

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

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для практичних занять провізорів-інтернів

спеціальності «Загальна фармація»

Частина II

Запоріжжя

2021

УДК 615.4(075.8)

C51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
(протокол № 1 від «_30_» вересня 2021 р.)
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

Автори:

Смойловська Г. П., Малюгіна О. О., Хортецька Т. В.

Рецензенти:

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

Наталія Михайлівна Червоненко - кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медичного університету.

C51

Смойловська Г. П.

Фармацевтична технологія : навчальний посібник для практичних занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація». Ч 2 / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. – 97 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**»: II частина до практичних занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». Посібник містить актуальну інформацію стосовно фармакопейних вимог, біофармацевтичних та технологічних аспектів виготовлення лікарських засобів різних типів дисперсних систем, технологічних аспектів виготовлення гомеопатичних ліків та актуальних питань вибору та застосування лікарських косметичних засобів м'якої консистенції по догляду за шкірою.

УДК 615.4(075.8)

© Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., Хортецька Т.В., 2021.
©Запорізький державний медичний університет, 2021

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	4
Перелік скорочень	10
Тема 6. Фармакопейні вимоги та біофармацевтичні аспекти порошків для нашкірного та орального застосування.....	11
Тема 7. Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування....	23
Тема 8. Актуальні питання створення та застосування м'яких лікарських засобів (МЛЗ)	41
Тема 9. Технологічні аспекти виготовлення гомеопатичних ліків	55
Тема 10. Актуальні питання вибору та застосування лікарських косметичних засобів. Косметичні засоби м'якої консистенції по догляду за шкірою	77

ПЕРЕДМОВА

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

Посібник розроблено з урахуванням чинного законодавства України, у тому числі статей Державної фармакопеї України 2-го видання, Стандартів належних практик, у відповідності до змін у типовому навчальному плані та програмі спеціалізації (інтернатури) зі спеціальності «Загальна фармація».

Сучасний розвиток фармацевтичної технології тісно пов'язаний з науково-технічним прогресом. Виробництво (виготовлення) лікарських та лікарських косметичних засобів з застосуванням новітніх наукових досягнень у галузі фармацевтичної технології та біофармації дає можливість створювати принципово нові, досконаліші і продуктивні технологічні методи та процеси, що підвищують якість готової продукції.

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» у провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» є систематизація знань стосовно фармакопейних вимог, біофармацевтичних та технологічних аспектів виготовлення лікарських засобів різних типів дисперсних систем, технологічних аспектів виготовлення гомеопатичних ліків та актуальних питань вибору та застосування лікарських косметичних засобів м'якої консистенції по догляду за шкірою.

Основними завданнями засвоєння дисципліни «Фармацевтична технологія» є вдосконалення сучасного комплексу вмінь і професійних знань, які необхідні для роботи провізора-інтерна при екстемпоральному виробництві порошків, рідких лікарських засобів для орального та нашкірного застосування, м'яких лікарських засобів, гомеопатичних та лікувальних косметичних засобів.

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

1. Основи виробничої діяльності фармацевтичних підприємств та аптечних закладів.
2. Вирішувати питання технології, зберігання, відпуску лікарських засобів, гомеопатичних препаратів та лікувальних косметичних засобів.
3. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти виготовлення лікарських засобів, гомеопатичних препаратів та лікувальних косметичних засобів.

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

Структура навчальної дисципліни

№	Назва розділів, тем	Кількість годин				
		усього	Лекцій	Сем. зан.	Практ зан.	Самост робота
1	2	3	4	5	6	7
1.	Сучасний стан та перспективи розвитку фармацевтичного виробництва	15,5	2	3,5	2	8
1.1.	Актуальні питання фармацевтичного сектору України. Стан вітчизняного виробництва лікарських засобів			3,5		
1.2.	Нові технології у виробництві лікарських засобів (біотехнології, нанотехнології тощо)					4
1.3.	Медичні імунобіологічні препарати					4
1.4.	Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології - лікарські засоби нового покоління		2		2	
2.	Біофармація – теоретична основа створення та раціонального і безпечного застосування лікарських засобів	11,5	2	3,5	2	4
2.1.	Загальні питання біофармації		2	3,5		4

1	2	3	4	5	6	7
2.2.	Взаємодія лікарських засобів при виробництві та зберіганні				2	
3.	Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів	9,5		3,5	2	4
3.1.	Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів			3,5	2	4
4.	Належна аптечна практика та належна практика зберігання в діяльності вітчизняного фармацевтичного сектору	9,5		3,5	2	4
4.1.	Реалізація принципів належної практики зберігання			3,5		
4.2.	Впровадження положень належної аптечної практики				2	4
5.	Сучасні лікарські засоби для дітей і людей похилого та старечого віку	9,5		3,5	2	4
5.1.	Загальнофармацевтичні аспекти ліків для людей похилого віку			3,5		
5.2.	Фармацевтичні та медико-біологічні особливості ліків для дітей				2	4
6.	Вимоги ДФУ до лікарських засобів. Медико-біологічні та фармацевтичні та аспекти ліків	48		19	6	23
6.1.	Лікарські засоби для вагінального та ректального застосування, палички на сучасному фарм ринку			3,5		
6.2.	Особливості технології зберігання та застосування лікарських засобів, що знаходяться під тиском			3,5		
6.3.	Місце та роль лікарських засобів для парентерального застосування у сучасних медицині та фармації			5		4
6.4.	Фармакопейні вимоги та біофармацевтичні аспекти порошків для нашкірного та орального застосування				2	
6.5.	Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування				2	
6.6.	Актуальні питання створення та застосування м'яких лікарських засобів (МЛЗ)				2	
6.7.	Вушні, назальні, оромукозні лікарські засоби та гумки жувальні лікувальні на вітчизняному фармацевтичному ринку					4

1	2	3	4	5	6	7
6.8.	Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика таблеток			5		
6.9.	Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика капсул, гранул					4
6.10.	Принципи розробки, виробництва та застосування пластирів трансдермальних					4
6.11.	Сучасні вимоги до лікарських засобів, які вимагають специфічного способу застосування					3
6.12.	Очні лікарські засоби: фармакопейна та біофармацевтична характеристика			3,5		4
7.	Гомеопатичні лікарські засоби на фармацевтичному ринку	9,5		3,5	2	4
7.1.	Гомеопатична фармакопея. Нормування вимог до якості гомеопатичних засобів			3,5		
7.2.	Технологічні аспекти виготовлення гомеопатичних ліків				2	
7.3.	Гомеопатія як метод холістичної терапії: принципи та етапи розвитку					4
8.	Лікарські косметичні засоби	17		5	2	10
8.1.	Актуальні питання вибору та застосування лікарських косметичних засобів.			3,5	2	4
8.2.	Законодавче регулювання обігу лікарських косметичних засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку					4
8.3.	Реалізація біофармацевтичних принципів як запорука ефективності засобів лікувальної косметики					2
9.	Інформаційна діяльність провізора	4				4
9.1.	Інформаційна діяльність провізора					4
	Разом годин	134	4	45	20	65

Тематичний план практичних занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»

1. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології - лікарські засоби нового покоління.
2. Взаємодія лікарських засобів при виробництві та зберіганні.

3. Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів.
4. Впровадження положень належної аптечної практики.
5. Фармацевтичні та медико-біологічні особливості ліків для дітей.
6. Фармакопейні вимоги та біофармацевтичні аспекти порошків для нашкірного та орального застосування.
7. Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування.
8. Актуальні питання створення та застосування м'яких лікарських засобів (МЛЗ).
9. Технологічні аспекти виготовлення гомеопатичних ліків.
10. Актуальні питання вибору та застосування лікарських косметичних засобів. Косметичні засоби м'якої консистенції по догляду за шкірою.

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

При проведенні занять з фармацевтичної технології проводиться перевірка базисного рівня знань (вхідний контроль), поточний, підсумковий контроль. Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» здійснюється на кожному занятті під час індивідуальної роботи викладача із провізорами-інтернами. При оцінюванні навчальної діяльності надається перевага стандартизованим методам контролю: тестуванню, співбесіді та вирішенню практичних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо провізор набирає або перевищує затверджений відсоток вірних відповідей у 75%. Всі види робіт оцінюються викладачем за п'ятибальною системою.

Форма проведення підсумкового контролю включає контроль теоретичної та практичної підготовки. Практичні навички стосуються питань технологічних процесів виробництва лікарських систем з урахуванням фізико-хімічних

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

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

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

Перелік скорочень

FDA – Food and Drug Administration, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів;

НАВ – Німецька гомеопатична Фармакопея;

БАР – біологічно активні речовини;

ВМС – високомолекулярні сполуки;

ГЛЗ – готовий лікарський засіб (готові лікарські засоби);

ДСТУ – державний стандарт України;

ДФУ – Державна Фармакопея України;

КЗ – косметичний засіб;

ЛЗ – лікарський засіб (лікарські засоби);

ЛР – лікарська речовина;

ЛРС – лікарська рослинна сировина;

ЛФ – лікарська форма;

МЛЗ – м'який лікарський засіб (м'які лікарські засоби);

МОЗ (МОЗУ) – Міністерство охорони здоров'я (Міністерство охорони здоров'я України);

МЦ – метилцелюлоза;

Натрій-КМЦ – натрій-карбоксиметилцелюлоза;

ПАР – поверхнево активні речовини;

ПВП – полівінілпіролідон;

ПЕГ – поліетиленгліколь;

ПЕО – поліетиленоксид;

ППК – паспорт письмового контролю;

РЛЗ – рідкі лікарські засоби;

СТ-Н МОЗУ – Настанова МОЗ України;

УФ – ультрафіолетовий.

Тема 6. Фармакопейні вимоги та біофармацевтичні аспекти порошків для нашкірного та орального застосування

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

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

Питання для контролю знань

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

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Особливості технології порошків як лікарської форми.

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

Порошки класифікуються за складом, характером дозування та способом застосування (рис. 6.1).

Загальні правила виготовлення

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

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

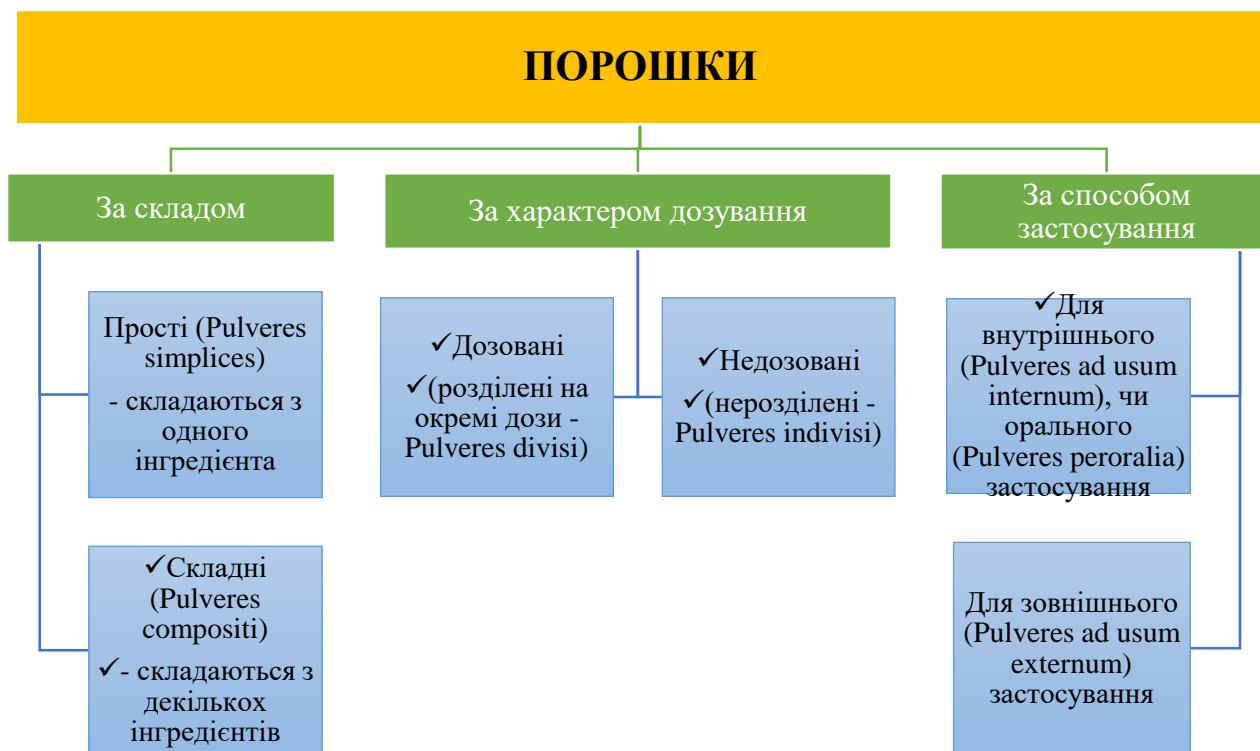


Рис. 6.1. Класифікація порошків

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

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

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

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

При виготовленні порошків з екстрактами враховують консистенцію екстракту.

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

Технологічний процес

Технологія порошків складається з технологічних стадій, представлених на рис. 6.2:



Рис. 6.2. Технологічні стадії виготовлення порошків

Подрібнення та змішування

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

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

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

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

Лікарські речовини з різними фізико-хімічними властивостями подрібнюють і змішують у порядку, що відображено на рис. 6.3.



Рис. 6.3. Порядок змішування речовин при виготовленні порошків

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

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

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

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

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

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

Наприклад, при виготовленні пропису

Rp: Scopolamini hydrobromici 0,0002

Sacchari 0,3

Misce fiat pulvis

Da tales doses N. 10

Signa: По 1 порошку 2 рази на день

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

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

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

Барвні лікарські речовини (рис. 6.4) перед початком змішування поміщають між двома порціями незабарвленої речовини або суміші незабарвлених речовин (метод « трьохшаровості »).



Рис. 6.4. Барвні лікарські речовини

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

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

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

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

Леткі лікарські речовини додають в останню чергу.

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

Дозування

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

Пакування та маркування (оформлення)

Порошки упаковують залежно від фізико-хімічних властивостей інгредієнтів.

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

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

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

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

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

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

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

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

Умови і термін зберігання.

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

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

Порошки для орального застосування. Фармакопейні вимоги.

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

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

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

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

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

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

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

Порошки для нашкірного застосування. Фармакопейні вимоги.

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

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

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

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

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

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

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-6-2015>
2. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-5-2015>
3. 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>
4. 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>

Основна

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.
2. 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.

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

Додаткова

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

Тема 7. Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

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

Питання для контролю знань

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

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування.
Характеристика. Основні принципи виготовлення в умовах аптек.

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

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

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

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

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

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

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

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

Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування (рис. 7.1) – це різні за в'язкістю лікарські засоби, призначені для одержання місцевої дії або трансдермальної передачі діючих речовин. Вони являють собою розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин у відповідному середовищі.



Рис. 7.1. Класифікація рідких лікарських засобів для нашкоїрного застосування

Рідкі лікарські засоби для орального застосування (рис. 7.2) – це розчини, емульсії або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин у відповідному середовищі. Деякі лікарські засоби для орального застосування можуть складатися лише з рідких речовин (оральні рідини).



Рис. 7.2. Класифікація рідких лікарських засобів для орального застосування відповідно до ДФУ 2.0

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Для прискорення виготовлення РЛЗ використовують концентровані розчини.

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

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

Технологічний процес

Технологія РЛЗ складається з таких технологічних стадій (рис. 7.3):

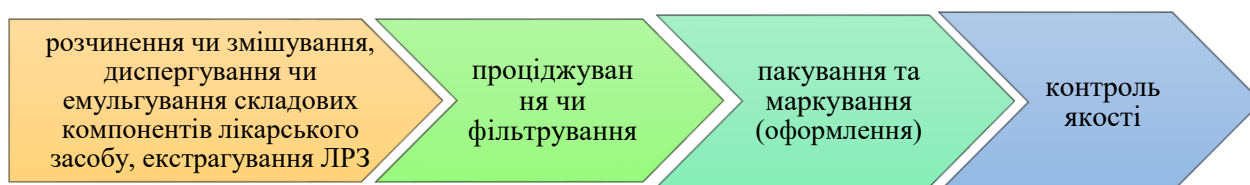


Рис. 7.3. Стадії приготування РЛЗ

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

Пакування та маркування

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

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

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

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

Умови і термін зберігання

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

Емульсії не дозволяється заморожувати.

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

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

Колоїдні розчини. Розчини ВМС.

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

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

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

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

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

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

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

Що стосується приватної технології окремих ВМС, слід зауважити наступне:

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

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

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

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

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

Захищені колоїди

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

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

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

У сучасній медичній практиці використовуються розчини захищених колоїдів (рис. 7.4).

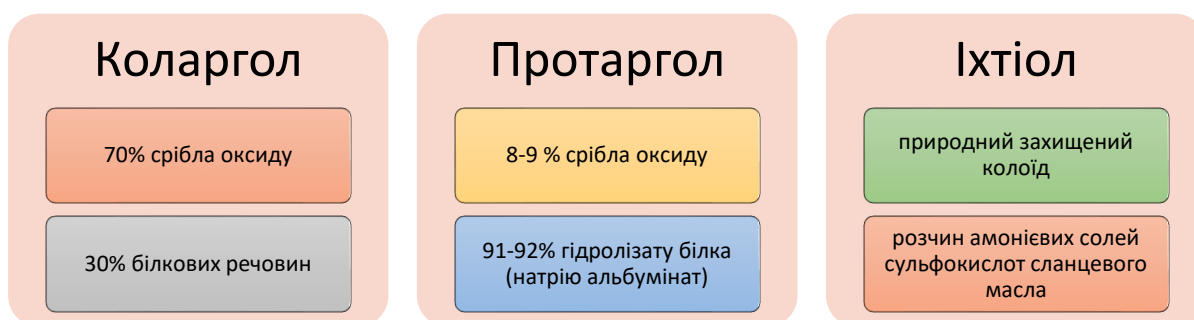


Рис. 7.4. Приклади захищених колоїдів

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Суспензії готують *дисперсійним і конденсаційним* методами.

Техніка виготовлення *дисперсійним методом* визначається фізико-хімічними властивостями ЛР – їх гідрофільністю та гідрофобністю (рис. 7.5). У його основі лежить принцип отримання певного ступеня дисперсності шляхом подрібнення порошкоподібної речовини.

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

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

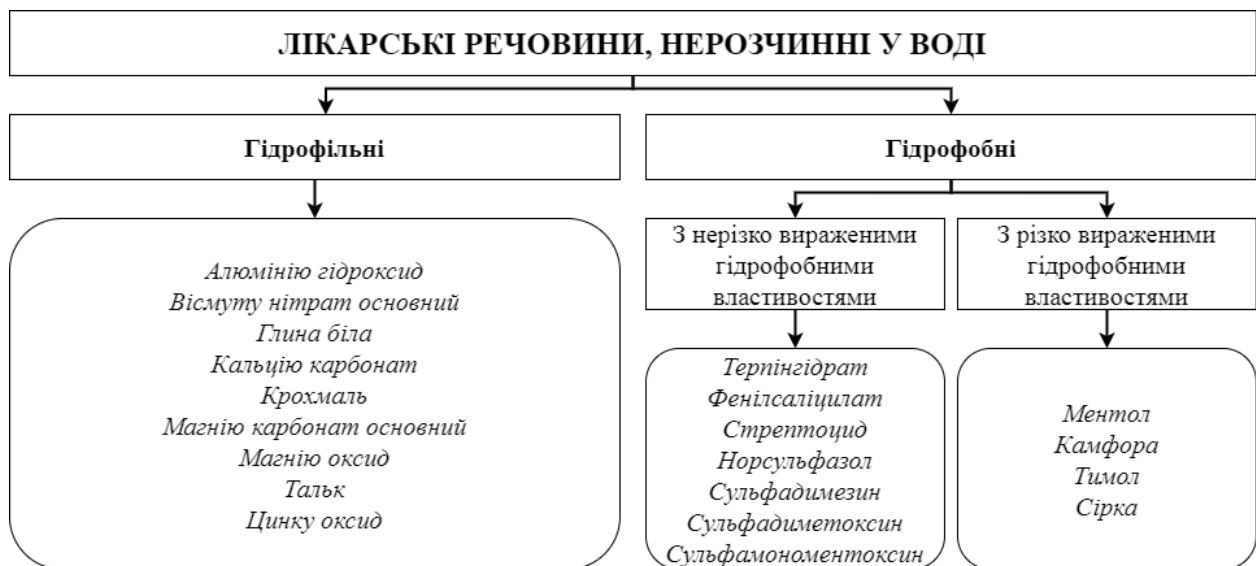


Рис. 7.5. Класифікація ЛР за їх відношенням до води

Основними правилами виготовлення суспензій в умовах аптеки є:

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

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

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

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

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

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

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

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

Суспензії не проціджують. Відпускають у флаконах зі світлого скла.

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

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

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

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

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

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

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

При виготовленні емульсій дотримуються наступних **принципів**:

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

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

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

На 10,0 г олійної фази беруть:

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

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

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

Способи приготування первинних олійних емульсій

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

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

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

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

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

Емульсії проціджують за необхідності.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи:

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

2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-6-2015>
3. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
4. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Основна:

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.
2. 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.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 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. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-200, 2018. – 486 с.

Додаткова:

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

Тема 8. Актуальні питання створення та застосування м'яких лікарських засобів (МЛЗ)

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

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

Питання для контролю знань

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

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Поняття про м'які лікарські засоби. Класифікація.

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

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

Існують різні класифікації м'яких лікарських засобів: за складом, за характером дії, за місцем застосування, за типом дисперсних систем, за консистенцією (рис. 8.1).

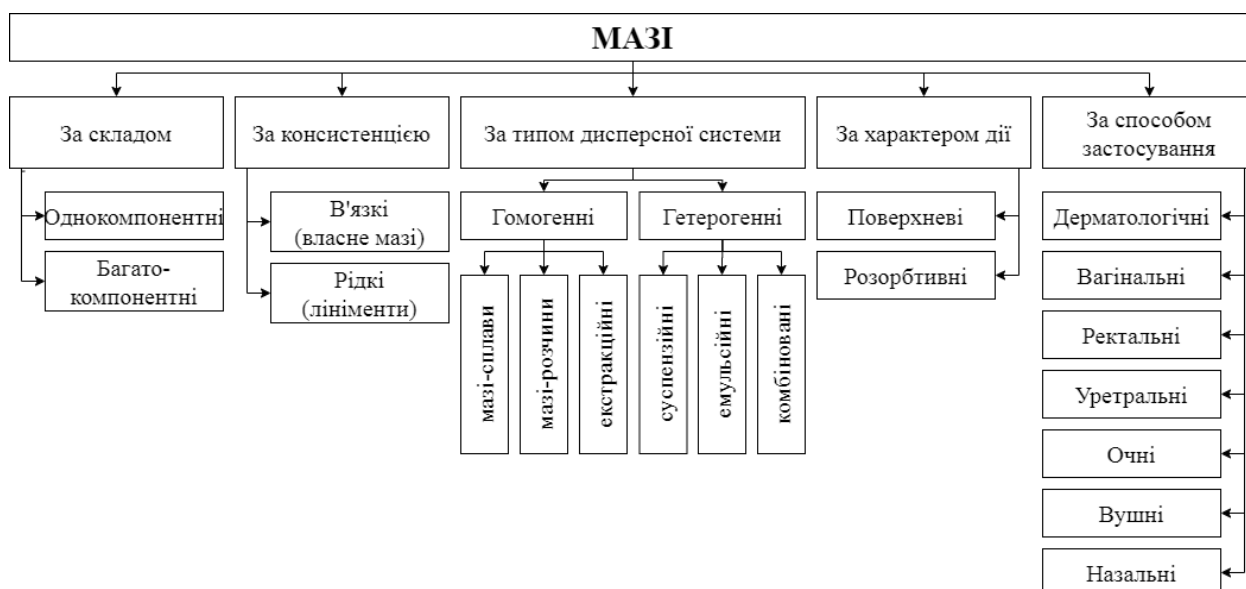


Рис. 8.1. Класифікація м'яких лікарських засобів

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лініменти - м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які містять до 5% твердих речовин. Лінімент містить одну або більше діючих речовин та допоміжні речовини, які утворюють основу (рис. 8.2). Лініменти, як правило, призначені для зовнішнього застосування.



Рис. 8.2. Класифікація лініментів

Класифікація та характеристики мазевих основ

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування складаються із простої або складної основи, в якій звичайно розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин. Основа є складовою частиною м'яких лікарських форм та визначає її масу, фізико-хімічні властивості, тип та стабільність. Залежно від складу, основа може впливати на біодоступність та біологічну активність лікарського засобу. Вибір основи залежить від фізико-хімічних властивостей введених до них лікарських речовин і характеру дії МЛФ.

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

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

М'які лікарські засоби у своєму складі крім основи можуть містити підходящі допоміжні речовини, такі як антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори, загусники, пенетратори та ін.

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

Найбільш прогресивною класифікацією мазевих основ є система, яка враховує здатність основи поглинати рідину, що узгоджується з технологічними принципами виготовлення мазей. За цією класифікацією мазеві основи поділяють на: гідрофобні, гідрофільні, та дифільні (абсорбційні та емульсійні) (рис. 8.3).

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

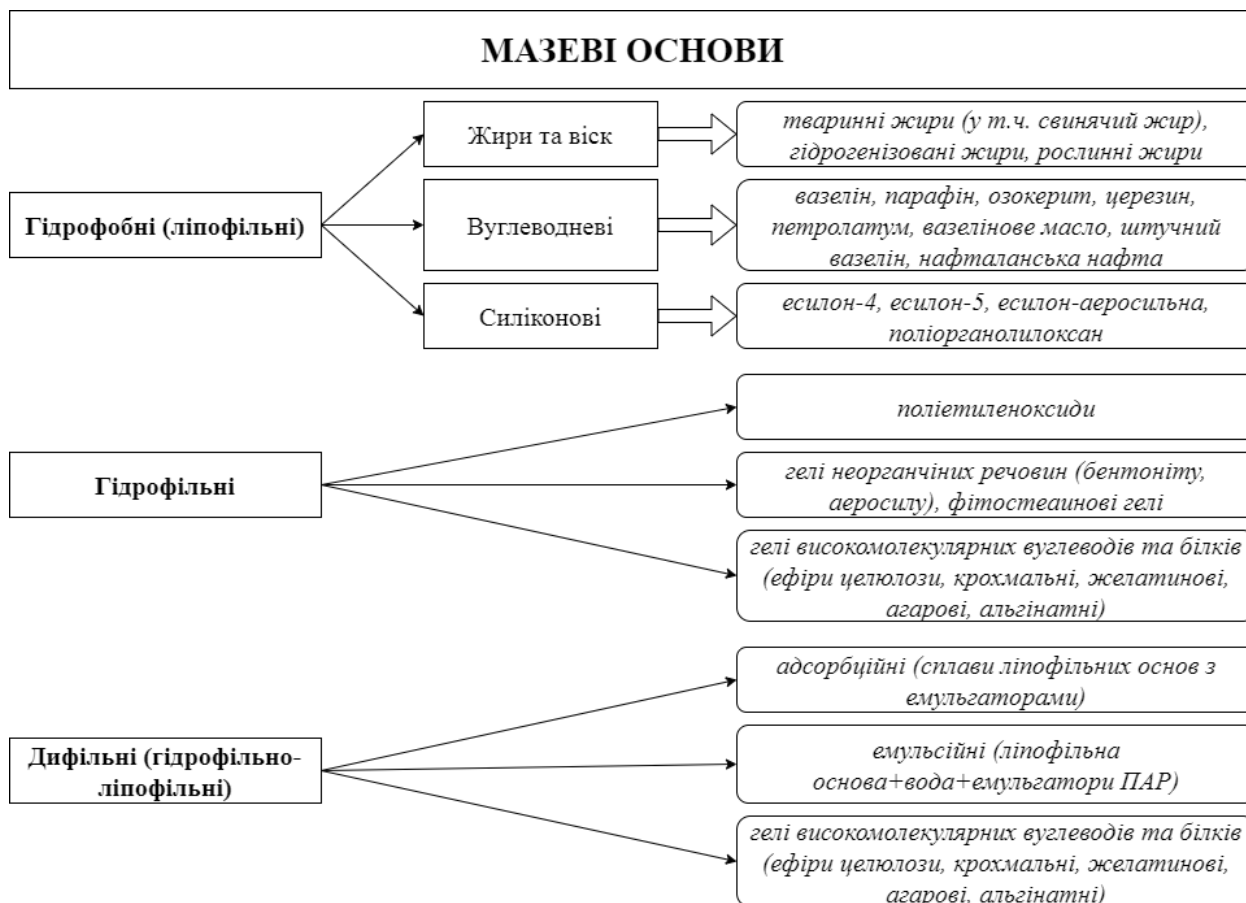


Рис. 8.3. Класифікація мазевих основ

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

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

основи не містять води, але завдяки наявності ПАР здатні змішуватися з водними розчинами лікарських речовин, утворюючи емульсії.

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

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

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

Для приготування *емульсійно-суспензійних основ* можуть бути використані глинисті мінерали. Найбільш широке застосування з цією метою знаходять бентоніти, які мають високу адсорбційну здатність, у невеликих концентраціях дають стійкі суспензії, при висиханні дають міцну повітряну і

влагопрониклу плівку, яка легко змивається. Цінною властивістю бентонітів є їх висока індіферентність як відносноорганізму, так і відносно більшості лікарських речовин. Бентоніти здатні утримувати 5-6 частин води, утворювати з нею пасти різної консистенції. Паста, що містить 10-15% бентоніта, мають консистенцію вазеліну, але швидко висихають. Для зменшення висихання до складу бентонітових основ вводять гліцерин. Мазі, приготовлені на глиняних основах, добре пристають до шкіри, не забруднюють одяг, добре адсорбують водні і жирові виділення шкіри.

Особливості виготовлення м'яких лікарських засобів.

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

Загальні правила

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

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

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

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

Технологічний процес

Технологія екстемпоральних МЛЗ складається з таких технологічних стадій:

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

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

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

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

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

Мазі екстракційні – це однофазні системи, що містять основу й екстраговані діючі речовини. Їх одержують шляхом екстрагування діючих речовин із сировини рослинного чи тваринного походження розплавленою основою чи іншим компонентом, що входить до її складу. Одержану витяжку проціджують і перемішують до повного охолодження мазі.

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

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

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

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

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

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

Лікарські речовини, легко розчинні у воді та прописані у невеликих кількостях (до 5%), розчиняють у мінімальній кількості води, емульгують

підходящим емульгатором і змішують з основою. Якщо в прописі не зазначена вода для розчинення лікарських речовин, то її додають до 5% загальної маси мазі або розраховують з маси ланоліну водного (30%). При прописуванні в рецепті ланоліну (без вказівки - водний чи безводний) завжди використовують ланолін водний.

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

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

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

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

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

Лініменти-суспензії виготовляють шляхом диспергування мало розчинних, дуже мало розчинних та практично нерозчинних у прописаних рідинах порошкоподібних лікарських речовин: спочатку їх подрібнюють у сухому стані, а потім – з половинною кількістю (від маси сухої речовини) однотипної з основою рідини.

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

Леткі та пахучі речовини додають в останню чергу.

Пакування та маркування (оформлення)

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

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

Умови і термін зберігання

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

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

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи:

1. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-6-2015>

2. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-5-2015>
3. 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>
4. 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>

Основна

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.
2. 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.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фарм. навч. закл. / авт.-уклад. : І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін. ; за ред.. І.М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

5. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2012. – Ч. 1. - 694 с.
6. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2013. – Ч. 2. - 638 с.

Тема 9. Технологічні аспекти виготовлення гомеопатичних ліків

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: покращити знання про основні технологічні аспекти виготовлення гомеопатичних препаратів, підвищити навички виготовлення базових гомеопатичних препаратів та основних гомеопатичних лікарських форм.

Питання для контролю знань

1. Поняття про гомеопатичні лікарські засоби. Класифікація гомеопатичних препаратів.
2. Сировина для виготовлення гомеопатичних препаратів.
3. Базисні гомеопатичні препарати. Процес потенціювання у гомеопатії.
4. Приготування гомеопатичних лікарських форм.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Поняття про гомеопатичні лікарські засоби. Класифікація гомеопатичних препаратів

У наш час гомеопатія є визнаним методом лікування у більш ніж 70 країнах. В Україні номенклатура гомеопатичних ліків, що виготовляються за індивідуальними рецептами, складає біля 2 тис. найменувань, асортимент препаратів заводського виготовлення складає близько 200 найменувань.

ДФУ 2 видання включає розділ, що стосуються різних аспектів гомеопатії. У Державної Фармакопеї України 2.0, 2.1 та 2.2 є розділи «Гомеопатичні лікарські засоби», що гармонізовані із вимогами європейської, німецької та французької фармакопей.

Гомеопатичні лікарські засоби виготовляють із речовин, продуктів або лікарських засобів, що називаються базисними препаратами, відповідно до гомеопатичної виробничої практики.

Гомеопатичні лікарські засоби звичайно позначаються латинською назвою базисного препарату з подальшим зазначенням ступеня розведення та/або потенціювання.

Існує багато принципів, за якими класифікуються гомеопатичні препарати: за способом введення, за агрегатним станом, за джерелами сировини, за особливостями дозування та ін. (рис. 9.1).

У відповідності до класифікації за агрегатним станом, до гомеопатичних препаратів *твердої консистенції* відносять порошки, гранули, таблетки, *рідкої консистенції* – розчини, ін'єкційні препарати, краплі, олії, лініменти (оподельдоки), *м'якої* – мазі та супозиторії, а *газоподібної* – спреї. Деякі з типів гомеопатичних препаратів твердої консистенції описані у монографіях ДФУ.

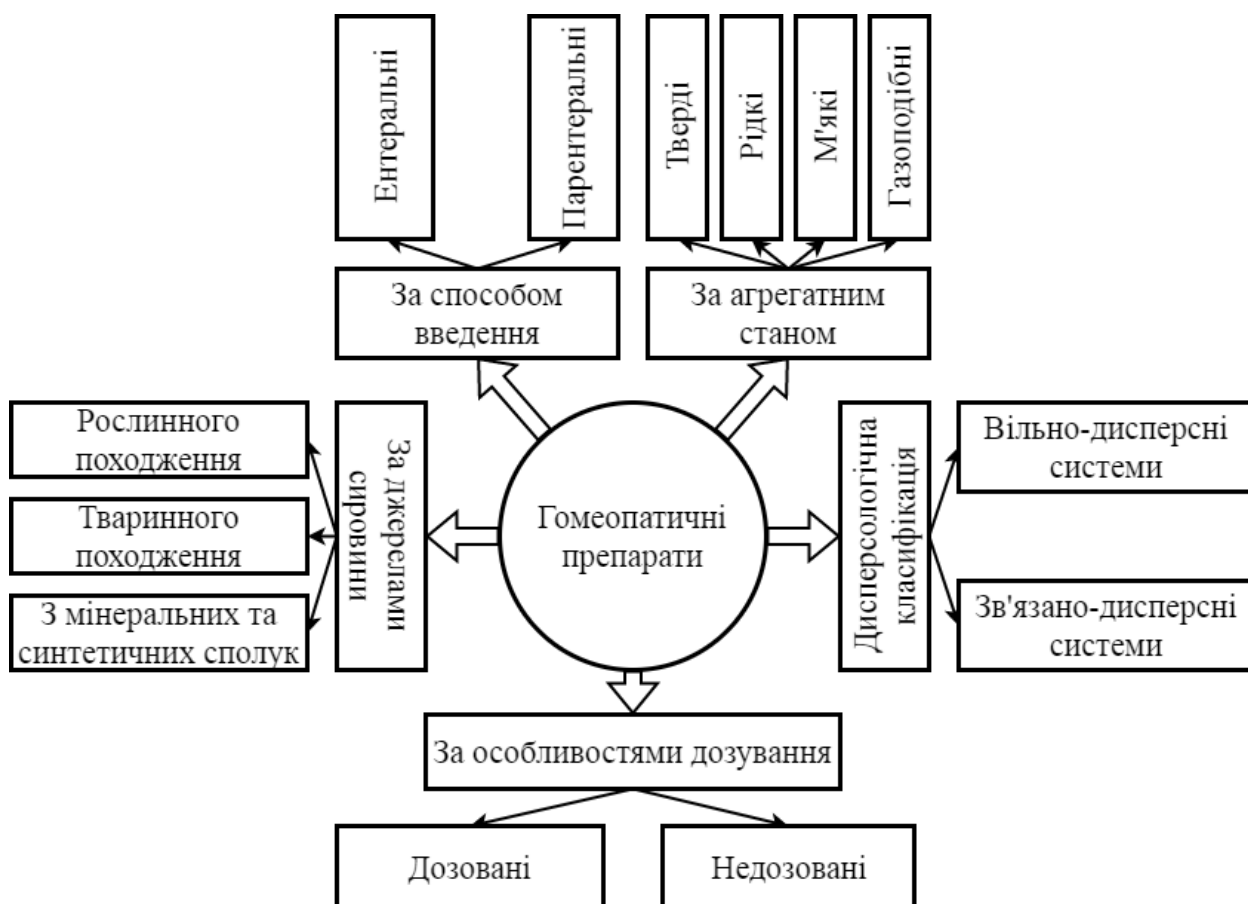


Рис. 9.1. Класифікації гомеопатичних засобів

Пілюлі для гомеопатичних лікарських засобів - препарати твердої консистенції, одержані з цукрози, лактози або інших підхожих допоміжних речовин. Вони *призначені для насичення або покриття оболонкою* одним або кількома рідкими гомеопатичними лікарськими засобами. Насичені пілюлі гомеопатичні мають витримувати вимоги статті «Пілюлі гомеопатичні насичені». Призначаються для орального або сублінгвального застосування.

Гомеопатичні пілюлі насичені - лікарські засоби твердої консистенції, одержані з цукрози, лактози або інших підхожих допоміжних речовин. Готують шляхом *просочення «Пілюль для гомеопатичних лікарських засобів»* одним або більше рідкими гомеопатичними лікарськими засобами. Вони призначаються для сублінгвального або орального застосування.

Пілюлі гомеопатичні, вкриті оболонкою, - лікарські засоби твердої консистенції, *одержані з «Пілюль для гомеопатичних лікарських засобів», вкриті сиропом*, виготовленим з гомеопатичних лікарських засобів, що потенційовані або змішані з цукровим сиропом. Тритюрації можуть бути введені окремо. Призначаються для сублінгвального або орального застосування. Пілюлі гомеопатичні, вкриті оболонкою, також можуть називатися «вкрита оболонкою крупка (гранули)».

Таблетки для гомеопатичного застосування - тверді лікарські засоби, одержані з використання цукрози, лактози або інших підхожих допоміжних речовин відповідно до статті «Таблетки». Вони можуть бути *одержані пресуванням однієї або декількох твердих активних субстанцій із допоміжними речовинами або насиченням попередньо сформованих таблеток однією або кількома рідкими активними субстанціями*. Вони призначаються для орального або сублінгвального застосування.

Гомеопатичні лікарські форми «парентеральні лікарські засоби», «очні лікарські засоби», «назальні лікарські засоби». Для останнього ступеня потенціювання/потенціювань використовують вільне від етанолу розріджувач для мінімізації вмісту етанолу в готовому лікарському засобі. Залишковий вміст етанолу має бути не більше 1 % (об/об), якщо немає інших обґрунтувань та дозволів.

У аптечному виробництві гомеопатичних препаратів широко використовується класифікація за способом введення (рис. 9.2).

За особливостями дозування виділяють дозовані (таблетки, гранули, супозиторії та ін'єкційні препарати) та недозовані (розтирання, мазі, оподельдоки, олії) гомеопатичні засоби. Рід лікарських форм – розчини, краплі, порошки – можна віднести до обох груп з огляду на те, що за характером відпуску з аптек вони відносяться до недозованих (відпускаються у загальній масі), але у рецепті вказується точне дозування.

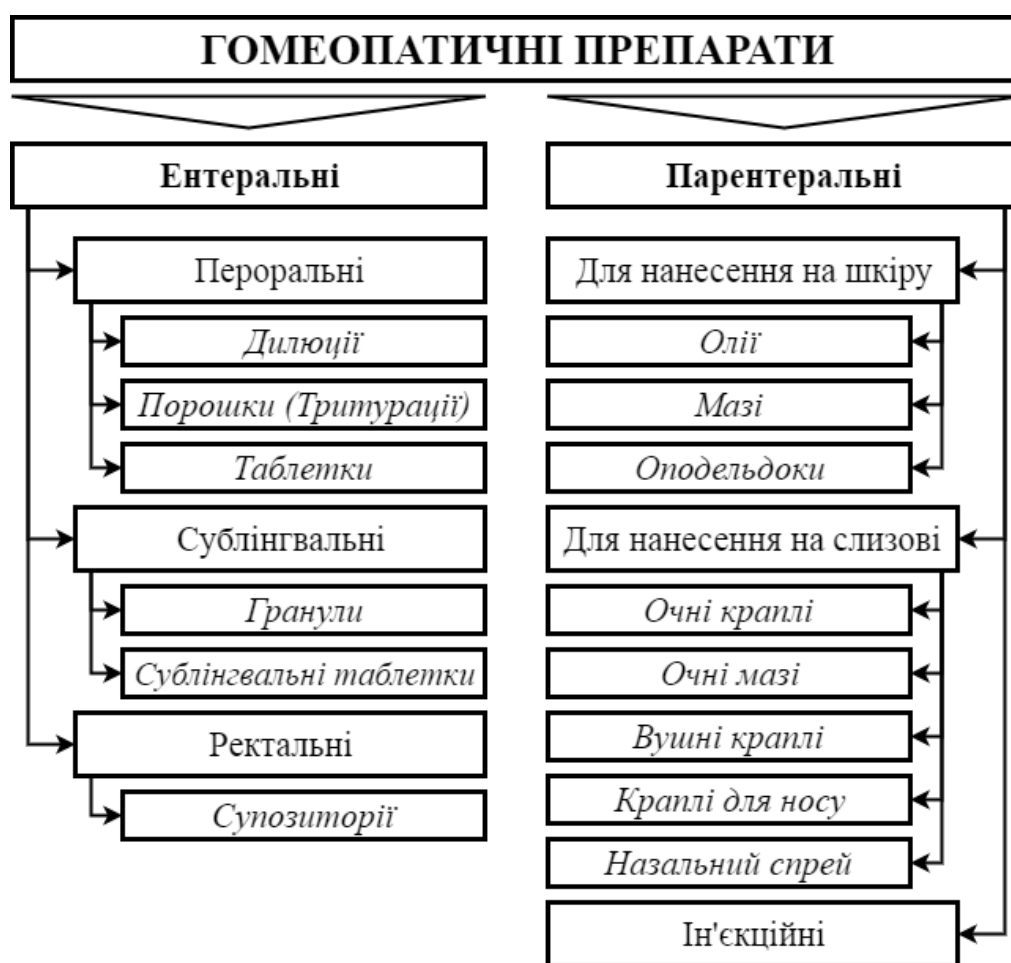


Рис. 9.2. Класифікація гомеопатичних препаратів за способом введення

Також застосовується дисперсологічна класифікація (рис. 9.3), яка характеризує всі лікарські форми в аптечній технології з точки зору фізико-хімічних властивостей речовин, що входять до неї.

Сучасна дисперсологічна класифікація однакова як для алопатичних, так і гомеопатичних препаратів і розрізняє вільно-дисперсні і зв'язано-дисперсні

системи. У кожній групі виділяються окремі типи дисперсних систем виходячи з агрегатного стану дисперсної фази і дисперсійного середовища, ступеня подрібнення дисперсної фази, а також наявності або відсутності зв'язку між частинками дисперсної системи (рис. 9.3).

ДИСПЕРСОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛЗ



Рис. 9.3. Дисперсологічна класифікація гомеопатичних ЛЗ

Дисперсологічна класифікація лікарських форм є найбільш раціональною і має більшого значення в порівнянні з іншими видами класифікацій.

До вільно-дисперсних систем відносять:

- ✓ системи з повітряним дисперсійним середовищем, до яких відносяться порошки (тритурації), що отримують шляхом розтирання нерозчинних мінералів

і різних хімічних сполук, а також рослин або їх частин (коріння, насіння і т. д.). У даній системі дисперсійним середовищем служить повітря.

✓ системи з рідким дисперсійним середовищем охоплює всі рідкі лікарські форми: есенції, настойки, розчини, краплі, олії. Сутність технологічних процесів зводиться до розчинення, екстрагування, вимочування або перколяції. Особливе місце в цій під групі займають ін'єкційні розчини, які в гомеопатичних аптеках не готують (випускає фірма «Heel»).

✓ системи з пластичним дисперсійним середовищем, які можна поділити на безформні системи (мають вигляд суцільного загальної маси, яким не можна надати геометричну форму (мазі) та формовані системи (мають певну геометричну форму (супозиторії).

✓ системи з твердим дисперсійним середовищем також можуть бути безформними і формованими (супозиторії, приготовані на основі жирових мас і твердих поліетиленгліколей).

✓ системи з газоподібним дисперсійним середовищем. До цієї підгрупи відносяться спреї (аерозолі).

Зв'язано-дисперсні системи:

✓ системи без дисперсійного середовища. До цієї підгрупи відносяться таблетки, одержані шляхом пресування, гранули, драже, які не мають дисперсійного середовища.

✓ просочені зв'язано-дисперсні системи. До якої входять оподельдок (мильно-спиртові лініменти).

Сучасні гомеопатичні засоби також класифікують на **класичні гомеопатичні засоби** та власне **сучасні гомеопатичні засоби** (рис. 9.4).

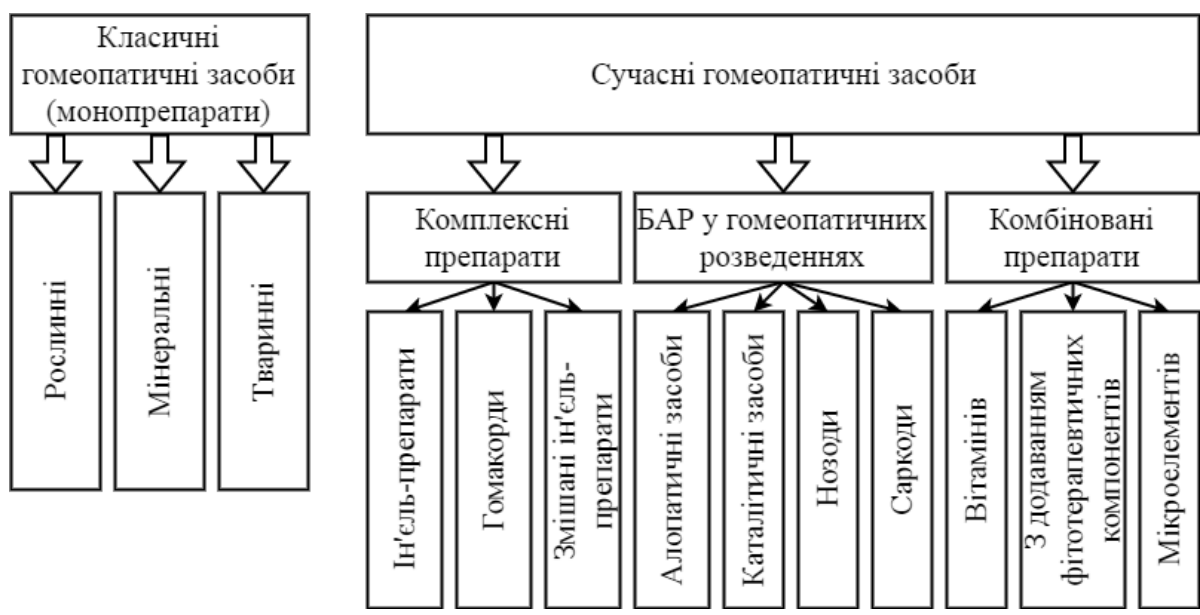


Рис. 9.4. Сучасні гомеопатичні лікарські засоби

Сировина для виготовлення гомеопатичних препаратів.

Сировина для виробництва гомеопатичних лікарських засобів може бути природного або синтетичного походження (рис. 9.5).

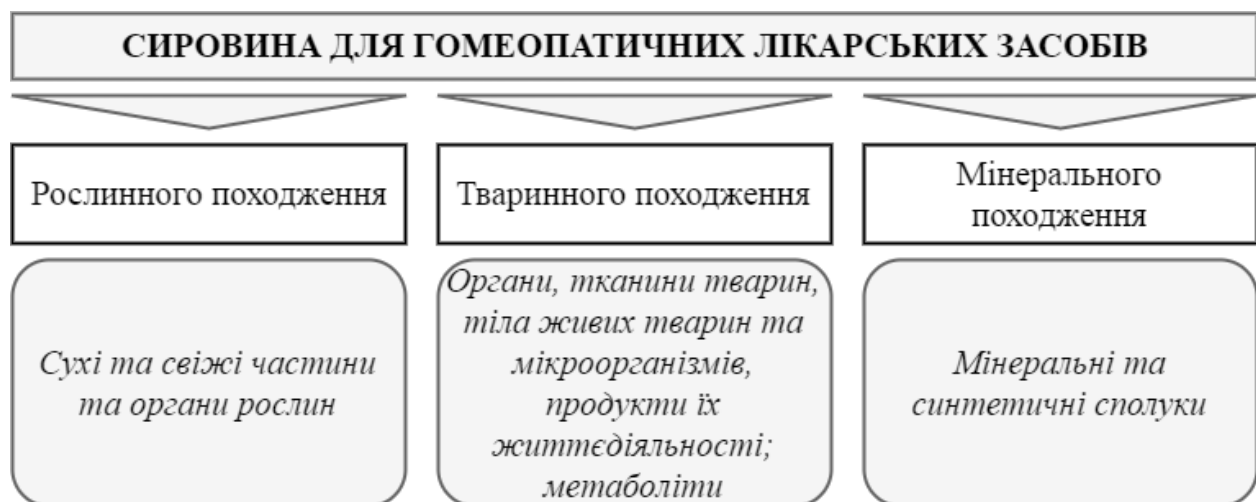


Рис. 9.5. Сировина для гомеопатичних лікарських засобів

Близько 1/3 сировини для виготовлення гомеопатичних ЛЗ – рослинного походження. **Сировина рослинного походження** має відповідати вимогам статті «Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів».

У якості ЛРС при виготовленні гомеопатичних ЛЗ використовуються цілі, здрібнені або нарізані рослини або частини рослин, водоростей, грибів або лишайників у необробленому, свіжому, іноді в висушеному вигляді, отримані з культивованих або дикорослих рослин. Деякі екsudати, що не були піддані спеціальній обробці, також є рослинною сировиною для гомеопатичних ЛЗ.

У гомеопатії та офіційній медицині не завжди співпадають вид рослин, сировина, а також час заготівлі. Для приготування гомеопатичних ліків рослинного походження переважно використовують матеріал, зібраний у місцях природного поширення. Цільні рослини збирають під час цвітіння; листя – після їх повного розгортання, але до початку цвітіння; квіти – перед повним розкриттям; плоди та насіння – у період їх повного дозрівання (якщо не вказано, що використовуються незрілими). Для трав період збору вказується окремо, збирають усю наземну частину. Серцевину дерев добувають до розкриття бруньок; кору смолистих дерев та кущів – під час розвитку листків або брунькування, не смолистих дерев та кущів – восени, у період спокою. Смолу збирають у період сокоруху. Корені однорічних рослин збирають перед дозріванням насіння; дворічних – навесні, на другому році, у кінці періоду вегетативного спокою; багаторічних рослин – восени, на другому році життя, перед одеревенінням. Стебла рослин збирають перед цвітінням; пагони дерев та кущів – на першому році життя. Якщо немає інших зазначень, для транспортування або зберігання свіжий рослинний матеріал може зберігатися в етанолі 96% об/об або іншої підхожої концентрації за умови використання всього матеріалу разом із середовищем, в якому він зберігався для подальшої переробки. Сировина має витримувати вимоги відповідних монографій Фармакопеї.

Сировина тваринного походження – це велика група сировини, вихідним матеріалом для якої слугують, переважно, виділення тварин у певний період їх розвитку, секрет деяких органів, витяжки з органів здорових молодих тварин, а також з патологічно змінених тканин тварин та людини. До даної групи можна віднести також саркоди. Для сировини тваринного або людського походження

мають бути вжиті відповідні заходи для зведення до мінімуму ризику інфікування гомеопатичних лікарських засобів.

Сировина мінерального походження. Мінеральні речовини відіграють величезну фізіологічну роль в організмі людини, завдяки тому що вони входять до складу всіх клітин і соків, обумовлюють структуру клітин і тканин, беруть участь в процесах міжклітинного обміну, впливають на колоїди тканин, тонізують ферментативні процеси організму, підтримують осмотичний тиск на певному рівні. У гомеопатії застосовується більш ніж 40 елементів, що разом з їх сполуками складають біля 200 неорганічних препаратів. Зі 150 найменувань гомеопатичних речовин мінерального походження тільки 40% сировини є офіційними – натрію хлорид, срібла нітрат, натрію тетраборат, вісмуту нітрат основний та ін. Якість цих сполук регламентується відповідними статтями ДФУ. Якість неофіційних солей, кислот та інших мінеральних сполук, що випускається хімічною промисловістю, повинні відповідати ДСТУ та мати кваліфікацію «х.ч.», «ч.д.а» та «ч.».

Сировина рослинного, тваринного або людського походження може використовуватися у свіжому або висушеному вигляді. Іноді допускається зберігання свіжого матеріалу в замороженому вигляді.

Допоміжні речовини. Майже всі гомеопатичні лікарські форми виготовляють з використанням допоміжних речовин. Допоміжні речовини можна розділити на формотворчі, стабілізуючі, солюбілізуючі, коригуючі, ін.

Формотворчі речовини або розріджувачі - допоміжні речовини, що використовуються для приготування певних базисних препаратів або для процесу потенціювання. Найчастіше використовують воду очищену, спирт етиловий, гліцерин, лактозу, крохмаль. Розріджувачі мають витримувати вимоги відповідних монографій Фармакопеї. Також до формотворчих речовин відносять основи до мазей, наповнювачі для твердих лікарських форм та ін.

Протимікробні стабілізатори (консерванти) – використовують для запобігання мікробному забрудненню препаратів. Консерванти є інгібіторами росту мікроорганізмів. В якості консервантів використовують спирт етиловий, бензалконій хлорид та ін.

Базисні гомеопатичні препарати. Процес потенціювання у гомеопатії.

Згідно ДФУ, гомеопатичні лікарські засоби готують із речовин, продуктів або препаратів, що називають *базисними препаратами*, відповідно до гомеопатичної виробничої практики.

Базисні препарати (stocks) - речовини, продукти або препарати, що використовуються як вихідні матеріали для виробництва гомеопатичних ЛЗ.

Гомеопатичні базисні препарати готують із сировини, що відповідає вимогам статті «Гомеопатичні лікарські засоби», використовуючи підхожі методи.

Базисні препарати звичайно являють собою:

- ✓ безпосередньо саму речовину - для сировини хімічного або мінерального походження.
- ✓ матричну настойку або гліцериновий мацерат - для сировини рослинного, тваринного або людського походження;

Матрична настойка – рідкий лікарський засіб, одержаний екстракцією сировини відповідним розріджувачем.

Зазвичай матричні настойки виготовляють зі свіжої сировини, але можливе також використання висушеної сировини, обробленої сировини та рослинних соків. Якщо в окремій монографії допускається приготування матричної настойки з більше ніж одного виду рослин, настойка може бути виготовлена з окремих частин конкретних видів рослин або їх суміші.

Для виготовлення матричних настоек використовують мацерацію, настоювання, перколяцію, ферментацію або інший підхожий спосіб, зазвичай – з використанням етанолу відповідної концентрації, з урахуванням зазначеного співвідношення сировини та розчинника, із урахуванням вологості сировини. Виготовлення матричних настоек залежать від виду сировини (рис. 9.6, 9.7).

Якщо немає інших зазначень, матричні настойки готують методом мацерації.

ОСНОВНІ МЕТОДИ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ПОТЕНЦЮВАННЯ МАТРИЧНИХ НАСТОЙОК ЗА ДФУ 2.0

Метод 1.1.1 1aHAB*	свіжа ЛРС ✓ сок > 70% ✓ ефірні олії ✗ смоли ✗ слиз	Віджати́й сок:етанол (90%, об/об) 1:1	D1	2 ч матричної настойки 8 частин етанолу (50%, об/об)
		Подрібнену ЛРС віджимають, сік одразу змішують із рівною за масою кількістю етанолу. Витримують у закритому контейнері при $t \leq 20^\circ\text{C}$ не менше 5 діб, фільтрують. Доводять до заданого вмісту етанолом 50% (об/об). Витримують у закритому контейнері при $t \leq 20^\circ\text{C}$ не менше 5 діб, фільтрують.	C1	2 ч матричної настойки 98 частин етанолу (50%, об/об)
Метод 1.1.2 1bHAB*	свіжа ЛРС ✓ латекс	Свіжий латекс:етанол (36%, об/об) 1:2	D1	3 ч матричної настойки 7 частин етанолу (36%, об/об)
		Свіжий латекс змішують з 2 масовими частинами етанолу (36%, об/об), фільтрують. Доводять до заданого вмісту 36% (об/об). Витримують у закритому контейнері при $t \leq 20^\circ\text{C}$ не менше 5 діб, за необхідності фільтрують.	D2	1 ч розведення D1 9 частин етанолу (18%, об/об)
Метод 1.1.3 2aHAB*	свіжа ЛРС ✓ сок < 70% ✓ волога > 60% ✗ смоли ✗ ефірні олії	Мацерація. ЛРС подрібнюють, додають не менше 1/2 маси етанолу (90%, об/об), додають решту етанолу. Витримують при $t \leq 20^\circ\text{C}$ не менше 10 діб, перемішуючи, віджимають, фільтрують. Доводять до заданого вмісту етанолом 50% (об/об). Витримують при $t \leq 20^\circ\text{C}$ не менше 5 діб, за необхідності фільтрують.	D1	2 ч матричної настойки 8 частин етанолу (50%, об/об)
		C1	2 ч матричної настойки 98 частин етанолу (50%, об/об)	
Метод 1.1.4 2bHAB*	свіжа ЛРС ✓ сок < 70% ✓ волога > 60% ✗ смоли ✗ ефірні олії	Мацерація. ЛРС подрібнюють, додають не менше 1/2 маси етанолу (70%, об/об), додають решту етанолу. Витримують при $t \leq 20^\circ\text{C}$ не менше 10 діб, перемішуючи, віджимають, фільтрують. Доводять до заданого вмісту етанолом 36% (об/об). Витримують при $t \leq 20^\circ\text{C}$ не менше 5 діб, за необхідності фільтрують.	D1	2 ч матричної настойки 8 частин етанолу (36%, об/об)
		D2	1 ч розведення D1 9 частин етанолу (18%, об/об)	
Метод 1.1.5 3aHAB*	свіжа ЛРС ✓ волога < 60% ✓ ефірні олії ✓ смола	Мацерація. ЛРС подрібнюють, додають не менше 1/2 маси етанолу (90%, об/об), додають решту етанолу. Витримують при $t \leq 20^\circ\text{C}$ не менше 10 діб, перемішуючи, віджимають, фільтрують. Доводять до заданого вмісту етанолом 70% (об/об). Витримують при $t \leq 20^\circ\text{C}$ не менше 5 діб, за необхідності фільтрують.	D1	3 ч матричної настойки 7 частин етанолу (70%, об/об)
		D2**	1 ч розведення D1 9 частин етанолу (70%, об/об)	
		C1	3 ч матричної настойки 97 частин етанолу (70%, об/об)	
		C2	1 ч розведення C1 99 частин етанолу (50%, об/об)	
Метод 1.1.6 3bHAB*	свіжа ЛРС ✓ ефірні олії ✓ смоли ✓ волога < 60%	Мацерація. ЛРС подрібнюють, додають не менше 1/2 маси етанолу (80%, об/об), додають решту етанолу. Витримують при $t \leq 20^\circ\text{C}$ не менше 10 діб, перемішуючи, віджимають, фільтрують. Доводять до заданого вмісту етанолом 50% (об/об). Витримують при $t \leq 20^\circ\text{C}$ не менше 5 діб, за необхідності фільтрують.	D1	3 ч матричної настойки 7 частин етанолу (50%, об/об)
		D2	1 ч розведення D1 9 частин етанолу (30%, об/об)	
		D3**	1 ч розведення D2 9 частин етанолу (18%, об/об)	

Рис. 9.6. Методи 1.1.1-1.1.6 виготовлення матричних настоек

Метод 1.1.7 3cHAB*	свіжа ЛРС ✓ волога < 60%	<p>Мацерація. ЛРС подрібнюють, додають не менше 1/2 маси етанолу (50%, об/об), додають решту етанолу. Витримують при $t \leq 20^{\circ}\text{C}$ не менше 10 діб, перемішуючи, віджимають, фільтрують. Доводять до заданого вмісту етанолом 36% (об/об). Витримують при $t \leq 20^{\circ}\text{C}$ не менше 5 діб, за необхідності фільтрують.</p>	<p>D1 3 ч матричної настойки 7 частин етанолу (36%, об/об)</p> <p>D2** 1 ч розведення D1 9 частин етанолу (18%, об/об)</p>
Метод 1.1.8 4aHAB*	суха ЛРС	<p>Суха ЛРС : етанол 1:10</p> <p>Мацерація. ЛРС подрібнюють, змішують з етанолом, відстоюють протягом певного часу. Залишок відокремлюють</p> <p>Перколяція. ЛРС подрібнюють, змішують з порцією етанолу, відстоюють. Переносять в перколятор, повільно перколюють при кімнатній температурі. Залишок віджимають, рідину додають до перколяту. Якщо необхідно, доводять до необхідній концентрації. Витримують при $t \leq 20^{\circ}\text{C}$ не менше 5 діб, за необхідності фільтрують.</p>	<p>D1 матрична настойка</p> <p>D2*** 1 ч матричної настойки 9 ч етанолу тієї ж концентрації</p>
Метод 1.1.9 4bHAB*	сировина тваринного походження	<p>Тваринна сировина : етанол 1:10</p> <p>Мацерація. Сировину подрібнюють, змішують з етанолом, відстоюють протягом певного часу. Залишок відокремлюють</p> <p>Перколяція. Сировину подрібнюють, змішують з порцією етанолу, відстоюють. Переносять в перколятор, повільно перколюють при кімнатній температурі. Залишок віджимають, рідину додають до перколяту. Якщо необхідно, доводять до необхідній концентрації. Витримують при $t \leq 20^{\circ}\text{C}$ не менше 5 діб, за необхідності фільтрують.</p>	<p>C1 10 ч матричної настойки 90 ч етанолу тієї ж концентрації</p> <p>C2** 1 ч розведення C1 99 частин етанолу (50%, об/об)</p> <p>D1 матрична настойка</p> <p>D2 1 ч матричної настойки 9 ч етанолу тієї ж концентрації</p> <p>D3*** 1 ч розведення D2 9 ч етанолу тієї ж концентрації</p> <p>C1 10 ч матричної настойки 90 ч етанолу тієї ж концентрації</p> <p>C2** 1 ч розведення C1 99 частин етанолу (50%, об/об)</p>
Метод 1.1.10 Французька Фармакопея	при обробці висушеної або свіжої ЛРС	<p>ЛРС : етанол = матрична настойка 1:10</p> <p>Мацерація ЛРС подрібнюють, змішують з етанолом, відстоюють не менш ніж 10 днів, перемішуючи. Залишок відокремлюють, зціжують під тиском, витяги об'єднують. Витримують 48 годин, фільтрують. Якщо необхідно, доводять до необхідній концентрації.</p>	<p>D1 1 ч матричної настойки 9 ч етанолу</p> <p>D2** 1 ч розведення D1 9 ч етанолу</p> <p>C1 1 ч матричної настойки 99 ч етанолу</p> <p>C2** 1 ч розведення C1 99 частин етанолу (50%, об/об)</p>
Метод 1.1.11 Французька Фармакопея	сировина тваринного походження	<p>Сировина : етанол = матрична настойка 1:20</p> <p>Мацерація До сировини додають етанол, щоб одержати матричну настойку у співвідношенні 1:20. Мацерат витримують не менше 10 діб, перемішуючи. Декантують, фільтрують. Витримують 48 год. і знову фільтрують. Доводять до заданих значень етанолом тієї ж концентрації.</p>	<p>D1 1 ч матричної настойки 9 ч етанолу</p> <p>D2** 1 ч розведення D1 9 ч етанолу</p> <p>C1 1 ч матричної настойки 99 ч етанолу</p> <p>C2** 1 ч розведення C1 99 частин етанолу (50%, об/об)</p>

*HAB - Німецька гомеопатична Фармакопея

** - подальші розведення готуються так само

*** - подальші розведення готуються з використанням етанолу 50% (об/об)

Рис. 9.7. Методи 1.1.7-1.1.11 виготовлення матричних настоек

Метод мацерації полягає у тому, що сировину здрібнюють до частинок певного розміру, перемішують, екстрагують зазначеним розчинником і витримують у закритому контейнері зазначений час. Залишок відділяють від екстрагенту і за необхідністю віджимають.

Мацерація може проводитися протягом не менше 10 діб і не більше 30 діб. Мацерація може бути замінена тривалою мацерацією (не більше 60 діб) або дуже тривалою мацерацією (не більше 180 діб). Якщо немає інших зазначень у методі, приготування проводять при температурі, що не перевищує 25 °С.

Матричні настойки мають відповідати вимогам статті «Матричні настойки для гомеопатичних лікарських засобів».

Гліцеринові мацерати - рідкі лікарські засоби, одержані із сировини рослинного, тваринного або людського походження із використанням гліцерину або суміші гліцерину зі спиртом підхожої концентрації або розчином натрію хлориду підхожої концентрації (рис. 9.8, 9.9).

Рідкі розведення – рідка суміш, одержана шляхом потенціювання, яка використовується для виробництва гомеопатичних препаратів, створює відповідну концентрацію речовин і забезпечує оптимальний фармакотерапевтичний ефект препаратів (рис. 9.9).

ОСНОВНІ МЕТОДИ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ПОТЕНЦЮВАННЯ ГЛІЦЕРИНОВИХ МАЦЕРАТІВ ЗА ДФУ 2.0

Метод 2.1.1 42aHAB¹	свіжа тваринна сировина ✓ свіжозабиті тварини або їх частини ✗ патологічні матеріали	Мацерація. 1 частину тонкоподрібненого матеріалу диспергують у 9 частинах (десяткові розведення) або 99 частинах (сотенні) гліцерину 85%. Залишають мацерат не менше ніж на 2 години, струшують, за необхідності фільтрують. Де обґрунтовано, 1 частину гліцерину 85% додають до 1 частини матеріалу перед подрібненням.	D1	гліцериновий мацерат для десятих розведень						
			D2	1 ч розведення D1 9 ч гліцерину 85% або етанолу 18% об/об						
			D3 ²	1 ч розведення D2 9 ч етанолу 18% об/об						
			C1	гліцериновий мацерат для сотенних розведень						
			C2 ²	1 ч розведення C1 99 частин етанолу 18% об/об						
Метод 2.1.2 1bHAB¹	свіжа тваринна сировина ✓ свіжозабиті тварини або їх частини ✗ патологічні матеріали	Мацерація. 1 частину тонкоподрібненого матеріалу диспергують у 2.1 частинах гліцерину 85%. Залишають мацерат не менше ніж на 2 години, струшують, за необхідності фільтрують. Де обґрунтовано, 1 частину гліцерину 85% додають до 1 частини матеріалу перед подрібненням.	D1	3 ч гліцеринового мацерата 7 ч води для ін'єкцій						
			D2 ²	1 ч розведення D1 9 частин води для ін'єкцій						
Метод 2.1.3 Французька Фармакопея	рослинна або тваринна сировина ✗ патологічні матеріали	Мацерація. Сировину подрібнюють. У залежності від вмісту води, беруть розраховану кількість сировини та суміші етанол/гліцерин відповідної концентрації, якщо немає інших зазначень - 1 ч сировини для 20 ч гліцеринового мацерату. Залишають не менш ніж на 3 тижні, часто перемішують. Декантують, за необхідності проціджують під тиском. Рідини об'єднують, відстоюють 48 годин, фільтрують.	D1	1 ч гліцеринового мацерату 9 ч суміші вода/ етанол/гліцерин						
			C1	1 ч гліцеринового мацерату 99 ч суміші вода/ етанол/ гліцерин						
Метод 2.2.1 41aHAB¹	тваринна сировина ✓ свіжозабиті тварини ✓ частини твари	Мацерація. 1 частину тонкоподрібненої сировини змішують з 5 частинами відповідного розчину NaCl і 95 ч гліцерину. Витримують в захищеному від світла місці ≥7 діб, декантують, за необхідності фільтрують. Декантована рідина є гліцериновим мацератом. Концентрація розчину NaCl у залежності від методу:	D1	не готують						
			D2 (C1)	гліцериновий мацерат						
Метод 2.2.2 41bHAB¹	✓ продукти секреції	Концентрація розчину NaCl у залежності від методу:	D3 ²	1 ч розведення D2 9 ч відп. розріджувача ³						
			D4 ⁴	1 ч розведення D3 5,6 ч відп. розріджувача ³ 3,4 ч води для ін'єкцій						
Метод 2.2.3 41cHAB¹	✗ патологічні матеріали	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>2.2.1</th> <th>2.2.2</th> <th>2.2.3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15 г/кг</td> <td>40 г/кг</td> <td>80 г/кг</td> </tr> </tbody> </table>	2.2.1	2.2.2	2.2.3	15 г/кг	40 г/кг	80 г/кг	C2 ²	1 ч розведення D2 (C1) 99 ч відп. розріджувача ³
2.2.1	2.2.2	2.2.3								
15 г/кг	40 г/кг	80 г/кг								

Рис. 9.8. Методи 2.1.1-2.2.3 виготовлення гліцеринових мацератів

**ОСНОВНІ МЕТОДИ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ПОТЕНЦІЮВАННЯ
РІДКИХ РОЗВЕДЕНЬ ЗА ДФУ 2.0**

<p>Метод 3.1.1 5aHAB¹</p>	<p>Органічна та неорганічна сировина</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ неорганічна сировина ✓ органічна сировина ✓ мінерали ✓ отрути 	<p>Розчиняють 1 частину вихідного матеріалу в 9 частинах (D1) або 99 частинах (C1) рідкого розріджувача та потенціюють. Де обґрунтовано і дозволено, проводять перше пряме розведення. <i>Розріджувачі:</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>- етанол безводний</td> <td>- етанол 50% об/об</td> </tr> <tr> <td>- етанол 96% об/об</td> <td>- етанол 36% об/об</td> </tr> <tr> <td>- етанол 90% об/об</td> <td>- етанол 18% об/об</td> </tr> <tr> <td>- етанол 80% об/об</td> <td>- вода очищена</td> </tr> <tr> <td>- етанол 70% об/об</td> <td>- гліцерин</td> </tr> </table> <p>Якщо використовують етанол 18% об/об, матеріал розчиняють у 7,58 ч води очищеної та доводять концентрацію етанолу додаванням 1,42 ч етанолу 96% об/об (розчин для десяткових розведень) або у 83,4 ч води на 15,6 ч етанолу 96 % об/об</p>	- етанол безводний	- етанол 50% об/об	- етанол 96% об/об	- етанол 36% об/об	- етанол 90% об/об	- етанол 18% об/об	- етанол 80% об/об	- вода очищена	- етанол 70% об/об	- гліцерин	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>D2²</td> <td>1 ч розведення D1 9 ч етанолу 50% об/об</td> </tr> <tr> <td>C2²</td> <td>1 ч розведення C1 99 частин етанолу 50% об/об</td> </tr> </table>	D2 ²	1 ч розведення D1 9 ч етанолу 50% об/об	C2 ²	1 ч розведення C1 99 частин етанолу 50% об/об
- етанол безводний	- етанол 50% об/об																
- етанол 96% об/об	- етанол 36% об/об																
- етанол 90% об/об	- етанол 18% об/об																
- етанол 80% об/об	- вода очищена																
- етанол 70% об/об	- гліцерин																
D2 ²	1 ч розведення D1 9 ч етанолу 50% об/об																
C2 ²	1 ч розведення C1 99 частин етанолу 50% об/об																
<p>Метод 3.1.2 5bHAB¹</p>		<p>Розчиняють 1 частину вихідного матеріалу в 9 частинах (D1) або 99 частинах (C1) рідкого розріджувача та потенціюють. Де обґрунтовано і дозволено, проводять перше пряме розведення. <i>Розріджувачі:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - вода для ін'єкцій; - вода очищена <p>Якщо вихідний матеріал нестабільний і/або розчинний в воді, можливе додавання гліцерину 85% у концентрації не більше 35% від розріджувача для потенціювання до D4</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>D2²</td> <td>1 ч розведення D1 9 ч етанолу 50% об/об</td> </tr> <tr> <td>C2²</td> <td>1 ч розведення C1 99 частин етанолу 50% об/об</td> </tr> </table>	D2 ²	1 ч розведення D1 9 ч етанолу 50% об/об	C2 ²	1 ч розведення C1 99 частин етанолу 50% об/об										
D2 ²	1 ч розведення D1 9 ч етанолу 50% об/об																
C2 ²	1 ч розведення C1 99 частин етанолу 50% об/об																
<p>Метод 3.1.3</p>		<p>Розчиняють 1 частину вихідного матеріалу в 9 частинах (D1) або 99 частинах (C1) рідкого розріджувача та потенціюють. Де обґрунтовано і дозволено, проводять перше пряме розведення. <i>Розріджувачі:</i> етанол, вода, гліцерин та їх суміші</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>D2²</td> <td>1 ч розведення D1 9 ч підшого розріджувача</td> </tr> <tr> <td>C2²</td> <td>1 ч розведення C1 99 ч підшого розріджувача</td> </tr> </table>	D2 ²	1 ч розведення D1 9 ч підшого розріджувача	C2 ²	1 ч розведення C1 99 ч підшого розріджувача										
D2 ²	1 ч розведення D1 9 ч підшого розріджувача																
C2 ²	1 ч розведення C1 99 ч підшого розріджувача																
<p>Метод 3.2.1 8aHAB¹</p>	<p>тритюрації, виготовлені згідно з Методом 4.1.1</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ D4, D5, D6 ✓ C4, C5, C6 <p>малорозчинні речовини практично нерозчинні речовини</p>	<p>Для виготовлення першого рідкого розведення розчиняють 1 ч тритюрації у 9 ч (десятькове розведення) або 99 ч (сотенне розведення) розріджувача. Розведення D6, D7, C6, C7, виготовлені цими методами, не мають використовуватися для приготування подальших розведень! <i>Розріджувачі:</i></p> <p>3.2.1. - вода очищена, етанол 36 % об/об, етанол 50 % об/об 3.2.2. - вода для ін'єкцій, вода очищена</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>1-е розведення</td> <td>1 ч відп. тритюрації 9 (99) ч води очищеної</td> </tr> <tr> <td>2-е розведення</td> <td>1 ч 1-го розведення 9 (99) ч етанолу 36% об/об</td> </tr> <tr> <td>3-є розведення²</td> <td>1 ч 2-го розведення 9 (99) ч етанолу 50% об/об</td> </tr> </table>	1-е розведення	1 ч відп. тритюрації 9 (99) ч води очищеної	2-е розведення	1 ч 1-го розведення 9 (99) ч етанолу 36% об/об	3-є розведення ²	1 ч 2-го розведення 9 (99) ч етанолу 50% об/об								
1-е розведення	1 ч відп. тритюрації 9 (99) ч води очищеної																
2-е розведення	1 ч 1-го розведення 9 (99) ч етанолу 36% об/об																
3-є розведення ²	1 ч 2-го розведення 9 (99) ч етанолу 50% об/об																
<p>Метод 3.2.2 8bHAB¹</p>			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>1-е розведення</td> <td>1 ч відп. тритюрації 9 (99) ч води</td> </tr> <tr> <td>2-е розведення</td> <td>1 ч 1-го розведення 9 (99) ч води</td> </tr> <tr> <td>3-є розведення²</td> <td>1 ч 2-го розведення 9 (99) ч води</td> </tr> </table>	1-е розведення	1 ч відп. тритюрації 9 (99) ч води	2-е розведення	1 ч 1-го розведення 9 (99) ч води	3-є розведення ²	1 ч 2-го розведення 9 (99) ч води								
1-е розведення	1 ч відп. тритюрації 9 (99) ч води																
2-е розведення	1 ч 1-го розведення 9 (99) ч води																
3-є розведення ²	1 ч 2-го розведення 9 (99) ч води																
<p>Метод 3.2.3</p>	<p>тритюрації, виготовлені за методом 4.1.2</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ D2 і вище ✓ C1, C2, C3, C4 <p>малорозчинні речовини практично нерозчинні речовини</p>	<p>Використовують <i>розріджувачі:</i> етанол відповідної концентрації, вода очищена</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>D_{n-1} 1е десяткове</td> <td>1 ч відп. тритюрації (D_n) 9 ч розріджувача</td> </tr> <tr> <td>D_{n-2} 2е десяткове²</td> <td>1 ч розведення D_{n-1} 9 ч розріджувача</td> </tr> <tr> <td>C_{n-1} 1-е сотенне</td> <td>1 ч відп. тритюрації 99 ч розріджувача</td> </tr> <tr> <td>C_{n-2} 2е сотенне²</td> <td>1 ч розведення C_{n-2} 9 ч розріджувача</td> </tr> </table>	D _{n-1} 1е десяткове	1 ч відп. тритюрації (D _n) 9 ч розріджувача	D _{n-2} 2е десяткове ²	1 ч розведення D _{n-1} 9 ч розріджувача	C _{n-1} 1-е сотенне	1 ч відп. тритюрації 99 ч розріджувача	C _{n-2} 2е сотенне ²	1 ч розведення C _{n-2} 9 ч розріджувача						
D _{n-1} 1е десяткове	1 ч відп. тритюрації (D _n) 9 ч розріджувача																
D _{n-2} 2е десяткове ²	1 ч розведення D _{n-1} 9 ч розріджувача																
C _{n-1} 1-е сотенне	1 ч відп. тритюрації 99 ч розріджувача																
C _{n-2} 2е сотенне ²	1 ч розведення C _{n-2} 9 ч розріджувача																

¹HAB - Німецька гомеопатична Фармакопея

² - подальші розведення готуються так само

³ - де застосовно

Рис. 9.9. Методи 3.1.1-3.2.3 виготовлення рідких розведень

Гомеопатичні тритюрації - тверда форма, яка складається з кількох компонентів і характеризується сипкістю. Як наповнювач у них використовується молочний цукор, тальк, лактоза (рис. 9.10).

ОСНОВНІ МЕТОДИ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА ПОТЕНЦІЮВАННЯ ТРИТУРАЦІЙ ЗА ДФУ 2.0

Метод 4.1.1 6 НАВ ¹	ЛРС тритурати, виготовлені за методами 4.2.1 або 4.2.2	<p>Тритуратія: Розріджувач ділять на 3 рівних частини, додають до 1ї частини сировину, ретельно розтирають, послідовно додають 2гу та 3тю частини розріджувача при ретельному розтиранні. Механічні пристрої використовують для отримання тритуратії $m \geq 1$кг з розміром частинок не більше 100 мкм; час отримання розтирання - не менше 1 год.</p> <p>При ручному розтиранні суміш розтирають 6 хв, зіскоблюють 4 хв. неметалевим пристроєм, розтирають ще 6 хв., знову зіскоблюють 4 хв, додають наступну частину розріджувача.</p> <p><i>3 D(C)4,5,6 -ї тритуратії можливий перехід на рідкий розчинник за методами 3.2.1, 3.2.2</i></p>	D2 ²	1 ч розведення D1 9 ч лактози моногідрату	
			C2 ²	1 ч розведення C1 99 ч лактози моногідрату	
Метод 4.1.2 Французька Фармакопея		<p>Тритуратія. 1 частину гомеопатичного базисного препарату подрібнюють до порошокподібного стану. Масу ретельно розтирають з невеликою кількістю розріджувача. Додають розріджувач невеликими порціями, поки не витратять 9 (99) частин. Отримують тритуратію D1 (C1).</p> <p><i>Після D7 та C3 можна переходити на рідкий розчинник за методом 3.2.3</i></p>	D2 ²	1 ч розведення D1 9 ч лактози моногідрату	
			C2 ²	1 ч розведення C1 99 ч лактози моногідрату	
Метод 4.2.2	Рідкі препарати матричні настойки, виготовлені за методами 1.1.10-1.1.11	<p>Тритуратія. Потенціювання шляхом послідовного насичення загальної кількості розріджувача. Якщо необхідно, обережно висушена волога суміш, перемілена і просіяна, потім перемішується та розтирається до однорідності.</p>	D1	1 ч матричної настойки 10 ч розріджувача	
			C1	1 ч матричної настойки 100 ч розріджувача	
Метод 4.2.1 7 НАВ ¹	Рідкі препарати матричні настойки, виготовлені за методами 1.1.1-1.1.9 розчини, виготовлені за методом 3.1.1 рідкі розведення комплексні розведення	<p>Тритуратія. Потенціювання шляхом послідовного насичення загальної кількості розріджувача. Якщо необхідно, обережно висушена волога суміш, перемілена і просіяна, потім перемішується та розтирається до однорідності. Розріджувач додають у такій кількості, щоб отримати 10 (100) частин тритуратії з необхідного числа частин рідкого препарату, взятих за масою з урахуванням сухого залишку.</p> <p>Якщо сухий залишок незначний, кількість розріджувача відноситься до 1 частини рідкого препарату.</p>	D1	1.1.1 1.1.3 1.1.4	2 ч матричної настойки до 10 ч розріджувача
				1.1.2 1.1.5 1.1.6 1.1.7	3 ч матричної настойки до 10 ч розріджувача
				1.1.8 1.1.9	матрична настойка
			D2	1.1.8 1.1.9	1 ч матричної настойки до 10 ч розріджувача
				D _{n+1}	3.1.1 рідкі розведення суміш
			C1	1.1.1 1.1.3 1.1.4	2 ч матричної настойки до 100 ч розріджувача
				1.1.2 1.1.5 1.1.6 1.1.7	3 ч матричної настойки до 100 ч розріджувача
C2	1.1.8 1.1.9	1 ч матричної настойки до 100 ч розріджувача			
	C _{n+1}	3.1.1 рідкі розведення суміш	1 ч розведення D _n до 10 ч розріджувача		

¹НАВ - Німецька гомеопатична Фармакопея

² - подальші розведення готуються так само

Рис. 9.10. Методи 4.1.1-4.2.2 виготовлення тритуратій

Технологія тритуратій полягає у максимальному подрібненні компонентів речовин, змішуванні з допоміжними речовинами у відповідних пропорціях (1:10 або 1:100), дозуванні та пакуванні. Розведення та тритуратії одержують із

базисного препарату за допомогою процесу потенціювання відповідно до гомеопатичної виробничої практики.

Розділ «Інші препарати» регламентує виготовлення комплексних розведень шляхом сумісного потенціювання 2 або більше базисних препаратів та/або розведень. При ньому сумісне потенціювання відбувається шляхом змішування декількох базисних препаратів або розведень базисних препаратів та сумісному їх потенціюванні в один або більше ступенів (рис. 9.11).

ОСНОВНІ МЕТОДИ ВИГОТОВЛЕННЯ КОМПЛЕКСНИХ РОЗВЕДЕНЬ ШЛЯХОМ СУМІСНОГО ПОТЕНЦІЮВАННЯ ЗА ДФУ 2.0

<p>Метод 5.1.1 40Н¹НАВ¹</p>	<p>базисні препарати розведення</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ базисні препарати ✓ розчини ✓ тритурації ✓ рідкі розведення ✓ матричні настойки розведення 1/10, 1/100 	<p>Потенціювання. Кожен ступінь проводять шляхом змішування компонентів із подальшим струшуванням або розтиранням 1 частини отриманої суміші з 9 частинами (десятькове розведення) або з 99 частинами (сотенне розведення) відповідного розріджувача. <i>Розріджувачі:</i> етанол концентрацій (об/об) 18 %, 36%, 50%, 70%, 80%, 96%. Для 1-го ступеня потенціювання, починаючи з тритурацій, якщо немає інших зазначень, використовують воду очищену</p>	<p>D_{n+1}^2 1 ч суміші 9 ч розріджувача</p>
<p>Метод 5.1.2 40В¹НАВ¹</p>	<p>базисні препарати розведення</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ водні розведення ✓ тритурації ✓ гліцеринові матеріали та водні розведення з них 	<p>Потенціювання. Кожен ступінь проводять шляхом змішування компонентів із подальшим струшуванням або розтиранням 1 частини отриманої суміші з 9 частинами (десятькове розведення) або з 99 частинами (сотенне розведення) відповідного розріджувача. <i>Розріджувачі:</i> вода для ін'єкцій, вода очищена, цукровий сироп (сахароза:вода очищена 64:36) Починаючи з гліцеринового мацерата, що містить NaCl, використовують розріджувач складу: 0,2 NaHCO₃ і 8,8 NaCl на 991 ч води для ін'єкцій</p>	<p>C_{n+1}^2 1 ч суміші 99 ч розріджувача</p>
<p>Метод 5.1.3 40С¹НАВ¹</p>	<p>базисні препарати</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ тритурації 	<p>Потенціювання. Кожен ступінь проводять шляхом змішування компонентів із подальшим струшуванням або розтиранням 1 частини отриманої суміші з 9 частинами (десятькове розведення) або з 99 частинами (сотенне розведення) відповідного розріджувача. <i>Розріджувачі:</i> лактози моногідрат</p>	<p>D_{n+1}^2 1 ч суміші 9 ч розріджувача</p>
<p>Метод 5.1.4</p>	<p>базисні препарати</p>	<p>Потенціювання. Кожен ступінь проводять шляхом змішування компонентів із подальшим струшуванням або розтиранням 1 частини отриманої суміші з 9 частинами (десятькове розведення) або з 99 частинами (сотенне розведення) відповідного розріджувача. <i>Розріджувачі:</i> етанол, вода очищена, лактози моногідрат</p>	<p>C_{n+1}^2 1 ч суміші 99 ч розріджувача</p>
<p>Метод 5.1.4</p>	<p>базисні препарати</p>	<p>Потенціювання. При сумісному потенціюванні сотенних розведень кожне розведення $C(n-1)$ являє собою 1% кінцеву суміш, при цьому співвідношення доданого розріджувача знижується пропорційно вмісту діючих речовин (тобто 100% - (1% вміст діючих речовин)). Такі самі процедури застосовують у відповідних пропорціях при виготовленні десяткових розведень.</p>	<p>C_{n+1}^2 1 ч суміші 99 ч розріджувача</p>

¹НАВ - Німецька гомеопатична Фармакопея

² - подальші розведення готуються так само

Рис. 9.11. Методи 5.1.1-5.1.5 виготовлення інших препаратів

Потенціювання полягає в поступовому розведенні лікарської речовини в розчиннику. Відбувається потенціювання за допомогою метода динамізації (струшування за спеціальною методикою розведених розчинів лікарських речовин).

Звичайно використовують такі ступені потенціювання:

- ✓ десяткові розведення (1 частина базисного препарату плюс 9 частин розріджувача; позначають як «D», «DH» або «X»)
- ✓ сотенне розведення (1 частина на базисного препарату плюс 99 частин розріджувача; позначають як «C» або «CH»).

Більш детально проведення потенціювання в залежності від виду сировини та ін. наведено на рис. 9.6-9.11.

Число ступенів потенціювання визначає міру розведення, наприклад, «D3», «3 DH» або «3X» означає три десяткових ступеня потенціювання, а «C3», «3CH» або «3C» - три сотенних ступені потенціювання. «LM-» (або «Q») потенціювання виготовляють відповідно до специфічних процедур.

Приготування гомеопатичних лікарських форм

Приготування гомеопатичних лікарських засобів проводиться на основі посібника по опису та виготовленню ліків «Гомеопатичні лікарські засоби» Вільмара Швабе, який був дозволений для використання в гомеопатичних аптеках наказами МОЗ СРСР №88 від 03.03.1961 року і № 606 від 1962 року і Німецької гомеопатичної фармакопеї.

Розчини й розведення гомеопатичні використовуються для виготовлення гомеопатичних лікарських засобів. При виготовленні розчинів гомеопатичних використовують субстанції, дозволені до медичного застосування. Розведення отримують шляхом ступеневої розбавлення, що супроводжується струшуванням гомеопатичних розчинів, матричних настоянок, тритурацій. Розчини й розведення готують за масою. Як розчинники використовують воду очищену, воду для ін'єкцій, ізотонічний розчин натрію хлориду, гліцерин, спирт етиловий або розчинники, зазначені в статтях.

Для приготування розчинів першого десяткового (D1) або першого сотенного (C1) розведення 1 частина субстанції розчиняють в 9 або 99 частинах розчинника і струшують (потенціюють).

Тритюрації можуть бути використані як готова ЛФ для внутрішнього застосування, а також для виготовлення інших гомеопатичних лікарських форм різного призначення. В якості допоміжних речовин використовують лактозу або інші речовини, зазначені у нормативній документації. Концентрація лікарських речовин у тритюраціях відповідає співвідношенням 1:10 (десяткове розведення) або 1:100 (сотенне розведення). При виготовленні тритюрацій вручну використовують фарфорові ступки (застосування металевих ступок не допускається). Приготування тритюрацій у кількості більше 1 кг виробляють механічним способом.

Порошок лікарських і допоміжних речовин, попередньо подрібнюють до розміру часток не більше 65 мкм, якщо немає інших вказівок у статті.

Для отримання тритюрацій з порошків до четвертого десяткового (D4) або сотенного (C4) розведення включно відважена допоміжна речовина (молочний цукор) поділяють на 3 приблизно рівні частини. Першу частину поміщають у ступку і затирають пори, потім додають вихідні речовини й розтирають протягом 6 хв, потім протягом 4 хв знімають зі стінок ступки, операцію повторюють. Додають другу і третю частини допоміжної речовини, повторюючи з кожною частиною описані вище операції. Мінімальний час, необхідний для всього процесу виготовлення тритюрації, становить не менше 1 години.

Наступні розведення тритюрацій з порошків починаючи з D5 або C5 виготовляють з 1 г тритюрації попереднього десяткового або сотенного розведення і з 9 г або 99 г допоміжної речовини, попередньо розділеного на 3 рівні частини. До першої частини допоміжної речовини поступово, невеликими порціями додають все кількість тритюрації попереднього розведення і ретельно розтирають до отримання однорідної порошку. Потім вводять послідовно другу і третю частини допоміжної речовини і ретельно розтирають до однорідності.

При виготовленні тритюрації з настоянками, розчинами або рідкими розведеннями до допоміжної речовини поступово, невеликими порціями

додають рідкий компонент і ретельно розтирають до отримання однорідної маси. Співвідношення маси настоянки або гомеопатичного розведення і допоміжної речовини має відповідати для десяткового розведення 1:10 (загальна маса тритурації 10 г), для сотенного - 1:100 (загальна маса 100 г).

Наступні розведення тритурацій з настоянок, розчинів або рідких розведень виготовляють з 1 г тритурації попереднього розведення і 9 г або 99 г (розділених на три рівні частини) допоміжної речовини, ретельно розтираючи до однорідності. Якщо при виготовленні тритурацій з настоянками, розчинами або рідкими розведеннями утворюється волога маса, її підсушують при температурі, зазначеній в технологічній документації і, при необхідності, подрібнюють і просівають перед наступним розтиранням.

Мазі готуються за загальними правилами. В якості основ використовують головним чином вазелін і ланолін. Для мазі певного складу основа повинна бути вказана у нормативному документі. З сильнодіючих речовин готують мазі 5% концентрації, загального списку - 10%.

При виготовленні мазей, що містять настойки на вазеліновій основі в концентрації більше 5% від маси мазі, їх попередньо концентрують, випарюючи до половини взятої маси, або додають 5-10% безводного ланоліну.

Гомеопатичні олії отримують мацерацією або розчиненням лікарських засобів у відповідних оліях в співвідношеннях 1: 10 або 1: 20.

Опodelьдоки виготовляють шляхом введення в основу (розчин калійного зеленого мила в етиловому спирті) гомеопатичних настоянок, розведень в різних потенції, інших гомеопатичних засобів і ефірних олій. Основу опodelьдоку готують шляхом змішування 2 частин мильного спирту, 1 частини води і 1 частини спирту етилового 96%. Мильна спирт виготовляють за прописом: мила зеленого - 20 частин; води очищеної - 2 частини; спирту лавандового - 3 частини; спирту етилового - 8 частин. Приготований опodelьдок змішують з різними настоянками в концентраціях 3 і 5% для сильнодіючих речовин і 10% для речовин загального списку.

Спирти для зовнішнього застосування готуються в потрібній концентрації за загальними правилами приготування спиртових розчинів.

Супозиторії виготовляють відповідно до загальних правил технології способами ручного викачування, виливання, пресування. У гомеопатичних аптеках зазвичай застосовують спосіб ручного викачування. Маса супозиторія повинна бути для дітей - близько 1 г; для дорослих - близько 2 г. В якості основ для приготування супозиторіїв рекомендовані масло какао, гідрогенізовані жири. Тинктури, розчини, тритурації вводять до супозиторної маси в співвідношенні 1: 10. На кожен свічку додають 2 краплі рідкого екстракту або 20 крапель тинктури, попередньо згущених упарюванням.

Гранули виготовляють шляхом нанесення рідких гомеопатичних розведень лікарських речовин або їх сумішей на гранули цукрові, одержані з сахарози, лактози, інших цукрів, дозволених до медичного застосування. Для отримання рівномірного нанесення гомеопатичних розведень гранули цукрові повинні бути певного розміру, який розрізняють за номерами від 1 до 12.

Виготовляють гранули декількома способами. Один зі способів полягає у нанесенні на вихідні гранули наносять водно-спиртове гомеопатичне розведення рідкого препарату, тритурації або їх суміші, приготовані на спирті етиловому 70%. Для рівномірного розподілу речовини гранули цукрові попередньо змочують спиртом етиловим 70%, який додають з розрахунку 10 г на 100 г гранул цукрових. Нанесення лікарських препаратів на гранули проводиться методом перемішування в скляних щільно закритих посудинах. Робочий об'єм склянки повинен бути в 1,5-2 рази більше маси гранул цукрових. Перемішування при ручному способі відбувається протягом 10 хв. Вологі гранули висушують на повітрі при кімнатній температурі до постійної маси. На цукрові гранули можна наносити гомеопатичні розведення нижче С3, отримані з летючих і пахучих речовин, а також з усіх кислот.

Організація виготовлення гомеопатичних лікарських засобів здійснюється згідно чинного законодавства відповідно до вимог Належних практик.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи:

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-5-2015>
2. 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>

Основна

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – Т. 2. – 724 с.

Додаткова

1. Гуцол Л. П. Розвиток застосування методу гомеопатії як один із шляхів поліпшення задоволеності пацієнтів медичною допомогою / Л. П. Гуцол // Сімейна медицина. – 2015. – № 1. – С. 63-65
2. Лисенюк В. П. Основи рефлексотерапії, фітотерапії та гомеопатії: підручник для студентів вищих навчальних закладів України IV рівня акредитації / В. П. Лисенюк. – Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2010. – 424 с.

Тема 10. Актуальні питання вибору та застосування лікарських косметичних засобів. Косметичні засоби м'якої консистенції по догляду за шкірою

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: ознайомити провізорів-інтернів з класифікацією косметичних засобів м'якої консистенції, основними вимогами до даного класу косметичних засобів.

Питання для контролю знань

1. Поняття про м'які косметичні засоби, їх класифікація. Гелі косметичні
2. Креми косметичні, класифікація та вимоги до кремів.
3. Діючі та допоміжні речовини у складі косметичних кремів.
4. Технологія виготовлення емульсійних та жирових кремів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Поняття про м'які косметичні засоби, їх класифікація. Гелі косметичні

М'які косметичні засоби є однією з найпоширеніших серед косметичних форм. До них відносять креми, косметичні емульсії, маски, скраби та ін. Традиційно м'які косметичні засоби як і лікарські форми класифікують за формою випуску (рис. 10.1).

Косметичний гель - косметичний засіб у вигляді структурованої дисперсної драгледоподібної системи.

За визначенням FDA «...гель – м'яка форма випуску, яка містить желюючу речовину для надання жорсткості розчину або колоїдній дисперсії». ДФУ 2.0 визначає гель як м'які лікарські форми, що складаються із рідин, в яких досягнуто гелеутворення за допомогою підхожих гелеутворювачів.

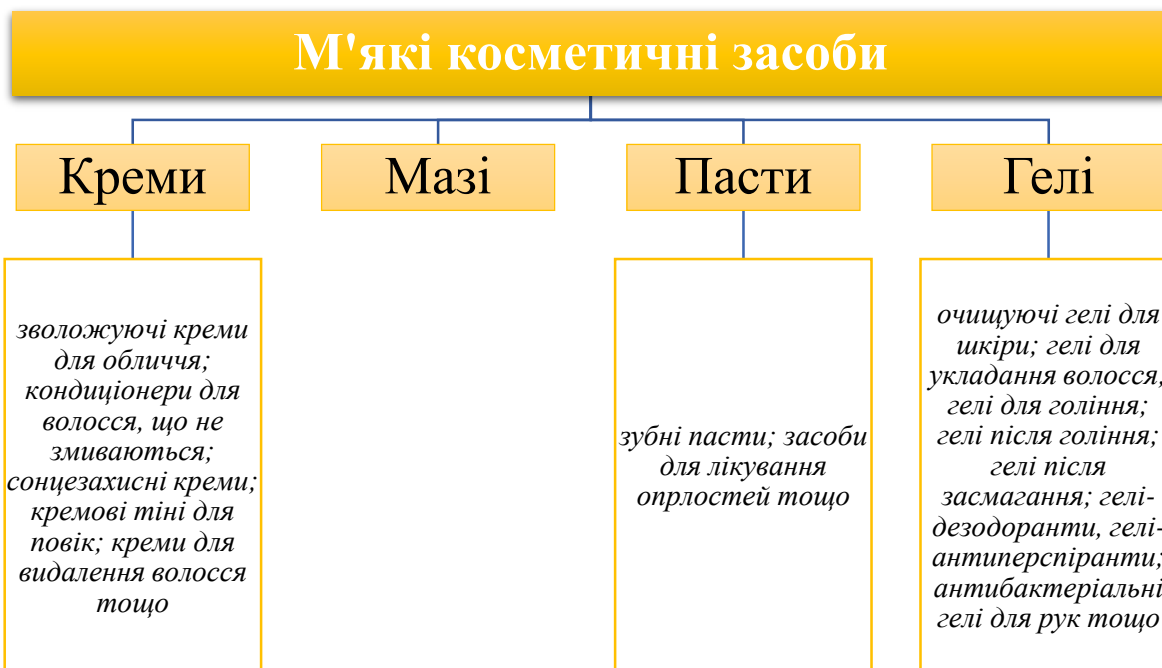


Рис. 10.1. Класифікація м'яких косметичних засобів

Гелі є системами, які вміщують не менш ніж 2 компоненти (дисперсне середовище та дисперсійну фазу), в яких в якості дисперсійної фази виступають гелеутворювачі. Механізм їх дії засновано на ефекті згущування при використанні природних гелеутворювачів.

За ДФУ 2.0 розрізняють ліпофільні гелі (олеогелі), тобто гелі на основі вазелінового масла з поліетиленом або жирних олій і гелеутворювачів, та гідрофільні гелі (гідрогелі) на основі води, гліцерину або пропіленгліколю та відповідних гелеутворювачів. У косметології частіше гелі розділяють на **безводний** - структурована дисперсна система, утворена з вуглеводної рідини та гелеутворювача; та **водний** - структурована дисперсна система, утворена з води та гелеутворювача. Можуть окремо виділятися гелі на водно-спиртовій основі – гелі для укладання волосся, антибактеріальні гелі для рук тощо. На сьогодні на ринку доступні зубні пасти-гелі, які можна розглядати як комбінацію зубної пасти та гелю. Окремо виділяють:

Косметичне желе – гель із підвищеним вмістом гелеутворювача та зниженою пластичністю.

Гель для догляду за шкірою - косметичний гель з умістом добавок з функціональним призначенням: очищувати, живити та зволожувати шкіру.

Гель-пілінг (гель з абразивними частинками) – косметичний гель із умістом абразивних мікрочасток для злущування ороговілих клітин епідермісу, ефективного очищування шкіри без подразнення;

Гель-ліфтинг (гель для підтягування шкіри) – косметичний гель з умістом біоактивного комплексу рослинних екстрактів для підтягування (ліфтингу), розгладжування та підвищування тонусу шкіри, надавання їй пружності. За призначенням розрізняють гель-ліфтинг для шкіри обличчя, повік, грудей тощо.

Гель для укладання волосся – косметичний гель у вигляді твердого желе або рідинного спрею із вмістом плівкоутворювачів для фіксування зачіски, надавання їй більшої міцності, створювання ефекту мокрого волосся. Розрізняють за силою фіксації – сильної, середньої та слабкої фіксації.

Гель для гоління – водний косметичний гель із умістом піноутворювача (або без нього) призначений для використання підчас гоління (утворює густу піну, сприяє еластичності та пружності шкіри, тонізує і знімає подразнення) та після гоління (зволожує, живить, захищає шкіру від дії несприятливих чинників).

Гель для умивання – косметичний гель з підвищеним умістом натуральних або синтетичних мийних складників для очищення шкіри, чутливої до дії туалетного мила.

Спрей-гель для умивання – гель для умивання в аерозольному пакованні з розпилювачем.

Гель для душу та (чи) ванни - косметичний гель із умістом поверхнево-активних речовин та корисних біологічно активних добавок для очищування шкіри під час миття у душі та (чи) ванні.

Зволожувальний гель для душу та (чи) ванни - гель для душу та (чи) ванни з умістом зволожувальних додатків для м'якого очищування шкіри без зменшування вмісту вологи під час миття у душі та (чи) ванні

Також за призначенням гелі класифікують на гігієнічні (зволожуючі), лікувально-профілактичні (для лікування акне) та декоративні (гель для волос).

Гелеутворювачі – речовини, що надають продукту властивості гелю. Вони бувають природні, напівсинтетичні та синтетичні (рис. 10.2).

Природні гелеутворювачі поділяють на білки тваринного походження (колаген та желатин), полісахариди рослинного походження (пектин, гуар), полісахариди мікробного походження (камеді ксантин, гелан, гіалуронова кислота). Гіалуронова кислота може бути також синтетична або тваринного походження. До напівсинтетичних гелеутворювачів відносять похідні целюлози, крохмалю. Асортимент синтетичних гелеутворювачів постійно розширюється, але найбільш застосовується похідні акрилової кислоти (карбомери та карбополи), полівінілпіролідону, ПЕО.



Рис. 10.2. Класифікація гелеутворювачів

Технологія виготовлення косметичних гелів включає наступні стадії (рис. 10.3):



Рис. 10.3. Стадії технології косметичних гелів

Для отримання основи необхідно до води очищеної додати невеликими порціями гелеутворювач та залишити на деякий час для набухання.

Для отримання гелю діючі речовини та інші водорозчинні компоненти повільно додають до основи та перемішують до отримання однорідної маси. Гомогенізацію гелю проводять протягом 1 години.

Креми косметичні, класифікація та вимоги до кремів.

За ДФУ креми відносяться до м'яких лікарських засобів для нашкірного застосування та мають наступне визначення:

Крем – багатофазний лікарський засіб, що містить ліпофільну і водну фази.

Згідно з ДСТУ 2472:2006, косметичний крем – це косметичний засіб мазеподібної консистенції для догляду за шкірою, волоссям, нігтями тощо з вмістом спеціальних речовин або добавок, які визначають їх конкретну функційне призначення та вузьконаправлену дію.

Креми класифікують за складом, призначенням, рівнем проникнення тощо (рис. 10.4).

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

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



Рис. 10.4. Класифікація кремів косметичних

За специфікою направленості дії креми розділяють на стимулюючі водно-сольовий обмін, ліпідний обмін, білковий обмін тощо.

Епідермальні креми можуть бути очищуючі, зволожуючі та захисні. Захисні креми запобігають шкідливому впливу води та розчинених у них хімічних речовин, жирових речовин та розчинених у них хімічних речовин, а також таких чинників довкілля як УФ-випромінювання, обвітріння тощо.

Жирові креми мають густу консистенцію, тому погано всмоктуються і не зволожують шкіру. Виготовляються на основі жирів та восків. На даний час жирові креми втратили свої позиції порівняно з емульсійними і безжировими кремами, у зв'язку зі своєю низькою косметичною ефективністю. Область їхнього застосування в косметології обмежується використанням як дисперсійного середовища в очищуючих, масажних, фотозахисних кремах. Жирові креми не рекомендується застосовувати на ніч.

Безжирові креми – це креми, які не містять олій і жирів. Виробляються на медово-гліцериновій або іншій основі. Представляють собою тверді гелі, які плавляться при нанесенні їх на поверхню шкіри, або в'язкі золі, які на поверхні шкіри утворюють гладку еластичну плівку.

Емульсійні креми типів «олія у воді» і «вода в олії» широко застосовуються і майже витіснили жирові з усіх галузей застосування через кращі споживчі властивості.

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

Емульсійні креми типу «вода в олії» - густі креми, вміст води в яких 30-40% від маси. До їх складу входять рафіновані олії (переважно кісточкові або оливкова), віск, спермацет, очищений ланолін, емульгатори, духмяні речовини, біологічно активні речовини (переважно вітаміни А, F та ін.). У якості емульгаторів застосовують спермацет, ланолін, віск, вищі спирти та фосфатиди.

Емульсійні креми класифікують за призначенням у залежності від складу:

Звичайні – не містять лікувальних добавок. Добре зволожують шкіру.

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

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

Біокреми – містять біологічно активні речовини (у тому числі гормони) у великій кількості. Часто призначені для віку старше 35 років (для змарнілої шкіри тощо). Потребують обережності у застосуванні.

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

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

Фотозахисні креми містять фільтри, які поглинають чи відбивають ультрафіолетове випромінювання

До косметичних кремів пред'являють наступні вимоги (рис. 10.5):



Рис. 10.5. Вимоги до косметичних кремів

До косметичних емульсійних кремів висувають наступні вимоги:

- ✓ сприятливий вплив на шкіру;
- ✓ стабільність
- ✓ однорідність поверхні (блискуча, однорідна поверхня);
- ✓ легкість нанесення (у т.ч. легке дозування);
- ✓ легке розподілення на поверхні шкіри;
- ✓ швидке всмоктування;
- ✓ зберігання властивостей при температурі від -10°C до $+40^{\circ}\text{C}$;
- ✓ приємний аромат;
- ✓ безпечність;
- ✓ економічність.

Лікувальна й специфічна дія косметичних кремів залежить від тих же факторів, які обумовлюють ефективність мазей.

Спосіб нанесення крему може впливати на ефективність його дії. При енергійному втиранні крему речовини проникають у шкіру глибше і в більшій кількості.

Рідкий крем часто корисніший, ніж густий, дрібнодисперсні емульсії краще віддають речовини шкірі, ніж «грубі» емульсії, водорозчинні речовини краще всмоктуються з емульсій типу о/в, а жиророзчинні – з емульсій в/о. Водорозчинні речовини що містяться в кремні розчиняються у водних розчинах тканини шкіри а жиророзчинні – у тканинному жирі причому краще проникають через сальні залози.

Всмоктуванню речовин сприяють:

- ✓ електромеханічні процедури;
- ✓ розмір молекул речовин, їх електричний заряд;
- ✓ чистота шкіри (через чисту, зволожену шкіру речовини всмоктуються швидше);
- ✓ спосіб нанесення препарату;
- ✓ вік пацієнта (через шкіру людей похилого віку речовини всмоктуються швидше).

Діючі та допоміжні речовини у складі косметичних кремів

До складу косметичних кремів входять найрізноманітніші за походженням, будовою і дією на шкіру біологічно активних речовин. Деякі з них впливають на шкіру зовні, інші проникають у різні шари шкіри.

Як біологічно активні речовини використовуються **білки**. Найважливішими білками шкіри, що забезпечують її тургор, еластичність, міцність є колаген, еластин, кератин. Зміна в кількісному і якісному вмісті основних нативних білків призводить до негативних наслідків – дегідратації, втрати еластичності, пружності і т.ін. Причина подібних порушень може бути як вікові фактори, так і надмірний вплив ультрафіолетових променів, інших негативних зовнішніх факторів, а також зміни з боку ендокринної і нервової системи. Здебільшого, нативні білки вводять у креми для догляду за старіючою, в'янучою шкірою. Таке ж застосування знаходить і еластин.

Гідролізати нативних білків – продукти неповного розщеплення білків, отримані шляхом кислотного чи лужного гідролізу натуральних білків. Вони за

своєю природою є високомолекулярними сполуками, що володіють поверхнево-активними властивостями. Білкові гідролізати знаходять застосування як амфотерні ПАР, виявляючи при цьому не тільки стабілізуючу, емульгуючу дію, але і здатність частково заміщати порушені білкові структури шкіри, заповнюючи нестачу природних поліпептидів шкіри.

Амінокислоти. Застосування амінокислот у КЗ забезпечує інтенсифікацію обмінних процесів, а також ґрунтується на здатності утримувати вологу в роговому шарі шкіри. Гідратуюча дія амінокислот підвищується в присутності природних цукрів (фруктози, галактози, глюкози, рибози, ксилози) і нативних поліпептидів. До речовин, що сприяють зволоженню шкіри, відносяться водорозчинні сполуки епідермального шару – молочна кислота, піролідонкарбонова кислота і її натрієва сіль. Здатність даних речовин всмоктувати вологу визначає їх зволожуючу дію, що підвищується при введенні амінокислот, колагену. Гіалуронова кислота як фактор «природнього зволоження» шкіри міститься і синтезується структурами шкіри і регулює ізотонію шкіри.

Ферменти є активним компонентом шкіри та їхній вміст за своєю різноманітністю й активністю найбільший. Так, у шкірі у значній кількості міститься нуклеаза, ліпаза, протеолітичні ферменти протеаза, гіалуронідаза, фосфатаза. Активність ферментів пов'язана з обміном мінеральних речовин, особливо мікроелементів, станом рН шкіри, вітамінів і гормонів. Вікові зміни еластичності, проникності шкіри пов'язані з падінням активності ферментів.

Вітаміни – як біологічні каталізатори, сприяють і беруть участь у ряді біологічних реакцій, підвищуючи і стимулюючи життєдіяльність шкіри.

Вітамін А бере участь у синтезі білка кератину, нормалізує синтез меланіну. При нестачі вітаміну А процес ороговіння порушується, призводячи до розвитку гіперкератозу, а також кератодермії – вираженої сухості рогового шару, його стовщенню і набуття сіруватого відтінку.

Авітаміноз С призводить до втрати пружності, еластичності шкірної тканини, сприяє посиленню пігментації клітин – у фолікулах утворюються

гіперпігментовані гіперкератичні папули. Введення вітаміну С показано як «відбілюючого» засобу.

Вітаміни групи В є активаторами й учасниками синтезу амінокислот, нуклеїнових кислот, регуляторами поверхневого дихання, вуглеводного, білкового, жирового та водного обміну.

Вітамін Е. Доведено, що реакції окислювання, які відбуваються в шкірі, сприяють утворенню вільних радикалів ліпідів, що викликають біологічні зміни, які ведуть до старіння шкіри. Токоферолі, попереджаючи реакції окислювання, запобігають шкідливим наслідкам від дії вільних радикалів ліпідів. Крім того, токоферолі перешкоджають утворенню нітрозамінів і нітроза мінових сполук нітритів. Встановлено протизапальну дію на шкіру продуктів етерифікації вітаміну Е.

Вітамін F представляє комплекс ненасичених жирних кислот: лінолевої, ліноленової, арахідонової та їхніх ізомерів. Виконуючи біокаталітичні функції з окислювання насичених жирних кислот організму, вони беруть участь у процесі засвоєння жирів, у ліпідному обміні. Нестача цих продуктів призводить до сухості шкіри, появи тріщин, і різних дерматитів. Також вітамін F здатний активізувати дію вітаміну А, Е, каротину.

Вітамін РР (нікотинова кислота) входить до складу ферментів, що є носіями кисню і беруть участь у синтезі гемоглобіну; сприяє розширенню кровоносних судин, поліпшує кровообіг, що тонізує і живить шкіру.

Гормони. Вплив гормональних факторів визначає інтенсивність процесів секреції сальних і потових залоз, порушення синтезу гормонів призводить до патологічних станів шкіри, виникненню вугревої висипки (при надмірній активності сальних залоз) чи навпаки, сухості і злущенню шкіри при недостатній секреції. Гормони стимулюють функції сполучної тканини дерми, забезпечують сорбційну здатність і адсорбційну функцію шкіри; змінюють пігментоутворюючу функцію організму. З огляду на дію гормонів (зокрема, естрогенів) на активізацію розподілу клітин базального шару епідермісу, застосування гормонів показано для старіючої, в'янучої шкіри; при атрофічних

змінах шкірних покривів, при вугревій висипці, що є наслідком порушення діяльності сальних залоз. Дозування гормональних речовин строго регламентується.

Речовини спеціального косметичного призначення.

УФ-фільтри – речовини, що поглинають чи відбивають ультрафіолетовий спектр сонячного світла. За механізмом дії УФ-фільтри підрозділяються на дві групи: фільтри з хімічним і фізичним механізмом фотозахисної дії.

До першої групи відносяться речовини, молекули яких поглинають УФ-випромінювання і перетворюють його в довгохвильове. Сполуки цієї групи за хімічною структурою можна підрозділити на:

- ✓ похідні п-амінобензойної кислоти (гліцерил-п-бензоат, етил-п-амінобензоат, алантоїт-п-амінобензоат і ін.);
- ✓ похідні цинаміліденоцтової кислоти (метилдізопропілцинаміден-оцтова кислота й ін.);
- ✓ похідні саліцилової кислоти (2-етилгексилсаліцилат, дипропіленглікольсаліцилат, триетаноламінсаліцилат і ін.);
- ✓ похідні бензофенону (2,4-диоксибензофенон, 2,2-диокси-4-метоксибензофенон і ін.);
- ✓ сполуки рослинного походження (екстракти алое, волоського горіха, жостеру, безсмертника, ромашки, звіробою).

До другої групи відносяться речовини, що відбивають УФ-частину сонячного спектра. Ці фотозахисні субстанції складаються з тонко здрібнених мінеральних чи речовин штучних пігментів. При нанесенні на шкіру косметичних препаратів з фізичними світлофільтрами дані речовини утворюють плівку, що відбиває УФ промені. До фізичних світлофільтрів відносять оксиди металів (Ti, Zn, Fe).

Речовини, що руйнують волосся (депілюючі добавки) - у косметичних препаратах депілюючої дії використовують речовини, здатні руйнувати дисульфідні зв'язки амінокислот кератину і відповідно руйнувати цілісність волосся. Як відновлювачі використовують сульфідни лужних і лужноземельних

металів (Na_2S , Ca , Li_2S , Sr). На даний час досить широке застосування знаходять похідні меркаптану, такі, як: солі лужних і лужно-земельних металів тіогліколевої і тіомолочної кислот.

Створення косметичних кремів вимагає спільного використання цілого комплексу допоміжних речовин, що забезпечують фізичну, хімічну і мікробіологічну стабільність крему протягом визначеного проміжку часу. Це формотворні речовини, емульгатори, консерванти, антиоксиданти, барвники, ароматизатори та ін.

Окремі групи допоміжних речовин забезпечують не тільки необхідні фізико-хімічні властивості крему, але можуть володіти визначеною біологічною активністю, що дозволяє їм включатися в ряд біохімічних процесів шкірних структур, потенціюючи косметичну ефективність діючих інгредієнтів. Для прикладу, високоактивні формотворні речовини (натуральні жири й олії) стимулюють обмінні процеси в шкірі; ПАР ініціюють процеси всмоктування біологічно активних речовин і т.ін.

Компоненти олійної фази, що відносяться до групи формотворних допоміжних речовин, мають різну хімічну структуру, і належати до різних хімічних груп. Жири і жироподібні речовини розділяють за хімічною структурою (рис. 10.6).



Рис. 10.6. Класифікація жирів і жироподібних речовин за хімічною структурою

Природа гідрофобних формотворних речовин багато в чому визначає ступінь косметичного впливу. Особливу значимість мають натуральні жири (тригліцериди), за складом і фізико-хімічними характеристиками близькі до шкірного жиру і здатні функціонально його замінити, а також знижувати рівень витягу нативних ліпідів шкіри.

Як формотворні речовини в рецептурах косметичних кремів використовуються рослинні олії (так звані кісточкові: оливкова, мигдальна, сливова, персикова, які містять до 83 % олеїнової кислоти, до 10 % ліноленової кислоти), а також бавовняна, кукурудзяна, рицинова, кокосова олії, олія какао, жожоба, авокадо, зародків насіння пшениці.

Поряд з рослинними оліями в косметичній промисловості широко застосовують жири тваринного походження: норковий жир, жир бабака, курячу олію, які відрізняються високою проникаючою здатністю, добре живлять і пом'якшують шкіру.

Однак більшість природних жирів рослинного і тваринного походження хімічно не стабільні і здатні розкладатися під дією кисню, світла, підвищеної температури до вільних жирних кислот, змінюючи колір, смак і ін. фізико-хімічні властивості. З метою підвищення стабільності природних жирів їх піддають гідруванню, а також використовують напівсинтетичні чи синтетичні продукти.

Гідровані (гідрогенізовані) жири - сполуки, насичені шляхом приєднання водню до подвійних зв'язків жирних ненасичених кислот. Маючи переваги останніх, гідровані похідні вигідно відрізняються високою стабільністю, вищою температурою плавлення, що сприяє підвищенню термостабільності емульсійних КЗ. У виробництві використовують гідровану рицинову, кокосову, соняшникову та ін. олії.

Жирні кислоти натуральних олій служать вихідною сировиною для одержання ряду допоміжних речовин (емульгаторів) з різноманітними властивостями: стеарин - суміш жирних кислот: стеаринової (40-45 %), пальмітинової (55-60 %) з можливими домішками мірістинової, лауринової і олеїнової кислот.

Воски, що є складними ефірами вищих жирних кислот і одноатомних вищих спиртів, характеризуються високою хімічною стабільністю, високою температурою плавлення. Це робить їх незамінними компонентами КЗ у якості ущільнюючих добавок, що підвищують термостабільність препаратів. За походженням розрізняють тваринні воски – бджолиний, спермацет, ланолін і його численні похідні; рослинні воски – карнаубський, канделільський, хвойний, віск троянди, лаванди. Поряд з формотворними властивостями воски мають високу косметичну ефективність, а також пом'якшуючу, зволожуючу, регенеруючу дію.

Вуглеводні є похідними фракцій нафти, очищені від ненасичених і ароматичних сполук (загальна формула – C_nH_{2n+2}). У косметичній промисловості використовують вазелін, вазелінову олію, парфумерну олію, парафін, церезин. Від натуральних жирів вони вигідно відрізняються хімічною стабільністю. Однак, продукти переробки нафти не здатні заміщувати шкірні жири та внаслідок чого практично не мають проникаючої здатності. При нанесенні на поверхню шкіри утворюють захисну, водонепроникну плівку. Ці якості дозволяють використовувати вуглеводневі, як і силіконові, похідні при створенні КЗ поверхневої, покривної дії – водовідштовхувальних кремів, фотозахисних засобів, дитячих кремів, очисних кремів і т.ін.

Емульгатори. Емульсійні системи термодинамічно нестабільні, тому для підвищення стійкості емульсійних косметичних засобів використовуються емульгатори. Емульгатори, що застосовуються в косметиці, повинні відповідати наступним вимогам (рис. 10.7):

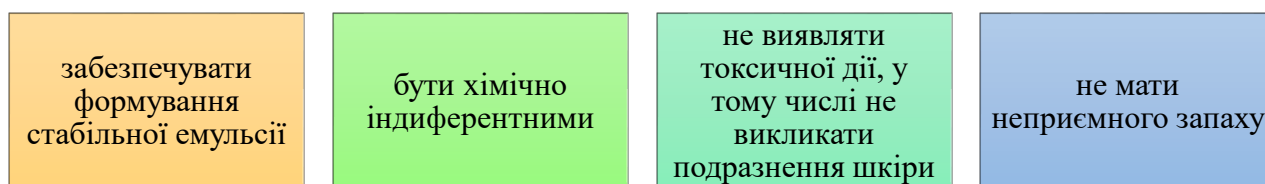


Рис. 10.7. Вимоги до емульгаторів

Як емульгатори використовуються ПАР, функціональні особливості яких багато в чому визначаються їх природою. ПАР класифікують на іоногенні

(аніонні, катіонні), амфолітні (амфотерні), і неіоногенні. У вітчизняному косметичному виробництві застосовуються наступні емульгатори і їх суміші: пентол, пентол модифікований, сорбітанолеат, емульгатор ВНПЖа, янтол, янта, емульсійний віск, стеарат ПЕГ-400, олеат ПЕГ-400, оксиетильований ланолін 60, моностеарат гліцерину, моногліцериди дистильовані й інші.

Високомолекулярні сполуки (ВМС). Через природні та функціональні особливості, дія ВМС багато в чому подібна до механізму дії ПАР. Це зв'язано, насамперед, з наявністю певної поверхневої активності, що дозволяє визначати ВМС як високомолекулярні ПАР і класифікувати їх за аналогічною ознакою на неіоногенні і іоногенні. Основними представниками неіоногенних високомолекулярних ПАР є: оксиетильовані аліфатичні спирти, оксиетильовані, оксиетильовані алкілоламіди, блок-сополімери окисів етилену і пропілену.

У технології КЗ завойовують визнання катіонні полімери. Представники цієї групи відрізняються структурою полімерного ланцюга, молекулярною масою і положенням четвертинної амонієвої групи. Представниками класу амфотерних полімерів є білкові гідролізати і їхні похідні.

ВМС самостійно виконують стабілізуючу функцію, сприяючи загущенню дисперсійного середовища. Також добавки водорозчинних полімерів, змінюючи міцелярні властивості ПАР, сприяють процесу сольобілізації. Полімер, адсорбуючись на міцелярній поверхні, захищає її від безпосереднього контакту з водою.

Колаген, еластин, кератин, желатин, яечний білок здатні значно знижувати рівень подразливого впливу з боку ПАР, знижуючи їх сольобілізуючий ефект на натуральну шкіру. Зв'язуючи в комплексі з ліпідами воду, амінокислоти, сечовину, солі, білки, вони сприяють підтримці водно-сольового балансу шкіри.

Консерванти. Асептичні умови приготування КЗ є одним з надійних методів підвищення антимікробної стабільності. Однак, цей спосіб не може виключити мікробного забруднення КЗ при його багаторазовому використанні, порушенні герметичності упакування. У зв'язку з цим виправдане застосування консервантів - протимікробних стабілізаторів, що є інгібіторами росту

мікроорганізмів. Консерванти дозволяють зберегти відносну стерильність КЗ чи гранично допустимий вміст непатогенних мікроорганізмів. При виборі консервантів особлива увага приділяється широкому спектру їхньої антимікробної дії. Як консерванти використовуються: спирти, феноли, органічні кислоти, солі четвертинних амонієвих сполук, ефірні олії. Наприклад, спирт етиловий використовують для консервування емульсій (10-20 % від рідкої фази); спирт бензиловий у концентрації 0,9 % застосовують для консервування гідрофобних мазевих основ, фенол - у концентрації 0,25-0,5 %. Широке застосування в парфюмерно-косметичній промисловості знайшли ефіри парагідрооксибензойної кислоти - ніпагін і ніпазол.

Антиоксиданти вводяться в рецептуру косметичних кремів з метою запобігання перекисного окислювання олій, що містять поліненасичені жирні кислоти. Як антиоксиданти використовують: лимонну, аскорбінову кислоти, вітамін Е, трилон Б, етил- і пропілгалоіл.

Технологія виготовлення емульсійних та жирових кремів.

На даний час емульсійні косметичні креми є найбільш розповсюдженими на косметичному ринку, що обумовлено високою косметичною ефективністю і рентабельністю даної групи косметичних виробів.

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

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

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

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

Для кожного виду емульсії існують оптимальні значення інтенсивності і тривалості гомогенізації (рис. 10.8). Для рідких емульсій о/в з інтенсивністю перемішування зростає ступінь дисперсності часток, що сприяє утворенню однорідної дисперсії. Однак високе реологічне навантаження негативно позначається на в'язкості через руйнування гелевої структури полімеру, який загущує дисперсійне середовище емульсії. Для емульсій в/о, на противагу емульсіям о/в, зі збільшенням кількості обертів, тобто інтенсифікацією механічного перемішування, спостерігається підвищення в'язкості.

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



Рис. 10.8. Технологічні стадії виробництва емульсійних кремів

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

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

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

формування консистенції емульсій. Певне загущення проходить протягом наступних 1-2 днів. Введення термолабільних речовин, парфумування здійснюється при 45°C, фасування - при 30-32°C.

Креми жирові – косметичний засіб мазеподібної консистенції по догляду за шкірою, де дисперсійним середовищем є натуральні, синтетичні жири або їх сплави.

Дія жирових кремів ґрунтується головним чином на дії жирів, тому при розробці рецептур таких кремів особлива увага приділяється властивостям і якості жирів і жироподібних речовин.

При складанні рецептур жирових кремів використовують натуральну та синтетичну сировину– тригліцериди рослинного або тваринного походження: рослинні олії (оливкову, мигдальну, персикову), ланолін, спермацет, бджолиний віск, мінеральні олії (вазелинову, парфумерну), вазелін, парафін, церезин, стеарин і інші речовини гідрофобного характеру.

Шляхом різних комбінацій даних компонентів можливе одержання великої кількості кремів і жирових основ.

При розробці рецептури жирових кремів враховуються такі властивості сировини як в'язкість, температура плавлення, липкість. Крем повинний бути «м'яким і ніжним». Дані ознаки визначають не тільки органолептичні і споживчі властивості крему, але також забезпечують косметичну ефективність препарату.

Процес готування жирових кремів складається з операцій, представлених на рис. 10.9.

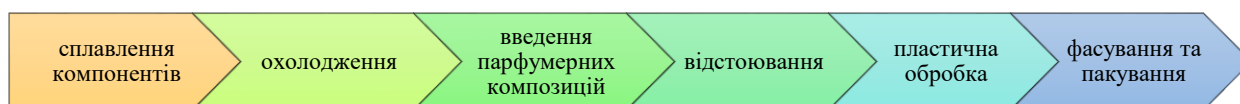


Рис. 10.9. Технологічний процес готування жирових кремів

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Regulation (ec) no. 1223/2009 of the European parliament and of the Council on cosmetic products [Електронний ресурс]. – Режим

доступу:https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/cosmetics_1223_2009_regulation_en.pdf

2. Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

3. Про лікарські засоби [Електронний ресурс]: Закон України № 123/96-ВР від 04.04.1996 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>

4. Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять [Електронний ресурс]: ДСТУ 2472:2006. – Режим доступу: http://ksv.do.am/publ/dstu/dstu_2472_2006/3-1-0-679

Основна

1. Технологія косметичних засобів : підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін [та ін.] ; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. – Х. : НФаУ; Оригінал, 2017. – 552 с.

Додаткова

1. Байцар Р. І. Актуальні проблеми та перспективи розвитку косметичної галузі / Р. І. Байцар, Ю. М. Кордіяка // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Автоматика, вимірювання та керування. – 2015. – № 821. – С. 44-49.

2. Інноваційні технології і дизайн парфумерно-косметичних продуктів : навчальний посібник / Л. О. Іванова, Т. Є. Шахматова, Є. В. Іваненко. – Тернопіль : Тернопільський національний університет імені Івана Пулюя, 2018. – 140 с.

3. Технологічні аспекти виробництва косметичних емульсій і кремів / Н. А. Ткаченко, Л. О. Ланженко, Н. О. Дец, О. В. Севастьянова, Д. М. Скрипніченко. – О. : ОНАХТ, 2018. – 151 с.

