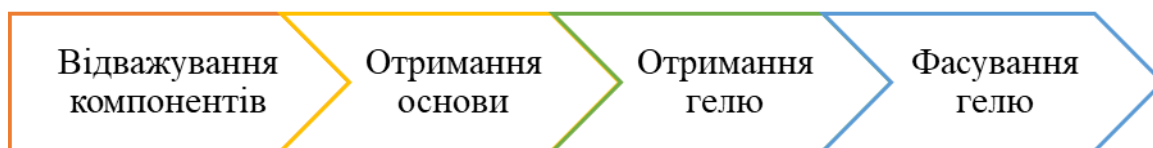


Рис. 2.17. Технологічні стадії виготовлення гелів [джерело: власна розробка]

Технологія більшості гелевих основ передбачає розчинення гелеутворювачів з подальшим гелеутворенням. Для отримання основи необхідно до води очищеної додати невеликими порціями гелеутворювач та залишити на деякий час (від 10 хв. до 4 год.) для набухання. Велика кількість гелеутворювачів вимагає попереднього просіювання та нагрівання для розчинення. Холодні гелі, одержані шляхом набухання гелетвірної речовини в розчиннику, готують на основі кремнію діоксиду, алюмомагnezієвого силікату, карбоксиметилцелюлози, карбополу тощо. Для приготування гелів карбополу характерне настанні гелеутворення після зміни рН розчину до нейтральної величини.

Для отримання гелю діючі речовини та інші водорозчинні компоненти (консерванти, барвники, ароматизатори) повільно або порційно

додають до основи та перемішують кожен порцію до отримання однорідної маси. Після повного завантаження складників проводять гомогенізацію гелю протягом 1 години при увімкненій мішалці з одночасним вакуумуванням.

Після гомогенізації відбирають контрольні проби з різних зон реактора і проводять аналіз проміжного продукту (однорідність, колір, запах, рН, якісний та кількісний вміст тощо).

Засоби на основі гелів готують переважно у промислових умовах. Технологічна схема промислового виробництва гелів наведена на рис. 2.18.



Рис. 2.18. Технологічна схема промислового виробництва гелів [джерело: 30]

Технологія виготовлення емульгелів будь-якого типу складається з стадій, представлений на рис. 2.19.

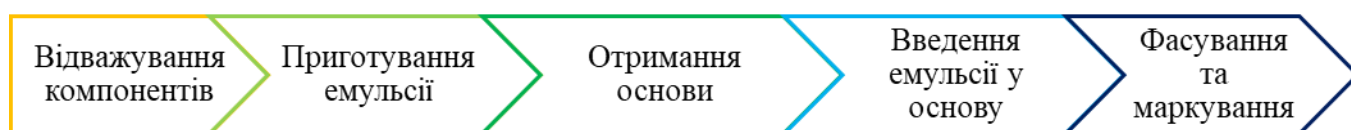


Рис. 2.19. Технологія виготовлення емульгелів [джерело: власна розробка]

*Бігелі* виготовляють шляхом змішування органогелів та гідрогелів при високій швидкості зсуву об/хв до досягнення однорідної структури (рис. 2.20).

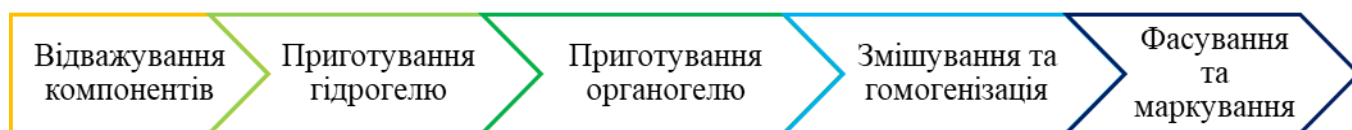


Рис. 2.20. Технологія виготовлення бігелів [джерело: власна розробка]

Під час змішування бігелів важливим параметром є температура. Більшість досліджень рекомендують змішувати складові при кімнатній температурі, але для ряду прописів допустимою є температура 50°C, але тільки для тих, що містять термостабільні компоненти. Також великий вплив має тривалість зберігання системи і її компонентів до або після змішування при певній температурі. Параметри та час зберігання компонентів систем (гідрогелю та органогелю) до змішування можуть сприяти утворенню окремих гелів, а після змішування – стабільності системи. Біологічно активні речовини вводяться до відповідної фази бігелю перед змішуванням з урахуванням сумісності.

### ***Креми: характеристика, класифікація, особливості виготовлення***

За визначенням ДФУ, *крем* – багатофазний лікарський засіб, що містить ліпофільну і водну фази. Креми класифікують за складом, призначенням, консистенцією, рівнем проникнення тощо (рис. 2.21).

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.

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

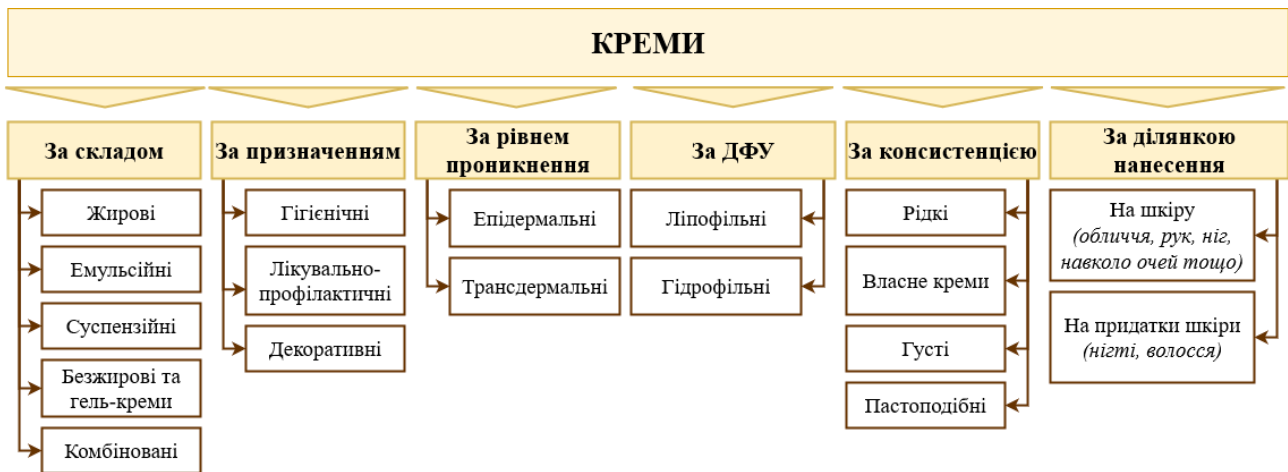


Рис. 2.21. Класифікація кремів [джерело: власна розробка]

*Ліпофільні (гідрофобні) креми* – це креми, що мають у якості дисперсійного середовища ліпофільну фазу та зазвичай містять такі емульгатори типу в/о, як спирти шерстяного воску, ефіри сорбітолу і моногліцериди.

*Гідрофільні креми* – це креми, що у якості дисперсійного середовища мають водну фазу. Містять такі емульгатори типу о/в, як натрієві або триетаноламінові мила, сульфатовані жирні спирти, полісорбати, поліоксиетиленові жирні кислоти і ефіри жирних спиртів, у комбінації, якщо необхідно, з емульгаторами типу в/о.

Також окремо можна виділити *косметичний крем* – косметичний засіб мазеподібної консистенції для догляду за шкірою, волоссям, нігтями тощо з вмістом спеціальних речовин або добавок, які визначають їх конкретну функційне призначення та вузьконаправлену дію.

Серед косметичних кремів велику частку займають засоби для догляду за шкірою обличчя (до 60% торгівельного обороту) та декоративні кремові засоби. Поширеними є креми для догляду за шкірою навколо очей, шкіри, рук, ніг тощо.

Важливим аспектом дії кремів як лікарської форми є глибина їх дії.

*Епідермальні креми* – це креми, вплив яких обмежується зовнішнім шаром епідермісу. Такі креми можуть забезпечувати як місцеву лікувальну дію, так і очищення, зволоження, захист шкіри від несприятливих умов. Захисні креми запобігають шкідливому впливу води та розчинених у них хімічних речовин,

жирових речовин та розчинених у них хімічних речовин, а також таких чинників довкілля як УФ-випромінювання, обвітрення тощо.

Вплив *трансдермальних кремів* не обмежується зовнішніми шарами. Активні речовини таких кремів проникають глибоко у шкіру, включаються в біохімічні процеси шкірних структур, стимулюють трофіку тканин, а також чинять системну дію.

З технологічної точки зору важливою є класифікація кремів за складом (складом основи).

*Креми жирові* – засіб мазеподібної консистенції, де дисперсійним середовищем є натуральні, синтетичні жири або їх сплави. Такі засоби виготовляють на основі жирів та воску. Вони мають густу консистенцію, тому погано наносяться, а також не зволожують шкіру і можуть бруднити одяг.

Жирові креми класифікуються за сферою застосування, призначенням, консистенцією, рівнем впливу (рис. 2.22).



Рис. 2.22. Класифікація жирових кремів [джерело: власна розробка]

*Безжирові креми* – це креми, які не містять олій і жирів і представляють собою тверді гелі, які плавляться при нанесенні їх на поверхню шкіри, або в'язкі золі, які на поверхні шкіри утворюють гладку еластичну плівку.

*Крем-гелі* або *креми на гелевій основі* – засоби у вигляді кремоподібної дисперсної системи, створені на гелевій основі. Зазвичай крем-гелі призначені для глибокого зволоження і живлення шкіри.

*Емульсійні креми* – це крем у вигляді однорідної суміші (емульсії) водної та жирової фаз типу «олія у воді» або «вода в олії» та змішаного типу. Вони широко застосовуються і мають кращі споживчі властивості, ніж жирові креми.

Емульсійні креми класифікують за призначенням, за типом впливу, за типом емульсії, за консистенцією (рис. 2.23).



Рис. 2.23. Класифікація емульсійних кремів [джерело: власна розробка]

*Емульсійні креми типу «олія у воді»* – рідкі або «м'які» непрозорі креми, які містять у своєму складі 40-85% води, поверхнево-активні речовини, олії, екстракти з ЛРС, воски, духмяні речовини тощо. Стабілізують за рахунок структуроутворення у зовнішній безперервній фазі.

*Емульсійні креми типу «вода в олії»* - густі креми, вміст води в яких 30-40% від маси. До їх складу входять рафіновані олії (переважно кісточкові або оливкова), віск, спермацет, очищений ланолін, емульгатори, духмяні речовини,

біологічно активні речовини (переважно вітаміни А, F та ін.). У якості емульгаторів застосовують спермацет, ланолін, віск, вищі спирти та фосфатиди.

У залежності від складу, емульсійні креми також можуть розділяти на:

*Звичайні (доглядові)* – не містять лікувальних добавок. Добре зволожують шкіру.

*Спермацет/ спермацетовий крем* – креми на основі спермацету; мають охолоджувальну та пом'якшувальну дію.

*Зволожувальні (гідратантні)* – містять спеціальні зволожувальні компоненти, багато води, регулюють водний баланс шкіри. Часто містять лікувальні добавки, вітаміни, ліпосоми.

*Пілінг-креми* – хімічні пілінги (кератолітики) та препарати, які викликають набухання кератину (деско-креми). Хімічні пілінги поділяють на фруктові та ензимні. Призначені для видалення мертвих ороговілих клітин шкіри.

*Скраби* – гелі, емульсії або креми, що піняться. Призначені для механічного очищення шкіри та містять тверді частини (ексфолюатори), які при втиранні в шкіру допомагають механічному відлущуванню відмерлих клітин ороговілого шару.

*Фотозахисні креми* містять фільтри, які поглинають чи відбивають ультрафіолетове випромінювання

*Біокреми (косметичні біокреми)* – креми косметичного призначення, що містять біологічно активні речовини (у тому числі гормони) у великій кількості. Часто призначені для віку старше 35 років (для змарнілої шкіри тощо). Потребують обережності у застосуванні.

Лікувально-профілактичні креми можуть класифікуватися за основною фармакологічною дією (протизапальні, ранозагоювальні тощо).

*За призначенням* креми можуть також бути класифіковані на креми для зовнішнього застосування, назальні, вушні, очні, ректальні, вагінальні.

Окремо виділяють *нанокреми* – емульсійні креми, в яких часточки (краплини) емульсії мають нанорозміри.

Сьогодні емульсійні креми є найбільш розповсюдженими на ринку, що обумовлено високою косметичною ефективністю і рентабельністю даної групи косметичних виробів.

Емульсійні креми відповідно до нормативно-технічної документації повинні мати тривалу стабільність у температурному діапазоні. Виконання цих вимог досягається додаванням стабілізуючих добавок, що забезпечують фізичну, хімічну і мікробіологічну стабільність емульсій, а також багато в чому визначається технологією виробництва. Одним з факторів, що забезпечують стабільність є оптимальна дисперсність і гомогенність системи, які досягаються технологічним шляхом за допомогою емульгування і гомогенізації.

Оптимальна дисперсність часток емульсійних кремів 1~2 мкм. Креми, дисперсність яких перевищує 2-3 мкм, характеризуються матовістю, крупинчастістю, схильністю до розшарування. Креми, дисперсність яких значно нижче 1 мкм, відрізняються підвищеною чутливістю до низьких температур.

Емульгування здійснюється за допомогою спеціального устаткування (реактори, гомогенізатори), оснащеного роторно-статорними, роликowymi, колоїдними млинами, різними мішалками і шкребками. Використовуються мішалки якірного, планетарного типу, оснащені додатково лопатевим шкребком.

Для виробництва більшості косметичних емульсій недостатньо однієї лише механічної дії описаних змішувальних апаратів для одержання однорідної стійкої емульсії з рівномірним розподілом диспергованих часток. З цією метою використовують універсальні установки для емульгування, оснащені додатковими пристроями для гомогенізації. Такі гомогенізатори (роторно-статорні) можуть вбудовуватися в реактор для емульгування. При необхідності у роторно-статорного гомогенізатора може регулюватися ширина зазору диспергуючої щілини та число оборотів змішувача, що дозволяє цілеспрямовано керувати процесом гомогенізації.

Для кожного виду емульсії існують оптимальні значення інтенсивності і тривалості гомогенізації (рис. 2.24). Для рідких емульсій о/в з інтенсивністю

перемішування зростає ступінь дисперсності часток, що сприяє утворенню однорідної дисперсії. Однак високе реологічне навантаження негативно позначається на в'язкості через руйнування гелевої структури полімеру, який загущує дисперсійне середовище емульсії. Для емульсій в/о, на противагу емульсіям о/в, зі збільшенням кількості обертів, тобто інтенсифікацією механічного перемішування, спостерігається підвищення в'язкості.



Рис. 2.24. Технологічні стадії виробництва емульсійних кремів [джерело: власна розробка]

Для кремів на основі емульсій типу в/о та кремів на основі суспензій використовується стадія пластичної обробки шляхом протирання на ситах чи обробкою на вальцьових машинах.

При протиранні на ситах затримуються сторонні механічні включення, кремова маса набуває великої рухливості, що полегшує подальшу її обробку на вальцьовій машині. Також поліпшується зовнішній вигляд крему.

Особливе значення при виробництві емульсійних кремів має температурний режим, що викликано необхідністю створення тонкої однорідної дисперсії інгредієнтів з різними температурами плавлення.

Традиційним способом є режим високотемпературного впливу, при якому окремо готуються олійна (А) і водна (Б) фази при нагріванні до 80-90°C; потім вводиться А к Б чи Б к А при температурі 80°C. Суміш емульгується за допомогою гомогенізатора до досягнення ступеня дисперсності в середньому 1-2 мкм. На цьому безпосередній процес емульгування закінчується. Гомогенізація емульсій до повного охолодження забезпечує рівномірність теплообміну, утворення формуючих консистенцію структур (для систем в/о). Охолодження емульсії рекомендується здійснювати при постійному низькоінтенсивному перемішуванні суміші, не менше 60 хв. Цей режим є оптимальним для формування консистенції емульсій. Певне загущення проходить протягом наступних 1-2 днів. Введення термолабільних речовин, парфюмування здійснюється при 45°C, фасування – при 30-32°C.

Прикладом емульсійного крему є запропонована у ДФУ рецептура буферного крему складу:

Емульсійна мазева основа – 30,0

Динатрію гідрофосфат додекагідрат – 25,0

Лимонна кислота моногідрат – 0,5

Хлорокрезол – 0,1

Вода очищена, свіжоперегнана до 100,0

Буферний крем – це однорідний білий або майже білий крем легкої текстури, не повинний містити механічних включень з рН близьким до рН здорової шкіри. Під час виготовлення крему використовується заздалегідь приготована (внутрішньоаптечна заготовка) емульсійна основа.

У фарфорову чашку вносять емульсійну мазеву основу і підплавляють її до 60°C. У підставці нагрівають воду очищену до 60°C, додають хлорокрезол та ретельно перемішують до повного розчинення. До одержаного розчину додають

необхідну кількість динатрію гідрофосфат додекагідрату та лимонної кислоти моногідрату, перемішують до повного розчинення. Отриману водну фазу додають до розплавленої емульсійної мазевої основи, підтримуючи температуру обох фаз приблизно 60°C, суміш емульгують. Доводять водою очищеної масу крему до 100 г, ретельно змішують до отримання однорідної структури, охолоджують. Крем фасують у контейнери з темного скла підхожої місткості, що щільно закупорюються.

Ефект *жирових кремів* ґрунтується головним чином на дії жирів, тому при розробці рецептур таких засобів особлива увага приділяється властивостям і якості жирів і жироподібних речовин. Використовується натуральна та синтетична сировина – тригліцериди рослинного або тваринного походження: рослинні олії (оливкову, мигдальну, персикову), ланолін, спермацет, бджолиний віск, мінеральні олії (вазелинову, парфумерну), вазелін, парафін, церезин, стеарин і інші речовини гідрофобного характеру.

Шляхом різних комбінацій компонентів можливе одержання великої кількості кремів і жирових основ. При розробці рецептури жирових кремів враховуються температура плавлення, липкість сировини.

*Процес готування жирових кремів* складається з операцій, представлених на рис. 2.25.



Рис. 2.25. Технологічний процес готування жирових кремів [джерело: власна розробка]

Методи виробництва *нанокремів* можна розділити на високоенергетичні, які зазвичай включають механічний вплив, та низькоенергетичні.

На сьогодні виділяють декілька основних методів виробництва нанокремів (наноемульсійних кремів), схожі за технологією з методами виробництва наноемульсій (рис. 2.26).



Рис. 2.26. Методи виробництва нанокремів [джерело: власна розробка]

Гомогенізація під впливом високого тиску є одним з найпоширеніших способів виробництва нанокремів, але неприйнятна для термолабільних сполук через нагрівання у ході виробництва.

Також одним з популярних методів для масового виробництва може вважатись інверсія фаз (композиційна інверсія фаз). У цьому методі використовується постійне розведення при сталій температурі для прискорення зміщення ліпофільного/гідрофільного балансу наносистеми. При цьому безперервну фазу (вода або олія) повільно додають до диспергованої фази (олія/ПАР або вода/ПАР). У процесі емульгування відбувається інверсія фаз,

індукована зміною складу. Метод є привабливим з точки зору низьких витрат енергії та відсутності руйнуючих складові впливів (температура, ультразвук).

### ***Мазі характеристика, класифікація, особливості виготовлення***

*Мазь* – м'яка недозована лікарська форма, призначена для зовнішнього застосування, що містить одну або більше діючих речовин та допоміжні речовини, що утворюють просту або складну основу. Мазі призначенні для нанесення на шкіру та її придатки, рани, виразки, слизову оболонку з утворенням рівної, суцільної плівки, що не сповзає.

За агрегатним станом мазі займають проміжне положення між рідинами і твердими тілами і можуть бути віднесені до дисперсних систем з пластично-пружно-в'язким дисперсійним середовищем. Дисперсійне середовище мазі при певній температурі зберігання має неньютонівський тип руху і високе значення реологічних параметрів. Від типових рідин вони відрізняються відсутністю помітної текучості, що пов'язане з наявністю внутрішніх міцел або тонкокристалічних структур, які утворюють відносно міцний внутрішній каркас, а від твердих форм – здатністю легко деформуватися.

Мазі можуть класифікуватися за різними ознаками (рис. 2.27).

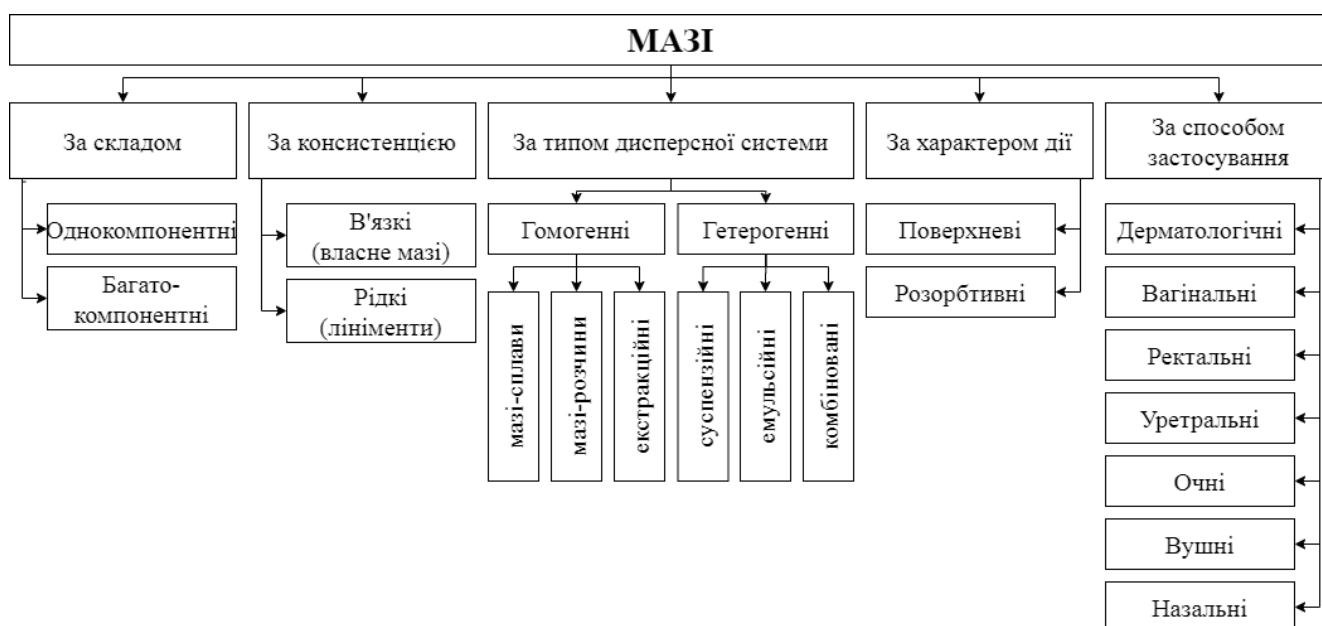


Рис. 2.27. Класифікація мазей [джерело: власна розробка]

Залежно від медичного призначення, мазі прийнято підрозділяти на мазі поверхневої і глибокої (резорбтивної) дії.

*Мазі поверхневої дії* не всмоктуються шкірою, їх дія обмежується переважно шаром епідермісу або поверхнею слизової оболонки. Призначаються для збереження правильної фізіологічної функції самого верхнього шару шкіри і слизової оболонки та для лікування захворювань і пошкоджень шкіри. До мазей поверхневої дії відносяться покривні, захисні і косметичні мазі. *Покривні мазі* призначені для пом'якшення і змащування сухого епідермісу, підсушування шкіри, дезінфекції і лікування пошкоджень шкіри, живлення шкіри або видалення волосся. *Захисні мазі* застосовують для захисту шкіри від забруднення пилом, дії повітря, отруйних речовин, розчинів кислот, лугів, води тощо, для попередження інфікування мікроорганізмами. Іноді окремо виділяють *косметичні мазі* – МЛЗ, призначені для очищення, пом'якшення і охолодження шкіри, усунення косметичних недоліків або як антисептичний засіб.

*Мазі глибокої (резорбтивної) дії* – це мазі, що всмоктуються шкірою. Їх розділяють на мазі проникаючої та власне резорбтивної дії. *Мазі проникаючої дії* забезпечують проникнення лікарських речовин до глибоких шарів шкіри. Глибина та ступінь проникнення залежить від складу маzewої основи, властивостей АФІ, способу нанесення тощо. *Мазі власне резорбтивної дії* забезпечують всмоктування ЛР не тільки до глибоких шарів шкіри, але до підшкірної клітковини та в кров'яне або лімфатичне русло. Такі мазі можуть класифікуватися як трансдермальні засоби.

Державна фармакопея України розрізняє *гідрофобні, водоемульсійні та гідрофільні мазі*.

*Гідрофобні мазі* містять незначну кількість води та виготовляються зазвичай на основі вазеліну, тваринних жирів, синтетичних гліцеридів, восків та містять у своєму складі вазелінове масло, рідкі поліалкілсилоксани.

*Водоемульсійні мазі* після гомогенізації представляють собою емульсії типу «вода в маслі», «масло у воді» залежно від типу емульгатора. Містять значні

кількості води та відповідні емульгатори. Основи водоемульсійних мазей аналогічні основам гідрофобних мазей.

*Гідрофільні мазі* – це мазі, виготовлені на основі, яка змішується з водою. Зазвичай вони складаються із суміші рідких і твердих макрополів (поліетиленгліколів). Можуть містити відповідну кількість води.

За характером розподілу лікарських речовин в мазевій основі всі мазі розділені на дві групи: гомогенні і гетерогенні. *Гомогенні мазі* залежно від способу їх отримання класифікують на мазі-розчини, мазі-сплави та екстракційні мазі. *Гетерогенні мазі* підрозділяють на суспензійні (тритураційні), емульсійні та комбіновані.

*Пасту* - 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 гелів, мазей, кремів.

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

Технологія виготовлення мазей складається з стадій, представлених на рис. 2.28.

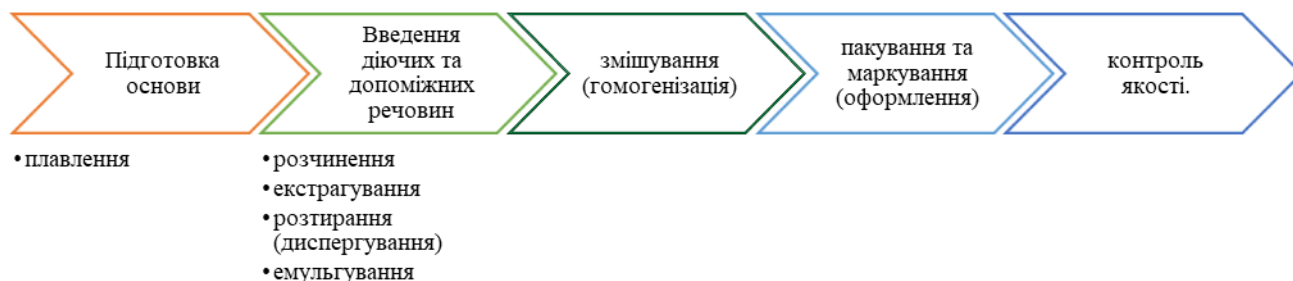


Рис. 2.28. Технологічний процес виготовлення мазі [джерело: власна розробка]

Процес введення діючих та допоміжних речовин може включати процеси розчинення, екстрагування, розтирання, емульгування тощо. Якщо лікарем не вказана концентрація лікарських речовин, слід готувати 10% мазь, окрім мазей, що містять наркотичні чи психотропні лікарські засоби, прекурсори та сильнодіючі лікарські речовини. Мазі наносять на шкіру, рани і слизисті оболонки шляхом намазування, втирання або у вигляді пов'язок. Іноді в порожнину тіла вводять марлеві тампони, просочені маззю.

Технологічний процес мазей ґрунтується на типі дисперсної системи, тобто на характері розподілу речовин у мазевій основі.

При введенні лікарських речовин в мазеві основи керуються загальними правилами (рис. 2.29):



Рис. 2.29. Алгоритм введення ЛР у мазеву основу [джерело: 10]

1) легко розчинні в мазевій основі, жирах і жирних оліях лікарські речовини, залежно від їх кількості, розтирають з невеликою кількістю олії або розчиняють при нагріванні в частині мазевої основи, а потім додають основу до необхідної маси;

2) 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) використовують ланолін водний;

3) лікарські речовини, мало розчинні, дуже мало розчинні та практично не розчинні ні в основі, ні у воді, в кількості до 5% , ретельно подрібнюють спочатку в сухому стані, а потім - з половинною кількістю (від їх маси) однотипної з основою рідини (рис. 2.30) або рідиною, що є компонентом основи. До подрібнених таким чином лікарських речовин додають мазеву основу і перемішують до однорідності;

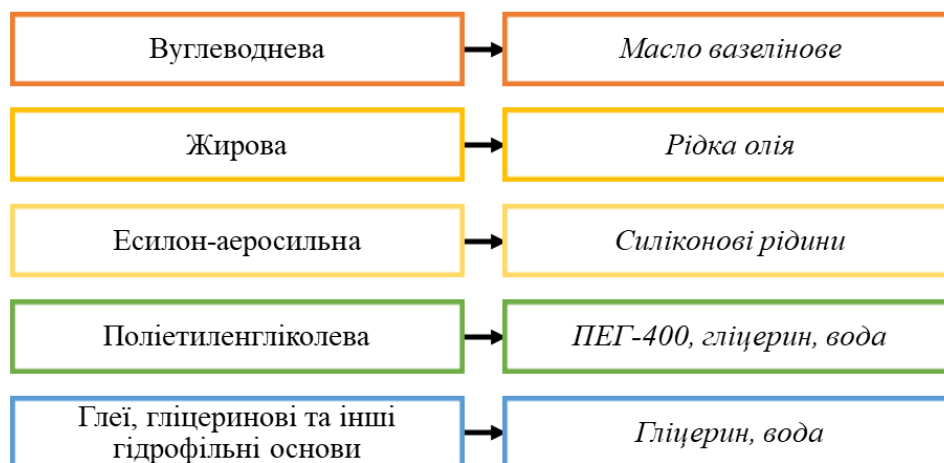


Рис. 2.30. Вибір рідкого компонента мазі у залежності від основи [джерело: власна розробка]

4) лікарські речовини, мало розчинні, дуже мало розчинні та практично не розчинні ні в основі, ні у воді, прописані в кількості від 5 до 25%, ретельно подрібнюють 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. В промислових умовах розплавлення основи здійснюється у електрокотлах або в котлах з паровими оболонками різного типу;

5) лікарські речовини, прописані у великих кількостях (більше 25%), розтирають в найдрібніший порошок і ретельно змішують із заздалегідь розплавленою основою у підігрітій ступці. Основу додають частинами;

б) резорцин, пірогалол, цинку сульфат додають до маzewої основи, окрім очних, у вигляді найдрібніших порошоків після розтирання їх з невеликою кількістю жирної або вазелінової олії, але без розчинення їх у воді, оскільки водні розчини цих речовин мають токсичну дію на організм;

7) 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;

8) сухі і густі екстракти заздалегідь розтирають з рівною кількістю спирто-гліцеринно-водної суміші (1:3:6). Леткі речовини вводять в маzewі основи в останню чергу. Для лікарських речовин, розчини яких є електролітами, не можна використовувати бентонітові основи.

*Мазі-розчини* – це однофазні системи, що містять діючі речовини, розчиненні в основі. Їх виготовляють шляхом розчинення лікарських речовин у частині маzewої основи або її компонентах у відповідній ємності та подальшого змішування із залишком основи. Мазі-розчини не слід готувати у концентрації, близькій до насичення, щоб уникнути кристалізації лікарських речовин. Приготування таких мазей починають з плавлення маzewої основи або її компонентів, після чого в частині розплаву розчиняють лікарські речовини та додають залишок основи. Якщо лікарські речовини летючі (ментол, тимол, камфора, фенол кристалічний), то їх розчинення проводять в основі, що має температуру не вище 45-50°C. До мазей-розчинів відносять камфорну, карболову, ментолову і ін.

*Мазі-сплави* – однофазні системи, що містять декілька плавких, взаємно розчинних речовин. Виготовляють шляхом сплавлення компонентів на водяній бані у фарфоровій чашці або, у промислових умовах, у відповідних реакторах. 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 у підігріту ємність і перемішують до охолодження. Леткі речовини додають до напівохолодженої мазі (45-50°C). Мазі-сплави можуть використовуватись як основа.

*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. Такі мазі часто застосовують у гомеопатії, фітотерапії, альтернативній медицині.

*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 мазевою основою.

*Пасту* (тобто суспензійні мазі, що містять понад 25% твердої фази) виготовляють у підігрітій ємності 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.

*Комбіновані мазі* виготовляють поєднанням різних типів мазей (розчинів, суспензій, емульсій, сплавів) за вищезазначеними правилами. В аптечних умовах

комбіновані мазі виготовляють в одній ступці, за необхідності зміщуючи 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.

***Фасування, маркування та оформлення до відпуску м'яких лікарських засобів для на шкірного застосування. Особливості зберігання.***

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. Відповідно до ДФУ, МЛЗ, що містять воду або інші леткі компоненти, зберігаються у повітронепроникних контейнерах. Стерильні препарати зберігають у стерильних повітронепроникних контейнерах із контролем першого розкриття.

МЛЗ оформляють загальними етикетками «Зовнішнє». На етикетці повинно бути зазначено назву усіх допоміжних речовин та нанесено попереджувальні написи «Берегти від дітей», «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці», де прийнятно – «Стерильно». 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!».

Рідкі і легко рухомі лініменти відпускаються в склянках з жовтогарячого скла з етикеткою «Зовнішнє». Густі лініменти відпускаються в тубах або банках з широким горлом. При відпуску гетерогенних лініментів наклеюють етикетку «Перед вживанням збовтувати».

Гелі часто містять значну кількість водної фази, тому потребують зберігання у повітронепроникних контейнерах. Якщо гелі не містять консервантів, слід забезпечити захист їх від мікробної контамінації. Часто гелі

фасують у туби полімерні або алюмінієві з контролем першого розкриття. Емульгелі фасують в алюмінієві туби з мембраною або ущільнювачем та кришкою, що загвинчується. Туби повинні бути вкриті зсередини лаком.

Зберігання МЛЗ здійснюється відповідно до вимог чинних нормативних документів та інструкції до препарату. Зазвичай прийнятною є температура зберігання не вище 25°C. Якщо необхідно, МЛЗ зберігають в прохолодному (12-15°C), захищеному від світла місці або в холодильнику (2-8°C). Не допускається заморожування. Часто зберігання в прохолодному (12°C) і захищеному від світла місці потребують лініменти.

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 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 / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 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», 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. 3. – 732 с.
6. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0069-03>
7. 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>
8. 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***

9. 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-2000, 2018. – 486 с.
10. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Видання друге доопрацьоване та доповнене. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

11. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних.; за ред. О. І. Тихонова. – 5-те вид. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

*Додаткова*

12. Appropriate application of your topical corticosteroid [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/3AazBXv>

13. Aswini K. Review on Emulgel a Novel Approach for Topical Drug Delivery System / K. Aswini, S. Praveen, K. Padmalatha // Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2021. – Vol. 08 (06). – P. 160-166. DOI: 10.5281/zenodo.503580

14. Bigels: A unique class of materials for drug delivery applications / A. Shakeel, F. R. Lupi, D. Gabriele et al. // Soft Materials. – 2018. – Vol 16, Is. 2. – P. 77-93. DOI:10.1080/1539445x.2018.1424638

15. Chauhan L. Creams: A Review on Classification, Preparation Methods, Evaluation and its Applications / L. Chauhan, S. Gupta // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2020. – Vol. 10, Is. 5-s. – P.281-289. DOI: [0.22270/jddt.v10i5-s.4430](https://doi.org/10.22270/jddt.v10i5-s.4430)

16. Dermatological preparations for the tropics. A formulary of dermatological preparations and background information on choices, production and dispensing. [Електронний ресурс] / P. Bakker, H. Woerdenbag, V. Gooskens et al.. - Groningen : s.n., 2012. – Режим доступу: <https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/14698802/Dermpreps.pdf>

17. Design, Preparation, and Characterization of Effective Dermal and Transdermal Lipid Nanoparticles: A Review [Електронний ресурс] / D. Khater, H. Nsairat, F. Odeh et al. // Cosmetics. – 2021. – Vol. 8, Is. 39. – Режим доступу: <https://bit.ly/3c9GkJ6>

18. Emulgel: A Boon for Enhanced Topical Drug Delivery / N. R. Charyulu, P. Joshi, A. Dubey, A. Shetty// Journal of Young Pharmacists. – 2021. – Vol. 13, Is.1. – P. 76-79. DOI: 10.5530/jyp.2021.13.17

19. Fingertip unit [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/3AE6Ofp>

20. How to apply topical medications on the skin [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.sidemast.org/blog/how-to-apply-topical-medications-on-the-skin>

21. Koshani R. Natural Emulgel from Dialdehyde Cellulose for Lipophilic Drug Delivery / R. Koshani, M. Tavakolian, T. G. M. van de Ven // ACS Sustainable Chemistry &

- Engineering. – 2021. – Vol. 9, Is.12. – P. 4487-4497  
DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c08692
22. Kumar K. A Comprehensive Review on Nano Cream / V. Kaushik, K. Kumar // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2020. – Vol. 9, Is. 4. – P. 365-377.  
DOI: 10.20959/wjpr20204-17060
23. Member Benefit: Topical Medication Days' Supply [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncpa.co/pdf/topical-medication-chart.pdf>
24. Patil P. B. A Review on Topical Gels as Drug Delivery System / P. B. Patil, S. K. Datir, R. B. Saudagar // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2019. – Vol. 9, Is. 3-s. – P. 989-994. DOI: [0.22270/jddt.v9i3-s.2930](https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3-s.2930)
25. Prasada N S. A Review on Emulgel / S. Prasada N, S. K. Mutta // Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development. – 2021. – Vol. 9, Is. 4. – P. 147-150.  
DOI: 10.2227/aiprd.v9i41007
26. Recent advances and future prospects in topical creams from medicinal plants to expedite wound healing: a review / I. D. Gwarzo, S. P. Mohd Bohari, R. A. Wahab, A. Zia // Biotechnology & Biotechnological Equipment. – 2022. – Vol. 36, Is. 1. – P. 81-93.  
DOI: [10.1080/13102818.2022.2053340](https://doi.org/10.1080/13102818.2022.2053340)
27. Review on: Novel Approach in Pharmaceutical Gel / A. Soni, A. Chaudhary, S. Singla, S. Goyal // Journal of Pharma Research. – 2019. – Vol. 8, Is. 6. – P. 429-435.
28. Sreevidya V.S. An Overview on Emulgel / V. S. Sreevidya // International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research. – 2019. – Vol. 19, Is. 1. – P. 92-97.
29. Surber C. Skin Care Products for Healthy and Diseased Skin / C. Surber, N. Dragicevic, J. Kottner // Current Problems in Dermatology. – 2018. – Vol. 54. – P. 183-200. DOI:10.1159/000489532
30. Практикум з технології лікарських косметичних засобів / Т. Г. Калинюк, Є. В. Бокшан, С. Б. Білоус та ін. – К.: Медицина, 2008. – 184 с.
31. Технологія косметичних засобів : підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін [та ін.]; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. – Х. : НФаУ ; Оригінал, 2017. – 552 с.



