

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
КАФЕДРА УПРАВЛІННЯ І ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

до семінарських занять асистентів фармацевтів на курсах тематичного
удосконалення «Актуальні питання фармацевтичної діяльності»

Запоріжжя

2024

УДК 615.4(075.8)

C51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ
(протокол № 5 від «23» травня 2024 р.)
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

Автори:

Смойловська Галина Павлівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Малюгіна Олена Олександрівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Рецензенти:

Бурлака Богдан Сергійович – доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Ткаченко Наталя Олександрівна – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

C51 **Смойловська Г. П.**

Фармацевтична технологія : навчальний посібник до семінарських занять асистентів фармацевтів на курсах тематичного удосконалення «Актуальні питання фармацевтичної діяльності» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. – 97 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**» розроблений для підготовки до семінарських занять асистентів фармацевтів спеціальності «Фармація» на курсах тематичного удосконалення «Актуальні питання фармацевтичної діяльності». Навчальний посібник містить інформацію щодо фармако-технологічних аспектів виготовлення твердих лікарських форм та лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем, а також аспектів фармацевтичної взаємодії під час екстемпорального виготовлення, зберігання та застосування лікарських препаратів.

УДК 615.4(075.8)

© Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2024.
© Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2024

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	4
Перелік скорочень	7
Тема 1. Фармако-технологічні аспекти виготовлення твердих лікарських форм в аптеках	8
Тема 2. Фармако-технологічні аспекти виготовлення ліків з рідким дисперсійним середовищем в аптеках	32
Тема 3. Взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Можливі несумісності.	64
Рекомендована література	96

ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять асистентів фармацевтів на курсах тематичного удосконалення «Актуальні питання фармацевтичної діяльності» спеціальності «Асистент фармацевта» освітньої програми «Фармація» розроблено згідно з робочою програмою вивчення навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія», робочого навчального плану, затвердженого Вченою Радою ННПО ЗДМФУ (протокол № 3 від 28.06.2023 р.) з урахуванням вимог професійного стандарту «Асистент фармацевта», затвердженого Наказом ГО «Об'єднання організацій роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України» від 23.03.2023 р. № 03-23.

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» на курсах тематичного удосконалення асистентів фармацевтів є вдосконалення та систематизація знань щодо базових категорій фармацевтичної технології для забезпечення якісного виконання функціональних обов'язків асистента фармацевта, виробництва та зберігання лікарських засобів на фармацевтичних підприємствах різних форм господарювання для забезпечення якісного виконання функціональних обов'язків асистента фармацевта.

Основними завданнями дисципліни «Фармацевтична технологія» є вивчення теоретичних понять, категорій, систем, інструментарію, алгоритмів та тенденцій сучасної фармацевтичної технології в ринкових умовах з адаптацією до специфіки діяльності фармацевтичних підприємств в Україні.

Навчальний посібник розроблений з урахуванням чинного законодавства України, у тому числі статей Державної Фармакопеї України 2-го видання та Стандартів належних практик.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 24 годин, з них лекційні заняття – 2 години, семінарські заняття – 6 годин, самостійна робота – 16 годин.

3. Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин					
	денна форма					
	усього	у тому числі				
л		п	сем.	інд.	СР	
Розділ 1						
Змістовий розділ 1. Фармако-технологічні аспекти виробництва (виготовлення) лікарських, гомеопатичних та косметичних засобів						
Фармацевтичні аспекти ліків різного типу дисперсної системи.	8			4		10
Педіатричні ліки, характеристика, особливості виготовлення та дозування	2					2
Взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Можливі несумісності.	2			2		
Гомеопатичні лікарські препарати у сучасній фармакотерапії.	4	2				2
Лікувальні косметичні засоби у екстемпоральній рецептурі	2					2
Разом за змістовим розділом 1	24	2		6		16
<i>Усього за дисципліну</i>	<i>24</i>	<i>2</i>		<i>6</i>		<i>16</i>

Тематичний план семінарських занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»

1. Фармако-технологічні аспекти виготовлення твердих лікарських форм в аптеках

2. Фармако-технологічні аспекти виготовлення ліків з рідким дисперсійним середовищем в аптеках

3. Взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Можливі несумісності.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять асистентів фармацевтів на курсах тематичного удосконалення «Актуальні питання фармацевтичної діяльності» містить матеріал до 3 семінарських занять. У структурі кожного заняття виділені тема, дидактичні цілі та мотивація заняття, наведені питання для контролю знань та інформаційний матеріал, який висвітлює основні аспекти теми, що розглядається, а також запропоновані ситуаційні та тестові завдання для контролю знань. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

З курсу фармацевтичної технології проводиться перевірка базисного рівня знань (початковий контроль), поточний, підсумковий контроль. Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» здійснюється на кожному занятті під час індивідуальної роботи викладача із слухачами курсів тематичного удосконалення. Надається перевага стандартизованим методам контролю та оцінювання результатів навчальної діяльності: тестуванню, співбесіді та вирішенню практичних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо особа, що виконує завдання, набирає або перевищує затверджений відсоток вірних відповідей у 60%.

Контроль теоретичної підготовки складається з комп'ютерного контролю. Підсумкова оцінка підготовки слухача курсів тематичного удосконалення базується на результатах оцінювання поточної діяльності та виражається за двобальною шкалою: «зараховано» або «не зараховано».

Перелік скорочень

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
ВМС	– високомолекулярна сполука;
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
КЗО	коефіцієнт збільшення об'єму;
ЛР	– лікарська речовина;
ЛДД	лікувальна добова доза;
ЛРД	лікувальна разова доза;
ЛРС	– лікарська рослинна сировина;
ЛФ	– лікарська форма;
МОЗ (МОЗУ)	– Міністерство охорони здоров'я України;
МТДД	максимальна терапевтична добова доза;
МТРД	максимальна терапевтична разова доза;
РЛЗ	рідкий лікарський засіб;
ТЛФ	– тверда лікарська форма;
ПАР	– поверхнево активна речовина;
ППК	– Паспорт письмового контролю;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт.

Тема 1. Фармако-технологічні аспекти виготовлення твердих лікарських форм в аптеках

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: узагальнити, систематизувати та покращити знання та навички асистентів фармацевтів щодо фармако-технологічних аспектів виготовлення твердих лікарських форм в аптеках.

Контрольні питання

1. Тверді лікарські форми екстемпорального виготовлення. Порошки.
2. Технологія порошків, виготовлених в аптеках.
3. Збори, лікарські рослинні чаї: характеристика, класифікація, особливості виготовлення за екстемпоральними прописами.
4. Фасування, маркування та зберігання твердих лікарських форм екстемпорального виготовлення.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Тверді лікарські форми екстемпорального виготовлення. Порошки

Тверді лікарські форми – це велика група лікарських форм, до яких відносять вільні, частково зв'язані та зв'язані дисперсні системи з твердим дисперсійним середовищем (таблетки), без дисперсійного середовища (порошки, збори) та інші, компонентами яких є кристалічні та аморфні речовини, а також їх суміші з рідкими компонентами у кількостях, що не перевищують максимальну величину сорбції твердими компонентами (рис. 1.1).

ТВЕРДІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

вільнодисперсні системи • порошки • збори	частково зв'язані системи • гранули • кондитерські лікарські форми	повністю зв'язані системи • таблетки • драже
-------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

Рис. 1.1. Тверді лікарські форми [джерело: власна розробка]

На фармацевтичному ринку України представлений широкий спектр твердих лікарських форм. Серед готових лікарських засобів переважають таблетки та капсули, але поширеними є також гранули та порошки для орального (переважно для приготування розчинів) та нашкірного (переважно присипки) застосування.

В екстемпоральних умовах виготовляють такі тверді лікарські форми, як порошки та збори. Виготовлення інших твердих лікарських форм аптеками не здійснюється, хоча з технологічної точки зору можливо в екстемпоральних умовах наповнювати тверді капсули, облатки, виготовляти деякі кондитерські лікарські форми.

Порошок – це найпростіша тверда лікарська форма. ДФУ визначає порошок як тверду лікарську форму, що складається з твердих окремих сухих частинок різного ступеня здрібненості однієї або більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них.

Порошки класифікують за такими ознаками, як характер дозування, спосіб застосування тощо, а до готових засобів застосовують АТХ-класифікацію (рис. 1.2)

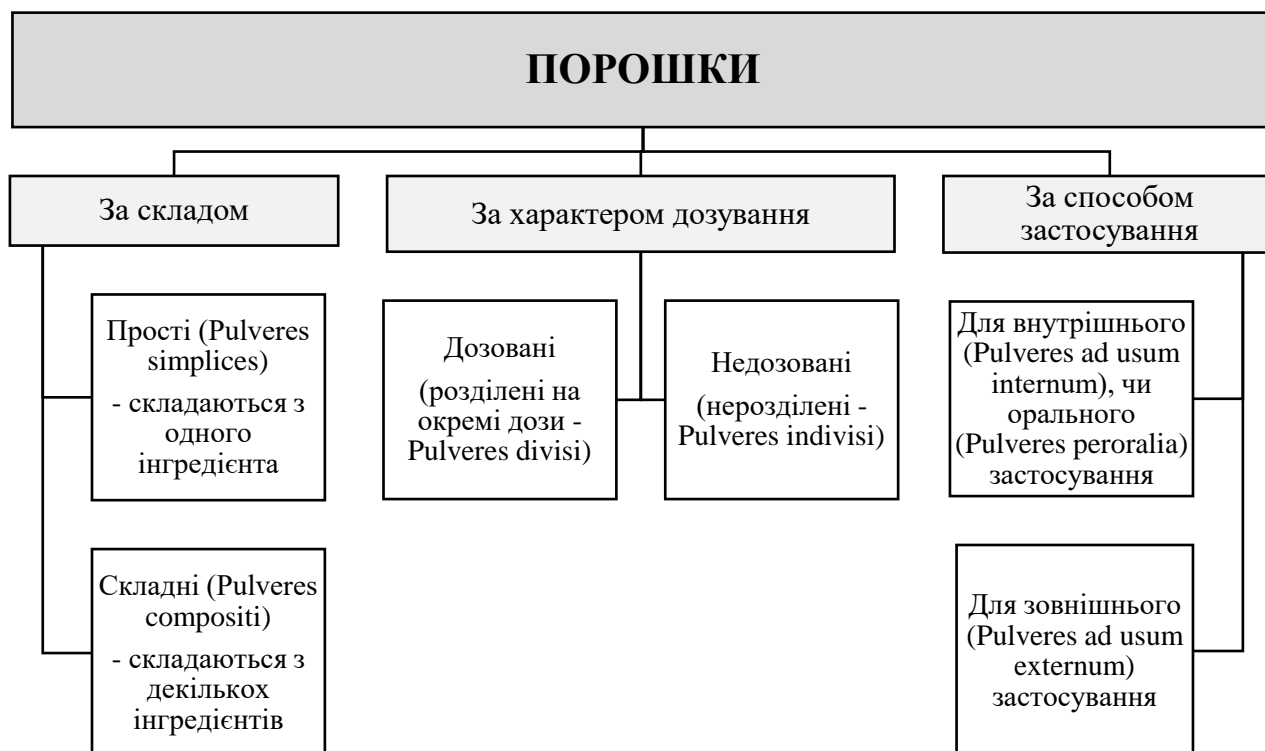


Рис. 1.2. Класифікація порошків [джерело: власна розробка]

Державна Фармакопея України розділяє порошки, виготовленні в аптеках, на порошки для зовнішнього застосування та порошки для орального застосування.

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

Окремим типом порошків для орального застосування є *порошки шипучі* – одно- або багатодозові порошки, що містять, головним чином, кислоти і карбонати або гідрокарбонати, швидко реагуючі у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Такі порошки призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

Порошки для нашкірного застосування – лікарська форма, що складається з твердих окремих сухих частинок різного ступеня здрібненості. Порошки для

нашкірного застосування містять одну або більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них. Дозволяється використовувати барвники.

Порошки для орального застосування звичайно приймаються з водою, іншою підходящою рідиною або ковтають безпосередньо.

Порошки для зовнішнього застосування можуть розділяти також на: присипки або пудри – найдрібніші порошки, призначені для лікування ран та інших уражень шкіри та слизових; порошки для вдудання (*pulveres insufflatorii*) – призначені для вдудання у порожнини тіла; порошки зубні (*pulveres dentifrice*) та порошки для приготування розчинів для зовнішнього застосування.

Перевагами порошоків як лікарської форми є

- відносно малий розмір часток та краща біодоступність (поступаються лише розчинам та суспензіям);
- простота виготовлення;
- зручність при транспортуванні;
- стабільність;
- можливість включення речовин різної природи (гідрофільні та гідрофобні, розчинні та нерозчинні, тверді та рідкі тощо);
- менший ступінь подразнення шлунку, ніж при застосуванні інших твердих ЛФ (відсутнє «місце розчинення»);
- можливість застосування пацієнтами, які мають труднощі з проковтуванням.

Недоліками порошоків є:

- трудомісткість виготовлення;
- потреба у належному пакуванні, яке забезпечить вірне дозування та збереження його фізико-хімічних та фармакологічних властивостей (захист від вологи, мікробної контамінації);
- чутливість до впливу факторів зовнішнього середовища;
- необхідність докладної інструкції щодо методу застосування (можливість або необхідність диспергування у воді, запивати чи ні тощо);

- необхідність у засобах для точного дозування недозованих порошків;
- важкість коригування смаку та запаху і, відповідно, зниження через них прихильності пацієнта до лікування.

Порошок, потрапляючи до ШКТ, постійно контактує зі слизовими – ротової порожнини, стравоходу, шлунку, - що призводить до виникнення подразнення і можливого прояву алергічних реакцій.

Що стосується біодоступності, то для більшості традиційних пероральних лікарських форм характерним є всмоктування діючих речовин у верхніх відділах тонкого кишківника, іноді – у шлунку. При потраплянні у шлунок та інші відділи ШКТ, тверда лікарська форма стикається з травними соками, під впливом яких розпадається на менші частинки, які розчиняються у травних соках та абсорбуються. Доведено, що для великої кількості речовин розмір частинок має суттєвий вплив на біологічну доступність, причому для більшості характерне зростання біодоступності при зменшенні розміру частинок.

Особливістю порошків є відносно малий розмір частинок, через що вони, потрапивши до ШКТ, швидше за більшість інших традиційних ТЛФ розчиняються та починаються процеси абсорбції.

Також на біологічну доступність можуть впливати допоміжні речовини. В екстемпоральних умовах основними допоміжними речовинами у складі порошків є глюкоза, лактоза, цукор, а у присипках – тальк, крохмаль, біла глина тощо. Як наповнювач для порошків, що застосовуються на відкритих ранах часто використовують стерильний кукурудзяний крохмаль. Ряд порошків виготовляється без застосування допоміжних речовин.

Зазвичай для порошків характерним є швидке настання дії та, у певній мірі, краща біологічна доступність, ніж інших твердих лікарських форм. Хоча така закономірність дотримується не для всіх речовин.

У тому разі, якщо ТЛФ призначена для приготування лікарської форми (розчину, настою, відвару, суспензії, емульсії), то процеси абсорбції відповідають таким для кінцевої форми.

Технологія порошків, виготовлених в аптеках

Виготовлення порошків в умовах аптек здійснюється відповідно до Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015)», Державної Фармакопеї та чинного законодавства України (рис. 1.3).



Рис. 1.3. Блок-схема технології та контролю якості порошків [джерело: 1]

Фармацевтична експертиза рецепта розпочинається з перевірки правильності оформлення рецепта, наявності всіх необхідних реквізитів (печаток, штампів, підписів).

Далі здійснюється перевірка разових та добових доз отруйних та сильнодіючих речовин з урахуванням віку пацієнта та призначення, а також норм відпуску наркотичних засобів, психотропних речовин та інших речовин, для яких така норма встановлена. Перевіряють сумісність інгредієнтів з урахуванням фізико-хімічних властивостей речовин та їх кількостей.

На зворотному боці паспорту письмового контролю проводять необхідні розрахунки. Загальна маса порошку та маса окремої дози (розважування)

вказуються на лицьовому боці ППК. Порошки можуть бути прописані як розподільним, так і роздільним способами, але останній застосовується відносно рідше:

<i>Розподільний спосіб</i>	<i>Роздільний (розділовий) спосіб</i>
Вказана маса речовин на 1 дозу і кількість таких доз.	Вказана маса речовин на усі дози та кількість доз, на які потрібно розділити суміш.
<i>Rp.: Analgini 0,3 Sacchari 2,0 Misce, fiat pulvis. Da tales doses N 10 Signa. Внутрішнє. По 1 порошок 3 рази на день</i>	<i>Rp.: Analgini 3,0 Sacchari 20,0 Misce, fiat pulvis. Divide in partes aequales N 10 Da. Signa. Внутрішнє. По 1 порошок 2 рази на день.</i>
m (маса дози) = $0,3+2,0=2,3$ M (маса суміші) = $2,3 * 10=23,0$	M (маса суміші) = $3,0+20,0=23,0$ m (маса дози) = $23,0/10=2,3$

Спосіб виготовлення (технологію) екстемпоральних порошоків підбирають з урахуванням складу рецептурного пропису, їх медичного призначення, кількості та фізико-хімічних властивостей інгредієнтів (агрегатний стан, щільність, колір, запах тощо). Основними вимогами до порошоків є сипкість, рівномірний розподіл речовин у всій масі порошку, однорідність змішування, точність дозування та стабільність.

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

Технологія порошоків складається з наступних стадій (рис. 1.4):



Рис. 1.4. Технологічні стадії виготовлення порошоків [джерело: власна розробка]

Подрібнення – основний етап виготовлення будь-яких порошків. Воно полягає у зменшенні розміру часток лікарських засобів до потрібних розмірів відповідно до призначення ЛФ. За відсутності спеціальних вказівок лікарські речовини подрібнюють до розміру частинок не більше 0,160 мм. Порошки для присипок та вдування (інсуфляції) подрібнюють до найдрібнішого порошку (0,1 мм) для досягнення якомога більшої поверхні. Також ретельного подрібнення потребують зубні порошки – великі частинки пошкоджують зубну емаль. Навпаки, іноді необхідно забезпечити великий розмір частинок. Так, для запобігання потрапляння порошків у інші відділи дихальних шляхів, нюхальні порошки здрібнюють до 0,2 мм. Для порошків, призначених для приготування розчинів, розмір частинок не нормується, але добирається з огляду на стабільність речовин та інші показники. Для ряду таких порошків речовини можуть не подрібнюватись.

Середній час подрібнення у ступці складає 2-3 хвилини. При виготовлення порошків подрібнення відбувається одночасно зі змішуванням.

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

Якщо лікарські речовини вписані у рецепті в їх кількісному співвідношенні понад 1:5, тоді спочатку розтирають лікарську речовину, що входить у більшій кількості чи має менші втрати в порах ступки. Потім подрібнену речовину висипають на капсулу, залишаючи у ступці невелику кількість (приблизно стільки, скільки буде наступного інгредієнта). У затертій ступці змішування починають з інгредієнта, прописаного в найменшій кількості, поступово додаючи інші речовини в порядку збільшення їх кількостей.

Лікарські речовини з різними фізико-хімічними властивостями подрібнюють і змішують у порядку, що відображено на рис. 1.5.

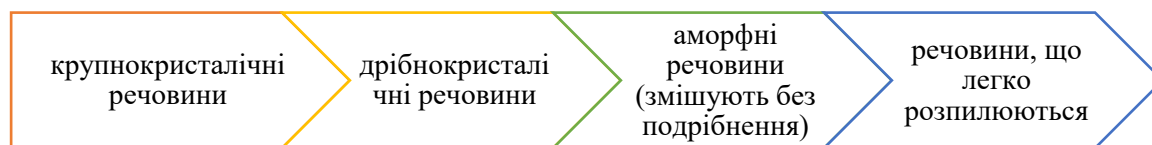


Рис. 1.5. Порядок змішування речовин при виготовленні порошків [джерело: власна розробка]

Отруйні, наркотичні та сильнодіючі лікарські речовини додають у ступку, попередньо затерту індиферентною речовиною чи інгредієнтом, прописаним у рецепті в більшій кількості. Бажано при роботі з отруйними речовинами та речовинами, що подразнюють слизові, користуватися спеціальними ступками з чохлами (кришками) або індивідуальними засобами захисту (маска, окуляри).

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

Основним наповнювачем у тритураціях є молочний цукор, тому що він негігроскопічний, найбільш індиферентний, без запаху, має слабкий солодкий смак, не токсичний, щільність молочного цукру (1,52) близька до щільності отруйних речовин, що запобігає розшаруванню суміші.

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

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

Rp: Platiphyllini hydrotartratis 0,002

Sacchari 0,3

Misce ut fiat pulvis

Da tales doses N. 10

Signa: По 1 порошку 2 рази на день

Платифіліну гідротартрат – сильнодіюча речовина (раніше входила до переліку отруйних). Мінімальна наважка отруйної або сильнодіючої речовини, яку має право відважувати фармацевтичний фахівець на ручних вагах, складає 0,05 г, у той час як у за пропонованому прописі загальна кількість отруйної речовини на всі порошки – 0,02. Тому необхідно використати тритурацію. При доборі тритурації спираємось на те, що взята тритурація повинна мінімально збільшувати вагу порошку, але при цьому наважка тритурації повинна бути не менше, ніж 0,05.

У даному випадку раціонально обрати тритурацію 1:10 – у такому випадку наважка тритурації буде 0,2, а кількість цукру зменшити до 3,0-0,2=2,8.

Речовини, що легко розпилюються (магній карбонат, магній оксид, кальцій карбонат) додають в останню чергу. Якщо приготування порошоків необхідно розпочинати з цих засобів (менші втрати), то пори ступки затирають їх невеликою кількістю, далі додають інші лікарські засоби за прописом і лише в кінці речовини, що легко розпилюються. Рекомендується при обранні ступки для виготовлення порошку орієнтуватися на подвоєну масу «легкого» компоненту.

У випадку, коли до рецептури порошку входить барвні лікарські речовини (рис. 1.6), то перед початком змішування їх поміщають між двома порціями незабарвленої речовини або суміші незабарвлених речовин. Це так званий метод «трюхшаровості». Роботу здійснюють на окремому робочому місці, користуються окремо виділеними для роботи з барвними речовинами вагами, ступкою та товкачиком.



Рис. 1.6. Барвні лікарські речовини [джерело: власна розробка]

Деякі сполуки мають пластинчасту чи пелюсткову форму кристалів або схильні спікатися при подрібненні. Ці речовини відносять до так званих важкоподрібнюваних речовин – їх неможливо подрібнити до необхідного розміру частинок простим диспергуванням у ступці. Для їх здрібнення додають диспергатори – тверді або рідкі компоненти. В якості рідких диспергаторів або допоміжних рідин (табл. 1.1.) використовують спирт етиловий (96%) чи ефір, твердих – цукор та глюкозу.

Таблиця 1.1

Важкоподрібнювані ЛР та кількість допоміжної рідини для їх подрібнення

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

Додавання леткої рідини може бути необхідне також при подрібненні особливо отруйних речовин (ртуті діхлорид, миш'яковистий ангідрид) та речовин, що сильно розпилюються (саліцилова кислота). Сірка, бутадіон та терпінгідрат при розтиранні сильно електризуються і також розпилюються, тому їх варто розтирати з допоміжною рідиною або одночасно з прописаними водорозчинними речовинами.

Такі речовини, як цинку оксид, магнію оксид, ртуті амідохлорид, кислота ацетилсаліцилова, магнію карбонат, солі хініну тощо, при розтиранні прилипають до стінок ступки та спресовуються, тому їх рекомендують розтирати обережно, не докладаючи зусиль.

До складу порошків можуть вводитись в'язкі речовини. Якщо необхідно, їх розтирають з додавання молочного цукру (у співвідношенні 1:1).

Цукор як допоміжну речовину сьогодні використовують не часто. Слід пам'ятати, що для нього властива гігроскопічність – при навіть незначній вологості він утворюються грудочки, порошок прилипає до стінок ступки. За необхідності цукор підсушують при 40-60°C.

Пахучі лікарські засоби, такі як йодоформ, камфора, ментол, ксероформ, тимол, фенол та інші леткі та нелеткі сполуки відважують на окремих вагах, відразу протираючи їх ватним тампоном, змоченим спиртом або сумішшю спирту з ефіром. Пахучі лікарські речовини подрібнюють у ступці, спочатку затертій непахучою речовиною. Леткі лікарські речовини додають в останню чергу.

Готування складних порошків з екстрактами (концентрованими витягами з ЛРС) залежить від властивостей екстракту і його консистенції. Густий екстракт беладони (1:1) додають у прописаній в рецепті кількості. Сухий екстракт беладони (1:2) та розчин густого екстракту беладони (1:2) додають у подвійній кількості відносно прописаної в рецепті. Розчин густого екстракту беладони (1:2) виготовляють з використанням суміші: 60 мл води, 10 мл етанолу 90% і 30,0 г гліцерину на 100,0 г густого екстракту. Цей розчин додають краплями, рівномірно розподіляючи в порошковій суміші. При відсутності в рецепті

вказівки про консистенцію екстракту беладони завжди мають на увазі густий. Найзручнішим і найменш складним є приготування порошків із сухими екстрактами, які готують за загальними правилами. Порошки, що містять екстракти, внаслідок їх гігроскопічності відпускають у воцених чи парафінованих капсулах.

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

Рідини, що прописані у великих кількостях, спочатку упарюють на водяній бані (підігрітій до 60°C) у фарфоровій чашці або в попередньо підігрітій ступці. Якщо ці рідини містять леткі діючі речовини, то їх не можна упарювати. У таких випадках для одержання сипкої маси можна додавати (у незначних кількостях) допоміжні речовини, здатні адсорбувати рідину (наприклад, крохмаль). Введення до складу порошків рідких інгредієнтів не має змінювати плинність (сипкість) порошку. У деяких випадках рідкий компонент може бути доцільним використати при подрібненні важкоподрібнювальних речовин замість допоміжної рідини.

Просіювання призначене для отримання продукту з однаковим розміром частинок. Здійснюється за допомогою сит. В умовах аптеки лікарські речовини подрібнюють до потрібного розміру безпосередньо у ступці і однорідність за розміром визначається візуально, зазвичай просіювання не застосовується.

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

Збори, лікарські рослинні чаї: характеристика, класифікація, особливості виготовлення за екстемпоральними прописами

Збори – це суміші декількох видів висушеної, подрібненої, рідше цілісної лікарської рослинної сировини, інколи з додаванням солей, ефірних олій або інших лікарських речовин.

Лікарські рослинні чаї складаються з одного чи декількох видів ЛРС і зазвичай призначені для виготовлення водних рідких лікарських форм за допомогою заварювання, настоювання або мацерації. Лікарські рослинні чаї (або «трав'яні чаї») сьогодні широко споживаються з профілактичною та лікувальною метою завдяки їх антиоксидантній, протизапальній, протидіабетичній активності тощо.

Збори призначаються як для внутрішнього, так і для зовнішнього застосування.

До переваг зборів як лікарської форми слід віднести:

- наявність у сировині діючих речовин у нативному, природному вигляді;
- простоту виготовлення;
- доступність сировини.

Серед недоліків зборів зазвичай зазначають необхідність обробки перед застосуванням (настоювання, заварювання), недоліки дозування (часто збори дозує пацієнт з відпущеного загального об'єму) і через це – неможливість прописування сильнодіючих речовин.

Збори класифікують за дозуванням, за складом, медичним призначенням та способом застосування (рис. 1.7).

Збори для внутрішнього застосування частіше за все призначені для тривалого застосування. З них готують чаї або відвари. До них відносяться такі збори, як грудні (*species pectoralis*) №1, 2, 3, 4, жовчогонні (*species chologonae*), проносні (*species laxans*) №1, 2, 3, заспокоїливий (*species nervinae*) та інші.

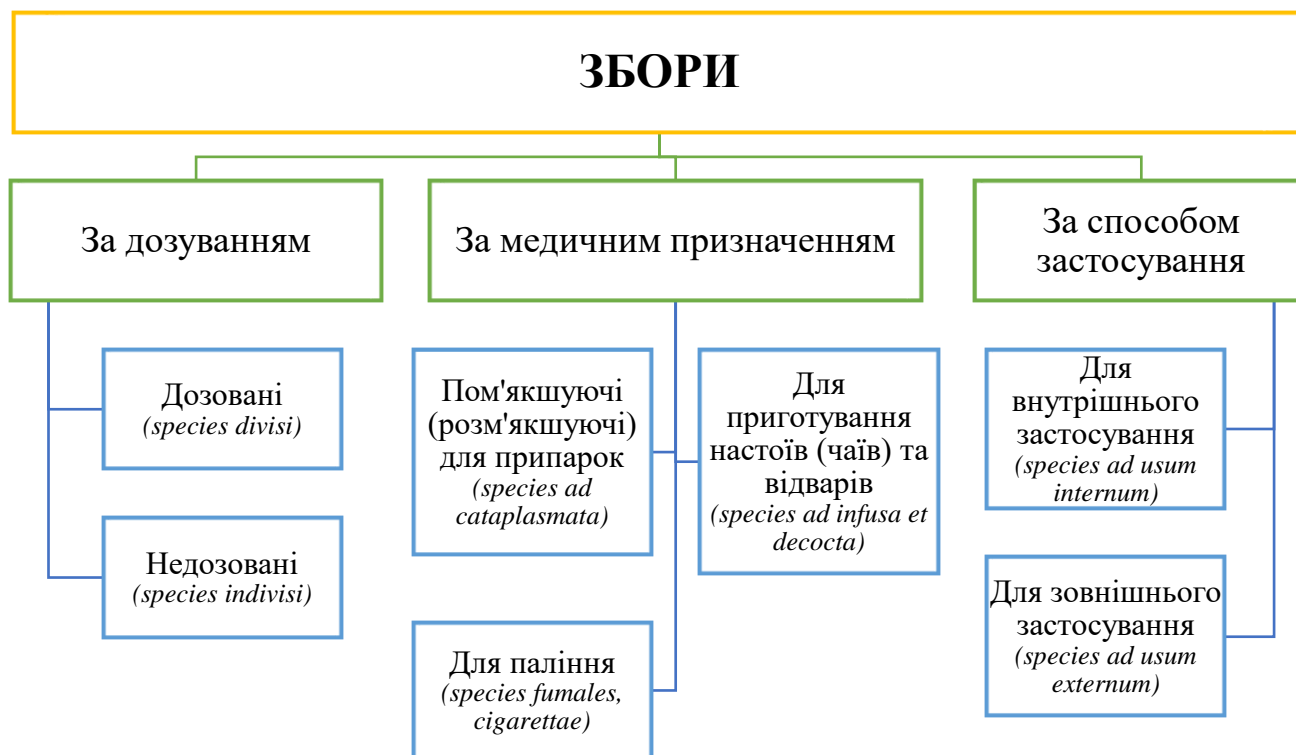


Рис. 1.7 Класифікація зборів [джерело: власна розробка]

Недозовані збори прописують, враховуючі вагові кількості кожного інгредієнта на всю кількість збору. ЛРС зазвичай перераховують в порядку його фармакологічної активності (основна, допоміжна, коригуюча тощо). Солі та ефірні олії вказують наприкінці пропису. Докладно вказують спосіб приготування та застосування. Наприклад:

Rp: Flor. Tiliae

Cort. Quercus

Fol. Uvae ursi ana 20,0

M. f. Species.

D. S. Залити столову ложку збору 2 стаканами (близько 500 мл) окропу. Приймати по 1 стакану теплого настою ввечері близько 18 години.

Дозовані збори прописують, вказуючи вагові кількості кожного інгредієнту на 1 дозу та кількість доз.

Відповідно до Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек», рослинна сировина повинна відповідати вимогам чинних нормативних документів, зокрема монографій фармакопеї на цю ЛРС або у раз їх відсутності – загальній статті на ЛРС.

Технологія зборів та лікарських рослинних чаїв складається зі стадій подрібнення та просіювання ЛРС, змішування, введення лікарських речовин (за потреби), дозування (за потреби), пакування, маркування та контролю якості (рис. 1.8).

Збори та лікарські рослинні чаї виготовляють за масою.

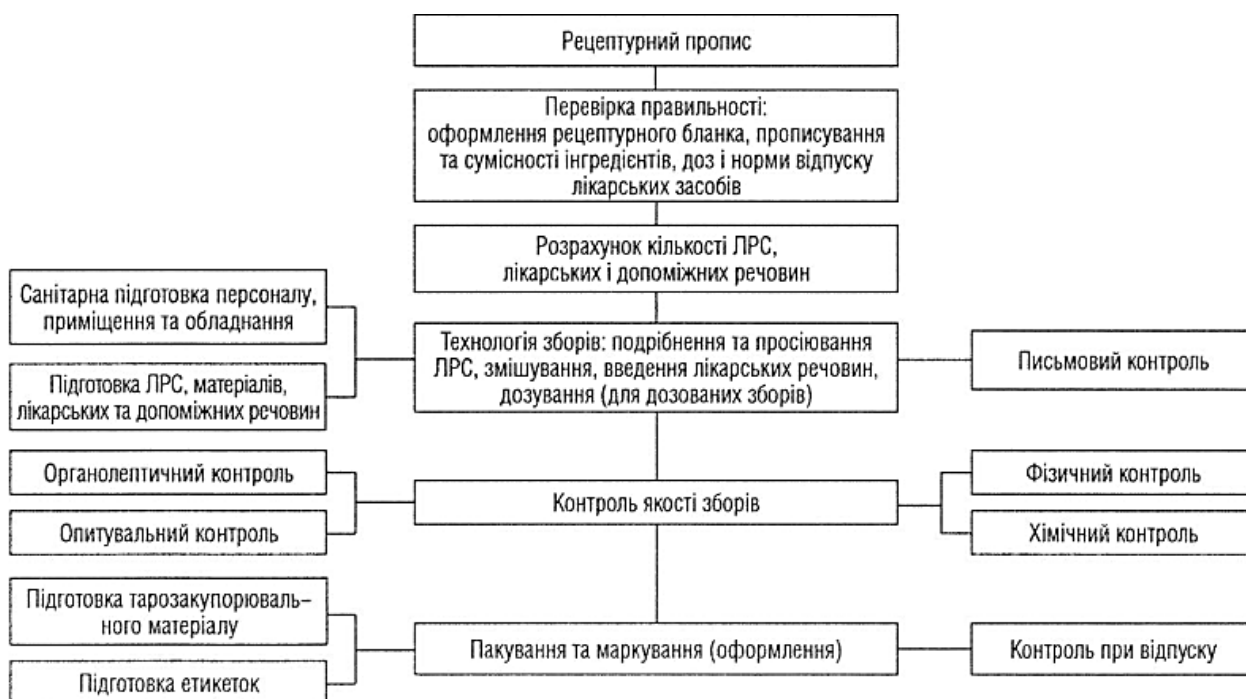


Рис. 1.8. Блок-схема технології та контролю якості зборів [джерело: 1]

ЛРС, що входить до складу збору, подрібнюють окремо залежно від структури та виду сировини. Певну наважку ЛРС необхідно подрібнювати без залишку. Рослинна сировина важко подрібнюється через доволі високий залишковий вміст вологи, тому перед подрібненням рекомендується сировину підсушити до вмісту вологи 5-6%.

Листя, трави, кору ріжуть ножицями, ножами, з допомогою корене- і траворізок. Плоди та насіння роздавлюють або розтирають за допомогою вальцового чи інших млинків. Корені та кореневища товчуть у ступках (механічних) або роздавлюють і розтирають за допомогою різних млинків.

Ступінь подрібнення ЛРС у зборах зазвичай визначається нормативною документацією на відповідний пропис. Якщо така документація відсутня або ступінь подрібнення ЛРС не вказаний, то рекомендуються наступні розміри:

- листя, трави — 4-6 мм (листя мучниці та евкаліпту товчуть до одержання крупного порошку — 1 мм);
- стебла, кора, кореневища і корені — 3 мм;
- плоди, насіння — 0,5 мм (насіння льону не подрібнюють);
- квітки та дрібні суцвіття не подрібнюють (квітки липи подрібнюють);
- ЛРС у зборах для ванн — 2 мм.

Після подрібнення ЛРС просіюють від пилу за допомогою сита (0,2 мм).

Подрібнену та просіяну сировину перемішують на аркуші паперу, в широкій ступці або фарфоровій чашці за допомогою шпателя чи целулоїдної пластинки до одержання рівномірної суміші. Дотримуються порядку змішування за зростанням прописаної кількості (від найменшої до найбільшої).

До складу зборів можуть входити не тільки рослинні компоненти, але й інші речовини – солі, ефірні олії, камфора, ментол тощо. Солі не можна вводити до складу збору шляхом безпосереднього змішування компонентів – через велику різницю щільності відбувається швидке розшарування суміші.

Якщо до складу збору додаються солі, розчинні у воді чи спирті, то їх вводять за допомогою пульверизатора у вигляді насичених розчинів, обприскуючи сировину з подальшим висушуванням при температурі не вище 60°C. Контроль висушування проводиться шляхом періодичного зважування збору.

Солі, нерозчинні у воді та спирті або прописані в значній кількості, рекомендується вводити у сухому вигляді, враховуючи що крупнокристалічні речовини попередньо розтирають до розміру частинок 0,2 мм. Один із компонентів збору, який містить найбільшу кількість слизових або

екстрактивних речовин, зволожують 70% спиртом етиловим або водою очищеною, взятих у кількості 1/2 від маси зволоженої сировини, посипають сіллю, після чого збір висушують. Неприпустимо вводити сіль у сухому вигляді просто змішуючи її з компонентами збору, тому що через значну різницю у щільності компонентів таке введення призводить до розшаровування суміші та неоднорідного дозування.

Ефірні олії, камфору, ментол та аналогічні речовини вводять у вигляді розчину в 90% спирті етиловому в співвідношенні 1:10 шляхом обприскування.

Гігроскопічну сировину або таку, яка легко псується від зволоження, додають до складу збору останніми після обприскування інших компонентів розчином солі та висушування.

До складу курильних зборів для полегшення їх згоряння вводять 3% натрію нітрату. Деякі джерела вказують інші кількості натрію нітрату – 5% або навіть більше, що не є рекомендованим.

При призначенні у зборах сильнодіючих речовин застосовують форму дозованих зборів. При цьому кожен дозу збору виготовляють і пакують окремо. Наприклад:

Rp. Herbae Adonidis vernalis 2,0

Rhizomatis cum radicibus Valerianae 1,5

Misce, fiat species.

Da tales doses №10

Signa. Кожну дозу заварити стаканом окропу, настоювати 30 хв.

Приймати по 1 ст.л. 3 рази на день.

Представлений збір містить траву горицвіту – сильнодіючу речовину. Необхідно перевірити дозу на 1 прийом. Можна використати такий спрощений метод:

200 мл відповідають 2,0 трави горицвіту, тоді 15 мл (1 доза – столова ложка настою) – 0,15 г ($2,0 \cdot 15 / 200 = 0,15$). Доза не завищена.

Лікарську форму готують наступним чином:

20,0 г трави горицвіту та 15,0 коренів з кореневищами валеріани окремо відважують, подрібнюють та просіюють від пилу. Окремо готують 10 доз, кожний раз відважуючи і змішуючи 2,0 трави горицвіту та 1,5 коренів валеріани із попередньо подрібненої сировини. Кожну дозу пакують у окремий пакет.

Фасування та маркування твердих лікарських форм екстемпорального виготовлення

Пакування для **порошків** добирають у залежності від фізико-хімічних властивостей інгредієнтів та самої суміші.

За вимогами ДФУ, порошки для *нашкірного застосування* випускають в одно- та багатодозових контейнерах з кришками, що просіюють, або у контейнерах під тиском. Для вушних порошків рекомендуються контейнери, споряджені аплікатором для нанесення або вдування. Порошки для *орального застосування* частіше за все випускають у саше, іноді – в одно- або багатодозових контейнерах з дозуючим пристроєм.

В умовах аптек дозовані порошки найчастіше пакують у паперові капсули (табл. 1.2), які складають по 3 або по 5 для зручності рахування і вміщують у пакет чи коробочку.

Недозовані порошки та присипки відпускають у паперових пакетах, скляних банках з кришками, що натягуються, коробках з картону чи пластмаси. Також виробляють спеціальну тару з додатковою внутрішньою кришкою, що має дрібні отвори для розпилення. Частіше за все у такій тарі відпускають присипки.

Таблиця 1.2

Особливості пакування порошків

Особливості порошку, що упаковується	Тип капсул
Лише негігроскопічні та нелеткі ЛР	З проклеєного паперу (прості)
Гігроскопічні, що легко вивітрюються, чутливі до впливу кисню чи вуглекислоти ЛР	З вощеного (парафінованого) паперу
Леткі та розчинні у воску (парафіні) ЛР	Пергаментні

Збори, виготовлені в аптеках, відпускають у целофанових мішечках або картонних коробках, викладених зсередини пергаментним папером, в одноразових пакетах або фільтр-пакетах. Зазвичай вага недозованого збору у 1 пакуванні – 50-200 г. Збори, що містять леткі речовини, відпускають у целофані або пергаментному папері.

Порошки оформляють загальними етикетками «Порошки» або «Внутрішнє» чи «Зовнішнє», збори – «Внутрішнє» або «Зовнішнє». На етикетці збору обов'язково вказують його склад та докладний спосіб застосування.

Усі етикетки повинні містити попереджувальні написи «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці», «Берегти від дітей».

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

Зберігання порошоків, зборів та лікарських рослинних чаїв здійснюють в умовах, що запобігають впливу зовнішнього середовища та забезпечують стабільність препарату: у сухому, якщо потрібно – в прохолодному та/або захищеному від світла місці.

Порошки, збори та лікарські рослинні чаї, виготовлені екстемпорально, зберігають за вищезазначеними умовами 10 днів чи протягом терміну, вказаного у нормативній документації.

Тестовий контроль

1. Яка лікарська форма складається з твердих окремих сухих частинок різного ступеня здрібненості однієї або більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них?

- A. Збір
- B. Мазь
- C. Порошок

- D. Розчин
- E. Супозиторій

2. Вкажіть, яка лікарська форма відповідає пропису:

Natrii potassium tartaratis — 7,5.

Natrii bicarbonati — 7,5.

Tartaric acidi — 25,0.

- A. Лінімент
- B. Піна нашкірна
- C. Порошок шипучий
- D. Присипка
- E. Розчин для зовнішнього застосування

3. Який процес є основою виготовлення порошків?

- A. Екстракція
- B. Емульгування
- C. Мацерація
- D. Подрібнення
- E. Розчинення

4. Яку речовину слід подрібнити першою (у затертій ступці), якщо до аптеки надійшов порошок наступного складу:

Dermatoli 5,0

Zinci oxydi 10,0

Talci 15,0

- A. Глюкоза
- B. Дерматол
- C. Крохмаль
- D. Тальк
- E. Цинку оксид

5. Вкажіть, яку тритурацію слід використовувати при виготовлення порошку наступного складу:

Rp. Atropini sulfatis 0,0005

Lactosi q.s. ad. 0,2.

Misce ut fait pulvis

Da tales doses N. 5

- A. Тритурація атропіну сульфату 1:10
- B. Тритурація атропіну сульфату 1:20
- C. Тритурація атропіну сульфату 1:50
- D. Тритурація атропіну сульфату 1:100
- E. Тритурація атропіну сульфату 1:1000

6. Яку допоміжну речовину слід використати при виготовленні порошоків з йодом?

- A. Вода для ін'єкцій
- B. Крохмаль кукурудзяний
- C. Лактоза
- D. Спирт етиловий
- E. Цукор

7. Яка лікарська форма є сумішшю декількох видів висушеної, подрібненої або цілісної рослинної сировини?

- A. Збір
- B. Піна нашкірна
- C. Порошок
- D. Розчин
- E. Таблетка

8. Яка лікарська рослинна сировина при введенні до складу збору не подрібнюється?

- A. Будь-яке насіння

- В. Квітки липи
- С. Листя евкаліпту
- Д. Листя мучниці
- Е. Насіння льону

9. Яка особливість введення розчинних у воді солей до складу збору?

- А. Вводять у сухому вигляді, перемішуючи з готовим збором
- В. Наносять у сухому вигляді на попередньо зволожену сировину
- С. Обприскують готовий збір насиченим водним розчином і одразу фасують у поліетиленові пакети
- Д. Обприскують сировину насиченим водним розчином, висушують
- Е. Обприскують сировину насиченим олійним розчином, висушують

10. Вкажіть особливість виготовлення дозованих зборів:

- А. Виготовляють лише недозовані збори
- В. Змішують сировину за групами, подрібнюють, перемішують, дозують
- С. Змішують усю рослинну сировину, подрібнюють, дозують
- Д. Кожну дозу готують окремо
- Е. Стерилізують у сухожаровій шафі 40 хв.

Ситуаційне завдання

Вкажіть, які технологічні прийоми слід застосовувати при введенні до складу порошків наступних речовин. Приклад виконання наведений у першому рядку таблиці.

	Додавання без подрібнення	Додавання в асептичних умовах	Додавання в останню чергу	Подрібнення з додаванням етанолу 96%	Пакування у парафіновані капсули	Подрібнення за правилом тришаровості
Бензилпеніцилін натрію		+	+			
Брильянтовий зелений						
Бромкамфора						
Вісмуту нітрат основний						
Глюкоза						
Екстракт красавки сухий						
Етакридину лактат						
Ефірна олія лаванди						
Калію перманганат						
Кальцію карбонат						
Камфора						
Кислота саліцилова						
Крохмаль						
Ксероформ						
Левоміцетин						
Магнію карбонат						
Магнію оксид легкий						
Ментол						
Метиленовий синій						
Натрію тетраборат						
Рибофлавін						
Ртуті діхлорид						
Сірка						
Тимол						
Фурацилін						

Тема 2. Фармако-технологічні аспекти виготовлення ліків з рідким дисперсійним середовищем в аптеках

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: систематизувати та узагальнити знання асистентами фармацевтів фармако-технологічних аспектів виготовлення ліків з рідким дисперсним середовищем в аптеках. Покращити знання фахівців щодо особливих випадків виготовлення рідких лікарських форм та виготовлення рідких лікарських форм зі стандартними фармакопейними рідинами.

Контрольні питання

1. Ліки з рідким дисперсійним середовищем. Характеристика, класифікація.
2. Основні принципи виготовлення ліків з рідким дисперсійним середовищем в аптеках.
3. Особливі випадки виготовлення рідких лікарських форм
4. Виготовлення рідких лікарських форм зі стандартними фармакопейними рідинами

Інформаційний матеріал

Ліки з рідким дисперсійним середовищем. Характеристика, класифікація

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

До лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем відносять гомогенні та гетерогенні системи – справжні та колоїдні розчини, суспензії, емульсії тощо (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Класифікація рідких лікарських форм за типом дисперсної системи [власна розробка]

Комбіновані дисперсні системи представлені у першу чергу екстрактивними ліками, у яких речовини, витягнуті розчинником із сировини, можуть знаходитись як у розчиненому вигляді, так і у вигляді тонких суспензій та емульсій.

Лікарські форми з рідким дисперсійним середовищем класифікують за типом не тільки за типом дисперсної системи (рис. 2.1), а також за:

1. Способом застосування
 - а. Для орального (внутрішнього) застосування (мікстури);
 - б. Для зовнішнього застосування (примочки, клізми тощо);
 - с. Для парентерального застосування (ін'єкційні, інфузійні).
2. За складом (прості та складні).
3. За природою розчинника (водні та неводні – спиртові, олійні тощо)

Окремо можуть виділятися очні, назальні, вушні, оромукозні та інші рідкі лікарські форми, які загалом відносять до ЛФ для зовнішнього застосування.

Також рідкі ліки можуть бути розділені на монофазні та двофазні. Монофазні системи складаються з компонента, що розчиняється та розчинника (середовища), а двофазні – містять дві окремі фази, як, наприклад, суспензії.

Державна Фармакопея України наводить наступні визначення:

Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування (рис. 2.2) – це різні за в'язкістю лікарські засоби, призначені для одержання місцевої дії або трансдермальної передачі діючих речовин. Вони являють собою розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин у відповідному середовищі.

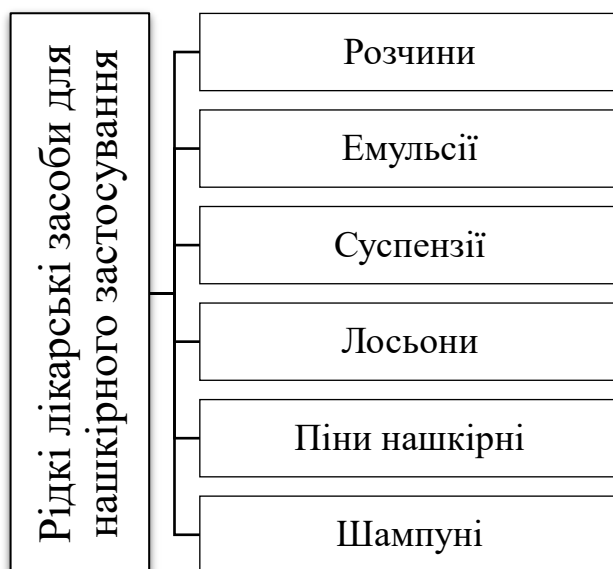


Рис. 2.2. Класифікація рідких лікарських засобів для нашкірного застосування [власна розробка]

Рідкі лікарські засоби для орального застосування (рис. 2.3) – 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).

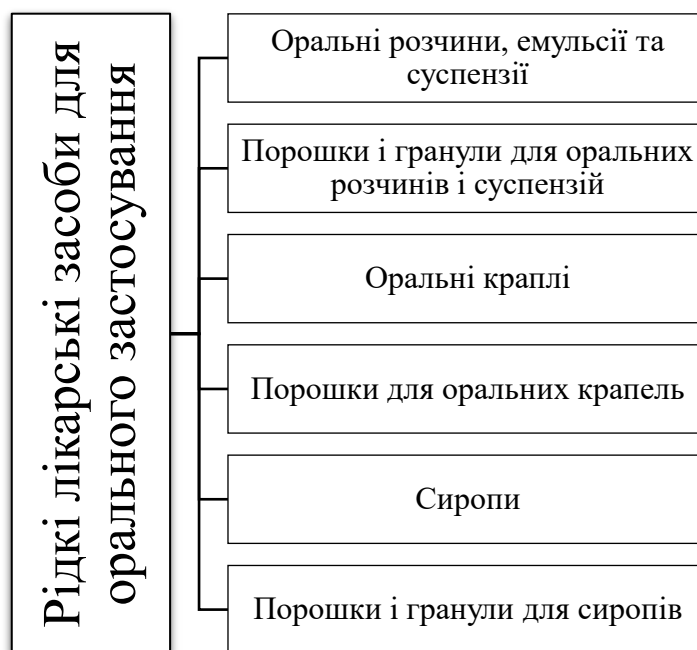


Рис. 2.3. Класифікація рідких лікарських засобів для орального застосування відповідно до ДФУ 2.0 [джерело: власна розробка]

Екстемпоральні рідкі ліки представлені справжніми, рідше колоїдними розчинами, суспензіями, емульсіями та екстрактивними препаратами (водними витягами). Лікарські засоби для внутрішнього застосування на водній основі традиційно називають мікстурами.

Перевагами рідких лікарських форм є:

- широкий спектр способів призначення;
- простота та зручність виготовлення;
- зниження подразнюючої дії ряду речовин у формі розчину, емульсії або суспензії;
- простота та зручність застосування, у тому числі у дітей, пацієнтів старечого віку, пацієнтів з проблемами ковтання тощо;
- збільшення швидкості всмоктування порівняно з твердими ЛФ;
- у вигляді суспензій ряд речовин, нерозчинних у воді, має меншу абсорбуючу дію.

Не зважаючи на значні переваги, рідкі ліки не позбавлені недоліків:

- знижується стійкість речовин та термін зберігання;
- знижується зручність транспортування та збільшується вимогливість до

пакування;

- знижується точність дозування, виникає потреба у дозуючому пристрої для відмірювання точної дози.

Деякі лікарські речовини мають неприємний смак або запах, що може призвести до зниження прихильності пацієнта до лікування. Для деяких речовин маскування смаку та запаху у рідких лікарських формах може становити проблему, хоча додавання смакових сиропів, ефірних олій та інших коригентів або відпуск у формі суспензій частково дозволяє подолати цю проблему.

Пакування рідких ліків добирають, виходячи із властивостей їх складових. Рідкі лікарські засоби відпускають у флаконах (контейнерах) зі світлого або темного скла, рідше у флаконах полімерних з кришками, що закручуються кришками з прокладками.

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».

Рідкі лікарські форми, що містять наркотичні, психотропні, отруйні речовини опечатують, оформляють сигнатурою та попереджувальним написом (додатковою етикеткою) «Поводитись обережно!».

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

Концентровані розчини зберігають у добре закупореній тарі в захищеному від світла місці при температурі 15-25°C або в холодильнику при температурі 3-

8°C протягом терміну, зазначеного у Додатку Н Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек»

Основні принципи виготовлення ліків з рідким дисперсійним середовищем в аптеках

Технологія рідких лікарських засобів будь-якого типу дисперсної системи повинна забезпечувати їх якість відповідно ДФУ та інших чинних нормативних документів. Виготовлення рідких лікарських форм в умовах аптек регламентується чинним законодавством, зокрема ДФУ, Наказом МОЗ № 812 від 17.10.2012 р, Настановою «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських форм в умовах аптек» (рис. 2.4).

Фармацевтична експертиза рецепта на лікарські засоби з рідким дисперсійним середовищем включає перевірку правильності оформлення рецепта, наявності усіх належних реквізитів. Слід пам'ятати, що рецепт на екстемпоральні ліки повинний бути виписаний у розгорнутому вигляді. Наразі електронні рецепти для екстемпоральних ліків не реалізовані.

Здійснюється перевірка доз та норм відпуску, відповідність прописаних ліків (лікарської речовини, лікарської форми, дозування) особливостям пацієнта.

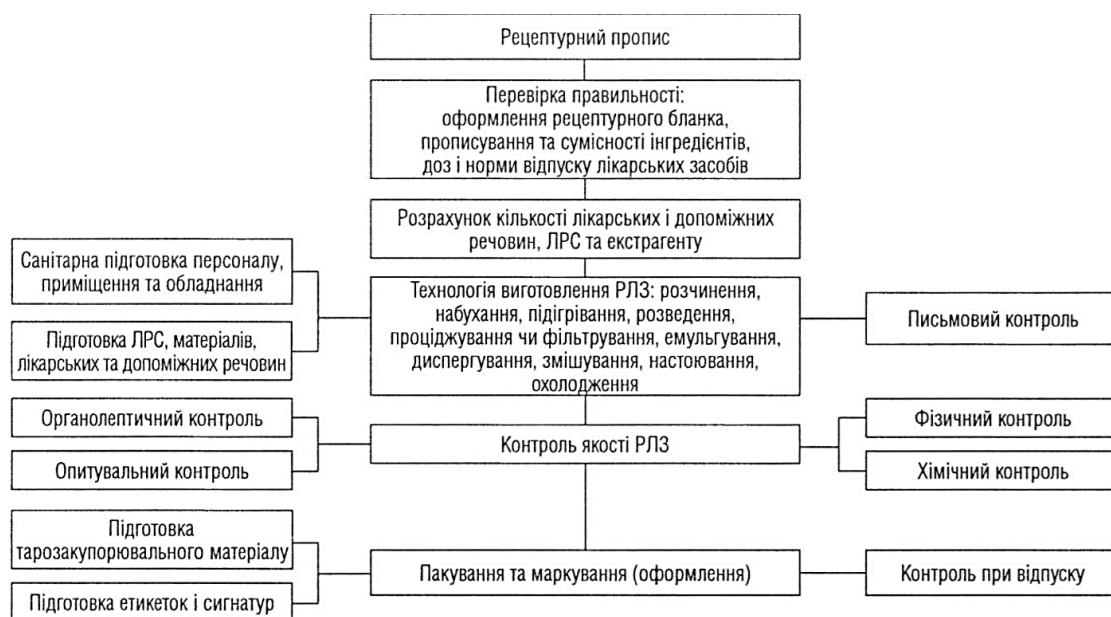


Рис. 2.4. Блок-схема технології та контролю якості рідких лікарських засобів [джерело: 1]

Розрахунки (наводять на зворотному боці ППК) зазвичай включають кількість речовини, об'єм розчинника, загальний об'єм лікарської форми тощо.

Рідкі ліки 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).

Концентрація лікарської речовини у рецепті може бути вказана у відсотках, окремо вказані кількості лікарських речовин та розчинника або лікарської речовини та готового розчину. Якщо концентрацію водного розчину наведено у відсотках, то слід розуміти масо-об'ємні відсотки. При зазначенні концентрації розчину 1:1000 мають на увазі вміст лікарської речовини за масою у відповідному об'ємі розчину. Розчини, в яких концентрація речовини виражена різними способами при виготовленні в масо-об'ємній концентрації повинні мати однакові об'єми.

За масою виготовляють розчини, в яких як розчинник використовують рідини з великою питомою вагою, в'язкі, леткі, а також емульсії та деякі лікарські форми за авторськими прописами. Водні суспензії з концентрацією лікарських речовин 3% і більше, а також емульсії незалежно від концентрації виготовляють за масою.

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

Технологію рідких лікарських засобів добирають відповідно до їх складу.

Технологія лікарських засобів з рідким дисперсійним середовищем складається зі стадій розчинення чи змішування, диспергування чи емульгування складових компонентів лікарського засобу, екстрагування ЛРЗ; проціджування чи фільтрування; пакування та маркування (оформлення) та контролю якості.

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

Для виготовлення рідких ліків використовують такі розчинники, як вода очищена, 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.

До розчинників висувають наступні вимоги:

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

При виготовленні рідких ліків дотримуються певного порядку розчинення і змішування лікарських речовин з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей (рис. 2.5).

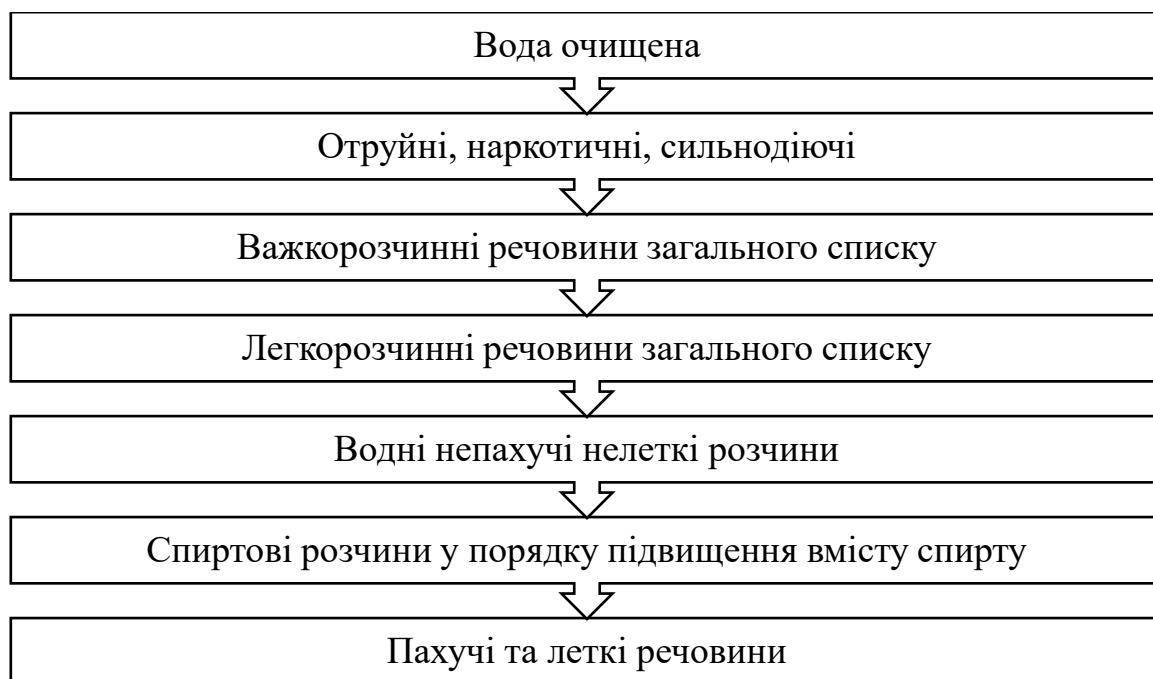


Рис. 2.5 Порядок розчинення і змішування при виготовленні рідких ліків [джерело: власна розробка]

Першою завжди відмірюють розраховану кількість води очищеної (розчинника), у якій розчиняють відважені речовини. При такому порядку змішування збільшується площа поверхні контакту речовини та розчинника і прискорюється розчинення. У іншому випадку можливе налипання порошку на стінки посудини, неповне розчинення речовини тощо.

Більшість твердих речовин, що застосовуються у фармації, є кристалічними. Якщо лікарська речовина в ДФУ зазначена у кристалічному і зневодненому станах, то застосовують речовини в кристалічному стані.

Розчинення розпочинають з отруйних, наркотичних, сильнодіючих речовин. Потім розчиняють речовини загального списку.

Порядок розчинення також визначається розчинністю речовини – її властивістю розчинятися у зазначеному розчиннику. Спочатку розчиняють важкорозчинні речовини, а потім – легкорозчинні. Якщо усі речовини мають однакову розчинність і не потребують застосування особливих технологічних прийомів, їх розчиняють у тому порядку, у якому вони прописані у рецепті.

Щоб прискорити процес розчинення, розчин збовтують або перемішують скляною паличкою.

Сухі речовини, що входять у сумарній кількості до 3%, у разі відсутності їх концентрованих розчинів, розчиняють у відміреній кількості прописаної води чи іншої рідини без урахування коефіцієнта збільшення об'єму (КЗО).

Коефіцієнт збільшення об'єму (КЗО, мл/г) – це величина, яка показує збільшення об'єму розчину (мл) при розчиненні 1,0 г речовини при 20°C.

Сухі речовини, що входять у сумарній кількості 3% і більше, розчиняють у воді, кількість якої розраховують за допомогою КЗО, або розчин виготовляють у мірному посуді чи з використанням концентрованих розчинів.

Наприклад:

Rp. Sol. Analgini 2% - 150 ml

D. S. Внутрішнє. По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Мікстура (розчин) з добре розчинною сильнодіючої речовиною у кількості до 3%. Для приготування ЛФ необхідно використати 3,0 г анальгін та 150 мл води очищеної. Перед приготуванням слід здійснити перевірку доз:

Об'єм розчину 150 мл

Число прийомів (об'єм столової ложки - 15 мл): $150 / 15=10$

Разова доза: $3,0/10=0,3$ г

Вища разова доза (ВРД) 1,0

Добова доза: $0,3*3=0,9$ г

Вища добова доза: 3,0 г

Дози не перевищені.

У підставку (скляний широкогорлий стакан) відмірюють 150 мл води очищеної. Відважують 3,0 анальгін, переносять у підставку та розчиняють. Розчин проціджують у флакон для відпуску, укупувають та оформлюють до відпуску.

Наприклад:

Rp. Sol. Analgini 4% - 150 ml

D. S. Внутрішнє. По 1 столовій ложці 2 рази на день.

Мікстура (розчин) з добре розчинною сильнодіючої речовиною у кількості більше 3%. Для приготування ЛФ необхідно використати 6,0 г анальгін. За наявності мірного посуду, розчин готують у ньому шляхом доведення до мітки. Якщо в аптеці відсутній відповідний мірний посуд, використовують КЗО.

Кількість води очищеної з використанням КЗО (для анальгін КЗО=0,68) дорівнює:

$150-(6*0,68)=145,9$ мл

Перед приготуванням також слід здійснити перевірку доз:

Об'єм розчину 150 мл

Число прийомів (об'єм столової ложки - 15 мл): $150 / 15=10$

Разова доза: $6,0/10=0,6$ г

Добова доза: $0,6*2=1,2$ г

Максимальна разова доза (МТРД): 1,0

Максимальна добова доза (МТДД): 3,0

Дози не перевищені.

Якщо виготовлення здійснюється з використанням мірного посуду, то у мірний посуд відповідного об'єму (мірну колбу) вміщують приблизно 80 мл води очищеної. На ВР-10 відважують 6,0 г анальгіну та вносять його до циліндру, перемішують до повного розчинення і доводять водою очищеною до потрібного об'єму. Розчин фільтрують у флакон та оформлюють до відпуску.

При виготовленні з урахуванням КЗО, у підставку відмірюють розраховану кількість води очищеної (145,9 мл) та вносять 6,0 г анальгіну. Перемішують до розчинення, фільтрують у флакон та оформлюють до відпуску.

Концентровані розчини використовують для прискорення виготовлення ліків. При виготовленні рідких лікарських засобів із сухих речовин і концентрованих розчинів виготовляють водні розчини сухих речовин, проціджують їх у флакон для відпуску та додають концентровані розчини: спочатку – сильнодіючих речовин, а потім – інших у тій послідовності, в якій вони зазначені у прописі.

Наприклад:

Rp. Sol. Kalii iodidi 4,0 – 180 ml

Natrii hydrocarbonatis 6,0

Sirupi simplicis 20 ml

M. D. S. Внутрішнє. По 15 мл 3 рази на день. Відхаркувальний засіб

Прописана лікарська форма – складна мікстура, що містить цукровий сироп та світлочутливу речовину – калію йодид. Раціонально виготовляти цю лікарську форму з використанням концентрованих розчинів, присутніх в аптеці – розчину калію йодиду 20% та розчину натрію гідрокарбонату 5%. Лікарська форма при виготовленні з використанням концентрованих розчинів складається лише з рідин, її можна виготовляти безпосередньо у флаконі для відпуску.

Розрахунки (наводяться на зворотному боці ППК):

Розчину калію йодиду 20%:

100 мл – 20,0

x мл – 4,0

$x=100*4/20=20$ мл

Розчину натрію гідрокарбонату 5%:

100 мл – 5,0

у мл – 6,0

$y = 6 * 100 / 5 = 120$ мл

Кількість води очищеної: $180 - (20 + 120) = 40$ мл

Загальний об'єм мікстури: $20 + 120 + 40 + 20 = 200$ мл

У флакон для відпуску темного скла відмірюють 40 мл води очищеної, 20 мл 20% розчину калію йодиду, 120 мл 5% розчину натрію гідрокарбонату та 20 мл сиропу простого. Закупорюють, збовтують та оформлюють до відпуску.

Слід звернути увагу, що сироп цукровий (сироп простий) дозують зазвичай за об'ємом, але ця рідина є в'язкою і її можна дозувати за масою з урахуванням густини 1,3 г/мл.

Рідкі лікарські засоби, в яких як розчинник використовують ароматні води або інші рідини (наприклад, водні витяжки з ЛРС), виготовляють без використання концентрованих розчинів лікарських речовин та без урахування КЗО при розчиненні сухих речовин.

Ароматні води, настойки, рідкі екстракти, спиртові розчини, сиропи та інші рідини додають до водного розчину в останню чергу у такому порядку: водні непахучі та нелеткі рідини; спиртові розчини в порядку підвищення вмісту спирту; пахучі та леткі рідини.

При змішуванні спиртових розчинів та екстракційних препаратів з водними розчинами, відбувається явище заміни розчинника – зміна концентрації спирту етилового. Якщо екстракційні препарати додавати на початку виготовлення, то процес зміни концентрації буде відбуватися повільно, утвориться невелика кількість центрів кристалізації і утвориться грубодисперсний осад, який важко диспергувати та дозувати. Якщо ж екстракційні препарати додавати наприкінці, то процес одразу буде відбуватися швидко та у великому об'ємі, утвориться велика кількість центрів кристалізації і осад буде у вигляді дуже малих часточок, які добре диспергуються та забезпечують утворення стабільної лікарської форми, що легко дозується.

Рідкі лікарські засоби, що випускають фармацевтичні підприємства (настойки, сиропи тощо) при використанні їх для виготовлення лікарських форм дозують за об'ємом.

Наприклад:

Rp. Nartii hydrocarbonatis 2,0

Tincturae Valerianae 6 ml

Sirupi simplicis 10 ml

Aquae purificatae ad 200 ml

M. D. S. Внутрішнє. По 15 мл (1 столова ложка) 3 рази на день

Рідка лікарська форма, мікстура, що містить настойку валеріани – спиртову настойку промислового виробництва, до складу якої входять леткі сполуки.

Мікстуру можна виготовляти з використанням концентрованого розчину натрію гідрокарбонату 5%

Загальний об'єм мікстури становить 200 мл.

Концентрованого розчину натрію гідрокарбонату 5%:

100 мл – 5,0

x мл – 2,0

$x = 2,0 * 100 / 5,0 = 40$ мл

Води очищеної: $200 - (40 + 10 + 6) = 144$ мл

З урахуванням усіх вимог, дану лікарську форму готують наступним чином:

У флакон для відпуску відміряють 144 мл води очищеної, додають 40 мл концентрованого розчину натрію гідрокарбонату 5% та 10 мл сиропу цукрового. У останню чергу додають 6 мл настойки валеріани. Оформлюють до відпуску.

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

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

Малі кількості рідких лікарських засобів, 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.

РЛЗ, що містять ефірні олії (нашатирно-анісові краплі, грудний еліксир, розчин цитралю та ін.), додають до мікстури шляхом змішування їх з простим сиропом (за його наявності в прописі) або з однаковою кількістю приготовленої мікстури у підставці.

При виготовленні крапель використовують концентровані розчини або сухі лікарські речовини розчиняють у половинній кількості прописаної води, розчин проціджують у флакон для відпуску і додають решту води.

Для видалення механічних домішок використовують проціджування та фільтрування. Проціджування здійснюють через вату, скляні фільтри №1 та №2, деякі лікарські засоби – через подвійний шар марлі. Фільтрування здійснюють через фільтрувальний папір або під вакуумом через фільтри №3 та №4. При фільтруванні видаляються усі зважені у розчині частинки. Зазвичай фільтрують розчини для бюреткової установки, парентеральні засоби, очні краплі.

Особливі випадки виготовлення рідких лікарських форм

Уваги фахівця та доброго розуміння процесів вимагає виготовлення в умовах аптек гетерогенних та комбінованих дисперсних систем, а також розчинів, що потребують застосування особливих технологічних прийомів.

Розчин натрію гідрокарбонату часто виготовляють в екстемпоральних умовах. Натрію гідрокарбонат добре розчиняється у холодній воді очищеній не

потребує додавання стабілізаторів. Але при нагріванні і навіть при інтенсивному перемішуванні натрію гідрокарбонат руйнується з виділенням газу та випадінням осаду натрію карбонату. Тому розчин виготовляють, розчиняючи у холодній воді очищеній, розмішують обережно, не допускаючи сильного збовтування. Якщо є необхідність у нагріванні такого розчину або у розчиненні натрію гідрокарбонату у теплій (гарячій) воді очищеній, розчинення здійснюють у герметично укупованих флаконах, які розкривають лише після повного охолодження.

Застосування особливих прийомів виготовлення часто потребують *розчини речовин, які повільно або мало розчиняються у холодній воді*. Повільне розчинення лікарських речовин може бути зумовлене міцністю кристалічної решітки, малою швидкістю дифузії важких іонів або відносно поганою змочуваністю лікарської речовини. При їх приготуванні використовують прийоми, що пришвидшують процес розчинення, – нагрівання розчинника чи подрібнення у ступці, комплексоутворення та утворення розчинних солей. Перемішування також прискорює розчинення. Крупнокристалічні лікарські речовини (міді сульфат, галуни та ін.) зазвичай початку подрібнюють у ступці з невеликою кількістю розчинника. Термостійкі речовини, що повільно розчиняються (натрію тетраборат, кислота борна, етакридину лактат та ін.), розчиняють у гарячому розчиннику або при нагріванні.

Крупнокристалічні речовини, такі як міді сульфат, галуни, натрію та магнію сульфат погано розчиняються через повільне змочування кристалів речовини водою. Тому їх спочатку подрібнюють у ступці у сухому вигляді, а потім – з невеликою кількістю розчинника.

Розчини термостійких речовин, що погано розчиняються у холодній воді, частіше за все готують при нагріванні або із застосуванням теплого (гарячого) розчинника.

Так, розчини сулеми (дихлориду ртуті) у малих концентраціях готують, розчиняючи речовину у гарячій воді. При приготуванні розчинів дуже **низьких**

концентрацій, речовину краще розчиняти у пробірці у малій кількості води (при нагріванні).

Розчини сулеми для зовнішнього застосування та/або дезінфекції підфарбовують еозинатом натрію (помаранчевий) або фуксином (рожевий).

Наприклад:

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

D. S. Зовнішнє. Для дезінфекції.

Представлений пропис готують наступним чином: до підставки відмірюють 200 мл теплої води очищеної та розчиняють 0,2 г сулеми (дихлориду ртуті), відваженої відповідно до правил роботи з отруйними речовинами. Додають розчин еозину (або фуксину) 1% для підфарбовування, проціджують крізь вату до флакону для відпуску. Закупорюють, опечатують, оформлюють етикетками «Отрута!» (череп зі схрещеними кістками), «Поводитись обережно», «01% розчин ртуті дихлорида». Виписують сигнатуру, на якій обов'язково відмічають, що розчин підфарбований еозином (фуксином).

На сьогодні в Україні в екстемпоральних умовах розчин сулеми фактично не виготовляють.

Розчинність фурациліну у холодній воді дуже низька, тому *розчини фурациліну* готують при нагріванні (речовина мало розчинна у холодній воді) та на ізотонічному розчині натрію хлориду. Додавання натрію хлориду зменшує больові відчуття при нанесенні розчину фурациліну на слизові та ранову поверхню, а також за деякими джерелами посилює його фармакологічну активність. Також фурацилін відноситься до барвних речовин, тому при його відважуванні слід користуватися окремими вагами.

Наприклад:

Rp. Sol. Furacilini (1:5000) - 200 ml

D. S. Зовнішнє. Для полоскання.

Розчин для зовнішнього застосування з малорозчинною (1:4200) у воді речовиною – фурациліном.

Виготовлення розчину здійснюють наступним чином: у колбу термостійкого скла вміщують 200 мл води очищеної, у якій розчиняють 1,8 г натрію хлориду. На окремому робочому місці з урахуванням правил відважування барвних речовин відважують 0,4 г фурациліну ($200/5000=0,4$) та додають до розчину натрію хлориду. Нагрівають вміст колби до повного розчинення, проціджують у флакон для відпуску та оформлюють до відпуску.

Кальцію глюконат – речовина, що важко та повільно розчиняється у холодній воді (1:50), а легко – у киплячій (1:5). При нагріванні він схильний утворювати перенасичені розчини, тому готують розчини 5-10% концентрації наступним чином:

У підставку або колбу з термостійкого скла відмірюють розраховану з урахуванням КЗО кількість води очищеної (КЗО кальцію глюконату =0,5), додають активоване вугілля (3-5% від маси кальцію глюконату) та кип'ятять на слабкому вогні 10-15 хв., періодично помішуючи (збовтуючи). Розчин фільтрують гарячим через паперовий фільтр у мірний посуд, дозволяють охолонути до 20°C, доводять водою очищеною до мітки, перевіряють якість та оформлюють до відпуску.

Розчини окисників в екстемпоральній рецептурі представлені розчинами калію перманганату та срібла нітрату. Обидві речовини є сильними окисниками і швидко руйнуються під впливом відновлюючих речовин, особливо органічної природи. Тому при їх виготовленні використовують наступні технологічні прийоми:

- використовують свіжоперегнану воду очищену;
- проціджують крізь скляні фільтри №1 або №2, або через грудочку вати, промитої гарячою водою.

При виготовленні розчину калію перманганату у концентрації до 1%, його можна розчинити у холодній воді. Якщо ж необхідно виготовити розчин з концентрацією вище за 1%, враховують, що розчинність калію перманганату у холодній воді дуже низька (1:18) і для розчинення його подрібнюють у ступці з частиною гарячої води (розчинність калію перманганату у гарячій воді 1:3,5).

Наприклад:

Rp. Sol. Kalii permanganatis 5% 400 ml

D. S. Зовнішнє. Для відпуску до відділення лікарні.

До складу запропонованої лікарської форми входить калію перманганат – барвна речовина, окисник, що погано розчиняється у холодній воді. Кількість калію перманганату – більше 5%. Калію перманганат відноситься до прекурсорів, але заходи контролю встановлені тільки для порошку калію перманганату.

Розрахунки:

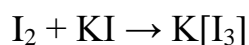
Калію перманганату: $400 \cdot 5 / 100 = 20,0$ г

КЗО калію перманганату = $0,36$ мл/г

Води очищеної: $400 - (20 \cdot 0,36) = 392,8$ мл ≈ 393 мл

Для виготовлення лікарської форми відважують калію перманганат. Речовина є барвною, тому роботи здійснюються на окремому робочому місці з використанням посуду відповідного призначення. Також відмірюють 393 мл гарячої свіжоперегнаної (або прокип'яченої – для видалення речовин, що відновлюють) води очищеної. Відважений калію перманганат вміщують до ступки, додають невеликими порціями воду очищену та обережно розтирають калію перманганат з кожною порцією води. Отриманий розчин переносять через лійку до флакону для відпуску темного скла. Закупорюють та оформлюють до відпуску.

Виготовлення розчинів йоду, зокрема розчину Люголя, є прикладом застосування комплексоутворення для покращення розчинності. Кристалічний йод розчиняється у воді у відношенні 1:5000, але легко розчиняється у концентрованих розчинах калію йодиду.



Калію йодиду при цьому беруть у 2 рази більше, ніж прописано йоду (зазвичай співвідношення зафіксоване у нормативних документах). Традиційно використовують водні розчини Люголю наступного складу (табл. 2.1)

Склад водних розчинів Люголю

Назва речовини	Кількість речовини	
	Для орального застосування (5% розчин)	Для зовнішнього застосування (1% розчин)
Йод кристалічний	1,0	1,0
Калію йодид	2,0	2,0
Вода очищена	До 20 мл	До 100 мл

Наприклад:

Rp. Sol. Lugoli 20 ml

D.S. По 7 крап. 3 рази на день після їжі на молоці (при гіпертиреозі).

Наведений пропис – розчин Люголю, призначений для внутрішнього застосування (5%). Розчин містить йод – кристалічну речовину, яка погано розчинна у воді. Розчини йоду виготовляють із застосуванням технологічного прийому – утворення легкорозчинних комплексів з калію йодидом.

Розрахунки:

1) Перевірка доз:

Йод – сильнодіюча речовина, тому потребує перевірки доз. Також ДФУ вказує МТДД для калію йодиду.

Нормативні документи містять значення МТРД та МТДД лише для 5% спиртового розчину йоду, тому потрібно розрахувати співвідношення крапель водного та спиртового розчинів:

1 г (5% сп.р-ну йоду) = 49 крап.

1 г (5% водн. р-ну йоду) = 20 крап.

Відповідно 1 крапля 5% водного розчину йоду за вмістом йоду (з урахуванням калію йодиду) відповідає 2,45 краплям 5% спиртового розчину йоду.

МТРД (5% сп.р-ну йоду)=20 крап.

МТДД (5% сп.р-ну йоду)=60 крап.

Перерахуємо прописану кількість крапель:

ЛРД=7 крап., що відповідає $7*2,45=17,15$ крап. 5% спиртового розчину йоду.

ЛСД=7*3=21 крап., що відповідає $21*2,45=51,45$ крап. 5% спиртового розчину йоду.

Дози не завищені.

З огляду на те, що максимальні дози спиртового розчину йоду враховують вміст у ньому не тільки власне йоду, але й калію йодиду, додаткової перевірки доз калію йодиду не потрібно.

2) Кількості речовин

Йоду:

5,0 – 100 мл

x – 20 мл

$x=20*5/100=1,0$

Калію йодиду: $1,0*2=2,0$

Відсоток сухих речовин більше 3% ($(2,0+1,0)*100/20=15\%$), тому при виготовленні слід враховувати КЗО:

КЗО (йоду)=0,23 мл/г

КЗО (калію йодиду)=0,25 мл/г

Води очищеної: $20-(1,0*0,23+2,0*0,25)=19,27$ мл

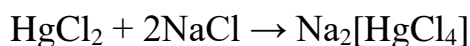
У даному випадку можна не враховувати збільшення об'єму через додавання твердих речовин, тому що різниця об'ємів складе 0,73 мл (3,65%) і знаходиться у межах припустимої похибки для розчину об'ємом 20 мл ($\pm 4\%$).

Тому загальний об'єм мікстури складе 20-20,73 мл.

У підставку відмірюють необхідну для розчинення калію йодиду кількість води (розчинність калію йодиду 1:0,75) – близько 2 мл. Відважують 2,0 калію йодиду та розчиняють у підставці. На окремих вагах на кружечку пергаментного паперу якомога швидше (речовина летюча) відважують 1,0 йоду. Для видалення залишків йоду ваги якомога повніше протирають ватою, змоченою 96% спиртом. Йод переносять у підставку та розчиняють у насиченому розчині калію йодиду.

Додають залишок води очищеної (18 мл). Розчин фільтрують через грудочку вати у флакон темного скла, укупорюють гумовою або поліетиленовою пробкою та оформлюють до відпуску.

Також утворення легкорозчинних комплексів застосовують при виготовленні розчинів ртуті дихлориду (сулеми), особливо високих концентрацій, – при додаванні натрію хлориду (1:1) утворюється комплекс тетрахлормеркурат натрію, який покращує розчинність:



Такі розчини застосовуються для дезінфекції. При додаванні натрію хлориду незначно знижується дезінфікуюча активність, але підвищується стабільність – реакція розчину змінюється з кислої на нейтральну, що попереджує гідроліз сулеми та випадіння нерозчинних солей.

Для прискорення роботи в аптеках використовувався концентрований розчин сулеми (1:10), який містив однакову кількість ртуті дихлориду та натрію хлориду, також підфарбований еозином. Також випускалися таблетки для приготування концентрованого розчину.

Для підвищення розчинності ряду препаратів застосовують *утворення розчинних солей*. Наприклад, при виготовленні розчинів осарсолу для цього додають натрію гідрокарбонат. Але на сьогодні метод більше застосовуваний у промисловому виробництві.

Наприклад:

Rp. Osarsoli 1,5

Natrii hydrocarbonatis 4,0

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da. Signa. Для просочення тампонів

Осарсол – препарат миш'яку (отруйна речовина), який дуже погано розчинний у воді, але утворює з натрію гідрокарбонатом легкорозчинну сіль. Якщо натрію гідрокарбонат у рецепті не вказаний, його додають з розрахунку 0,61 г на 1,0 г осарсолу. Зверніть увагу, що при виготовленні розчинів осарсолу

порядок розчинення відрізняється від звичайного – спочатку розчиняється речовина загального списку (натрію гідрокарбонат), а потім – отруйний препарат осарсол.

При виготовленні цієї лікарської форми у мірний посуд відмірюють необхідну для розчинення натрію гідрокарбонату кількість води очищеної (розчинність натрію гідрокарбонату 1 г на 10,5 мл) – приблизно 40 мл. Розчиняють натрію гідрокарбонат, додають 1,5 осарсолу та перемішують до повного розчинення і видаленні вуглекислого газу. Доводять об'єм розчину до 100 мл, проціджують у флакон та оформлюють до відпуску.

Особливої уваги потребує виготовлення *розчинів за Дем'яновичем*. Розчини за Дем'яновичем – це комплекс з двох розчинів для зовнішнього застосування: розчин №1 (натрію тіосульфата) та розчин №2 (кислоти хлористоводневої), – які застосовуються для лікування корости. Комбінація цих двох розчинів базується на властивості натрію тіосульфату розпадатися у кислому середовищі з виділенням сірки та сірки діоксиду, які мають протипаразитарну дію.

Розчин натрію тіосульфату 60% (№1 за Дем'яновичем) – це єдиний розчин, концентрація якого виражається не у масо-об'ємних відсотках, а у масових. Таким чином, розчин натрію тіосульфату за Дем'яновичем має склад (табл. 2.2):

Таблиця 2.2

Склад розчину №1 за Дем'яновичем з розрахунку на 100,0 г та 100,0 мл

Склад розчину	Натрію тіосульфату 60,0 Води очищеної 40,0	Натрію тіосульфату 85,0 Води очищеної до 100 мл (або 57,0)
Маса розчину (г)	100,0	142,0
Об'єм розчину*	$40,0 + 60,0 * 0,51 = 70,6$ мл	100 мл

* КЗО натрію тіосульфату =0,51

Розчин №2 за Дем'яновичем – це розчин кислоти хлористоводневої 6%. Його особливість полягає у тому, що він виготовляється з використанням кислоти хлористоводневої концентрації 24,8-25,2%.

Розчини фенолу на сьогодні не часто виготовляють екстемпорально. Фенол кристалічний (*Phenolum purum*) повільно розчиняється у воді та при потраплянні на шкіру може викликати опіки. Також ця речовина має нав'язливий, неприємний запах. З урахуванням цих особливостей, фенол кристалічний відважують на кружечку пергаментного паперу, дотримуючись правил роботи з їдкими та пахучими речовинами.

Для спрощення роботи часто використовують не кристалічний, а рідкий фенол (*Phenolum purum liquefactum*), який виготовляють з додаванням до 100,0 фенолу, розплавленого на водяній бані, 10 мл води. При заміні кристалічного фенолу на рідкий, рідкого фенолу беруть на 10% більше, ніж прописано кристалічного.

Фенол у чистому вигляді або у розчинах з концентрацією більше 5% відпускають з етикетками «Поводитись обережно» та «Кислота карболова».

Наприклад:

Rp. Sol. Phenoli puri 2 % 100 ml

D. S. Зовнішнє. Для промивання.

Наведений пропис розчину фенолу для зовнішнього застосування. Для зручності приготування використовувати доцільно рідкий фенол, якого потрібно взяти на 10% більше:

Чистого фенолу: $2 \cdot 100 / 100 = 2,0$ мл

Рідкого фенолу: $2,0 \cdot (100 + 10) / 100 = 2,2$ мл

Води очищеної: $100 - 2,2 = 97,8$ мл.

Виготовлення рідких лікарських форм зі стандартними фармакопейними рідинами

Під стандартними фармакопейними рідинами (офіційні рідини, рідкі офіційні препарати) розуміють ряд водних розчинів, які мають суворо затверджену концентрацію (табл. 2.3)

Стандартні фармакопейні (офіційні) рідини

Назва		Концентрація, %
Умовна	Хімічна	
Рідина Бурова	Розчин алюмінію ацетату основного	7,6-9,2
Рідина калію ацетату	Розчин калію ацетату	33-35
Формалін	Розчин формальдегіду	36,5-37,5
Пергідроль	Розчин пероксиду водню концентрований	27,5-31,0
-	Розчин пероксиду водню	2,7-3,3
-	Розчин аміаку	9,5-10,5
-	Кислота хлористоводнева	24,8-25,2
-	Кислота хлористоводнева розведена	8,2-8,4
-	Кислота оцтова	3; 29,5-30,5; 98

Виготовлення РЛЗ, до складу яких входять стандартні фармакопейні рідини, здійснюють безпосередньо у флаконі для відпуску, в який спочатку відмірюють воду, а потім – розраховану кількість рідини. Кількість стандартних фармакопейних рідин розраховують згідно зі способом прописування в рецепті.

Власна технологія стандартних фармакопейних рідин зазвичай не викликає труднощів – практично усі вони добре розчиняються у воді або змішуються з нею і не вимагають при приготуванні особливих технологічних прийомів.

Для зручності усі стандартні рідини можна розділити на групи в залежності від особливостей розрахунку кількостей води та розчину.

I група – кислота хлористоводнева (24,8-25,2% хлористого водню) та кислота хлористоводнева розведена (8,2-8,4% хлористого водню).

Якщо в рецепті зазначена кислота хлористоводнева без вказівки концентрації, відпускають кислоту хлористоводневу розведену (8,3%) – *Acidum hydrochloricum dilutum*.

Якщо прописаний розчин кислоти хлористоводневої з позначенням концентрації для внутрішнього застосування, то при його приготуванні

використовують кислоту хлористоводневу розведену (8,3%), приймаючи її в розрахунках за одиницю:

Rp: Sol. Acidi hydrochlorici 3% -100 ml

D. S. По 1 чайній ложці 3 р. на день перед їжею.

Кислоти хлористоводневої розведеної (8,3%): $3 \cdot 100 / 100 = 3$ мл

Води очищеної: $100 - 3 = 97$ мл

В аптеках заздалегідь виготовляють і використовують концентрований розчин кислоти хлористоводневої – *Solutio Acidi hydrochlorici dilute 10% (1:10)*, який відповідно містить хлористого водню 0,83%. Використання цього розчину дозволяє запобігти зниженню концентрації хлористого водню через його леткість у процесі зберігання. Цього розчину беруть у 10 разів більше від прописаної у рецепті (або розрахованої) кількості кислоти хлористоводневої розведеної:

Rp: Sol. Acidi hydrochlorici 3% -100 ml

D. S. По 1 чайній ложці 3 р. на день перед їжею.

Розчину кислоти хлористоводневої розведеної 10%: $(3 \cdot 100 / 100) \cdot 10 = 30$ мл

Води очищеної: $100 - 30 = 70$ мл

Кислота хлористоводнева з концентрацією хлористого водню 24,8-25,2% використовується в аптеці як реагент, а також при виготовленні розчину №2 за прописом Дем'яновичем. При розрахунках кислоту хлористоводневу приймають за одиницю. Якщо в аптеці відсутня кислота хлористоводнева 24,8-25,2%, то можна використовувати кислоту хлористоводневу розведену, якої потрібно у 3 рази більше:

Rp: Sol. Acidi hydrochlorici puri 6% -100 ml

D. S. Розчин №2 за прописом Дем'яновича

Розчину кислоти хлористоводневої концентрованої: $6 \cdot 100 / 100 = 6$ мл

Води очищеної: $100 - 6 = 94$ мл

АБО

Розчину кислоти хлористоводневої розведеної (8,3%): $(6 \cdot 100 / 100) \cdot 3 = 18$ мл

Води очищеної: $100 - 18 = 82$ мл

Зверніть увагу, що кислота хлористоводнева при внутрішньому застосуванні потребує перевірки доз. Кислота хлористоводнева з концентрацією хлористого водню 24,8-25,2% включена до Списку №2 Прекурсорів, стосовно яких встановлені заходи контролю, в асистентській кімнаті не зберігається та потребує відповідних заходів при зберіганні. Відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 р. №770, заходи контролю встановлюються для ЛФ, які містять не менше 15% прекурсорів, тому не застосовуються для розведених розчинів кислоти хлористоводневої.

II група – розчин аміаку 9,5-10,5%, розчин оцтової кислоти розведеної 30% та концентрованої (80%, 98%, 99,8%).

Розчин кислоти оцтової та аміаку завжди виготовляють з урахуванням фактичного вмісту речовини у вихідній рідині. Необхідну кількість стандартної рідини розраховують за формулою:

$$X = V \cdot B/A,$$

де X – об'єм стандартної рідини (мл);

V – об'єм розчину, який необхідно виготовити (мл);

B – прописана концентрація розчину (%);

A – фактична концентрація стандартної рідини, що підлягає розведенню (%)

Наприклад:

Rp. Sol. Ammonii caustici 6% 200 ml

D. S. Для вдихання

Розчину аміаку із вмістом аміаку 10%:

$$X=200 \cdot 6/10=120 \text{ мл}$$

$$\text{Води очищеної: } 200-120=80 \text{ мл}$$

Для виготовлення розчину необхідно відміряти 80 мл води очищеної і додати 120 мл розчину аміаку 10%.

Слід звернути увагу, що аміак – летка речовина, тому його концентрація у розчині з часом змінюється і розчин потребує періодичного переконтролю та, за необхідності, укріплення.

Rp. Sol. Acidi acetici 20% 200 ml

D. S. Протирати ноги 2 рази на день

Зазвичай для виготовлення екстемпоральних ЛФ використовують кислоту оцтову концентровану 98%. У такому разі кислоти оцтової:

$$X=200*20/98=40,8 \text{ мл}$$

$$\text{Води очищеної: } 200-40,8=159,2$$

Якщо в прописі не зазначено концентрацію, виготовляють розчин аміаку 10% та розчин кислоти оцтової 30%.

III група – розчини, що мають як умовну, так і хімічну назву (табл. 2.3).

При їх виготовленні звертають увагу на те, як виписаний препарат (рис. 2.6)



Рис. 2.6. Особливості виготовлення ЛФ із фармакопейними рідинами III групи [джерело: власна розробка]

Наприклад, при виготовленні розчину:

Rp. Sol. Perhydroli 3% - 200 ml

D. S. Для обробки ясен

Пергідроль – розчин пероксиду водню концентрований. У цьому випадку рідина виписана під умовною назвою, тому її концентрація приймається за одиницю і необхідно у таровану склянку відважити $200*3/100=6,0$ г пероксиду водню концентрованого (пергідролю) і відміряти 194 мл води очищеної.

Rp. Sol. Hydrogenii peroxydi 5% - 60 ml

D. S. Зовнішнє. Для зупинки кровотеч.

Стандартна фармакопейна рідина виписана за хімічною назвою, тому при виготовленні виходять із фактичного вмісту пероксиду водню. Наприклад, при

використанні концентрованого пероксиду водню з концентрацією 30%, необхідно:

Пероксиду водню: $X=60 \cdot 5/30=10,0$ г

Води очищеної: до 60 мл

Якщо у рецепті не вказана концентрація пероксиду водню, відпускають 3% розчин.

Також в умовах аптек може виготовлятися розчин формальдегіду (формаліну). Стандартна фармакопейна рідина містить 37% формальдегіду, але до аптеки може надходити формалін зі зниженим вмістом формальдегіду. У такому випадку використання формаліну можливе, але фактичний вміст формальдегіду враховують в усіх розрахунках. Для цього розраховують *коефіцієнт поправки K (КП)*, що є відношенням фармакопейної концентрації (37) до фактичної.

Наприклад, для формаліну із вмістом формальдегіду 25% коефіцієнт поправки становить: $K=37/25=1,48$

Тоді для виготовлення ЛФ за прописом:

Rp. Sol. Formalini 5% - 200 ml

D. S. Зовнішнє. Розчин формаліну 5%

Розчину формальдегіду стандартної концентрації: $200 \cdot 5/100=10$ мл

Розчину формальдегіду зниженої концентрації: $10 \cdot 1,48=14,8$ мл

Води очищеної: $200-14,8=185,2$

Тестовий контроль

1. До аптеки надійшов рецепт на лікарський засіб «Розчин фурациліну 1:5000 – 200 мл». Вкажіть, вірне твердження:

A. 200 мл розчину містять 0,04 г фурациліну

B. 200 мл розчину містять 1,0 г фурациліну

C. Необхідно виготовити 5 кг розчину

D. Необхідно виготовити 5 л розчину

E. Це гомеопатичний засіб

2. Розрахуйте загальний об'єм мікстури за прописом:

Barbitali-natrii 1,0

Sol.Natrii Bromidi 2% - 60 ml

Aquae purificatae – 40 ml

- A. 40 мл
- B. 60 мл
- C. 90 мл
- D. 100 мл
- E. 110 мл

3. Вкажіть, яку речовину наведеного пропису слід додати останньою:

Натрію тетраборату

Натрію гідрокарбонату по 1,5

Води очищеної 12 мл

Води м'ятної 6 мл

Гліцерину 6,0

- A. Воду м'ятну
- B. Воду очищену
- C. Гліцерин
- D. Натрію гідрокарбонат
- E. Натрію тетраборат

4. Як позначається величина, що показує збільшення об'єму розчину (мл) при розчиненні 1,0 г речовини при 20°C?

- A. Витратний коефіцієнт
- B. Втрати
- C. Коефіцієнт водопоглинання
- D. Коефіцієнт збільшення об'єму
- E. Коефіцієнт поправки

5. Який технологічний прийом є альтернативою використання КЗО при виготовленні рідкого лікарського засобу?

- A. Виготовлення в аспетичних умовах
- B. Виготовлення у мірному посуді
- C. Зміна порядку виготовлення
- D. Підсушування у сухожаровій шафі
- E. Подрібнення із допоміжною рідиною

6. Вкажіть речовини, які відносяться до окисників та потребують особливих технологічних прийомів при розчиненні:

- A. Вода очищена, вода м'ятна
- B. Калію перманганат, срібла нітрат
- C. Калію хлорид, парацетамол
- D. Натрію хлорид, кальцію хлорид
- E. Фурацилін, осарсол

7. В аптеці виготовляють розчин Люголя (водний). Яку речовину вводять для покращення розчинності йоду у воді?

- A. Еозин
- B. Калію йодид
- C. Калію хлорид
- D. Натрію гідрокарбонат
- E. Натрію хлорид

8. Деякі фармакопейні рідини мають як хімічну, так і умовну назву. Який препарат відповідає умовній назві «рідина Бурова»?

- A. Розчин алюмінію ацетату основного
- B. Розчин аміаку
- C. Розчин йоду
- D. Розчин перекису водню концентрований
- E. Розчин формальдегіду

9. Який вміст хлористого водню має кислота хлористоводнева, що використовується для виготовлення ліків в аптеках?

- A. 0,76% або 9,2%
- B. 0,83% або 8,3%
- C. 2,48% або 25,2%
- D. 36,5% або 37,5%
- E. 98% або 100%

10. На що слід звернути увагу при виготовленні розчинів аміаку та оцтової кислоти?

- A. Виготовляють з урахуванням фактичного вмісту діючої речовини
- B. Відпускають лише 3% розчини
- C. Підфарбовують фуксином або еозином
- D. Приймають у розрахунках концентрацію за одиницю
- E. Розчиняють у гарячій воді

Ситуаційне завдання

Завдання 1. В аптеці виготовляють лікарські форми з рідким дисперсійним середовищем. Вкажіть особливості технології РЛЗ із запропонованими речовинами.

Приклад виконання завдання наведений у першому рядку таблиці.

Речовина	Особливості технології
Калію перманганат	Виготовляють на свіжоперегнаній воді очищеній. При виготовленні у концентрації більше 1%, диспергують у ступці з водою. Розчин переносять через лійку до флакону темного скла
Натрію гідрокарбонат	
Фурацилін	
Кальцію глюконат	

Речовина	Особливості технології
Йод	
Срібла нітрат	
Міді сульфат	
Натрію тетраборат	
Розчин кислоти хлористоводневої (без вказівки концентрації)	
Розчин кислоти оцтової	
Розчин пергідролію	

Тема 3. Взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Можливі несумісності.

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: систематизувати та узагальнити знання асистентів фармацевтів про взаємодію лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Покращити знання асистентів фармацевтів про фармацевтичні несумісності, що виникають під час екстемпорального виготовлення лікарських засобів, та способи їх запобігання.

Контрольні питання

1. Поняття взаємодії та несумісності. Характеристика, класифікація.
2. Фізична взаємодія та фізична несумісність в практичній роботі асистента фармацевта
3. Хімічна взаємодія та хімічна несумісність в практичній роботі асистента фармацевта
4. Врахування фармацевтичних взаємодій у практичній роботі асистента фармацевта. Шляхи усунення несумісностей

Інформаційний матеріал

Поняття взаємодії та несумісності. Характеристика, класифікація

Взаємодія лікарських речовин – це зміни у силі, тривалості або характері дії лікарського засобу (лікарської речовини) при застосуванні його одночасно (у комбінації) з іншою лікарською речовиною. Результатом взаємодії може бути зміна фізичного стану, якісного та кількісного складу та фармакологічних властивостей (сила, час настання, тривалість ефекту) одного або обох препаратів, у тому числі внаслідок утворення нових (активних, неактивних, токсичних) сполук.

Взаємодія характеризується показниками раціональності та безпечності, етапом, на якому відбувається та характером (рис. 3.1)

Як *раціональну* розглядають таку взаємодію, яка підвищує ефективність та/або безпечність фармакотерапії – наприклад, поєднання лікарських синергізм лікарських засобів при створення комбінованих препаратів. *Нераціональна взаємодія*, навпаки, знижує ефективність та/або безпечність фармакотерапії, а (*потенційно*) *небезпечна* – може призводити до настання тяжких наслідків для здоров'я. У частині випадків важко провести чітку межу між просто нераціональним та небезпечним поєднанням лікарських речовин.

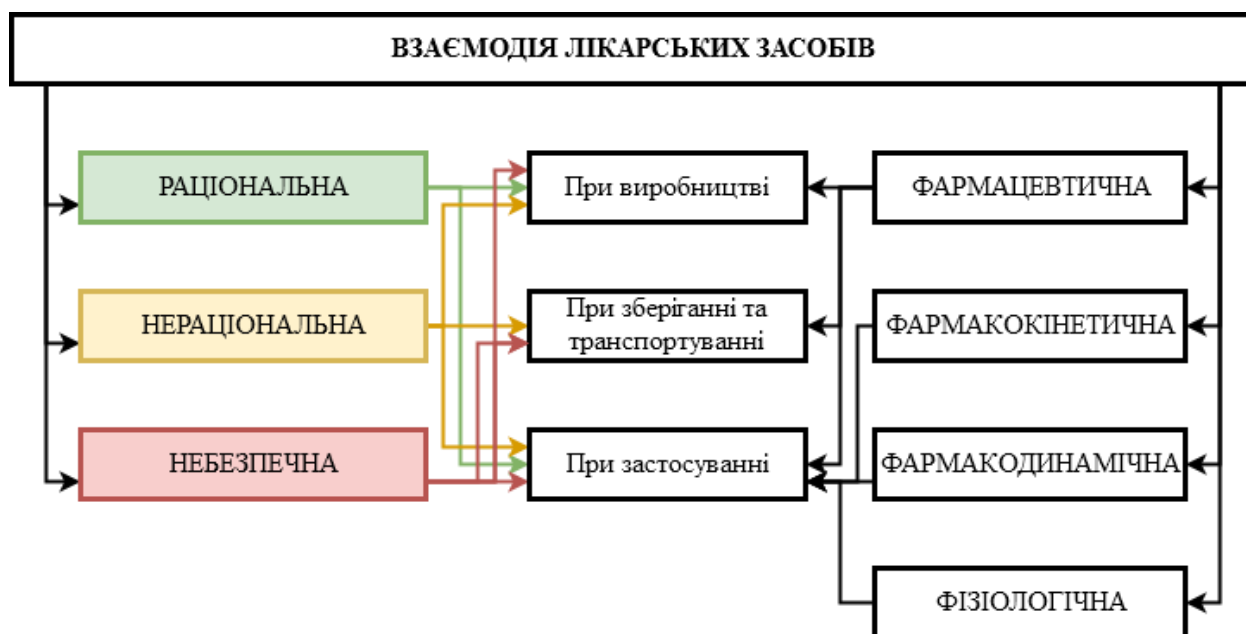


Рис. 3.1. Взаємозв'язок класифікацій типів взаємодії лікарських засобів [джерело: власна розробка]

Раціональні взаємодії відбуваються на етапі виробництва та застосування та потребують ретельного добору сполучення лікарських засобів (речовин). Нераціональні і небезпечні взаємодії виникають на всіх етапах від розробки до застосування і їх попередження є важливим елементом фармацевтичної розробки, належної виробничої практики, належної практики зберігання, фармацевтичної опіки тощо.

Фармацевтична взаємодія відбувається у процесі виготовлення та зберігання лікарських засобів або при змішуванні лікарських засобів «у одному шприці». Фармацевтична взаємодія відіграє велику роль у процесі виробництва (виготовлення) лікарських засобів. Фармацевтичну взаємодію розділяють на фізичну (фізико-хімічну) та хімічну.

Фармацевтичний фахівець у практичній діяльності стикається з необхідністю переважно попередити нераціональні та потенційно небезпечні взаємодії, зокрема – *несумісності лікарських речовин*.

Під ***фармацевтичною несумісністю*** розуміють такі поєднання компонентів пропису, в яких у результаті взаємодії лікарських речовин між собою або з допоміжними речовинами суттєво змінюються їх фізичні або фізико-хімічні властивості, у результаті чого змінюється терапевтична дія. Фармацевтичні несумісності, як і фармацевтичну взаємодію, класифікують в залежності від характеру змін, що виникають при сполученні лікарських речовин на фізичні та фізико-хімічні.

Фармакологічна взаємодія виникає після застосування лікарського засобу, тобто у організмі пацієнта.

Фізична взаємодія та фізична несумісність в практичній роботі асистента фармацевта

Фізико-хімічні несумісності (рис. 3.2) відбуваються через проходження у лікарській формі фізичних та фізико-хімічних процесів, які призводять до зміни фізичного стану лікарської форми (лікарських речовин).

Часто поряд з фізичними змінами у лікарських формах можуть відбуватися хімічні процеси, як їх наслідок або причина. Наприклад відволоження порошкових сумішей внаслідок реакції нейтралізації між речовинами кислотного та лужного характеру. У той же час зволоження порошкової маси внаслідок її підвищеної гігроскопічності може провокувати хімічні зміни, наприклад, гідроліз або окиснення.

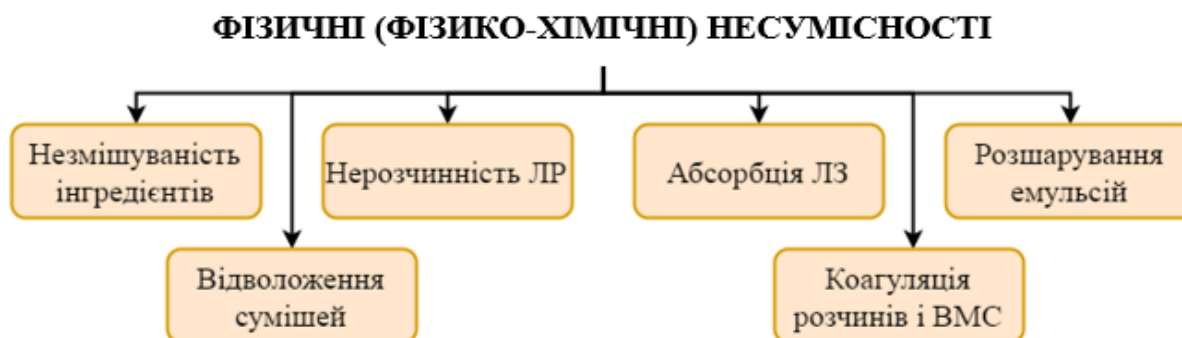


Рис. 3.2. Основні фізичні (фізико-хімічні) несумісності [джерело: власна розробка]

Причинами виникнення фізико-хімічних несумісностей можуть бути:

- вплив світла;
- вплив високих або низьких температур;
- нерозчинність лікарських речовин або погіршення їх розчинності;
- коагуляція колоїдних систем та ВМС;
- відволоження або розплавлення складних порошоків;
- адсорбція лікарських речовин;
- розшарування емульсій;
- леткість інгредієнтів.

Лікарські речовини виявляють найбільшу реакційну здатність у розчиненому стані, тому саме у рідких лікарських формах частіше за все фіксуються фізико-хімічні несумісності.

Зміна розчинності лікарських речовин, нерозчинність або погіршення умов розчинності спостерігаються у випадках перевищення межі розчинності, невірному доборі розчинника, впливу температури, рН тощо. У той же час, раціонально дібраний розчинник дозволяє покращити біологічну доступність лікарського засобу.

Погіршення або нерозчинність лікарських речовин як несумісність розглядають, коли у осаді знаходяться отруйні та сильнодіючі речовини або

утворюється грубодисперсний осад, який прилипає до стінок або дна флакону та унеможлиблює точне дозування препарату.

У той же час, якщо осад легко ресуспендується та дозується, не містить отруйних або сильнодіючих речовин та чинить необхідну фармакологічну дію, то утворюється фармацевтична суспензія, яку можливо виготовити та відпустити.

Наприклад:

Rp.: Sol. Acidi borici 2% 50 ml

Spiritus camphorate 10 ml

Misce. Da. Signa. Зовнішнє. Змащувати уражені ділянки шкіри.

Змішуємо спиртовий розчин (камфорний спирт) та водний (розчин борної кислоти), внаслідок чого утворюється спирт нижчої, приблизно 10% концентрації, у якому розчинність камфори значно нижча. Через це випадає осад камфори. У цьому випадку доцільно з дозволу лікаря відпустити камфорний спирт окремо.

Незмішуваність інгредієнтів як несумісність виникає при поєднанні у одній лікарській формі речовин різної консистенції, агрегатного стану, поєднанні гідрофобних речовин. Часто зустрічається у рідких ЛФ, мазях, рідше у супозиторіях.

Rp.: Phenoli puri liquefacti

Camphorae

Mentholi ana 5,0

M. D. S. По 5 крапель в хворе вухо 3 рази на день

У представленому випадку фізична несумісність обумовлена незмішуваністю розчину фенолу з камфорою та ментолом.

У таблиці 3.1 представлені приклади змішуваності найбільш застосованих у екстемпоральній рецептурі розчинників.

Взаємна розчинність (змішуваність) окремих розчинників*

№ з/п	Найменування	Вода	Етанол 90%	Ефір медичний	Гліцерин	Хлороформ	Жири, жирні олії	Риб'ячий жир	Масло вазелінове
1.	Вода		3	80	3	Н	Н	Н	Н
2.	Етанол 90%	3		3	3	3	Н	Н	Н
3.	Ефір медичний	12	3		Н	3	3	3	3
4.	Гліцерин	3	3	Н		Н	Н	Н	Н
5.	Хлороформ	200	3	3	Н		3	3	3
6.	Жири, жирні олії	Н	Н	3	Н	3		3	3
7.	Риб'ячий жир	Н	Н	3	Н	3	3		3
8.	Масло вазелінове	Н	Н	3	Н	3	3	3	

Примітка: 1. Умовні позначення: 3 - змішується; Н – не змішується;

2. Числа показують кількість частин розчинника, необхідного для змішування з 1 частиною вказаної рідини;

3. Рідкий парафін змішується у всіх співвідношеннях з іншими оліями крім рицинової.

Також слід пам'ятати, що валідол не розчиняється у воді, а олія рицинова не змішується з етанолом низьких концентрацій (табл. 3.2), вазеліном та іншими нафтопродуктами.

Співвідношення, у яких змішуються олія рицинова та спирт етиловий різної концентрації

Концентрація спирту етилового	Співвідношення
95%	1:1
90%	1:10
70%	1:100
40%	Не змішується

Хоча в суспензіях явища несумісності рідкі через те, що речовини знаходяться у зависі у твердій формі, але можливі. Наприклад, несумісність у наведеному нижче прописі зумовлена тим, що нафталанська нафта не змішується з водою, а кислота саліцилова не розчиняється у водному середовищі. Через це не утворюється стабільної системи:

Rp.: Zinci oxydi

Talci ana 10,0

Aquae purificatae 100 ml

Naphthalani liquidum 10,0

Acidi salicylici

Resorcini ana 1,5

Misce. Da. Signa. Зовнішнє. Втирати в уражені ділянки.

Явище *коагуляції* властиве колоїдним розчинам та розчинам ВМС і полягає в з'єднанні частинок дисперсних систем між собою з утворенням більших за розміром комплексів. Причиною цього стає зменшення поверхневої енергії та вплив молекулярних сил зчеплення та поверхневого натягу рідини.

Стійкість колоїдних розчинів порушується внаслідок дії наступних факторів:

- злипання частинок;
- додавання електролітів, кислот, спирту, сиропів, солей важких металів;
- зміна температури;
- зміна рН середовища;
- вплив світла.

Стійкість колоїдних систем зумовлена наявністю заряду на поверхні частинок (дисоціація речовини, адсорбція однойменних іонів), сольватним шаром, оболонкою з ВМС, ПАР навколо часток дисперсної фази, яка попереджає їх злипання. При цьому механізм стабілізуючої дії ВМС, ПАР полягає в абсорбції на поверхні частинок та орієнтації на поверхні розділу фаз таким чином, що полярною ділянкою вони обернені до полярної рідини, а неполярною – до неполярної частинки. Таким чином на поверхні фази утворюється

мономолекулярний абсорбційний шар. Іони ПАР, абсорбуючись на поверхні розділу, мають поверхневу активність та підвищують сили відштовхування між частинками і підвищують агрегативну стійкість. До того ж навколо плівки ПАР може утворюватися сольватний шар (гідратна оболонка).

При сполученні колоїдних розчинів з електролітами часто відбувається також хімічна реакція обміну:

Rp.: Sol. Natrii chloridi 3% 100 ml

Ichtyoli 5,0

Misce. Da. Signa: Для тампонів

Іхтіол, розчиняючись у воді, утворює колоїдний розчин. Під впливом електроліту (натрію хлорид) спочатку відбувається прихована коагуляція, яка через деякий час переходить в явну. Утворюється осад, що прилипає до скла, препарат втрачає однорідність та відпуску не підлягає.

Коларгол та протаргол коагулюють під дією галунів, електролітів тощо. Такі прописи часто зустрічаються.

Наприклад:

Rp.: Aluminis 0,06

Novocaini 0,2

Collargoli 0,1

Aquae purificatae 10 ml

Misce. Da. Signa. По 3 краплі у ліве око.

Явна коагуляція. Утворюється темний, практично чорний осад.

Rp.: Sol. Colargoli 3% 10 ml

Dimedroli 0,1

Misce. Da. Signa. Краплі в ніс

Швидка, енергійна коагуляція. Утворюється грубодисперсний осад, розмір часток укрупнюється при стоянні.

Висолювання ВМС відбувається під впливом великої кількості електролітів. Механізм висолюючої дії базується на тому, що іони нейтральних

солей, гідролізуючись, «відіймають» воду у ВМС. Чим вищий заряд іона, тим більша його висолуюча дія:

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5% 200 ml

Ext. Polygoni hydropiperis fluidi 20 ml

Misce. Da. Signa: Через 1 годину по 1 ст. л.

При зливанні водного розчину кальцію хлориду та спиртового екстракту, спочатку відбувається прихована коагуляція, яка через деякий час переходить у явну. Під впливом сильного електроліту кальцію хлориду утворюється смолистий осад у вигляді пластівців, які наліпають на дно флакону.

Розшарування емульсій у практиці зустрічається не часто і спричиняється переважно невірної технологією виготовлення, коли краплини олії в емульсії мають великий розмір. Здебільшого порушення стабільності емульсійної системи спричинене *коагуляцією захисного колоїду-емульгатора* через вплив електролітів, температури, кислот (здебільшого органічних), спирту тощо.

Наприклад:

Rp.: Emulsii olei Ricini 200,0

Natrii sulfatis 20,0

Misce. Da. Signa: Внутрішнє. По 2 чайних ложки 3 рази на день

У цьому випадку під дією електроліту (натрію сульфат) відбувається коагуляція емульгатора, маса підіймається на поверхню і погано розподіляється при збовтуванні. Така ЛФ відпуску не підлягає.

Для порошкових сумішей характерні такі типи несумісностей, які призводять до *відволоження*:

- підвищення гігроскопічності суміші;
- виділення кристалізаційної води;
- утворення евтектичної суміші.

На *відволоження* порошкових сумішей впливають наступні фактори:

- природа лікарських та допоміжних речовин;
- кількісні співвідношення інгредієнтів;
- характер змішування;

- відносна вологість повітря;
- тривалість зберігання порошків;
- пакувальний матеріал.

Гігроскопічність відрізняє такі речовини, як солі алкалоїдів та глікозиди, антибіотики та ферменти, органопрепарати та сухі екстракти, солі деяких неорганічних кислот. Дуже гігроскопічним є кальцію хлорид, який в умовах аптеки застосовують у вигляді концентрованих розчинів. Часто суміш стає більш гігроскопічною, ніж кожний компонент окремо. Так, чистий натрію хлорид не гігроскопічний, а при наявності навіть незначних домішок солей кальцію чи магнію – швидко абсорбує воду з повітря. Суміш бромідів калію і натрію на повітрі розпливається, а окремо ці речовини на повітрі не звожуються.

Високою гігроскопічністю відрізняється еуфілін. Також при поєднанні з речовинами кислотного-основного характеру він вступає з ними у взаємодію (реакція нейтралізації), що призводить до відволоження сумішей. Часто паралельно відбуваються окисно-відновні реакції з утворенням забарвлених (жовтих) продуктів. У певних умовах еуфілін не сумісний з аскорбіновою кислотою, солями слабких основ та сильних кислот (димедрол, дибазол, спазмолітин, алкалоїди та солі азотистих основ). Як правило, шляхом вирішення несумісностей, притаманних еуфіліну, є його окремий відпуск або заміна на еквівалентну кількість теофіліну (1 г еуфіліну еквівалентний 0,8 г теофіліну). Обидва шляхи доступні лише після погодження з лікарем.

Найбільш суттєвий вплив на відволоження порошкових сумішей має *вологість повітря*: більшість сумішей відволожується при 50-60% і вище, а при 30-40% лишаються сипкими (табл. 3.3). Але існують суміші, які відволожуються при будь-якій вологості повітря – наприклад, суміші гексаметилена з кислотою аскорбіновою, антипірину з натрію саліцилатом (утворюється евтектика).

Вплив відносної вологості повітря

Суміші, що відволожуються при відносній вологості повітря	
До 50-55%	Більш ніж 70%
Кислота ацетилсаліцилова + Анальгін	Кислота аскорбінова + Кислота нікотинава
Кислота ацетилсаліцилова + Натрію саліцилат	Кислота нікотинава + Натрію гідрокарбонат
Кислота ацетилсаліцилова + Гексаметилентетрамін	Кислота нікотинава + Еуфілін
Кислота аскорбінова + Натрію гідрокарбонат	Анальгін + Еуфілін
Кислота аскорбінова + Еуфілін	Анальгін + Антипірін
Кислота аскорбінова + Гексаметилентетрамін	
Глюкоза + Еуфілін	
Глюкоза + Гексаметилентетрамін	
Калію бромід + Натрію гідрокарбонат	
Гексаметилентетрамін + Натрію саліцилат	

Тісно пов'язана з вологістю *температура у приміщенні* – зі зниженням температури підвищується вологість повітря, що сприяє відволоженню.

Суттєвий вплив має також *вологість вихідних інгредієнтів* – порошки, що виготовлені із речовин з підвищеною вологістю, відволожуються у декілька разів швидше, ніж приготовані з сухих (висушених) речовин.

Інші фактори переважно впливають на швидкість відволоження суміші:

Характер змішування інгредієнтів, а саме інтенсивність процесу, прямо впливає на швидкість відволоження – чим більш інтенсивне змішування, ти швидше настає відволоження.

Розглянемо класичний приклад:

Rp.: Dimedroli 0,05

Natrii hydrocarbonatis 0,25

Glucosi 0,2

Misce, fiat pulvis

Da tales doses № 12

Signa: По 1 порошок 2 рази на день

Якщо під час виготовлення цих порошків у затертій глюкозою ступці розтерти димедрол, натрію гідрокарбонат та глюкозу, маса зволожиться вже

через 10-15 хвилин. Основним компонентом, який викликає відволоження, є натрію гідрокарбонат, тому доцільно змінити порядок виготовлення: розтерти димедрол з глюкозою, а потім обережно змішати суміш з натрію гідрокарбонатом. У такому випадку суміш зберігає сипкість протягом 3-4 діб.

Ступінь здрібнення впливає на відволоження, спричинене абсорбцією вологи з повітря. Чим дрібніші частинки речовини, тим більша гігроскопічність. Тому порошки тієї самої речовини різного ступеня здрібненості можуть мати різну гігроскопічність та потребувати різних заходів для забезпечення стабільності.

Слід також враховувати *кількісні співвідношення*. Порошки з меншою кількістю димедролу зберігають сипкість до 2 тижнів.

Виділення кристалізаційної води характерне для змішування деяких лікарських речовин, що містять кристалізаційну воду. При подрібненні руйнується кристалічна решітка та утворюються нові речовини, які містять меншу кількість кристалізаційної води (або не містять її взагалі). Виділяється вода, що призводить до відволоження суміші.

Наприклад:

Rp: Dibasoli 0,005

Thiamini bromidi 0,005

Natrii phosphatis 0,3

Misce, fiat pulvis.

Da tales doses № 20

Signa: По 1 порошок 3 рази на день

Кристалічний натрію фосфат містить 12 молекул кристалізаційної води, яка виділяється при подрібненні і призводить до відволоження суміші. Для приготування порошку за цим прописом раціонально застосовувати висушений натрію фосфат.

Пакувальний матеріал суттєво впливає на відволоження порошків, яке спричинене їх гігроскопічністю, поглинанням вологи з повітря. Так, порошки, вміщені у воцнені (парафіновані) капсули відволожувались повільніше.

Утворення евтектики (евтектичної суміші) також може приводити до втрати порошком сипкості. Евтектику прийнято вважати окремим випадком розчинення – утворюються густі малорухомі рідини, які важко кристалізуються та схильні до значного переохолодження. Суміш або розплавляється, або зволожується і втрачає сипкість.

На утворення евтектики впливають наступні фактори:

- природа речовин;
- температура у приміщенні (особливо коли вона близька до температури плавлення евтектики);
- кількісне співвідношення компонентів;
- характер змішування, механічний вплив;

Зокрема, при спільному розтиранні у ступці, утворення евтектики настає швидше, ніж при окремому подрібненні з наступним змішуванням.

Слід зауважити, що іноді поряд з фізичними відбуваються хімічні процеси (хімічні реакції з виділенням води), які призводять до відволоження порошків.

Під *адсорбцією* розуміють концентрування речовин з середовища (газу, розчину) на поверхні твердого тіла (адсорбента). Розділяють фізичну адсорбцію та хімічну (хемосорбцію). При фізичній адсорбції молекули речовини зберігають свою індивідуальність, а при хімічній – утворюють на поверхні хімічну сполуку з адсорбентом. Фізична адсорбція зростає при підвищенні концентрації розчину і є оборотним явищем.

Адсорбція характерна для порошків, суспензій, пілюль. Подекуди зустрічається у мікстурах при утворенні осадів. Адсорбентами зазвичай виступають високодисперсні речовини, що не розчиняються і, як правило, не всмоктуються у ШКТ: активоване вугілля, кальцію карбонат, алюмінію гідроксид, бентоніт, а також тальк, крохмаль, вісмуту нітрат основний, рослинні порошки тощо. Особливо небезпечним явище адсорбції є, коли на поверхні осаду адсорбуються отруйні або сильнодіючі речовини.

Адсорбція – це прихована несумісність, зазвичай вона не призводить до видимих ефектів. Основним методом подолання адсорбції є виділення адсорбента з лікарської форми.

Хімічна взаємодія та хімічна несумісність в практичній роботі асистента фармацевта

Якщо взаємодія лікарських засобів супроводжується непередбачуваними хімічними реакціями, то виникає *хімічна несумісність*.

Хімічні реакції, що відбуваються в лікарських формах, можуть бути розділені за візуальними ознаками реакцій, що відбуваються, та за типом хімічної реакції (рис. 3.3):



Рис. 3.3 Класифікація хімічних взаємодій [джерело: власна розробка]

З практичної точки зору більш зручно спиратися у класифікації на візуальні ознаки.

Найпоширенішим візуальним ефектом є *виділення отруйного або неотруйного осаду*, яке спостерігається переважно в рідких лікарських формах. Утворення осаду може призвести як до втрати терапевтичної активності, так і до невірної дозування, особливо у разі присутності в осаді або адсорбції на його

поверхні отруйних або сильнодіючих речовин. Часто до утворення осаду призводять реакції обміну, витіснення, нейтралізації, окисно-відновні реакції.

Алкалоїди та азотисті основи утворюють осади під впливом луку (навіть лужного мила), аміаку, водорозчинних карбонатів та гідрокарбонатів, боратів, барбітуратів, солей сульфаніламідів, двозаміщених фосфатів, солей важких металів, сполук йоду з калію йодидом, дубильних речовин.

Як правило, більшість алкалоїдів добре розчиняється у воді у вигляді солей, але солі слабких основ та сильних кислот стабільні лише в кислому середовищі, а у лужному багато слабких основ випадає у осад (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Розчинність у воді деяких солей та основ алкалоїдів та азотистих основ

Найменування	Розчинність	Найменування	Розчинність
Атропін	1:400	Теобромін	1:1300
Гіосциамін	1:500	Теофілін	1:200
Дибазол (основа)	Мало	Термопсис	Розчинний
Дибазолу саліцилат	Мало	Хінін	1:1560
Димедрол (основа)	1:1250	Хініну бензоат	1:350
Димедролу саліцилат	Мало	Хініну саліцилат	Мало
Кодеїн	1:150	Хініну сульфат	1:800
Кокаїн	1:700	Хінідин	1:2000
Кофеїн	1:80	Еметин	1:1000
Морфін	1:10000	Етакридин (основа)	Мало
Папаверин	1:50000	Етилморфін	1:500
Пілокарпін	Розчинний	Етилморфіну гідробромід	1:200
Платифілін	Мало	Етилморфіну гідройодид	1:400
Промедолу гідробромід	1:170	Етилморфіну гідрохлорид	1:12
Промедолу гідройодид	1:160	Ефедрин	1:36
Стрихнін	1:6400		

Деякі алкалоїди та азотисті основи не осаджуються при $pH > 7$ – кодеїн, ефедрин, пілокарпін, термопсин, ефедрин, платифілін. Хінін та кодеїн не осаджуються аміаком, морфін легко розчиняється у надлишку лугу. Основа пілокарпіну легко розчиняється у воді, а у лужному середовищі перетворюється на ізопілокарпін, який менш активний.

Осадження солей слабких основ та сильних кислот залежить від pH (табл. 3.5). Чутливі до лужного середовища солі морфіну, атропіну, папаверину, нікотину, димедролу, дібазолу.

Таблиця 3.5

Осадження алкалоїдів-основ та синтетичних азотистих основ з водних розчинів та їх солей

Найменування	Концентрація розчину, %	pH розчину солі, при якій відбувається осадження основи
Атропіну сульфат	0,1	-
Атропіну сульфат	1,0	9,4
Дибазол	0,1	4,6
Дибазол	1,0	4,0
Димедрол	1,0	8,0
Димедрол	0,2	8,7
Кодеїну фосфат	0,1	-
Кодеїну фосфат	1,0	-
Морфіну гідрохлорид	0,1	7,3
Морфіну гідрохлорид	1,0	6,3
Папаверину гідрохлорид	0,1	6,4
Папаверину гідрохлорид	1,0	5,9
Платифіліну гідротартрат	1,0	-
Етилморфіну гідрохлорид	1,0	9,2
Етилморфіну гідрохлорид	2,0	8,3
Ефедрину гідрохлорид	5,0	-

Речовини основного характеру можна умовно розділити на дві групи – слабколужні (розчин має $pH < 8$ – кофеїн-бензоат натрію, гексаметилентерамін та ін.) та сильнолужні (розчин має $pH > 8$ – еуфілін, барбітал-натрій, натрію

гідрокарбонат, норсульфазол натрію тощо). У залежності від рН розчину, можна виділити такі закономірності осадження (табл. 3.6):

Таблиця 3.6

Сумісність солей алкалоїдів та азотистих основ з лужними речовинами у мікстурах

Найменування солі алкалоїду або азотистої основи	Лужні (лужнореагуючі) речовини			
	Слабколужні Кофеїн-бензоат натрію Гексаметилентетрамін		Сильнолужні Барбітал-натрію Натрію гідрокарбонат Еуфілін	
	Мікстури	Краплі	Мікстури	Краплі
Дибазол	Осад	Осад	Осад	Осад
Димедрол	–	–	Осад	Осад
Кодеїну фосфат	–	–	–	Осад
Папаверину гідрохлорид	Осад	Осад	Осад	Осад
Платифіліну гідротартрат	–	–	–	–
Спазмолітин	–	Осад	Осад	Осад
Хініну гідрохлорид	–	Осад	Осад	Осад
Етилморфіну гідрохлорид	–	–	–	Осад
Ефедрину гідрохлорид	–	–	–	–

Дибазол, папаверину гідрохлорид, хініну гідрохлорид не сумісні у рідких ЛФ з бромідами, йодидами, бензоатами, саліцилатами. Кодеїн (сильна основа) – з більш слабкими основами, такими як етилморфіну гідрохлорид, папаверин, основи алкалоїдів.

Подібно до солей алкалоїдів поведуть себе солі слабких органічних азотистих основ – лідол, промедол та інші синтетичні похідні морфіну, а також новокаїн та дикаїн. Також у лужному середовищі нестійкі розчини прозерину, спазмолітину, дибазолу, димедролу, етакридину лактату та деякі інші.

Алкалоїди групи пурину (кофеїн-бензоат натрію, теофілін) стійкі лише у сильнолужному середовищі, а у кислому чи слабколужному – випадає осад основи. При цьому вони легко взаємодіють з солями інших алкалоїдів та азотистих основ.

Теофілін та кофеїн не завжди знаходяться у осаді, тому що доволі непогано розчинні у воді. Їх кількість у осаді залежить переважно від кількості розчинника, іноді – від характеристик осаду.

Алкалоїди також потенційно несумісні з *дубильними речовинами*, зокрема з таніном, водними витягами, екстрактами та настоянками з ЛРС, що містить дубильні речовини.

Виключення становлять хініну гідрохлорид, морфіну гідрохлорид, кодеїн.

Наприклад:

Rp.: Decocti foliorum Uvae Ursi ex 10,0 — 200 ml

Coffeini-natrii benzoatis 1,5

Extracti Belladonnae 0,15

Hexamethylenetetramini 4,0

Misce. Da. Signa. По 1 ст.л. 3 рази на день

У наведеному прописі екстракт водний з ЛРС, що містить дубильні речовини (відвар толокнянки) сприяє утворенню рясного осаду, основну масу якого складають танати гексаметилентетраміну та кофеїну.

Серцеві глікозиди утворюють осад при взаємодії з важкими металами, дубильними речовинами, солями алкалоїдів (хініну гідрохлорид стрихніну нітрат, папаверину гідрохлорид, кокаїну гідрохлорид), омнопонном, галогенами. Азотисті основи, як правило, таких осадів не дають.

Найбільш поширеними у практиці є випадки взаємодії серцевих глікозидів із дубильними речовинами при поєднанні двох або більше рослинних препаратів.

Наприклад:

Rp.: Tinct. Leonuri

Tinct. Convallariae ana 6 ml

Extr. Crataegi fluidi 8 ml

Misce. Da. Signa. По 20 крапель 3 рази на день

Рідкий екстракт глоду – спиртовий витяг з плодів глоду, що містить широкий спектр біологічно активних речовин, в тому числі дубильні речовини, які осаджують серцеві глікозиди настоянки конвалії. Мікстуру у такому складі

відпускати не можна. Вирішенням несумісності може бути окремий відпуск настойки конвалії.

Утворення ж осадів при поєднанні серцевих глікозидів з солями алкалоїдів утворюється при доволі високій концентрації алкалоїдів, частіше за все – у краплях.

Як відомо, серцеві глікозиди дуже чутливі до рН середовища (впливу кислот та кислих рідин, лугів) та дії окисників. У кислому та лужному середовищі серцеві глікозиди часто гідролізуються з утворенням отруйних осадів або інактивуються.

Наприклад:

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,5

Analgini 3,0

Natrii nitritis 1,0

Adonisidi 8 ml

Tinc. Crataegi 10 ml

Sol. Natrii bromidi 2 % 200 ml

Misce. Da. Signa. По 1 ст. л. 3 рази на день

У наведеному прикладі анальгін створює лужне середовище, у якому під впливом натрію нітриту та дубильних речовин утворюється осад основи папаверину. Також утворюється нестійка азотиста кислота. Вона розкладається до окислів азоту, які окислюють глікозиди адонізиду. Серцеві глікозиди обмілюються у лужному середовищі і випадають в осад під впливом дубильних речовин.

Похідні барбітурової кислоти, а також сульфаніламід утворюють осад під дією кислот, лужноземельних та важких металів, в результаті реакції обміну з солями алкалоїдів та азотистих основ.

Наприклад:

Rp.: Sol. Sulfacili-Natrii 20 % – 10 ml

Acidi ascorbinici 0,1

Misce. Da. Signa. Очні краплі.

Під дією кислоти аскорбінової виділяється осад, тому очні краплі не можуть бути відпущені.

Сполуки *важких металів* надзвичайно часто вступають у хімічні реакції та виступають як причина несумісності. Вони реагують з дубильними речовинами, серцевими глікозидами, алкалоїдами, азотистими основами, натрієвими солями барбітурової кислоти, сульфаніламидами, іншими органічними сполуками та сполуками галогенів.

У препаратах з *антибіотиками* також часто виникають непередбачувані хімічні реакції при поєднанні з кислотами, лугами, деякими спиртами, важкими металами, ферментами.

Про глибокі перетворення, що зазвичай супроводжуються втратою терапевтичної активності, свідчать *зміна кольору, запаху, виділення газу*. Ці явища відбуваються в результаті:

- реакцій витіснення (слабких кислот або лугів);
- окисно-відновних реакцій;
- реакцій розкладу;
- окремих реакцій в результаті поєднання натрію нітриту, солей амонію, карбонатів та гідрокарбонатів тощо.

Наприклад:

Rp.: Natrii nitritis 1,0

Papaverini hydrochloridi 0,5

Aquae purificatae 200 ml

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

Сіль папаверину гідрохлориду утворена слабкою органічною основою папаверину та сильною хлористоводневою кислотою. У кислому середовищі натрію нітрит розкладається з виділенням окислів азоту, мікстура забарвлюється у жовтий колір та відпуску не підлягає.

При виготовленні лікарських форм також слід враховувати дію світла. Вплив світла, особливо УФ-промені, можуть прискорити протікання процесів взаємодії. Таке явище має місце у наступному прописі:

Rp.: Aminasini 0,25

Natrii chloridi 1,44

Aquae purificatae 240 ml

Misce, Da. Signa.

У розчині під впливом світла та кисню повітря відбувається окисно-відновна реакція із забарвленням розчину у червоний колір. Розчин відпуску не підлягає.

Також в результаті хімічних реакцій може відбуватися **зміна консистенції**, що супроводжується зміною активності через зміну дисперсності лікарських речовин. Так, зміна консистенції відбувається при поєднанні натрій-карбоксиметилцелюлози з солями важких та полівалентних металів.

Особливо небезпечними є **реакції без видимих проявів**. Слід зауважити, що без видимих проявів можуть протікати будь-які реакції – окисно-відновні, розкладання, обміну, нейтралізації тощо. Вони характерні для препаратів антибіотиків, серцевих глікозидів, ферментів, вітамінів, солей алкалоїдів та азотистих основ. Препарати серцевих глікозидів гідролізуються під впливом кислот та лугів. При незначній зміні рН може відбуватися інактивація ряду антибіотиків.

Наприклад:

Rp.: Benzylpenicillini kalii 300000 ED

Sol. Adrenalini hydrochloridi 0,1 % – 0,5 ml

Aquae purificatae 10 ml

Misce. Da. Signa. Краплі в ніс.

Пеніциліни найбільш стійкі при рН близько 7. Адреналіну гідрохлорид руйнує бензилпеніцилін, що не супроводжується видимими проявами, але призводить до втрати активності антибіотика.

Тетрацикліни легко руйнуються у лужному середовищі, окситетрацикліни – у кислому. Також тетрацикліни легко піддаються окисненню, не сумісні з аскорбіною та ніотиною, кальцію хлоридом, тіаміну бромідом та рядом інших сполук.

Врахування фармацевтичних взаємодій у практичній роботі асистента фармацевта. Шляхи усунення несумісностей

Врахування фармацевтичної взаємодії є важливим аспектом діяльності фармацевтичного працівника із забезпечення надання якісної фармацевтичної допомоги та виготовлення лікарських засобів.

Раціональна фармацевтична взаємодія може бути використана як терапевтичний або фармако-технологічний фактор. Наприклад, під час виготовлення аміачного лініменту внаслідок взаємодії олеїнової кислоти та розчину аміаку відбувається утворення олеату амонію, які виконує роль емульгатору.

Нераціональна взаємодія – несумісність призводить до втрати фармакологічної активності, виникненню токсичності тощо. Відповідно до чинного законодавства України, виготовляти лікарський засіб, який містить несумісні поєднання інгредієнтів, не можна. Такий рецепт гаситься штампом «Рецепт не дійсний», реєструється в «Журналі обліку неправильно виписаних рецептів» та повідомити лікаря, який виписав рецепт, а також завідувача відділення або головного лікаря. Рецепт віддають хворому.

У той же час, у практиці фармацевтичної технології виділяють поняття *уявна несумісність* та *утруднений пропис*, які можуть бути виготовлені та відпущені пацієнту.

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

Наприклад:

Rp.: Kalii permanganatis 3,0

Spiritus aethylici

Aquae purificatae ana 30 ml

Misce. Da. Signa. Для зміщування шкіри

Калію перманганат – сильний окисник і окиснює етанол з виділенням бурого осаду марганцю діоксиду, який чинить припікаючу дію, а також виділяється кисень, який має протимікробні властивості. Препарат запропонований для лікування еритематозної вівчанки.

Також до уявних несумісностей відносять утворення евтектичного сплаву у зубних краплях, наприклад:

Rp.: Acidi carbolici crystallisati 2,0

Mentholi

Thymoli

Phenilii salicylatis ana 4.0

Mesce. Da. Signa. Зубні краплі

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

Прикладом утрудненого пропису є наступна мікстура.

Rp.: Natrii benzoatis 4,0

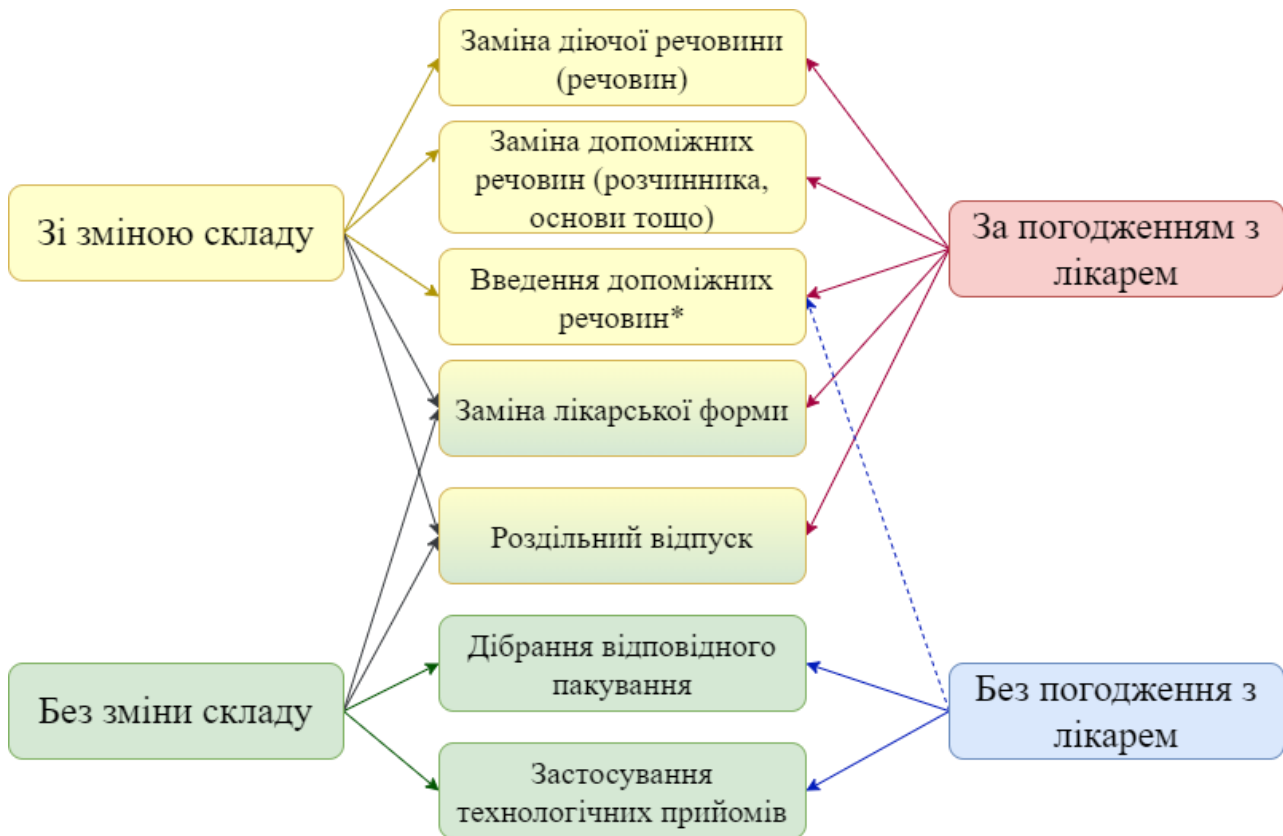
Calcii chloridi 5,0

Aquae purificatae 150 ml

M. D. S. po 1 ст. л. 3 рази на день

Якщо виготовляти пропис за загальними правилами з використанням субстанції натрію бензоату та концентрованого розчину кальцію хлориду, утворюється грубодисперсний осад кальцію бензоату, який важко розчиняється у воді. Для уникнення цього пропис виготовляють з концентрованих розчинів.

Універсального способу подолання фармацевтичних несумісностей не існує. Його вибір залежить від фізичної і хімічної причини несумісності, лікарської форми, наявності допоміжних речовин тощо. Загалом шляхи вирішення випадків нераціональної фармацевтичної взаємодії можна розділити на такі, які потребують зміни складу лікарського засобу або не потребують його або такі, що здійснюються за погодженням з лікарем або не потребують узгодження (рис. 3.4).



* У разі, якщо введення допоміжних речовин передбачене нормативними документами, погодження лікаря не вимагається

Рис. 3.4 Способи вирішення випадків взаємодії [власна розробка]

Заміна діючої речовини її фармакологічним аналогом застосовується для покращення розчинності (кодеїн-основа на кодеїну фосфат) та попередження окремих видів взаємодії, наприклад, хімічної або, іноді, фармакологічної. Слід зауважити, що можливість заміни діючої речовини має розглядати лікар – навіть схожі за хімічною структурою та фармакологічним ефектом речовини можуть суттєво відрізнятися біологічною доступністю, швидкістю, часом, місцем настання ефекту, тому необґрунтована заміна може призвести до втрати цільової активності.

Заміна допоміжної речовини або її частини часто використовується для попередження незмішуваності інгредієнтів. Наприклад, у сумішах спирту етилового та олії рицинової раціональною є заміна спирту етилового 70%, який

не змішується з олією рициноюю, на спирт етиловий 96%, з яким олія рицинова утворює стабільні суміші.

Введення допоміжних речовин – це загальновідомий технологічний прийом. До складу лікарської форми можуть вводитися речовини для:

- покращення розчинності (співрозчинники, солюбілізатори, комплексоутворювачі);
- регуляції рН з різною метою (покращення розчинності, забезпечення стабільності тощо);
- утворення однорідної системи (емульгатори та інші стабілізатори системи, загущувачі);
- поглинання зайвої вологи (вологоабсорбенти, вологорегулятори – аеросил, біла глина тощо);

Наприклад:

Rp: Mentoli

Ac. salicylici ana 1,0

Glycerini

Vaselini aa 20,0

Misce. Da. Signa. Для рук

У наведеному прописі гліцерин не змішується з вазеліном. При частковій (30%) заміні вазеліну ланоліном безводним, гліцерин змішується з цією сумішшю у співвідношенні 1:1. На звороті рецепта роблять позначку про часткову заміну вазеліну на безводний ланолін.

Допоміжні речовини у складі будь-якої лікарської форми не можуть вважатися повністю індиферентними. Хоча вони не вступають у взаємодію з органом-мішенню, але впливають на всмоктування, біологічну доступність, рідше – на розподіл та виведення лікарської речовини, можуть вступати у взаємодію з компонентами інших лікарських засобів або їжі. Тому самовільна та необґрунтована заміна або введення допоміжних речовин також не може вважатися припустимою.

Заміна лікарської форми часто здійснюється у випадках, коли в результаті взаємодії компонентів пропису утворюється інша лікарська форма (лікарська форма з іншим типом дисперсної системи), але при цьому не втрачається цільова активність та не виникає небажаних ефектів застосування. У літературі існують приклади подолання несумісностей шляхом заміни мікстур порошками, крапель – мікстурами, порошків – мікстурами тощо. Оцінити можливість заміни лікарської форми може тільки лікар.

Роздільний відпуск допомагає попередити незмішуваність інгредієнтів, відволоження порошкових сумішей (виділення компонента, що є причиною відволоження), у тому числі внаслідок утворення евтектики, адсорбцію, коагуляцію колоїдних розчинів та розчинів ВМС та хімічну взаємодію. У той же час окремо не можуть бути відпущені наркотичні, психотропні, сильнодіючі речовини та речовини у надмірно малих кількостях. У ряді випадків окремий відпуск унеможливорює дозування та/або застосування лікарського засобу. При невірному доборі допоміжних речовин лікарської форми також окремий відпуск зазвичай не є виправданим. Роздільний відпуск, хоча й може бути віднесений до способів вирішення несумісності без зміни складу, але потребує дозволу лікаря. Якщо прийняте рішення про окремий відпуск, лікар має наново виписати пацієнту рецепти на відповідні лікарські форми.

Наприклад:

Rp.: Linimenti ammoniati 25,0

Sol. Iodi spirituosae 5 % 5ml

Misce. Da. Signa Розтирання

Йод несумісний з аміаком – утворюється небезпечний та нерозчинний йодистий азот. Лікарський засіб відпуску не підлягає, але раціонально рекомендувати відпустити спиртовий розчин йоду окремо.

Також роздільний відпуск є вирішенням, коли лікарський засіб містить термолабільну речовину.

Застосування особливих технологічних прийомів – один з найпоширеніших способів досягти утворення стабільної дисперсної системи.

До особливих технологічних прийомів можуть бути віднесені:

- вплив температури (нагрівання або охолодження);
- попереднє підсушування кристалогідратів;
- фракційне змішування лікарських речовин, що викликають відволоження, з наступним об'єднанням в одній масі;
- додавання електролітів до розчинів ВМС та колоїдних розчинів у вигляді розведених розчинів;
- визначення та/або зміна порядку виготовлення (додавання спиртових рідин до розчинів ВМС у останню чергу);
- використання розчинів з бюреткової установки та/або розведених розчинів

Поширеною несумісністю у аптечній практиці є коагуляція колоїдних розчинів та розчинів ВМС при додаванні широкого спектру сполук. Несумісності, пов'язані з коагуляцією та висолюванням ВМС, коагуляцією колоїдних розчинів, а також розшарування емульсій внаслідок цих процесів, повністю подолати неможливо. Раціональними шляхами уповільнення процесу коагуляції можуть бути:

- додавання електролітів та інших коагулянтів у вигляді розведених розчинів;
- додавання спиртових розчинів в останню чергу;
- додавання коагулянта порціями при ретельному збовтуванні;
- окремий відпуск (виділення коагулянта з ЛФ).

Певна послідовність розчинення компонентів рекомендується при виготовленні мікстур, що містять солі алкалоїдів, синтетичних азотистих основ, водні витяги тощо.

Відповідне *пакування* відіграє значну роль у збереженні якості лікарських засобів. Так, пакувальний матеріал суттєво впливає на відволоження порошків, яке спричинене їх гігроскопічністю, поглинанням вологи з повітря. Так, порошки, вміщені у вощені (парафіновані) капсули відволожувались повільніше:

Rp.: Cofeini-natrii benzoatis 0,05

Hexamethylenetetramini

Streptocidi ana 0,25

Misce ut fiat pulvis.

Da tales doses N 30

Signa. По 1 порошку 2 рази в день.

Порошки наступного складу при вологості 40-45% не втрачають сипкості протягом 5 діб.:

Rp.: Ac. ascorbinici 0,1

Vitamini P 0,075

Sacchari 0,15

Misce ut fiat pulvis.

Da tales doses N 12

Signa. Внутрішнє. По 1 порошку 3 рази в день.

У той же час при більш високій вологості повітря вони звожуються та темнішають. Слід забезпечити таким порошкам відповідне пакування та зберігання у сухому місці.

Захист речовин, які псуються чи швидше вступають у взаємодію під дією світла (УФ-промені і нагрівання інтенсифікують велику кількість хімічних реакцій), забезпечується зберіганням їх у світлозахисних контейнерах – непрозорих або темного скла.

Тестовий контроль

1. Зміни у силі, характері та тривалості дії лікарського засобу при застосуванні одночасно з лікарською речовиною – це:

A. Взаємодія ЛЗ

B. Коморбідність

C. Поліпрагмазія

D. Поліфармація

E. Терапія

2. За показником раціональності та безпечності взаємодія лікарських засобів може класифікуватися на:

- A. Першого типу, другого типу, третього типу
- B. Раціональна, нераціональна, небезпечна
- C. Раціональна, нераціональна, фармацевтична
- D. Фармакокінетична, нераціональна, фармацевтична
- E. Фармацевтична, фармакокінетична, фармакодинамічна

3. Якщо антагоністичне поєднання препаратів за фармакологічною дією передбачається лікарем як лікарський фактор, такий випадок визначають як...

- A. Справжню несумісність
- B. Утруднений пропис
- C. Уявну несумісність
- D. Фармакокінетичну несумісність
- E. Фармацевтичну несумісність

4. До прояву фізичних несумісностей відносяться:

- A. Виділення газу
- B. Витіснення
- C. Гідроліз
- D. Коагуляція ВМС
- E. Нейтралізація

5. Які типи хімічних несумісностей виділяють за візуальними ознаками?

- A. Адсорбція, утворення евтектики, коагуляція ВМС
- B. Гідролізу, витіснення, нейтралізації
- C. Незмішуваність, розшарування, утворення евтектики
- D. Окисно-відновні, розкладу, обміну, без видимих проявів
- E. Утворення осаду, зміна кольору, виділення газу та зміна запаху, безвидимих проявів

6. Внаслідок утворення евтектики відбувається

- A. Виділення газу
- B. Випадіння осаду
- C. Відволоження порошків
- D. Коагуляція колоїдних розчинів
- E. Розшарування емульсії

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

- A. Уявна несумісність
- B. Фармакодинамічна взаємодія
- C. Фармакокінетична взаємодія
- D. Фармацевтична взаємодія
- E. Фізіологічна взаємодія

8. Якщо при сумісному застосуванні в результаті взаємодії лікарських препаратів або їх компонентів є великий ризик розвитку важких побічних реакцій, слід рекомендувати:

- A. Відмовитись від комбінації
- B. Контролювати ефективність та безпечність терапії
- C. Корегувати дозування одного або обох препаратів
- D. Проводити лікарський моніторинг
- E. Продовжувати терапію без жодних змін

9. Який технологічний прийом використовують для попередження незмішуваності інгредієнтів у мазях?

- A. Додавання вологорегуляторів
- B. Додавання емульгаторів
- C. Додавання спиртових рідин в останню чергу
- D. Заміна лікарської форми
- E. Попереднє підсушування

10. Який з наведених прийомів, застосовуваних для попередження несумісностей та виготовлення утруднених прописів, не потребує узгодження з лікарем?

- A. Заміна діючої речовини
- B. Заміна лікарської форми
- C. Зміна кількісного складу інгредієнтів
- D. Зміна порядку виготовлення
- E. Роздільний відпуск

Ситуаційне завдання

Фізичні взаємодії та утруднені випадки виготовлення є одними з найчастіших у практиці фармацевтичного фахівця у ході екстемпорального виготовлення лікарських засобів. Проаналізуйте наведені прописи у розрізі виникнення взаємодії. Який тип фізичної взаємодії має місце? Яке вирішення ви можете запропонувати?

Ситуація	Тип фізичної взаємодії	Можливе вирішення
Необхідно виготовити ЛЗ за прописом: Ментолу 0,2 Камфори 0,3 Олії вазелінової 20,0		
Необхідно виготовити ЛЗ за прописом: Кислота саліцилова 0,1 Спирт етиловий 70% 10 мл Олія рицинова 10,0		
Необхідно виготовити ЛЗ за прописом: Йоду 3,0 Води очищеної до 100 мл		
Необхідно виготовити ЛЗ за прописом: Розчин коларголу 3% 10 мл Димедрол 0,1		

Ситуація	Тип фізичної взаємодії	Можливе вирішення
<p>Необхідно виготовити ЛЗ порошок для приготування перорального розчину – за прописом: Натрію калію тартрат 7,5 Натрію гідрокарбонат 7,5 Винна кислота 25,0</p>		
<p>Пацієнту прописаний жарознижуючий засіб (НПЗЗ) та мікстура від кашлю на основі алтеї кореню екстракту сухого</p>		

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>
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/39O1GHv>
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 5. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. — 424 с.
4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
5. 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.
6. 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>
7. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Основна

8. 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.

9. 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

10. Аптечна технологія ліків / Т. О. Овсяннікова, В. В. Анан'єва, С. В. Тимофєєв та ін. – Харків: НТУ «ХПІ», 2021. – 263 с.

11. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування) : Методичні рекомендації / Т. Г. Ярних, О. І. Тихонов, І. С. Гриценко та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2015. – 370 с.

12. Лікарська взаємодія та безпека ліків : навч. посіб. / Л. Л. Давтян [та ін.] ; за заг. ред. Л. Л. Давтян [та ін.]. - К. : Блудчий М. І., 2011. - 744 с.

13. Раціональна взаємодія лікарських засобів з врахуванням принципів фармакокінетики [Електронний ресурс] / І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, М. П. Красько та ін. // Журнал науковий огляд. – 2020. – № 1 (64). – Режим доступу: <http://oaji.net/articles/2020/797-1585657740.pdf>

14. Технологія ліків: у питаннях та відповідях. Навчальний посібник для здобувачів освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація за освітньо-професійною програмою «Фармація» / Н. М. Косяченко, Т. Р. Зубрицька, В. В. Бур'янова та ін. – Житомир: Рута, 2023. – 209 с.

