

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. І. І. МЕЧНИКОВА**

**Кафедра фармакології та технології ліків**

**АПТЕЧНА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ  
СТЕРИЛЬНІ ТА АСЕПТИЧНО ВИГОТОВЛЮВАЛЬНІ  
ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ**

**Методичні вказівки з лабораторних занять для здобувачів  
другого (освітньо-наукового) рівня вищої освіти спеціальності  
226 «Фармація. Промислова фармація» та 102 «Хімія»**

**ОДЕСА  
2022**

**УДК: 615.014.2: 378.016 (072)**

**Рецензенти:**

*Олександр Іванович Грицук*, доктор медичних наук, завідувач кафедри фармакології та технології ліків Одеського національного університету імені І.І Мечникова;

*Ірина Юріївна Борисюк*, доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету.

Рекомендовано до друку Вченою Радою факультету хімії та фармації  
(Протокол № 7 від 12 квітня 2022 року).

Аптечна технологія ліків: метод. вказівки для здобувачів другого (освітньо-наукового) рівня вищої освіти за спеціальністю 226 «Фармація. Промислова фармація» та 102 «Хімія» [електронний ресурс] / Цісак А.О., Шкодовська А.М.І. – Одеса, 2022. – 61 с.

В методичних вказівках представлено структурований матеріал з одного із розділів дисципліни «Аптечна технологія ліків», а саме – Технологічні особливості виготовлення стерильних лікарських форм. Видання призначено для виконання лабораторних робіт для набуття практичних навичок для роботи в аптеці, включає мету, завдання, практичні та розрахункові завдання з технології ліків.

## ЗМІСТ

<b>Вступ</b>	<b>4</b>
<b>Тема 1. Лікарські форми для ін'єкцій</b>	<b>6</b>
Лабораторна робота № 1. Стабілізація розчинів для ін'єкцій	11
Лабораторна робота № 2. Ізотонічні розчини	22
<b>Тема 2. Очні лікарські форми</b>	<b>29</b>
Лабораторна робота № 3. Технологія очних крапель	30
Лабораторна робота № 4. Технологія очних мазей	36
<b>Тема 3. Лікарські форми з антибіотиками</b>	<b>42</b>
Лабораторна робота № 5. Технологія лікарських форм з антибіотиками	45
<b>Тема 4. Лікарські форми для дітей</b>	<b>55</b>
Лабораторна робота № 6. Особливості приготування, контролю якості, зберігання й відпуску лікарських препаратів для дітей	57
Список використаної літератури	61

## ВСТУП

Стерильні та асептичноприготовлювані лікарські форми – це особлива категорія лікарських засобів, до яких висувається ряд додаткових вимог.

До лікарських форм, які повинні готуватися в асептичних умовах, належать: лікарські форми для ін'єкцій, лікарські форми для лікування очей, лікарські форми з антибіотиками, лікарські форми для дітей.

Усі ці лікарські форми характеризуються тим, що в них не повинно міститися мікроорганізмів та їх спор.

Необхідність додержання стерильності в лікарських формах для ін'єкцій викликана особливим способом їх застосування; ін'єкції вводяться в організм через порожнисту голку з порушенням цілісності шкіряних і слизових покривів. Наявність в них мікроорганізмів може привести до інфікування організму, отже до важких наслідків.

Лікарські форми для лікування очей повинні готуватися в асептичних умовах і бути стерильними через велику чутливість слизової оболонки ока до мікроорганізмів.

Препарати для новонароджених та дітей до 1 року мають бути стерильними через низьку здатність організму немовлят боротися з інфекцією. Крім того, організм дитини відрізняється від дорослого незавершеним розвитком багатьох систем, своєрідним протіканням біохімічних процесів і пов'язаною з цим чутливістю до лікарських засобів.

Лікарські форми з антибіотиками вимагають асептичних умов приготування, тому що в присутності мікроорганізмів вони втрачають свою активність.

Перераховані лікарські форми незалежно від того, піддаються вони подальшій стерилізації чи ні, повинні готуватися в асептичних умовах. Санітарні вимоги при приготуванні ліків в асептичних умовах регламентуються наказом МОЗ України № 139 від 14.06.93 р.

«Про затвердження інструкції по санітарно-протиепідемічному режиму аптек».

## Тема 1. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

До ін'єкційних лікарських форм, згідно ДФУ, висуваються наступні вимоги:

- відсутність механічних домішок,
- стерильність,
- стабільність,
- апірогенність,
- до окремих розчинів — ізотонічність, що вказується у відповідних статтях або рецептах.

До ін'єкційних лікарських форм належать стерильні водні і неводні розчини, суспензії, емульсії, сухі і тверді речовини, які розчиняють у стерильному розчиннику безпосередньо перед введенням.

Технологічний процес приготування розчинів для ін'єкцій складається з таких стадій:

- підготовчі роботи;
- приготування розчинів;
- стабілізація (при необхідності);
- фільтрування, фасування і пакування;
- стерилізація;
- контроль якості готової продукції та оформлення.

В підготовчі роботи входять підготовка асептичного блоку (організація роботи в асептичних умовах), підготовка посуду і допоміжних матеріалів, підготовка розчинників і лікарських речовин.

Розглянемо стадії безпосереднього приготування розчинів для ін'єкцій.

**Приготування розчинів для ін'єкцій.** У зв'язку з досить відповідальним способом застосування і великою небезпекою помилок, які можуть бути допущені під час роботи, приготування ін'єкційних розчинів потребує суворої регламентації і неухильного дотримання технології. Не допускається одночасне приготування декількох ін'єкційних розчинів, що включають різні інгредієнти, або одні і ті ж, але в різних концентраціях. На робочому місці під час

приготування ін'єкційних розчинів не повинні бути штангласи з лікарськими речовинами, які не мають відношення до цих розчинів.

Приготування всіх ін'єкційних розчинів повинно проводитись масо-об'ємним методом, при якому лікарська речовина береться за масою, а розчинник — до одержання певного об'єму розчину. Взятую за масою лікарську речовину поміщають у стерильну мірну колбу, розчиняють у невеликій кількості розчинника, а потім доводять до певного об'єму. При відсутності мірного посуду кількість розчинника, необхідну для приготування розчину, визначають розрахунковим способом, користуючись величиною густини розчину даної концентрації, або коефіцієнтом збільшення об'єму.

Об'єм, який займають стабілізатори, входить до загального об'єму розчину, тому вони розчиняються одночасно з лікарськими речовинами.

Негайно після приготування розчину проводять контроль шляхом опитування провізора-технолога. Далі приготовлений розчин для ін'єкцій піддають повному первинному хімічному аналізу, який полягає в визначенні справжності (якісний аналіз) і кількісного вмісту діючих речовин (кількісний аналіз).

Результати повного хімічного контролю розчинів для ін'єкцій реєструються в журналі. У випадку задовільного результату приступають до фільтрування і фасування.

Фільтрування, фасування і пакування розчинів для ін'єкцій. Одна з вимог, що висувається до ін'єкційних розчинів — це відсутність механічних включень. Ін'єкційні розчини не повинні містити видимих неозброєним оком частинок, тобто часток розміром 5 мкм і більше. Наявність завислих часток розміром більших за діаметр формених елементів крові (5-9 мкм) неприпустима, тому що при внутрішньосудинному введенні можлива емболія.

Позбавлення ін'єкційних розчинів від механічних домішок здійснюється шляхом фільтрування. В аптечній практиці найпоширенішими є два способи фільтрування: самопливом і за допомогою вакууму. Для фільтрування самопливом застосовують скляні лійки, в розширену частину яких вкладають подвійний

сладчастий фільтр з паперу фільтрувального лабораторного. В отвір лійки під паперовий фільтр для затримування волокон, що вимиваються з фільтрувального паперу, підкладають невеликий тампон з медичної гігроскопічної вати. Перед фільтруванням паперові фільтри слід промити стерильною водою для ін'єкцій, щоб виділити з їх поверхні волокна і волоски. Для досягнення необхідної чистоти розчин, як правило, фільтрують двічі.

При крупносерійному приготуванні в аптеках застосовують вакуумний метод, який полягає в тому, що в приймальній посудині створюється розрідження. Під дією різниці тиску рідина переходить через фільтр, заповнює приймальну посудину. Для створення розрідження застосовують вакуумні насоси різних типів.

Чистота розчинів багато в чому залежить від вибору фільтра. Тому вибір оптимального фільтра — відповідальний момент у технології ін'єкційних розчинів.

Для їх фільтрування використовують беззольні фільтри з фільтрувального паперу марки ФО (виду М — повільно фільтруючий), що затримує дрібнозернисті осадки. Беззольні фільтри інших марок непридатні для фільтрування ін'єкційних розчинів.

Враховуючи, що продуктивність фільтрування за допомогою лійки дуже низька і становить 2-3 літри на годину, в аптеках зараз впроваджують більш продуктивні пристрої.

Фільтрування розчину поєднують з одночасним його розливанням у підготовлені стерильні флакони з нейтрального скла. Найчастіше в умовах аптек розчин для ін'єкцій розливають у скляні градуйовані флакони по рівню. Відхилення об'єму, вказаного на етикетці (номінального), допускається в межах  $\pm 10\%$  для флаконів місткістю до 50 мл і  $\pm 5\%$  — для посуду місткістю понад 50 мл.

В аптечній практиці для відпуску стерильних розчинів застосовуються флакони з нейтрального скла відповідної ємкості. Флакони, що застосовуються для відпуску ін'єкційних розчинів, обов'язково повинні перевірятись на хімічну стійкість. Використання випадкового посуду для відпуску ін'єкційних лікарських препаратів неприпустиме.

Для закупорювання ін'єкційних розчинів використовують гумові пробки відповідних марок, лише один раз. Більш доскональна форма випуску стерильних розчинів з аптек у відділення лікарні - відпускання в широкогорлих стандартних флаконах різної ємкості зі стандартною каучуковою пробкою, закріпленою обтиснутим алюмінієвим ковпачком (подібно до флаконів з антибіотиками), яка дозволяє брати розчин шляхом проколювання ковпачка і пробки голкою шприца без порушення його стерильності.

Перед стерилізацією всі флакони з розчинами для ін'єкцій маркуються шляхом надпису або штамповки на кришці, використання металевих жетонів або іншими методами.

Профільтровані розчини для ін'єкцій після розливання їх у флакони (а також після стерилізації) перевіряють візуально на відсутність механічних домішок. При виявленні механічних включень розчин повторно фільтрують, знову аналізують, закупорюють, маркують і стерилізують.

Стерилізація розчинів для ін'єкцій повинна виконуватися не пізніше трьох годин від початку приготування. Повторна стерилізація розчинів не допускається.

Після стерилізації проводять **вторинний контроль** на відсутність механічних включень, якісний і кількісний аналіз. Для аналізу відбирають один флакон розчину від кожної серії. Одночасно проводиться перевірка якості закупорювання флаконів і об'єм наповнення флаконів. Контроль розчинів для ін'єкцій на стерильність і пірогенність речовини здійснюється відповідно до вимог діючих інструкцій.

Таким чином, контроль якості розчинів для ін'єкцій повинен охоплювати всі стадії їх приготування. Результати постадійного контролю приготування розчинів для ін'єкцій реєструються в спеціальному журналі.

**Оформлення розчинів для ін'єкцій.** Після стерилізації розчини для ін'єкцій для амбулаторних хворих оформляються основною етикеткою синього кольору «Для ін'єкцій» (на ній повинні бути вказані номер аптеки, склад препарату, спосіб застосування, дата

приготування, номер рецепта), додатковою етикеткою «Стерильно» і, якщо необхідно, попереджувальними етикетками про умови зберігання («Зберігати в прохолодному і захищеному від світла місці», «Берегти від дітей» та ін.). На флакони з розчинами, приготовленими в асептичних умовах без стерилізації, наклеюється додаткова етикетка «Приготовлено асептично».

Для наклеювання етикеток слід використовувати клей, приготовлений з картопляного крохмалю на 20% розчині кальцію хлориду. Флакони з наклеєними таким клеєм етикетками можна стерилізувати в паровому стерилізаторі. Для уникнення відклеювання етикеток його слід відкривати через 5 хвилин після зниження тиску до «0» при відкритій кришці і витримати флакони для підсихання 15-20 хвилин.

## Лабораторна робота №1. Стабілізація розчинів для ін'єкцій

**Мета роботи:** навчитися готувати розчини для ін'єкцій, перевіряти їх концентрацію, проводити стерилізацію і стабілізацію, а також упаковку і оформлення до відпуску готового препарату.

Однією з основних вимог до ін'єкційних лікарських форм є стабільність. Під стабільністю препаратів мають на увазі здатність лікарського препарату зберігати фізико-хімічні властивості й активність, передбачені вимогами фармакопеї або НТД протягом певного строку зберігання. Близько 90 % ін'єкційних розчинів вимагають застосування стабілізаторів або особливих умов приготування. Це пояснюється тим, що розчини лікарських речовин при термічній стерилізації зазнають різних змін. Причиною їх можуть бути різні хімічні процеси: реакції гідролізу, окиснення-відновлення, декарбоксілювання, конденсації, полімеризації, фотохімічної деструкції та ін. Якщо розчини не стабілізувати, то в них може з'явитися осад, розчин може змінити свій колір. При цьому продукти, які утворюються внаслідок хімічної реакції, часто бувають токсичними.

Стабільність ін'єкційних розчинів залежить від фізико-хімічних властивостей лікарської речовини, значення рН розчину, присутності у розчині іонів важких металів, які потрапляють в розчин з лікарських речовин, води або скла; кисню, що знаходиться у воді і в повітрі над розчином; температури (стерилізація).

Для підвищення стійкості лікарських форм для ін'єкцій використовують стабілізацію фізичними, хімічними та комплексними методами.

### **Стабілізація фізичними методами:**

- а) кип'ятіння води з наступним швидким її охолодженням;
- б) насичення води для ін'єкцій діоксидом вуглецю або інертними газами;
- в) перекристалізація вихідних речовин;
- г) оброблення розчинів адсорбентами.

В умовах аптек найбільш поширений метод кип'ятіння води з

наступним швидким її охолодженням. При цьому вміст кисню в воді зменшується з 9 до 1,4 мл в 1л, що суттєво знижує інтенсивність окислювально-відновних процесів у розчинах, забезпечуючи їх стійкість.

**Стабілізація хімічними методами** здійснюється додаванням у розчини хімічних речовин (стабілізаторів), які підвищують хімічну стійкість лікарських речовин у розчинах для ін'єкцій. Стабілізатори повинні бути безпечними для хворого як у чистому вигляді, так і в складі лікарського розчину, дозволені фармакологічним комітетом для застосування в медичній практиці. Вибір стабілізатора залежить від природи речовини і характеру процесу розкладу його в розчині.

Використовувані стабілізатори можна умовно розділити на три групи:

1. антисептики;
2. речовини, які перешкоджають гідролізу солей і омиленню естерів;
3. антиокислювачі — речовини, що перешкоджають окисленню.

У кожному окремому випадку додавання стабілізаторів обґрунтовується результатами експериментів з хімічної кінетики розкладу лікарських речовин і біологічних досліджень на нешкідливість розчину. Кількість стабілізатора, що додається, вказана в ДФУ, а також в діючих наказах МОЗ та інструкціях.

Механізм дії хімічних стабілізаторів зводиться до поліпшення розчинності лікарських речовин (солюбілізація), створення певного рН середовища, попередження окислювально-відновних процесів.

Розчинність лікарських речовин поліпшується додаванням до розчину гідротропнихспіврозчинників, комплексоутворювачів або власне солюбілізаторів.

Певний рівень рН середовища створюється буферними розчинами, кислотами і лугами.

При розгляді питань стабілізації лікарські речовини орієнтовно можна розділити на три групи:

- розчини солей, утворені слабкими основами й сильними

кислотами (стабілізуються кислотою хлористоводневою);

- розчини солей, утворені сильними основами й слабкими кислотами (стабілізуються лугами);

- розчини речовин, що окислюються (стабілізуються антиоксидантами).

**Стабілізація розчинів солей, утворених слабкими основами і сильними кислотами.** До цієї групи належить велика кількість солей алкалоїдів і синтетичних азотних основ (атропіну сульфат, скополаміну гідробромід, новокаїну гідрохлорид, кокаїну гідрохлорид, пілокарпіну гідрохлорид, дибазол, стрихніну нітрат та ін.). Водні розчини таких солей, як правило, можуть мати нейтральну або слабкокисло реакцію внаслідок гідролізу.

Додавання до цих розчинів вільної кислоти, тобто надлишку водневих іонів, пригнічує гідроліз, викликаючи зсув рівноваги вліво. Зменшення концентрації іонів водню в розчині, наприклад в результаті впливу лугу, що виділяється склом, зсуває рівновагу вправо, тобто посилює гідроліз.

Нагрівання розчинів (під час стерилізації) підвищує інтенсивність гідролізу солей і збільшує ступінь дисоціації, що приводить до зсуву рівноваги вправо. Тому при наступній стерилізації і зберіганні рН ін'єкційних розчинів підвищується. Отже, для стійкості солей алкалоїдів розчини повинні мати певний рН.

Для стабілізації таких речовин додається кислота хлористоводнева, яка пригнічує процеси гідролізу солей, омилення складних ефірів, окислення фенольних і альдегідних груп.

Кількість кислоти хлористоводневої, необхідної для стабілізації розчину, залежить від властивостей препарату. Звичайна норма витрати стабілізатора — 10 мл 0,1н розчину кислоти хлористоводневої на 1л розчину, що відповідає утворенню 0,001 н розчину кислоти (рН 3-4). При приготуванні невеликої кількості розчинів для забезпечення точного дозування доцільно готувати 0,01н розчин стабілізатора за прописом: 0,42 мл розведеної (8,3%) кислоти хлористоводневої на 100 мл розчину. Розчин розливають у невеликі флакони по 10 мл з нейтрального скла і стерилізують.

Порівняно з 0,1н розчином кислоти хлористоводневої даного стабілізатора (0,01н) додають в 10 разів більше.

Ця кількість 0,1 н кислоти хлористоводневої згідно ДФУ XI рекомендується для розчинів атропіну сульфату, стрихніну нітрату, апоморфіну гідрохлориду, кокаїну гідрохлориду, дикаїну, дибазолу та ін.

В залежності від властивостей лікарської речовини для досягнення оптимального значення рН розчину кількість кислоти хлористоводневої може змінюватися.

Розчин магнію сульфату 20-25 % готуються з додаванням 0,1 н розчину кислоти хлористоводневої в кількості 3 мл на 1 л.

При приготуванні розчинів новокаїну зі збільшенням його концентрації зростає кількість стабілізатора: розчини 0,25; 0,5; 1; 2 % вимагають 3; 4; 9; 12 мл 0,1 н розчину кислоти хлористоводневої на 1л розчину, відповідно.

Розчин новокаїну 5% для спинномозкової анестезії готують асептично без теплової стерилізації з використанням стерильних допоміжних матеріалів, посуду і стерильної речовини. 5 і 10 % розчини новокаїну для отоларингологічної практики стабілізують додаванням 3,0 г натрію або калію метабісульфіту і 0,2 г кислоти лимонної або 10мл 0,1 н розчину кислоти хлористоводневої на 1 л розчину.

Для приготування стабільного розчину новокаїну (1-2 %) на ізотонічному розчині натрію хлориду слід додавати 5 мл 0,1н розчину кислоти хлористоводневої на 1л. Не можна вважати правильною рекомендацію деяких авторів готувати розчини новокаїну, призначені для розчинення пеніциліну, без стабілізатора. Побоювання, пов'язані з інактивацією пеніциліну в присутності стабілізатора, слід вважати необґрунтованими. Інактивування натрієвої солі бензилпеніциліну в кислому середовищі відбувається в часі. Оскільки розчинення пеніциліну в розчині новокаїну проводять перед введенням, то інактивація незначна.

**Стабілізація розчинів солей, утворених сильними основами і слабкими кислотами.** У водному розчині солі, утворені сильною

основою і слабою кислотою (натрію нітрат, кофеїн-бензоат натрію, натрію тіосульфат, еуфілін та ін.) легко гідролізуються, набуваючи лужної реакції. Гідролітичні процеси збільшуються в кислому середовищі, яке може утворюватися внаслідок розчинення у воді діоксиду вуглецю (рН води для ін'єкцій 5,0-6,8). Щоб забезпечити сприятливі умови для стабілізації препаратів, що піддаються гідролізу, рН розчину треба довести до критерію, що відповідає мінімальному розкладу речовини, додавкою різних речовин або буферних систем. Оптимальне значення рН вказано в НТД.

Для стабілізації розчинів цих солей рекомендуються стабілізатори основного характеру — 0,1 н розчин натрію гідроксиду або натрію гідрокарбонату.

Розчин натрію нітриту згідно з ДФУ Х готують з додаванням 2 мл 0,1 н розчину натрію гідроксиду на 1 л (рН 7,5-8,2).

Для стабілізації 1 л 10 і 20% розчинів кофеїн-бензоату натрію в ДФУ Х рекомендовано додавати 4 мл 0,1 н розчину натрію гідроксиду (рН 6,8-8,5), а до 30 % розчину натрію тіосульфату — натрію гідрокарбонат в кількості 20 г на 1л (рН 7,8-8,4).

Еуфілін, який є комплексною сіллю дуже слабкої кислоти (теофіліну) і слабкої основи (етилендіаміну), легко розкладається в кислому середовищі. Додавання натрію гідроксиду до розчину також призводить до розкладу еуфіліну.

Для одержання стійких розчинів еуфіліну, необхідно застосовувати препарат з підвищеним вмістом етилендіаміну — 18-22% замість 14-18%. Вода для ін'єкцій повинна звільнитися від вуглекислоти шляхом кип'ятіння або насичення азотом.

Стабільні розчини теофіліну одержують шляхом додавання амінопропіленгліколю або діетиламінопропіленгліколю (на 1 г теофіліну беруть 0,75-1,5 г стабілізатора). Високополімерні сполуки використовують також для стабілізації натрієвих солей похідних барбітурової кислоти, які, будучи солями сильної основи і слабкої кислоти, у водному розчині легко гідролізуються зі збільшенням рН середовища. Розчини барбамілу пропонують стабілізувати додаванням 5% твіну-80.

Механізм стабілізації, очевидно, полягає в тому, що розчини високополімерів, подібно асоціюючим розчинам, знижують інтенсивність гідролітичних процесів.

Таким чином, зміна рН середовища це не єдиний шлях захисту лікарських речовин від гідролізу.

**Вивчення впливу ПАР на кінетику хімічних реакцій.** Показано, що неіоногенні та аніонактивні ПАР гальмують, а катіонактивні ПАР прискорюють процес гідролізу ряду лікарських речовин. Встановлено, що в присутності ПАР збільшення або зменшення швидкостей реакцій обумовлене утворенням міцел-асоціатів молекул ПАР. При цьому необхідно врахувати й можливі зміни терапевтичності комплексних сполук. У кожному конкретному випадку використання стабілізаторів вимагає ретельного вивчення перед введенням їх до складу лікарського препарату.

**Стабілізація розчинів речовин, що легко окислюються.** До даної групи лікарських речовин належать: кислота аскорбінова, вікасол, натрію саліцилат, салюзид, стрептоцид розчинний, сульфацил-натрій, тіаміну хлорид, етилморфінугідрохлорид, адреналіну гідротартрат, похідні фенотіазину, новокаїнамід та деякі інші лікарські речовини.

Під час приготування розчинів з цими речовинами, особливо при стерилізації в присутності кисню, що міститься в воді і повітряному просторі флакону (над розчином), відбувається окислення і утворюються продукти, більш токсичні або фізіологічно не активні. Окиснення в значній мірі посилюється під впливом таких факторів як світло, тепло, значення рН, кисень та ін.

Окисно-відновні процеси пригнічуються додаванням антиоксидантів, які можна розділити на прямі й непрямі.

До прямих антиоксидантів належать сильні відновники, які мають вищу здатність до окиснення, ніж стабілізовані ними лікарські речовини: ронгаліт, натрію сульфід, натрію метабісульфіт, кислота аскорбінова, тіосечовина, цистеїн, метіонін тощо. Механізм стабілізації ними полягає в тому, що вони легше окислюються, ніж діючі речовини, і кисень, розчинний в ін'єкційному розчині,

витрачається на окиснення стабілізатора, тим самим захищає препарат від окиснення.

До непрямих антиоксидантів належать речовини, які зв'язують у практично недисоційовані сполуки катіони металів (Cu, Fe, Ni, Co та ін.), які являються каталізаторами окиснювальних процесів. Іони важких металів потрапляють у розчини лікарських речовин як домішки з лікарських препаратів або переходять зі скла апаратури. Для одержання стабільних розчинів речовин, що легко окислюються, необхідно позбутися слідів іонів важких металів. Запропоновані методи очищення від важких металів води й розчинів лікарських речовин шляхом фільтрування через шар активованого вугілля і натрієвої форми окисненої целюлози.

Непрямі антиоксиданти є комплексоутворювачами, їх роль виконують багатоосновні карбонові кислоти, оксикислоти (лимонна, саліцилова, виннокам'яна тощо), динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (трилон Б), та кальцієва сіль трилону Б (тетацин), унітіол, а також амінокислоти, тіосечовина та ін.

Прикладами стабілізації унітіолом служать розчини тіаміну броміду 3 і 6 % та тіаміну хлориду 2,5 і 5 %, для підвищення стійкості яких використовується додавання унітіолу 0,2 %. Трилоном Б у концентрації 0,01 % стабілізуються розчини салюзиду розчинного 5 % і кислоти ліпоєвої 0,5%.

Розчини кислоти аскорбінової 5 % стабілізують додаванням 2,0 г метабісульфіту натрію на 1 л, а задля зменшення болю при ін'єкції до розчину додають натрію гідрокарбонат в еквівалентній кількості.

Для стабілізації речовин, що легко окислюються, запропоновано використовувати високомолекулярні речовини (поліетиленгліколь з низькою молекулярною масою, пропіленгліколь, поліглюкін, та ін.). У середовищі цих речовин уповільнюється окислення та інші реакції. Пояснюється це проникненням низькомолекулярних речовин всередину молекул високополімеру, що обумовлює зменшення їх реакційної здатності.

Окислення лікарських речовин може бути зменшене також за рахунок усунення сенсibiliзуючої дії скла, температури. Інколи

розчини деяких лікарських речовин (наприклад, фенотіазину) готують при червоному світлі. Деякі розчини зберігають в упаковці із світлозахисного скла.

Стабілізація комплексними методами здійснюється введенням декількох стабілізаторів. Такий комплекс може бути представлений поєднанням різного типу стабілізаторів: декількома прямими антиоксидантами, прямим і непрямим антиоксидантами; антиоксидантом і речовиною, що забезпечує рН середовища, антиоксидантом і консервантом (антимікробна стабілізація).

Наприклад, декількома антиоксидантами стабілізуються розчини дипразину 2 і 2,5 % для ін'єкцій: кислоти аскорбінової 0,2 %, натрію сульфату безводного 0,1 %; натрію метабісульфату 0,1%.

Антиоксидантом і регулятором рН середовища стабілізується розчин індигокарміну 0,4 %. Як стабілізатор він містить ронгаліт — 0,05 і натрію цитрат — 0,1 %.

Розчин сульфацилу натрію 30 % для ін'єкцій стабілізується 1,5 г натрію тіосульфату і 3,5 мл 1 н розчину кислоти хлористоводневої на 1л розчину (розчин сульфацилу натрію 20 % у тубик-крапельницях містить інший стабілізатор - 0,1 % натрію тіосульфат).

Розчин апоморфіну 1 % готується на розчиннику що містить 0,5 г анальгіну, 0,2 г цистеїну і 40 мл 0,1н кислоти хлористоводневої на 1 л розчину.

Таким чином, для стабілізації сполук, що окислюються, необхідно виключити вплив кисню на лікарські речовини, створити оптимальні рН розчинів, виключити вплив каталізаторів у процесі приготування, стерилізації і зберігання препарату.

**Приготування розчинів глюкози.** Промисловістю випускається розчин глюкози для ін'єкцій в концентрації 5, 10, 25 і 40%. Разом з тим ін'єкційні розчини глюкози в значній кількості готуються в аптеках. Вони порівняно нестійкі при тривалому зберіганні. Основний фактор, що визначає стійкість глюкози в розчині — це рН середовища. У лужному середовищі відбувається її окиснення та полімеризація. При цьому спостерігається пожовтіння, а інколи і побуріння, під впливом кисню утворюються оксикислоти: гліколева,

оцтова, мурашина та інші, а також ацетальдегід і оксиметилфурфурол.

Для запобігання цього процесу розчин глюкози стабілізують 0,1н розчином кислоти хлористоводневої до рН 3,0-4,0.

У сильно кислому середовищі (при рН 1,0-3,0) у розчинах глюкози утворюється D-глюконова (цукрова) кислота. При подальшому її окисленні, особливо в процесі стерилізації вона перетворюється в 5-оксиметилфурфурол, що викликає забарвлення розчину в жовтий колір.

В ДФУ XI приписано необхідність стабілізувати розчини глюкози сумішшю натрію хлориду 0,26 г на 1 л розчину і 0,1н розчину кислоти хлористоводневої до рН 3,0-4,0.

В умовах аптеки для зручності роботи готують заздалегідь розчин, відомий під назвою стабілізатора Вейбеля, за таким прописом:

натрію хлориду - 5,2 г  
кислоти хлористоводневої розведеної (8,3%) - 4,4 мл  
води для ін'єкцій - до 1 л

При приготуванні розчинів глюкози (незалежно від її концентрації) стабілізатор Вейбеля додають у кількості 5% від об'єму розчину.

Зараз вважають, що натрію хлорид не сприяє циклізації глюкози, а в поєднанні з кислотою хлористоводневою створює буферну систему для глюкози, нестабільної в нейтральному і кислому середовищах.

Велике значення для стабільності виготовлених розчинів має якість самої глюкози, яка може містити кристалізаційну воду. При використанні водної глюкози її беруть більше, ніж вказано в рецепті.

Rp. :Sol.Glucosi 40% — 100 ml

Stérilisa!

Da. Signa. По 10 мл внутрішньовенно.

Наприклад, глюкоза містить 9,8 % води.

Розрахунок проводять за формулою:

$$X = \frac{a \times 100}{100 - б}$$

де x – необхідна кількість глюкози;

a –кількість безводної глюкози, указаної в рецепті;

б –відсотковий вміст води в глюкозі за даними аналізу.

$$X = \frac{40 \times 100}{100 - 9,8} = 44,3 \text{ г}$$

В асептичній кімнаті в мірній колбі ємністю 100 мл розчиняють глюкозу «для ін'єкцій», додають стабілізатор і доводять об'єм розчину до 100 мл водою для ін'єкцій. Проводять первинний аналіз, фільтрують, перевіряють на відсутність механічних домішок.

Через те, що глюкоза – добре середовище для розвитку мікроорганізмів, одержаний розчин стерилізують негайно після приготування при 100 °С протягом 1 години або при 120 °С — протягом 8 хвилин. Після стерилізації проводять вторинний контроль якості розчину і оформляють до відпуску.

***Паспорт письмового контролю***

Дата	№ рецепту
Glucosi	44,3 (9,8 %)
Liguoris Wejbeli	5 ml
<u>Aquaeproinjectionibus ad</u>	<u>100ml</u>
Sterilis	
Приготував	Підпис
Перевірив	Підпис

**Приготування розчинів натрію гідрокарбонату.** Розчини натрію гідрокарбонату в концентрації 3, 4, 5 і 7% застосовуються для крапельного внутрішньовенного введення при гемолізі крові, для реанімації (при клінічній смерті), для регулювання сольової рівноваги.

Rp.: Sol.NatriiHydrocarbonatis 5% — 100ml

Stérilisa!

Da. Signa. Для внутрішньовенного введення.

При використанні натрію гідрокарбонату «придатний для ін'єкцій» не завжди вдається одержати прозорі й стійкі розчини. Тому застосовують натрію гідрокарбонат «х.ч.» або «ч.д.а.». Якщо він

містить вологу, то роблять перерахунок на суху речовину. Через потенціальну нестабільність натрій гідрокарбонат розчиняють при можливо більш низькій температурі (15 - 20 °С), уникаючи сильного розбовтування розчину. Щоб уникнути розриву при стерилізації, флакони заповнюють розчином не більш, ніж на 80 % об'єму.

Під час стерилізації натрію гідрокарбонат піддається гідролізу. При цьому виділяється вуглекислота, утворюється натрію карбонат. При охолодженні йде зворотний процес: вуглекислота розчиняється і утворюється натрію гідрокарбонат. Для досягнення рівноваги в системі простерилізовані розчини можна використовувати тільки після їх повного охолодження, не раніше ніж через 2 години, перевернувши їх декілька разів з метою перемішування і розчинення вуглекислоти, що міститься під розчином.

Одержаний розчин повинен бути безбарвним, прозорим, рН 9,1 - 8,9.

#### **Питання для самоконтролю:**

1. Назвіть основні стадії технології ін'єкційних розчинів.
2. Стабілізація ін'єкційних розчинів фізичними методами.
3. Стабілізація ін'єкційних розчинів додаванням кислот.
4. Стабілізація ін'єкційних розчинів додаванням основ.
5. Стабілізація ін'єкційних розчинів за допомогою антиоксидантів.

## Лабораторна робота №2. Ізотонічні розчини

**Мета роботи:** навчитись ізотонувати розчини для ін'єкцій, розраховуючи необхідну кількість ізотонуючої речовини за еквівалентом за хлоридом натрію.

**Ізотонічні розчини**— це розчини, які мають осмотичний тиск, рівний осмотичному тиску рідин організму (крові, плазми, лімфи, слізної рідини тощо). Осмотичний тиск плазми крові та слізної рідини організму в нормі знаходиться на рівні 7,4 атмосфери ( $72,82 \times 104 \text{ Па}$ ).

При введенні в організм будь-якого розчин індиферентної речовини, тиск якого відхиляється від природного осмотичного тиску сироватки, викликає різко виражене почуття болю, яке буде тим сильніше, чим більше відрізняється осмотичний тиск розчину, що вводиться, від тиску рідини організму.

Плазма, лімфа, слізна і спинномозкова рідини мають постійний осмотичний тиск, але при введенні в організм ін'єкційного розчину він змінюється. Концентрація та осмотичний тиск різних рідин в організмі підтримуються на постійному рівні дією так званих осморегуляторів.

При введенні в організм розчину з високим осмотичним тиском (гіпертонічний розчин) у результаті різниці осмотичних тисків всередині клітини або еритроцитів і оточуючою їх плазмою починається рух води з еритроцитів до вирівнювання осмотичних тисків. Еритроцити при цьому, позбавляючись частини води, втрачають свою форму — відбувається плазмоліз. Гіпертонічні розчини в медичній практиці використовуються для зняття набряків.

Якщо вводиться розчин з низьким осмотичним тиском (гіпотонічний розчин), рідина при цьому проникатиме всередину клітини або еритроцита. Еритроцити починають розбухати, і при більшій різниці в осмотичних тисках оболонка не витримує тиску й розривається. Настає явище, що називається гемолізом. Клітина або еритроцит при цьому гинуть і перетворюються на стороннє тіло, яке може викликати закупорювання життєво важливих капілярів або

судин, настає параліч окремих органів або смерть. Тому такі розчини вводяться в невеликій кількості. Доцільно замість гіпотичних розчинів прописувати ізотонічні.

Ізотонічні розчини готують за всіма правилами приготування розчинів для ін'єкцій, але лікар може виписати рецепт, де не вказані ізотонічні концентрації прописаної лікарської речовини. В цьому випадку провізор-технолог повинен розрахувати ізотонічну концентрацію.

Існує декілька способів розрахунку ізотонічних концентрацій. ДФ рекомендує метод з використанням ізотонічних еквівалентів за натрієм хлоридом.

**Розрахунок ізотонічних концентрацій з використанням еквівалентів за натрієм хлоридом.**

*Ізотонічним еквівалентом (Е) за хлоридом натрію називають кількість натрію хлориду, яка створює в тих же умовах осмотичний тиск, однаковий з осмотичним тиском 1,0 г лікарської речовини.*

Наприклад, 1,0 г новокаїну за своїм осмотичним ефектом еквівалентний 0,18 г натрію хлориду (див. табл.). Це означає, що 0,18 г натрію хлориду і 1 г новокаїну створюють однаковий тиск і в рівних умовах ізотонують однакові об'єми водного розчину.

Знаючи еквіваленти по натрію хлориду, можна ізотонувати будь-які розчини, а також визначити ізотонічну концентрацію.

Наприклад: 1,0 г новокаїну еквівалентний 0,18 г натрію хлориду,  
а  $x$  г новокаїну – 0,9 г натрію хлориду

$$x = \frac{0,9 \times 1}{0,18} = 5,0 \text{ г}$$

Отже, ізотонічна концентрація новокаїну становить 5%.

Rp.: Solutionis Novocaini 2%      100 ml

Natriichloridi                      q.s.

utfiatsolutioisotonica

Stérilisa!

Da. Signa. Для внутрішньом'язового введення.

В даному випадку для приготування 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду потрібно було б 0,9 г. Прописані 2,0 г новокаїну

еквівалентні 0,36 г натрію хлориду. Отже, натрію хлориду треба взяти  $0,9 - 0,36 = 0,54$  г.

У деяких випадках (несумісність) для ізотонування використовують не натрію хлорид, а інші речовини, наприклад глюкозу.

Рр.: Solutionis Hexamethylentetramini 3% — 100 ml  
 Glucosi q.s.  
 ut fiat solutio isotonica

Da. Signa. Для внутрішньовенного введення.

Для приготування 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду потрібно було б 0,9 г.

1,0 г гексаметилентетраміну — 0,25 г натрію хлориду;

3,0 г гексаметилентетраміну — x г натрію хлориду.

Отже, натрію хлориду треба  $0,9 - 0,75 = 0,15$  г.

Але в рецепті вказано, що розчин треба ізотонувати глюкозою. Ізотонічний еквівалент глюкози по натрію хлориду дорівнює 0,18 г, це значить, що 0,18 г натрію хлориду відповідає 1,0 г глюкози, а розраховані 0,15 г натрію хлориду — 0,83 г глюкози:

$$\frac{1,0 \times 0,15}{0,18} = 0,83 \text{ г.}$$

Таким чином, за наведеним рецептом для ізотонування потрібно 0,15 г натрію хлориду, або 0,83 г глюкози.

Виходячи з відомих еквівалентів по натрію хлориду, були вираховуванні ізотонічні еквіваленти по глюкозі, натрію нітрату, натрію сульфату і кислоті борній.

Таблиця 1

### Ізотонічні еквіваленти за натрієм хлоридом

Назва лікарської речовини	Еквівалент за			
	<i>NaCl</i>	<i>NaNO<sub>3</sub></i>	<i>Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></i>	глюкозою
Адреналіну гідротартрат	0,17	0,257	0,739	0,944
Адреналіну гідрохлорид	0,27	0,409	1,173	1,500
Анальгін	0,18	0,272	0,782	1,000

Атропіну сульфат	0,10	0,151	0,434	0,555
Гексаметилентетрамін	0,25	0,378	1,086	1,388
Глюкоза безводна	0,18	0,272	0,782	1,000
Дикаїн	0,18	0,272	0,782	1,000
Димедрол	0,20	0,303	0,869	1,111
Етилморфінугідрохлорид	0,15	0,227	0,652	0,833
Ефедрину гідрохлорид	0,28	0,424	1,217	1,556
Калію глюконат	0,16	0,242	0,695	0,888
Калію йодид	0,35	0,530	1,521	1,944
Калію лактат	0,25	0,303	0,869	1,111
Калію хлорид	0,76	1,151	3,304	4,222
Кислота аскорбінова	0,18	0,272	0,782	1,000
Кислота борна	0,53	0,803	2,304	2,944
Кодеїну фосфат	0,12	0,181	0,521	0,666
Кофеїн	0,08	0,121	0,347	0,444
Кофеїн-бензоат натрію	0,23	0,348	1,000	1,277
Левоміцетин	0,097	0,146	0,421	0,538
Магнію сульфат	0,14	0,212	0,608	0,777
Морфіну гідрохлорид	0,15	0,227	0,652	0,833
Натрію бензоат	0,40	0,606	1,739	2,222
Натрію бромід	0,62	0,939	2,695	3,444
Натрію гідрокарбонат	0,65	0,984	2,826	3,611
Натрію йодид	0,38	0,575	1,652	2,111
Натрію саліцилат	0,35	0,530	1,521	1,944
Натрію хлорид	1,00	1,515	4,347	5,556

Новокаїн	0,18	0,272	0,782	1,000
Пілокарпіну гідрохлорид	0,22	0,333	0,956	1,222
Папаверину гідрохлорид	0,10	0,151	0,434	1,556
Платифіліну гідротартрат	0,13	0,196	0,565	0,667
Резорцин	0,27	0,409	1,173	1,500
Срібла нітрат	0,33	0,500	1,434	1,833
Стрептоцид	0,20	0,304	0,873	1,115
Сульфацил-натрій	0,23	0,348	1,000	1,278
Тіаміну бромід	0,24	0,364	1,046	1,336
Цинку сульфат	0,12	0,181	0,521	0,666
Цукор білий	0,082	0,124	0,256	0,455
Цукор молочний	0,07	0,105	0,301	0,384

### Розрахунок ізотонічних концентрацій за формулами.

Осмотичний тиск у водних розчинах однієї або декількох речовин (який дорівнює осмотичному тиску 0,9 % розчину натрію хлориду) можна виразити таким рівнянням:

$$m_1 \times E_1 + m_2 \times E_2 + \dots + m_n \times E_n + m_x \times E_x = 0,009 \times V$$

$$m_x = \frac{1}{E_x} 0,009 \times \frac{V - (m_1 \times E_1 + m_2 \times E_2 + \dots + m_n \times E_n)}{E_x}$$

де  $m_x$  – маса шуканої речовини, г;

$E_x$  – ізотонічний еквівалент за хлоридом натрію шуканої речовини;

$m_1 \dots m_2 \dots$  – маси прописаних у рецепті речовин;

$E_1 \dots E_2 \dots$  – ізотонічні еквіваленти речовин за хлоридом натрію;

$V$  – об'єм розчину.

За цією формулою можна визначити кількість різних лікарських або допоміжних речовин, які необхідно додати до розчину до ізотонії для водних ін'єкцій, очних крапель, примочок, полоскань. Наприклад:

Rp.: Solutionis Novocaini 0,5 % 100 ml

Natriichloridi q. s.

ut fiat solutio isotonica

Sterilisa!

Misce. Da. Signa. Для анестезії.

$$m_{NaCl} = E_{NaCl} \times (0,009 \times V - m_l \times E_l);$$

$$m_{NaCl} = 1 \times (0,009 \times 100 - 0,5 \times 0,18) = 0,81 \text{ г.}$$

Rp.: Solutionis Morphini hydrochloridi 1 % 100 ml

Glucosi q. s.

Ut fiat solutio isotonica

Sterilisa!

Misce. Da. Signa. По 1 мл під шкіру.

$$m_{\text{глюкоза}} = \frac{1}{E_{\text{глюкоза}}} \times (0,009 \times V - m_l \times E_l);$$

$$m_{\text{глюкоза}} = \frac{1}{0,18} \times (0,009 \times 100 - 1 \times 0,15) = 4,17 \text{ г.}$$

Для ізотонування даного ін'єкційного розчину необхідно додати 4,17 г безводної глюкози сорту «для ін'єкцій».

Rp.: Solutionis Argentinis nitratis 0,5 % 10 ml

Natrii nitratis q. s.

ut fiat solutio isotonica

Sterilisa!

Misce. Da. Signa. По 2 краплі 1 рази на день.

$$m_{NaNO_3} = E_{NaNO_3} \times (0,009 \times V - m_l \times E_l);$$

$$m_{NaNO_3} = \frac{1}{0,66} \times (0,009 \times 10 - 0,05 \times 0,33) = 0,11 \text{ г.}$$

Rp.: Solutionis Magnesiisulfatis isotonica 100 ml

Sterilisa!

Misce. Da. Signa. По 10 мл внутрішньовенно 1 раз на день.

$$m_{MgSO_4} = \frac{0,009 \times V}{E_{MgSO_4}};$$

$$m_{MgSO_4} = \frac{0,009 \times 100}{0,14} = 6,43 \text{ г.}$$

Серед ізотонічних розчинів найчастіше застосовується розчин натрію хлориду.

Rp.: Solutionis Natrii chloridi isotonica 100 ml

Sterilisa!

Misce. Da. Signa. По 10 мл внутрішньовенно 1 раз на день.

Для приготування розчину натрію хлорид заздалегідь нагрівають у сухоповітряному стерилізаторі при температурі 180 °С протягом 2 годин з метою руйнування можливих пірогенних речовин. В асептичних умовах на стерильних терезах відважують простерилізований натрію хлорид, поміщають у стерильну мірну колбу місткістю 100 мл і розчиняють у частині води для ін'єкцій, після чого доводять водою для ін'єкцій до об'єму 100 мл і проводять контроль якості. Розчин фільтрують, розливають у стерильні флакони і герметично закупорюють стерильними гумовими пробками під обкатку металевими ковпачками. Стерилізують в автоклаві при температурі 120 °С протягом 12-15 хвилин. Після стерилізації проводять вторинний контроль якості розчину і оформляють до відпуску. Строк придатності розчину приготовленого в умовах аптек — 1 місяць.

### **Питання для самоконтролю:**

1. Значення ізотонування при приготуванні ін'єкційних розчинів.
2. Розрахунки ізотонічних концентрацій за еквівалентом по натрію хлориду.
3. Оформлення й відпуск розчинів для ін'єкцій.
4. Як пояснити можливість використання гіпо- і гіпертонічних розчинів для ін'єкцій?
5. За якими показниками оцінюють якість розчинів для ін'єкцій?

## Тема 2. ОЧНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

В екстемпоральній рецептурі аптек найчастіше готуються очні краплі, примочки й мазі.

Багато очних крапель викликають при інстиляції неприємні відчуття (печію, біль). У більшості випадків дискомфортні явища обумовлені невідповідністю осмотичного тиску і значення рН очних крапель осмотичному тиску і значенню рН слізної рідини. У нормі вона має осмотичний тиск такий же, як і плазма крові. Згідно зі вказівками ДФ XI очні краплі повинні бути ізотонічні слізній рідині і відповідати осмотичному тиску розчинів натрію хлориду  $0,9 \pm 0,2$  % концентрації, тобто 0,7 - 1,1 %. В окремих випадках допускається застосування гіпертонічних або гіпотонічних розчинів.

### Лабораторна робота №3. Технологія очних крапель

**Мета роботи:** навчитися готувати очні краплі і оцінювати їх якість, приділяючи особливу увагу їх ізотонічності та оптимальному значенню рН.

Приготування очних крапель регламентується загальною статтею ДФ XI «Краплі очні» (*Guttaeophthalmicae*).

Враховуючи вимоги, що ставляться до очних крапель (стерильність, стабільність, ізотонічність, відсутність механічних включень, пролонгування терапевтичної дії) технологія їх аналогічна технології ін'єкційних розчинів. Тому, всі лікарські форми для лікування очних захворювань готують в асептичних умовах з дотриманням усіх вимог діючих НТД про санітарний режим в аптеках. Через те, що асептичні умови приготування не забезпечують повної стерильності ліків, очні краплі й примочки з термостабільними речовинами підлягають стерилізації. Необхідно пам'ятати, що очні краплі повинні бути не тільки стерильно виготовлені, а й зберігатися стерильними в процесі їх використання.

Загальним в процесі приготування цих двох видів лікарських форм є ізотонування, стабілізація і консервування.

Велике значення для очних крапель має дотримання точності концентрації розчинених речовин. Ці вимоги виникають у зв'язку з тим, що очні краплі прописуються в невеликій кількості.

При приготуванні очних крапель і, головним чином, при фільтруванні відбуваються значні втрати речовини за рахунок адсорбції її на фільтруючих матеріалах, а також за рахунок розбавлення вихідних розчинів при фільтруванні їх через паперові фільтри, заздалегідь промиті водою. Для того, щоб максимально зменшити втрату лікарської речовини, очні краплі готують так: лікарську речовину розчиняють у половинній кількості розчинника і розчин фільтрують у флакон для відпуску через заздалегідь промитий стерильною водою для ін'єкцій складчастий фільтр і вату, а потім фільтр промивають рештою розчинника. Наприклад:

Rp.: Solutionis Pilocarpini hydrochloridi 1% 10ml

Natriichloridi q.s.  
utfiatsolutioisotonica

Da. Signa. По 2 краплі в обидва ока.

Очні краплі з добре розчинною в воді лікарською речовиною списку А.

Спочатку роблять розрахунки, необхідні для проведення ізотонування, вказаного в прописі розчину.

За таблицею ізотонічний еквівалент пілокарпіну гідрохлориду по натрію хлориду дорівнює 0,22.

Знаходять кількість натрію хлориду, еквівалентну 0,1 г пілокарпіну гідрохлориду:

1,0 г пілокарпіну гідрохлориду — 0,22 г натрію хлориду;

0,1 г пілокарпіну гідрохлориду — 0,022 г натрію хлориду.

На 10 мл розчину натрію хлориду необхідно:

$$X = \frac{0,9 \times 10}{100} = 0,09 \text{ г.}$$

Визначають кількість натрію хлориду, необхідну для ізотонування 10 мл 1% розчину пілокарпіну гідрохлориду:  $0,09 - 0,022 = 0,068$  (0,07 г) натрію хлориду.

Приготування ведуть в асептичній кімнаті або боксі. Відміряють 10 мл води для ін'єкцій. У стерильний сухій підставці у половинній кількості (5 мл) води для ін'єкцій розчиняють 0,1 г пілокарпіну гідрохлориду і 0,07 г натрію хлориду. Розчин фільтрують у флакон для відпуску через стерильний, заздалегідь промитий, складчастий фільтр і вату. Промивають фільтр рештою води для ін'єкцій (5 мл), перевіряють чистоту розчину. При необхідності фільтрують ще раз, через той же фільтр й вату. Розчин герметично закупорюють та піддають стерилізації.

Проте бувають випадки, коли прописану лікарську речовину неможливо розчинити в половинній кількості розчинника, тоді її розчиняють у всій кількості розчинника, прописаній у рецепті, і фільтрують у мірний циліндр через сухий фільтр і вату, а кількість води, що не вистачає, додають через той же фільтр і вату до необхідного об'єму розчину.

Що стосується точності концентрації, то за першим способом буде точніша концентрація, бо для вимивання адсорбованої речовини застосовується більша кількість води.

На точність концентрації речовин в очних краплях впливає точність відважування інгредієнтів, особливо в тому випадку, коли прописана кількість її менша 0,05 г. Наприклад:

Rp.: Riboflavini 0,002  
Acidiascorbinici 0,02  
Solutionis Kaliiiodidi 2 % 10 ml  
Glucosi q. s.  
ut fiat solutio isotonica  
Da. Signa. Очні краплі.

$$m_{\text{глюк}} = \frac{1}{E_{\text{глюк}}} \times (0,009 \times V - m_1 \times E);$$

$$m_{\text{глюк}} = \frac{1}{0,18} \times (0,009 \times 10 - 0,2 \times 0,35) = 0,11 \text{ г.}$$

Необхідна кількість глюкози безводної для ізотонування прописаного розчину — 0,11 г.

Розчин готують у 10-кратній кількості. Слід мати на увазі, що при сумісній стерилізації аскорбінової кислоти з калію йодидом змінюється забарвлення розчину. Тому рекомендується такий спосіб приготування крапель: 0,02 г рибофлавіну розчиняють при нагріванні в 100 мл води для ін'єкцій, розчин охолоджують і розчиняють у ньому 0,2 г аскорбінової кислоти та 1,1 г глюкози. Далі розчин фільтрують і стерилізують текучою парою при 100 °С 30 хвилин. Після охолодження розчину в асептичних умовах додають 2,0 г калію йодиду, розчин фільтрують у флакони по 10 мл, закупорюють і обкачують металевими ковпачками.

З виготовленого розчину за даним рецептом відпускають 10 мл (1 флакон). Решту розчину можна протягом 2-3 днів відпустити іншим особам.

При користуванні напівфабрикатами необхідно звертати увагу на їх якість. Концентровані розчини, що змінилися (ненормальне забарвлення, поява пластівців тощо), для використати не

допускаються. При приготуванні очних крапель з використанням концентрованих розчинів розраховану кількість напівфабрикатів і води відміряють у склянку для відпуску, дотримуючись умов асептики.

Rp.: Riboflavini 0,001  
Acidiascorbinici 0,02  
Kaliiiodidi 0,3  
Solutionis Acidiborici 2 % 10 ml

Misce. Da. Signa. По 2 краплі 3 рази на день в обидва ока.

Цей розчин гіпертонічний за рахунок виписаної кількості калію йодиду і кислоти борної. Всі інгредієнти можна використати у вигляді концентрованих розчинів.

У стерильний флакон для відпуску відміряють 3,3 мл стерильної води для ін'єкцій, 5 мл розчину рибофлавіну 0,02 % у комбінації з кислотою борною 4 %, 0,2 мл розчину кислоти аскорбінової 10 %, 1,5 мл розчину калію йодиду 20 %. Розчин контролюють на відсутність механічних включень і закупорюють під обкатку.

Rp.: Riboflavini 0,01 % 10 ml  
Acidiascorbinici 0,05  
Misc. Da. Signa. По 2 краплі в обидва ока через 3 години.

Прописана кількість лікарських речовин практично не впливає на осмотичний тиск розчину, тому його доцільно готувати на 0,9 % розчині натрію хлориду.

У стерильний флакон відміряють 3,6 мл стерильної води для ін'єкцій, 0,5 мл (10 крапель) 10 % розчину кислоти аскорбінової, 5 мл 0,02 % розчину рибофлавіну і 0,9 мл 10 % розчину натрію хлориду. Флакон закривають стерильною гумовою пробкою, переглядають розчин на відсутність механічних включень і закупорюють під обкатку.

**Особливі випадки приготування очних крапель.** 40% розчин глюкози готують із глюкози кваліфікації «для ін'єкцій». Кількість її розраховують з урахуванням вмісту вологи. Розчин готують без стабілізатора, стерилізують при 120 °С протягом 8 хвилин. Строк зберігання 30 діб.

Очні краплі з сульфацил-натрієм для немовлят залежно від зберігання готують двома способами:

а) асептично щодня об'ємом 10 мл;

б) зі строком придатності 30 діб за таким прописом:

сульфацил-натрію 1,0; 2,0; 3,0 г;

натрію тіосульфату 0,015 г;

розчину кислоти хлористоводневої 1н 0,035 мл;

води очищеної до 10 мл;

pH 7,5 - 8,5.

Після розчинення інгредієнтів розчин фільтрують, фасують у флакони по 5 або 10 мл, закупорюють під обкатку і стерилізують при 120 °С протягом 8 хвилин.

Очні краплі з етакридину лактатом слід ізотонувати 2% розчином борної кислоти, бо він несумісний з натрію хлоридом (викликає випадіння осаду етакридину).

**Очні розчини.** Застосовуються у вигляді примочок, іригаційних розчинів, розчинів для очищення, дезінфекції і зберігання м'яких контактних лінз. Вимоги такі ж, в основному, як і до очних крапель: вони повинні бути стерильні, стабільні, не містити механічних включень. Вимога ізотонічності примочок та іригаційних розчинів має ще більше значення, ніж для крапель, бо з оком стикається велика кількість рідини.

Якщо як примочки і промивання прописані ізотонічні розчини цинку сульфату або срібла нітрату, то перший ізотонують натрію сульфатом, а другий — натрію нітратом. Технологія очних примочок і промивань аналогічна очним краплям.

Для обробки і зберігання контактних лінз використовуються розчини, до складу яких входять антисептичні речовини, неіоногенні ПАВ, полівінол, похідні целюлози, поліетиленгліколі, ізотонічні буферні розчинники та інші речовини.

**Контроль якості, зберігання й відпуск очних лікарських форм.**

Раціональна упаковка очних крапель — це одна з найважливіших умов, що забезпечує продовження строку придатності. Упаковка

очних крапель повинна забезпечувати стерильність і бути зручною при користуванні.

Цим вимогам відповідають спеціальні флакони з піпетками з поліетилену, вмонтованими в пробку, що нагвинчується. Наявність стандартної піпетки дає можливість точно й легко дозувати розчин.

Очні краплі, приготовлені в аптеці, оформлюють основною етикеткою рожевого кольору з написом «Очні краплі» і додатковими «Зберігати в прохолодному темному місці», «Стерильно» або «Виготовлено асептично».

Оцінка якості очних крапель проводиться згідно з нормативною документацією, тобто перевіряють рецепт, паспорт, упаковку, оформлення, колір, відсутність механічних включень, відхилення в об'ємі.

### **Питання для самоконтролю:**

1. Назвіть стадії технологічного процесу виготовлення очних крапель.
2. Які вимоги ставляться до очних крапель?
3. Як забезпечити стерильність очних крапель?
4. Як забезпечити стабільність очних крапель?
5. За якими показниками оцінюють якість очних лікарських форм?

## Лабораторна робота №4. Технологія очних мазей

**Мета роботи:** навчитися готувати очні мазі і оцінювати їх якість, звертаючи особливу увагу на ступінь дисперсності лікарських речовин, рівномірний розподіл їх в основі, а також стабільність та стерильність виготовленого препарату.

Очні мазі призначаються для нанесення на кон'юнктиву ока закладанням за нижню повіку за допомогою спеціальних шпательів. Склад мазей різноманітний. Часто зустрічаються мазі з антибіотиками, сульфаніламідними препаратами, ртуті оксидом тощо. Застосовують їх для знеболювання, розширення або звуження зіниці, зменшення запалювальних процесів і зниження внутрішньоочного тиску.

*Кон'юнктива ока*— це дуже ніжна оболонка, тому очні мазі виділяються в окрему групу і до них, крім загальних вимог про рівномірність розподілу лікарських речовин, індиферентність і стійкість основи, ставиться ряд додаткових вимог:

- повинні готуватися в асептичних умовах;
- мацева основа не повинна містити будь-яких сторонніх домішок;
- повинна бути нейтральною, стерильною, рівномірно розподілятися по слизовій оболонці ока;
- лікарські речовини повинні знаходитися в оптимальному ступені дисперсності, щоб уникнути пошкодження слизової оболонки.

Для очних мазей, якщо лікарем не вказана основа, при відсутності затвердженої НТД як основу слід застосовувати суміш із 10 частин ланоліну безводного і 90 частин вазеліну сорту «для очних мазей», що не містить відновлюваних речовин.

У даній основі ланолін сприяє фіксації мазі на слизовій оболонці, а також більш повному всмоктуванню лікарських речовин. Компоненти сплавають у фарфоровій чашці при нагріванні на водяній бані. Розплавлену основу проціджують через декілька шарів марлі або паперовий фільтр (у сушильній шафі при температурі 90 - 100 °С) і фасують по 10,0 г у сухі простерилізовані банки, обв'язують

пергаментним папером і стерилізують у повітряному стерилізаторі при 180 °С протягом 30 хвилин, або при 200 °С протягом 15 хвилин. Готову очну основу зберігають у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С протягом 2 діб, або при 3 - 5 °С — 30 діб.

Останнім часом як основи для очних мазей запропоновані гелі деяких ВМС (камеді, натрію альгінат, натрію карбоксиметилцелюлоза тощо). Ці основи гідрофільні, тому добре розподіляються по слизовій оболонці ока, легко віддають лікарські речовини. Але вони мають суттєвий недолік — швидко піддаються мікробному псуванню і тому потребують додавання консервантів.

Не слід застосовувати як основи для очних мазей:

- жири, що швидко гіркнуть, бо вони мають подразнюючу дію;
- вазелін у чистому вигляді, бо він має виражені гідрофобні властивості і погано розподіляється по вологій кон'юнктиві;
- мильні основи, які, завдяки поверхнево-активним властивостям, різко знижують поверхневий натяг і мають подразнюючу дію;
- желатинові основи, які є добрим живильним середовищем для мікроорганізмів.

Застосування поліетиленоксиду або середовищ, що містять гліколь, не рекомендуються через різкий перепад осмотичного тиску. Емульсійні основи типу олія в воді мало придатні через сильне затуманювання зору. Вважається, що для досягнення оптимального ефекту краще готувати суспензійні мазі. Розчинення лікарських речовин у водній фазі емульсійних основ може викликати їх наступну рекристалізацію. Крім того, основи в очних мазях, що містять воду, підлягають стабілізації так же, як і водні розчини.

**Технологія очних мазей** аналогічна технології звичайних мазей, але з дотриманням умов асептики.

Необхідність асептичних умов приготування зв'язана з тим, що мазі можуть бути середовищем для існування мікроорганізмів. Різні бактерії, бацили, плісеневі і дріжджові гриби були виявлені у нестерильних мазях з атропіном сульфатом, пілокарпіном гідрохлоридом, ксероформом. Слід відзначити, що деякі

сульфаніламідні лікарські речовини, що входять до складу мазей, не мають бактеріостатичної дії на сапрофіти і патогенні мікроорганізми. Мікроорганізми потрапляють у мазі з допоміжних речовин, головним чином із нестерильних основ, тому що вуглеводні, жири, олії, жироподібні, особливо гідрофільні речовини є підходящим середовищем не тільки для зберігання мікроорганізмів, що потрапили в них, але й для розмноження деяких з них. Тому при приготуванні очних мазей так, як і очних крапель, доцільне додавання консервантів. З цією метою запропоновані бензалконію хлорид 1:1000, суміш ніпагіну і ніпазолу у співвідношенні ніпагіну 0,12% і ніпазолу 0,02%, 0,1 - 0,2% кислота сорбінова та інші консерванти, дозволені для медичного застосування.

Важливий фактор при приготуванні очних мазей — досягнення оптимального ступеня дисперсності лікарських речовин, що вводяться. Необхідної дисперсності речовини досягають шляхом попереднього розчинення, або ретельного розтирання їх з невеликою кількістю рідини, підходящої до основи.

**Речовини, розчинні у воді**, розчиняють в мінімальній кількості свіжоприготовленої стерильної води для ін'єкцій, а потім змішують з мазевою основою.

Розчиняють у воді й такі речовини як: резорцин, пірогалол, сульфат цинку на відміну від приготування дерматологічних мазей, коли їх вводять у вигляді тонкого порошку.

**Речовини, нерозчинні або важкорозчинні у воді та основі**, вводять до складу очних мазей у вигляді найдрібніших порошоків після старанного розтирання їх з невеликою кількістю рідкого парафіну, гліцерину, води або частини розплавленої основи, якщо лікарських речовин більше 5 %. Вибір рідини залежить від застосовуваної основи. Для того, щоб забезпечити краще диспергування лікарських речовин, необхідно спочатку рідину брати у половинній кількості від ваги твердої речовини, що сприяє кращому подрібненню (правило Дерягіна).

**Речовини, розчинні в основі**, розчиняють у підходящій до основи рідині, або частині розплавленої основи, якщо їх понад 5%.

**Власна технологія очних мазей.** Рецептūra очних мазей різноманітна. В основному, це двофазні та більш складні дисперсні системи.

Rp.: Hydrargyrioxydiflavi 0,5  
Paraffiniliquidī 0,5  
Vaselini 20,0  
Lanolini 4,0  
Misce, fiatunguentum

Da. Signa. Мазь ртутна жовта.

Тритурраційна очна мазь зі вмістом твердої фази до 5%, до складу якої входить сильнодіюча барвна речовина — ртуті оксид жовтий.

Мазь готують в асептичних умовах. У стерильній ступці старанно розтирають 0,5 г ртуті оксиду жовтого в сухому вигляді, потім з вазеліною олією. Частинами додають очну основу, відважену заздалегідь на стерильну пергаментну капсулу. Все старанно змішують до однорідності і оформляють до відпуску.

### ***Паспорт письмового контролю***

Дата	№ рецепту
Hydrargyrioxydiflavi	0,5
Olei Vaselinigt. XV	(0,1 г = 3 краплі)
Vaseliniprooculisterile	20,0
<u>Lanolinianhydricisterile</u>	<u>4,0</u>
Additaaseptic	
Приготував:	Підпис
Перевірив:	Підпис

Інколи офіціальні мазі виписують без вказівок складових частин, наприклад:

Rp.: Unguentihydrargyrioxydiflavi 10,0  
Da. Signa. Мазь ртутна жовта.

Відповідно до фармакопейного пропису розраховують кількість інгредієнтів:

Ртуті оксиду жовтого

Олії вазелінової порівну 2 частини  
Вазеліну (сорт для очних мазей) 80 частин  
Ланоліну безводного 16 частин

Отже, для 10,0 грамів мазі беруть:

Ртуті оксиду жовтого	0,2 г
Олії вазелінової	0,2 г
Вазеліну	8,0 г
Ланоліну безводного	1,6 г

Якщо пропис мазі стандартний, її готують на тій основі, яка вказана в прописі.

Rp.: Pilocarpinihydrochloridi 0,2  
Vasellini 3,0  
Lanolini 3,0  
Misce, giatunguentum  
Da. Signa. Очна мазь.

Очна мазь-емульсія з отруйною водорозчинною лікарською речовиною.

У стерильній ступці розтирають 0,2 г пілокарпіну гідрохлориду з 0,9 мл стерильної води для ін'єкцій (30 % від маси прописаного водного ланоліну) і змішують із заздалегідь процідженим і простерилізованим сплавом вазеліну з ланоліном безводним до одержання однорідної маси.

Rp.: UnguentiZincisulfatis 0,5% 10,0  
Da. Signa. Очна мазь.

Очна мазь-емульсія (цинку сульфат, розчинний у воді).

В асептичних умовах у стерильній ступці розчиняють 0,05 г цинку сульфату в декількох краплях стерильної води очищеної, додають частинами 10,0 г стерильної основи для очних мазей, ретельно перемішують. Мазь переносять у простерилізовану скляну баночку і оформляють для відпуску.

При відпуску мазей необхідно використовувати стерильну тару й обов'язково в комплексі зі спеціальною паличкою для нанесення мазі. Найзручніша форма упаковки — туби з кришкою, наповнюють їх за допомогою спеціальних приладів. Вони гігієнічні при вживанні і

дозволяють зберігати стерильність мазі більш тривалий час.

Виготовлену мазь оформляють етикетками «Очна мазь», додатковими «Зберігати в прохолодному темному місці», «Виготовлено асептично».

**Питання для самоконтролю:**

1. Назвіть стадії технологічного процесу виготовлення очних мазей.
2. Як забезпечити стерильність очних мазей?
3. Які вимоги ставляться до очних мазей?
4. Як забезпечити стабільність очних мазей?
5. За якими показниками оцінюють якість очних мазей?

### Тема 3. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ З АНТИБІОТИКАМИ

Арсенал антибіотиків, які використовують в сучасній медичній практиці, досить широкий. Зараз виділено й описано понад 3000 антибіотиків, причому для багатьох з них визначена хімічна структура. Практичне застосування знайшли близько 70, а найчастіше зустрічаються в екстемпоральній рецептурі аптек пеніцилін, тетрациклін, левоміцетин, гризеофульвін, еритроміцин, канаміцин тощо. Усі антибіотики – тверді органічні речовини, молекули яких містять полярні групи, взаємодіючі з макромолекулами бактерій, що приводить до пригнічення росту останніх.

Антибіотики випускаються промисловістю у вигляді порошків у флаконах невеликої ємкості, міцно закупорених резиновими пробками з обкатними алюмінієвими ковпачками. Найчастіше ці порошки використовують для виготовлення лікарських форм в аптеці, здебільшого це рідкі лікарські форми для зовнішнього застосування (очні краплі, примочки, краплі для вуха, носа), мазі, супозиторії, порошки (присипки).

Незмінність хімічного складу, фізичного стану і фармакологічної дії антибіотиків повинні зберігатися як при приготуванні лікарських препаратів, так і під час зберігання і застосування хворими. Тому необхідно знати фізико-хімічні та фармакологічні властивості антибіотиків і умови, при яких вони зберігають свою активність.

#### **Вимоги, що ставляться до лікарських форм з антибіотиками**

1. Приготування лікарських форм з антибіотиками повинно проводитися в асептичних умовах. Це пов'язане з тим, що антибактеріальна активність їх знижується під впливом мікроорганізмів та їх ферментів.

2 Вид лікарської форми повинен забезпечувати стабільність антибіотика як у процесі технології, так і при зберіганні.

3. Лікарська форма повинна забезпечувати необхідну концентрацію антибіотика в макроорганізмі при його мінімальному дозуванні.

## Розрахунки антибактеріальної активності антибіотиків (ОД)

Антибактеріальна активність антибіотиків виражається в одиницях дії (ОД), що відповідають певним ваговим частинам хімічно чистого кристалічного препарату, що визначається методом біологічної стандартизації.

У деяких антибіотиків (стрептоміцин, еритроміцин тощо) одиниця дії відповідає 1 мкг хімічно чистого препарату у вигляді основи, кислоти або солі.

Якщо такої відповідності немає, то для перерахунку ОД антибіотиків у вагові співвідношення слід користуватися даними, наведеними у відповідних власних статтях ДФ, в яких вказана залежність між масою та одиницями дії антибіотиків, (табл. 2). Так, 1 ОД хімічно чистого кристалічного бензилпеніциліну відповідає 0,5988 мкг чистої кристалічної натрієвої солі бензилпеніциліну. У 1 мкг хімічно чистої натрієвої солі теоретично міститься 1670 ОД. Якщо в рецепті виписано 200000 ОД бензилпеніциліну, то за масою ця кількість складатиме:

$$\frac{200\ 000}{1670} = 120\ \text{мкг} = 0,12\ \text{г.}$$

Або, користуючись даними таблиці:

1 млн ОД — 0,6 г бензилпеніциліну

200 000 ОД —  $x$  г бензилпеніциліну

$$x = \frac{200\ 000 \times 0,6}{1\ 000\ 000} = 0,12\ \text{г.}$$

Таблиця 2

### Залежність між масою та одиницями дії деяких антибіотиків

Лікарські речовини	ОД, млн	Маса, г
Ампіцилін	1	0,58
Бензилпеніциліну натрієва сіль	1	0,60
Еритроміцин	1	1,11
Канаміцин	1	1,23
Леворин	1	0,10
Лінкоміцинугідрохлорид	1	1,00
Метицилін	1	0,676

Мономіцин	1	1,00
Окситетрацикліну гідрохлорид	1	1,00
Олеандоміцину фосфат	1	1,00
Олететрин	1	1,00
Стрептоциду сульфат	1	1,25
Феноксиметилпеніцилін	1	0,65
Хлортетрациклін	1	1,00

## **Лабораторна робота №5. Технологія лікарських форм з антибіотиками**

**Мета роботи:** навчитися готувати різні лікарські форми з пеніциліном, стрептоміцином, левоміцетином та іншими антибіотиками.

*При виготовленні лікарських форм з антибіотиками треба мати на увазі, що:*

- 1) антибіотики швидко гідролізуються під впливом їх ферментів (наприклад пеніцилін під впливом пеніцилінази), втрачаючи свою активність. Тому всі лікарські препарати з антибіотиками готують в асептичних умовах;
- 2) антибіотики, як правило, погано розчиняються у воді, а їх водні розчини недостатньо стабільні. Тому найкраще вводити їх в склад лікарських препаратів у вигляді суспензій;
- 3) більшість антибіотиків легко гідролізуються під впливом кислот та лугів, тому їх стабільність залежить від рН середовища. Інактивація антибіотиків також відбувається в присутності етанолу, гліцерину, солей важких металів;
- 4) антибіотики взаємодіють з багатьма лікарськими і допоміжними речовинами, тому складні прописи вимагають особливої перевірки на сумісність компонентів;
- 5) багато антибіотиків термолабільні і не витримують термічної стерилізації;
- 6) лікарські препарати з антибіотиками нестабільні при зберіганні.

### **Технологія порошків з антибіотиками.**

В основному в аптеці готують складні порошки, що використовуються в хірургічній, дерматологічній і стоматологічній практиці, за загальними правилами приготування складних порошків. До простерилізованих і охолоджених порошків в асептичних умовах додають антибіотики.

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 200 000 OD  
Ephedrinihydrochloridi 0,2  
Streptocidi

Sulfadimezini aa 2,0

Misce, fiatpulvissubtilissimus

Da. Signa. Для вдювання у порожнину носа кожні 2 години.

Порошок для вдювання з термолабільним антибіотиком.

У стерильній ступці розтирають 2,0 г стрептоциду з 2,0 г сульфадимезину. Суміш висипають на капсулу, залишивши в ступці приблизно 0,2 г. Вносять 0,2 г ефедрину гідрохлориду й ретельно перемішують, у декілька прийомів при старанному розтиранні змішують з раніше відсипаною на капсулу сумішшю. Одержану суміш стерилізують при 150 °С протягом години, після чого в асептичних умовах додають 0,12 г бензилпеніциліну натрію, дотримуючись кількісного співвідношення.

### **Технологія рідких лікарських форм.**

**Водні розчини** готують за загальними правилами приготування. Особливість — дотримання асептичних умов. Необхідно уникати фільтрування їх через звичайний фільтрувальний папір. У більшості випадків в аптеках готують тільки стерильний розчинник, а розчиняють у лікувальному закладі безпосередньо перед вживанням. Це обумовлено тим, що водні розчини більшості антибіотиків і, зокрема, пеніциліну малостійкі, і стійкість їх залежить від температури й концентрації, а також від препарату, що застосовується.

Із усіх сучасних антибіотиків в лікарських формах, які виготовляються *extempore*, найчастіше використовують пеніциліни, як природні (бензилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін), так і напівсинтетичні (оксацилін, метицилін, ампіцилін тощо). Пеніциліни випускаються в вигляді натрієвих, або новокаїнових солей, які добре розчиняються у воді. Для приготування їх розчинів як розчинники використовують: ізотонічний розчин натрію хлориду, розчин глюкози ізотонічний, розчин новокаїну (0,25 і 0,5 %). Необхідно враховувати, що розчини новокаїну зі стабілізаторами мають рН3,8 - 4,5, розчини глюкози — 3,0 - 4,0. При вказаних величинах рНрозчини бензилпеніцилінуінактивуються і при звичайній температурі (найбільш стійкі лікарські форми з пеніцилінами при рН6,0 - 7,0).

Тому необхідно його розчиняти безпосередньо перед вживанням. Невитрачений розчин подальшому використанню не підлягає, бо при його зберіганні пеніцилін інактивується.

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 200 000 OD

Sol. Natriichloridiisotonicae 150 ml

Misce. Da. Signa. Для промивання ран.

Розчин бензилпеніциліну натрієвої солі на ізотонічному розчині натрію хлориду для зовнішнього застосування. Спочатку готують стерильний ізотонічний розчин натрію хлориду, в якому потім розчиняють 0,12 г бензилпеніциліну натрієвої солі.

Rp.: Polymixini M sulfatis 200 000 OD

Sol. Natriichloridiisotonicae 150 ml

Misce. Da. Signa. Примочка для змочування тампонів.

Розчин поліміксину сульфату на ізотонічному розчині натрію хлориду.

В аптеках готують розчин поліміксину сульфату на ізотонічному розчині натрію хлориду безпосередньо перед застосуванням з розрахунку 10 000 - 20 000 ОД на 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду або 0,5 - 1 % розчину новокаїну. Поліміксин сульфат стійкий у кислому середовищі і розкладається у лужному. Активність антибіотика 8000 ОД у 1 мг. За даним рецептом в стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду в асептичних умовах розчиняють 0,25 г антибіотика (200 000 ОД).

В аптеках часто готують очні краплі з левоміцетином, прописаним у вигляді 0,25 % водного розчину. Левоміцетин — синтетичний антибіотик, являє собою білий зі слабким жовтуватозеленуватим відтінком кристалічний порошок, гіркий на смак, малорозчинний у воді (0,25 %), легко — в спирті. Розчини готують на свіжій воді для ін'єкцій або ізотонічному розчині натрію хлориду в асептичних умовах. Розчиняти антибіотик можна при нагріванні (його водні розчини витримують нагрівання до 110 °С).

Rp.: Laevomycetini 0,25

Natriichloridi 0,9

Aquaeproinjectionibus 100 ml

Misce. Stérilisa!

Da. Signa. Очні краплі.

У даному прописі натрію хлорид забезпечує ізотонічність і кращу стабільність левоміцетину у розчині. Одержаний розчин фільтрують і розливають у маленькі флакони, які герметично закупорюють і обкачують металевими ковпачками. Стерилізують при 100 °С протягом 30 хвилин. Водний розчин левоміцетину довго зберігає стійкість (близько двох років), якщо зберігається при температурі +5 °С.

Для покращення розчинності левоміцетину та ізотонування крапель з левоміцетином можна використати стерильний борнобуферний розчин такого складу: натрію тетраборату 0,02 г; натрію хлориду 0,02 г; кислоти борної 0,11 г; води для ін'єкцій до 10 мл. У приготованому борнобуферному розчині розчиняють левоміцетин.

**Розчини зі стрептоміцином.** Стрептоміцин містить альдегідну групу, яка легко окислюється і перетворюється в карбоксильну, при цьому препарат втрачає свої антибактеріальні властивості. Тому він несумісний з кислотами й лугами. Так, у 1н розчині кислоти хлористоводневої при 25 °С протягом 6 годин він втрачає 35 %, а за добу — 80 % своєї активності. У 0,1 н розчині натру їдкого він інактивується протягом 3 годин на 50 %.

Стрептоміцин несумісний з неоміцином, тетрацикліном, гентаміцином та канаміцином. Як у сухому вигляді, так і в розчинах, стрептоміцин відзначається більшою стійкістю, ніж солі бензилпеніциліну.

Краплі зі стрептоміцином готують в асептичних умовах на стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду в концентрації 10 000 - 100 000 ОД стрептоміцину на 1 мл розчину. Він стабільний при рН 7 - 8; при нагріванні до 100 °С інактивується, тому його розчин не можна стерилізувати. Краплі з ним не витрачають активності при кімнатній температурі протягом місяця.

В аптечних умовах стрептоміцин часто комбінують з пеніциліном і біоміцином. Краплі з біоміцином



розчинності в воді застосовують у вигляді спиртових розчинів, часто в поєднанні з сульфаніламідними препаратами.

Rp.: Laevomycetini  
Norsulfasoli-natrii aa 2,0  
Spiritusaeethylici 100 ml  
Misc. Da. Signa. Антисептик.

В стерильний флакон для відпуску поміщають 2,0 г простерилізованого норсульфазол-натрію та левоміцетину і відміряють 100 мл 90 % спирту етилового, розбовтують до повного розчинення.

Rp.: Laevomycetini 3,0  
Sol. Acidiborici 2 % 40 ml  
Spiritusaeethylici 70 % 50 ml  
Misc. Da. Signa. Протирати шкіру обличчя.

Левоміцетин при нагріванні розчиняють в спирті, потім додають розчин борної кислоти.

**Суспензії.** Більш стабільними, порівняно з водними розчинами, є олійні суспензії, призначені для внутрішньом'язових ін'єкцій. При приготуванні їх вирішальне значення має ступінь дисперсності твердої фази.

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 1 000 000 OD  
OleiPersicorum 100,0  
Stérilisa!

Misce. Da. Signa. По 1-2 мл внутрішньом'язово 2 рази на день.

У флакон для відпуску відважують 100,0 г олії персикової, закривають ватним тампоном і стерилізують при 170 °С протягом години. Потім в асептичних умовах в стерильній ступці розтирають натрієву сіль бензилпеніциліну з невеликою кількістю стерильної олії, поступово додаючи всю останню. Приготовану суспензію поміщають у стерильний флакон для відпуску.

### **Технологія м'яких лікарських форм.**

**Мазі.** При приготуванні мазей з антибіотиками особливу увагу слід звертати на склад основи і спосіб введення антибіотиків.

Найстабільніші мазі — це мазі, виготовлені на безводних основах. Найбільш придатна основа для очних мазей — суміш, яка складається з 9,0 г вазеліну (сорт «для очних мазей») і 1,0 г ланоліну б/в.

Застосовуються й інші поєднання: суміш із 4 частин ланоліну безводного і 6 частин вазеліну (сорт «для очних мазей»).

Як основи використовують також поліорганосилоксани (силікони). Пеніцилін на таких основах зберігається тривалий час (до трьох місяців і більше). Усі основи для мазей з антибіотиками використовують тільки після їх стерилізації.

В аптечних умовах мазі з солями бензилпеніциліну готують за типом тритураційних, бо у водному розчині антибіотик швидко інактивується.

Rp.: Unguenti Benzylpenicillini-natrii 20,0

Da. Signa. Очна мазь.

Очна мазь з розчинним у воді антибіотиком, де не вказаний склад мажевої основи. Мазь необхідно готувати з дотриманням умов асептики. Флакон з пеніциліном відкривають стерильним пінцетом. Вміст його, 0,13 г бензилпеніциліну натрієвої солі (відповідно до ФС 42-84-72), переносять у стерильну ледь підігріту ступку, розтирають у дрібний порошок і змішують зі стерильною основою, охолодженою до 50- 60 °С, яку додають до пеніциліну невеликими порціями при постійному помішуванні до утворення однорідної маси. Поміщають у стерильну баночку з кришкою, що загвинчується, і стерильною прокладкою. Оформляють для відпуску. Строк зберігання мазі 10 днів.

Пеніцилінові мазі на самому вазеліні готувати не рекомендується, бо вони малоефективні через погану всмоктуваність пеніциліну шкірою.

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 500 000 OD

Olei Persicorum 90,0

Cetacei 0,5

Lanolini 10,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Для змазування уражених ділянок шкіри.

Готують сплав спермацету, ланоліну водного та олії персикової. В ступці розтирають пеніцилін, потім частинами додають основу при перемішуванні. Введення жирів у мазі з антибіотиками небажане, бо перекисні сполуки, що містяться в них, можуть бути причиною руйнування антибіотиків.

Широко застосовуються мазі очні з тетрациклінами (тетрациклінова 1 %, дитетрациклінова 10 %) та еритроміцином.

Rp.: Unguenti Tetracyclini hydrochloridi 1 % 10,0

Da. Signa. Очна мазь.

У задалегідь простерилізовану ступку вносять 0,1 г (100 000 ОД) тетрацикліну гідрохлориду, старанно розтирають, а потім частинами додають розплавлену напівостиглу основу (до 40 °С). Мазі зберігають у прохолодному захищеному від світла місці.

**Супозиторії.** Відомо, що парентеральний шлях введення антибіотиків має ряд недоліків так само, як і пероральний. Тому для практичної медицини призначення антибіотиків у вигляді супозиторіїв має велике значення. Швидкість всмоктування антибіотиків залежить від природи основи. Як основи звичайно використовуються масло какао, віск та різні поверхнево-активні речовини. Наприклад, у присутності натрію лаурилсульфату процес всмоктування значно зростає. Останнім часом як супозиторні основи запропоновано використовувати гідровані рослинні олії. Приготовляють супозиторії викачуванням або пресуванням, тому що нагрівання застосовувати не можна.

В аптеці часто виготовляють супозиторії з пеніциліном: пеніцилін розтирають з невеликою кількістю молочного цукру і у вигляді тонкого порошку вводять в супозиторну основу. Вміст пеніциліну в одному ректальному супозиторії від 100 000 до 500 000 ОД. При зберіганні в прохолодному місці активність готових супозиторіїв може зберігатися 2 місяці.

В аптеках готують також ректальні супозиторії з тетрацикліном. Найчастіше для цієї мети застосовують гідрохлорид тетрацикліну, що обумовлено менш вираженою місцевою подразнюючою дією цього антибіотика. Звичайно призначають супозиторії, що містять по 0,3 г

(300 000 ОД) тетрацикліну.

Rp.: Tetracyclinihydrochloridi 0,3

OleiCacao q. s.

Misce, fiatsuppositorium

Datalesdoses № 6

Signa. По 1 свічці 3 рази на день.

У стерильну ступку поміщають 1,8 г тетрацикліну гідрохлориду, ретельно розтирають (без розчинення у воді) та при перемішуванні частинами додають 16,2 г подрібненого масла какао. Уминають до одержання однорідної пластичної маси, з якої видають 6 супозиторіїв і оформляють до відпуску.

**Оцінка якості, зберігання та відпуск лікарських форм з антибіотиками.**

Лікарські форми з антибіотиками оцінюють так само, як і інші лікарські форми, тобто перевіряють правильність документації, пакування, проводять органолептичний контроль (колір, запах), відсутність механічних домішок (рідкі ліки), відхилення в об'ємі або масі, однорідність змішування (порошки, мазі), температуру плавлення, час повної деформації (супозиторії).

Загальні вимоги до зберігання лікарських форм з антибіотиками: температура в умовах холодильника, захищене від світла місце, рН середовища. У буферному розчині з рН 6,5 стійкість солей бензилпеніциліну підвищується до 15 - 20 днів при температурі до +3 °С.

Ліки з антибіотиками відпускають у стерильному посуді, що максимально виключає попадання мікрофлори, оформляють етикетками «Виготовлено асептично» та «Зберігати в прохолодному місці».

### **Питання для самоконтролю:**

1. Назвіть антибіотики, які ви знаєте, і в яких лікарських формах їх прописують у рецептах.

2. Чому лікарські препарати, які містять антибіотики, готуються в асептичних умовах?

3. Перерахуйте чинники, які впливають на активність лікарських препаратів з антибіотиками.

4. Які особливості приготування розчинів, мазей з антибіотиками?

5. Як розраховують кількість антибіотика, якщо в рецепті його активність визначена в одиницях дії?

## Тема 4. ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ДЛЯ ДІТЕЙ

Анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму вимагають створення лікарських форм, які мають високу біодоступність, фармакотерапевтичну ефективність та мінімальний побічний ефект.

Лікарська терапія в дитячому віці суттєво відрізняється від лікування дорослих не тільки в кількісному, а й в якісному відношенні. Розрізняють такі періоди дитинства: немовляти (перші 28 днів життя), грудний (до 1 - 1,5 року), дошкільний (до 7 років), шкільний (до 17 років) Організм дитини, особливо у ранньому віці, характеризується малою масою при великій поверхні тіла, великим об'ємом позаклітинної рідини, своєрідним зв'язуванням білків з лікарськими речовинами, незрілістю й недостатністю ферментних систем, що метаболізують ліки у крові, незрілістю регуляторів нервової системи, дихального і вазомоторного центру та центру терморегуляції тощо.

Серед інших фізіологічних факторів, які суттєво впливають на фармакокінетику лікарських речовин, має велике значення вік дітей.

Для **немовлят** характерне швидке проникнення лікарських препаратів в органи й тканини, а підвищена проникність слизової оболонки органів травлення може посилити й прискорити всмоктування лікарських речовин у шлунково-кишковий тракт. Крім того, побічні явища можуть бути обумовлені недостатнім виділенням і знешкодженням токсичних речовин нирками (концентраційна здатність яких у дітей на 50 % нижча ніж у дорослих).

Період **грудного віку** характеризується швидким ростом, прибавкою у масі дитини, а також інтенсивним водним обміном. У цей період треба особливо обережно застосовувати лікарські препарати дітям у віці до 3 місяців. Важливо правильно визначати дози. Доцільно використовувати лікарські засоби у діапазоні мінімальних і середніх терапевтичних доз та, по можливості, короткими курсами. У дітей перших трьох місяців життя дози лікарських речовин повинні становити  $1/3$  -  $1/2$  дози дітей, старших 3 місяців. Дозу підбирають строго індивідуально.

У дошкільний і шкільний періоди важливо правильно вибрати спосіб введення і лікарську форму з урахуванням маси і віку дитини, характеру захворювання і фізико-хімічних властивостей лікарських речовин. У ранньому віці у дітей часто використовується ін'єкційне введення лікарських препаратів, перевагою якого є швидкість настання терапевтичного ефекту, повнота всмоктування лікарських речовин, можливість регулювання вмісту лікарської речовини в кров'яному руслі. Проте цей метод має серйозні недоліки: травматичний (больовий) фактор, пошкодження нервово-м'язового апарату, високі концентрації лікарських засобів здатні викликати інтоксикацію при швидкому введенні препарату.

Виходячи із серйозних недоліків ін'єкційного методу введення лікарських препаратів, частіше віддають перевагу пероральному прийому ліків, за винятком випадків, коли в дитини різко виражене блювання і відсутній апетит. Для дітей до 5 років краще використовувати рідкі лікарські форми. При пероральному прийомі важливе значення має смак і запах лікарського препарату. Гіркі, кислі, солоні, неприємні на вигляд і запах ліки викликають негативні емоції, які можуть різко знизити терапевтичну дію лікарських засобів. Отже, дитячі лікарські форми повинні бути коригованими. Проте при екстемпоральному приготуванні дитячих лікарських препаратів надмірне і нерозбірливе додавання коригентів може привести до зниження їх терапевтичної дії, що особливо небезпечно при лікуванні сульфаніламидами та антибіотиками.

В останні роки широко використовується ректальне призначення лікарських препаратів, що знімає проблему смаку й запаху, а також сприяє зменшенню побічних дій і особливо алергічних реакцій. Перед ректальним введенням лікарських препаратів рекомендується зробити очищувальну клізму.

## **Лабораторна робота №6. Особливості приготування, контролю, зберігання й відпуску лікарських препаратів для дітей**

**Мета роботи:** навчитися готувати лікарські препарати для новонароджених і дітей першого року життя, а також оцінювати їх якість.

Лікарські препарати для немовлят виписуються на окремих бланках рецептів з позначкою «Для немовлят» і вказівкою точного віку дитини і маси.

При прийманні рецепту необхідно перевіряти дози отруйних і сильнодіючих речовин, а також сумісність прописаних інгредієнтів, враховуючи раціональність поєднання антибіотиків, сульфаніламідів та інших лікарських речовин.

Дози отруйних і сильнодіючих речовин, прописаних у супозиторіях і клізмах, зрівнюють з дозами для перорального прийому.

Підготовка персоналу, приміщень, обладнання, флаконів, допоміжних матеріалів і умови приготування лікарських форм для немовлят повинні відповідати вимогам, викладеним у наказі МОЗ України № 139 від 14.06.93 року.

Приготування, контроль якості, зберігання і використання лікарських препаратів для дітей в аптеках здійснюється згідно з методичними вказівками, розробленими ДНЦЛЗ (дитячим науковим центром лікарських засобів) України.

Усі лікарські форми для немовлят повинні бути стерильними незалежно від вказівок лікаря, який прописав ліки.

Розчини лікарських речовин для внутрішнього застосування для дитячих стаціонарів і дітей першого року життя за індивідуальними рецептами також повинні бути стерильними. Розчини для внутрішнього застосування готують масо-об'ємним способом без додавання стабілізаторів або консервантів, їх фільтрують, розливають у флакони з нейтрального скла, закупорюють гумовими пробками і металевими ковпачками «під обкатку».

Стерилізують розчини насиченою водяною парою під тиском

1,1 кгс/см<sup>2</sup> при 120 °С. Стерилізація текучою парою при 100 °С допускається тільки в тому випадку, коли в діючій НТД цей метод указаний як єдино можливий. Термолабільні речовини додають у лікарські форми асептично, а розчини піддають бактеріальній фільтрації.

Фасування розчинів проводять в об'ємах по 10 - 20 мл, розрахованих на одноразове використання, але не більше 200 мл в індивідуальній упаковці. Вони зберігаються у відділенні згідно з визначеними строками придатності.

Для рідких дитячих лікарських форм внутрішнього застосування в банках і флаконах з сиропами, суспензіями і розчинами передбачається комплектація їх дозуючими ложечками, кришками з мірними стаканчиками або крапельницями.

Порошки для внутрішнього застосування готують в асептичних умовах згідно з вимогами фармакопеї.

Розчини для внутрішнього застосування, що містять термолабільні речовини, готують на стерильній очищеній воді та розливають в асептичних умовах у стерильні флакони (розчини калію перманганату 5 %, коларголу 2% і перекису водню 3 %). Строки придатності розчинів калію перманганату і перекису водню — 15 діб, а коларголу — 30 діб. Розчини термостабільних речовин (етакридину лактату 0,1 %, фурациліну 0,02 % на ізотонічному розчині натрію хлориду, натрію тетраборату 10 % на гліцерині) стерилізують у автоклаві при температурі 120 °С протягом 8 хвилин.

Фасування лікарських форм для зовнішнього застосування виконують у кількості не більше 30,0 г для індивідуального користування.

За амбулаторними рецептами розчини для немовлят відпускаються з аптек в об'ємі не більше 100 мл. Після відкриття вони повинні бути використані протягом 2 діб за умови зберігання їх у холодильнику, про що фармацевт робить позначку на етикетці.

Для обробки шкіряних покривів немовлят або приготування олійних розчинів використовуються олії: персикова, оливкова, соняшникова і вазелінова. Відпускаються вони у фасовці не більше

30,0 г для одноразового використання. Кислотне число жирних олій повинно бути не вище 2,5. Стерилізують їх при температурі не вище 180°C протягом 30 хвилин у флаконах для крові місткістю 50 мл, герметично закупорених гумовими пробками марки П-21 під обкатку. Використання пробок марки 25П (червоного кольору) не рекомендується. Зберігаються такі олії 30 діб (при кімнатній температурі).

Присипки готують шляхом подрібнення порошків з наступною їх стерилізацією.

При приготуванні мазей для дітей, якщо немає інших вказівок у рецепті, використовують стерильну очну основу, що складається із суміші 10,0 г ланоліну безводного і 90,0 г вазеліну сорту «для очних мазей».

Приготування розчинів для ін'єкцій для немовлят здійснюється згідно з вимогами ДФ, а також діючими наказами та інструкціями.

Усі лікарські форми, що готуються для дітей, особливо для новонароджених, піддаються повному хімічному контролю. При відсутності в штаті аптеки провізора-аналітика завідуючий аптекою зобов'язаний забезпечити проведення повного хімічного контролю усіх рідких лікарських форм для внутрішнього вживання, призначених для новонароджених дітей. При відсутності методик кількісного аналізу вони повинні бути перевірені якісним аналізом. Як виняток, допускається приготування складних за складом, що не мають методик якісного і кількісного аналізу, лікарських форм, для новонароджених — у присутності провізора-аналітика або провізора-технолога «під наглядом».

При контролі лікарських форм для дітей особливу увагу звертають на лікарські форми, застосовувані в очній практиці, що містять наркотичні й отруйні речовини, а також розчини для лікувальних клізм. При відпуску ліків для дітей звертають увагу батьків на час та особливості їх приймання, а також умови зберігання.

### **Питання для самоконтролю:**

1. Чому лікарські препарати для дітей повинні готуватися в

асептичних умовах?

2. Наведіть приклади дитячих лікарських форм для зовнішнього застосування. В яких з них треба перевіряти дози отруйних та сильнодіючих засобів?

3. Наведіть умови стерилізації дитячих лікарських форм для внутрішнього та зовнішнього застосування.

4. Які шляхи введення лікарських препаратів дітям являються найбільш поширеними? Обґрунтуйте свою думку.

5. Обґрунтуйте необхідність чи, навпаки, небажаність введення стабілізаторів і консервантів в лікарські форми для дітей?

## Список використаної літератури

1. Практикум по аптечной технологии лекарств : учеб. пособие для студ. вузов / А.И. Тихонов, С.А.Тихонова, С.М. Мусоев, Г.П. Пеклина, Л.А. Бондаренко, А.Г. Башура, О.С. Шпичак, Е.Е. Богуцкая; под ред. А.И. Тихонова и С.А. Тихоновой. – Х.: Оригинал, 2016. – 462 с.
2. Руководство к учебным занятиям по аптечной технологии лекарств : учеб. пособие для студентов вузов / Л.И. Вишневская, Н.П. Половко, Р.С. Корытнюк и [др.]. – Х.: НФаУ : Оригинал, 2016. – 378 с.
3. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних. – Вінниця: Нова книга, 2019. – 536 с.
4. Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, Л.М. Хохлова [та ін.]; за ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.
5. Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.
6. Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.
7. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.

Навчальне видання

*Цісак Альона Олександрівна*

*Шкодовська Анна Марія Ігорівна*

Оригінал-макет розроблено в авторській редакції

**Кафедра фармакології та технології ліків  
Факультет хімії та фармацевції  
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова  
Французький бульвар, 24/26, м. Одеса, 65058**