

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

**ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК  
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**

Для студентів спеціальності «Фармація» очної, заочної та дистанційної форм  
навчання

Харків-2015

УДК 615.014 (075.8)

*Рекомендовано ЦМК Національного фармацевтичного університету  
(протокол №3 від 12.11.2009 р.)*

Рубан Олена Анатоліївна  
Рибачук Василь Дмитрович  
Хохлова Лариса Миколаївна  
Маслій Юлія Сергіївна  
Спиридонов Сергій Володимирович  
Гербина Наталя Анатоліївна  
Бобрицька Лариса Олександрівна  
Гриценко Віта Іванівна  
Ковалевська Інна В'ячеславівна  
Пономаренко Тетяна Олександрівна

Рецензент: Гладух Є.В., д.фарм. н., професор кафедри промислової фармції  
Національного фармацевтичного університету

Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для  
самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан,  
В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. - 120 с.

Навчальний посібник складено у відповідності з робочими програмами і з  
врахуванням вимог болонської системи та призначено для студентів  
спеціальності «Фармація» денної, заочної та дистанційної форм навчання.

## ЗМІСТ

Тема 1. Процеси і апарати фармацевтичної технології.	7
Тема 2. Інтенсифікація процесу екстрагування ЛРС	11
Тема 3. Способи виробництва етанолу	15
Тема 4. Промислове виробництво препаратів зі свіжих рослин. Соки. Бальзами. Еліксири.	21
Тема 5. Екстракти-концентрати. Масляні екстракти.	26
Тема 6. Промислове виробництво органопрепаратів. Біогенні стимулятори. Гормони. Ферменти.	31
Тема 7. Новогаленові препарати.	36
Тема 8. Фармацевтичні розчини. Сиропи. Ароматні води. Ефірні масла.	41
Тема 9. Фармацевтичні суспензії і емульсії.	48
Тема 10. Емульсії та суспензії для парентерального використання.	52
Тема 11. Сучасні лікарські засоби для застосування в офтальмології та отоларингології	57
Тема 12. Сучасні інгаляційні способи доставки препаратів при хворобах органів дихання	65
Тема 13. Промислове виробництво порошків	72
Тема 14. Вдосконалення процесів грануляції у виробництві таблеток	77
Тема 15. Використання сучасних допоміжних речовин у виробництві таблеток	81
Тема 16. Отримання твердих лікарських форм з пролонгованим вивільненням діючих речовин	86
Тема 17: Шляхи удосконалення твердих лікарських форм	92
Тема 18. Мікрокапсулювання лікарських речовин.	96
Тема 19: Ректальні лікарські форми	100
Тема 20. Трансдермальні терапевтичні системи.	105
Тема 21. Технологія виробництва ліпосомальних лікарських форм.	109
Тема 22. Нанотехнології у сфері створення лікарських препаратів	114

## ВСТУП

Технологія ліків – наука про теоретичні основи та технологічні процеси виробництва фармацевтичних препаратів, їх стандартизацію, зберігання та відпуск. Вона базується на теоретичних положеннях фізики, математики, мікробіології, фізичної і колоїдної хімії, а також фармакогнозії, фармацевтичної хімії та інших дисциплін.

Завдання курсу промислової технології лікарських засобів – вивчення теоретичних основ і практичних питань приготування фармацевтичних препаратів в промислових умовах, ознайомлення з обладнанням і апаратурою, вживаними на фармацевтичних підприємствах, визначення правильного вибору виду упаковки, що впливає на стабільність препаратів, вивчення перспектив розвитку виробництва.

Промислова технологія лікарських засобів є складною дисципліною, що вимагає від студентів самостійної систематичної роботи з навчально-методичною літературою. При вивченні учбового матеріалу слід керуватися програмою дисципліни «Промислова технологія лікарських засобів», навчальною і методичною літературою, а також загальними статтями Державної Фармакопеї України та Європейської фармакопеї, які є обов'язковим керівництвом при вивченні курсу та підготовці до підсумкового контролю.

З метою надання допомоги студентам в детальному вивченні теоретичних матеріалу, в рамках тем передбачених програмою для самостійного вивчення, колективом кафедри розроблений даний навчальний посібник. Структура навчального посібника повною мірою відповідає програмі курсу «Промислова технологія лікарських засобів» і містить в своїй структурі 22 теоретичних теми, розподілених на два модулі. Кожна із запропонованих тем складається з наступних блоків: детальний план самостійної роботи, інформаційний матеріал, банк тестів для контролю якості самостійної роботи та перелік рекомендованих джерел літератури.

При вивченні матеріалу курсу необхідно керуватись тією послідовністю в якій він викладений в навчальному посібнику. При освоєнні конкретного матеріалу курсу студентів слід заздалегідь повторити теоретичні положення вивчених раніше дисциплін, необхідні для засвоєння курсу, що вивчається.

**ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН САМОСТІЙНОЇ  
(ІНДИВІДУАЛЬНОЇ) РОБОТИ СТУДЕНТІВ  
МОДУЛЬ 1.**

№	Тема
1	ПРОЦЕСИ І АПАРАТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ. Загальні поняття про машини і апарати, автоматичні лінії. Теплові процеси. Нагрівання. Теплоносії. Види теплообмінників. Випарювання. Висушування. Обладнання.
2	ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАГУВАННЯ ЛРС. Фактори, що впливають на процес екстракції. Методи. Обладнання. Вимоги. Контроль якості.
3	СПОСОБИ ВИРОБНИЦТВА ЕТАНОЛУ. Класифікація. Сировина. Обладнання.
4	ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПРЕПАРАТІВ ЗІ СВІЖИХ РОСЛИН. СОКИ. БАЛЬЗАМИ. ЕЛІКСИРИ. Класифікація. Способи виробництва соків з свіжої рослинної сировини. Згущенні та сухі соки. Екстракційні препарати з свіжих рослин. Бальзами. Еліксири.
5	ЕКСТРАКТИ-КОНЦЕНТРАТИ. МАСЛЯНІ ЕКСТРАКТИ. Характеристика. Класифікація. Способи виробництва та стандартизація. Обладнання.
6	ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ОРГАНОПРЕПАРАТІВ. БІОГЕННІ СТИМУЛЯТОРИ. ГОРМОНИ. ФЕРМЕНТИ. Органопрепарати. Хімічна природа біогенних стимуляторів. Класифікація. Стандартизація. Гормони. Класифікація гормонів, джерела отримання.
7	НОВОГАЛЕНОВІ ПРЕПАРАТИ. Класифікація. Способи виготовлення та стандартизації. Обладнання.
8	ФАРМАЦЕВТИЧНІ РОЗЧИНИ. СИРОПИ. АРОМАТНІ ВОДИ. ЕФІРНІ МАСЛА. Характеристика. Класифікація. Способи виробництва та очистки. Апаратура. Теоретичні основи розчинення та фільтрації. Теоретичні основи процесу перегонки ефірних масел з водяною парою. Пакування. Контроль якості.
9	ФАРМАЦЕВТИЧНІ СУСПЕНЗІЇ І ЕМУЛЬСІЇ. Допоміжні речовини. Особливості промислового отримання, способи диспергування. Обладнання. Контроль якості.
10	ЕМУЛЬСІЇ ТА СУСПЕНЗІЇ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ. Характеристика. Класифікація. Допоміжні речовини. Особливості промислового виробництва. Обладнання. Контроль якості.
11	СУЧАСНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ ТА ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ. Характеристика. Класифікація. Допоміжні речовини. Особливості промислового виробництва. Обладнання. Контроль якості.

12	СУЧАСНІ ІНГАЛЯЦІЙНІ СПОСОБИ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ХВОРОБАХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ. Класифікація. Способи виробництва. Апаратура. Пакування. Контроль якості.
	Підготовка до підсумкового контролю модулю 1.

**ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН САМОСТІЙНОЇ  
(ІНДИВІДУАЛЬНОЇ) РОБОТИ СТУДЕНТІВ  
МОДУЛЬ 2.**

№	Тема
13	ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПОРОШКІВ. Класифікація. Способи подрібнення. Обладнання. Контроль якості.
14	ВДОСКОНАЛЕННЯ ПОЦЕСІВ ГРАНУЛЯЦІЇ У ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК. Види грануляції. Характеристика. Обладнання.
15	ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК. Допоміжні речовини. Характеристика. Властивості. Вимоги. Контроль якості.
16	ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН. Характеристика. Класифікація. Будова. Методи виробництва. Контроль якості.
17	ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ. Характеристика. Класифікація. Склад. Допоміжні речовини. Методи виробництва. Контроль якості.
18	МІКРОКАПСУЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН. Характеристика. Класифікація. Будова. Методи виробництва. Контроль якості.
19	РЕКТАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ. Класифікація. Способи виробництва. Апаратура. Пакування. Контроль якості.
20	ТРАНСДЕРМАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ. Класифікація. Технологія виробництва. Вимоги до допоміжних речовин. Обладнання. Пакування. Умови зберігання.
21	ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ЛПОСОМАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ. Характеристика. Класифікація. Будова. Методи виробництва. Контроль якості.
22	НАНОТЕХНОЛОГІЇ У СФЕРІ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ. Характеристика. Класифікація. Будова. Методи виробництва. Контроль якості.
	Підготовка до підсумкового контролю модулю 2.

## **ТЕМА 1. ПРОЦЕСИ І АПАРАТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ**

**Мета:** Ознайомитися з будовою машин і апаратів, приймально-передавальними і перетворюючими рух механізмами. Навчитися складати тепловий баланс.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Технологічний процес.
2. Види технологічних процесів.
3. Періодичний і безперервний технологічний процес.
4. Машини та апарати.
5. Основні характеристики апаратів і машин.
6. Передавальні та перетворюючі рух механізми.
7. Енергетичний баланс.
8. Теплові процеси.
9. Теплообмінні апарати, їх конструктивні особливості.
10. Типи теплообмінників і види теплоносіїв.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Технологічним процесом називається відтворений у великому масштабі процес переробки природних і синтетичних матеріалів у продукцію споживання. Стосовно фармацевтичної промисловості, в результаті певних процесів створюється специфічна категорія матеріальних благ, необхідних для суспільства, що представляють собою фармацевтичні препарати.

В залежності від закономірностей, яким підкорюються процеси, розрізняють: 1) механічні процеси, що пов'язані з обробкою твердих тіл і підкорюються законам механіки; 2) гідродинамічні процеси, що підкорюються законам гідродинаміки; 3) теплові процеси, що підкорюються законам теплообміну; 4) холодильні процеси, що підкорюються законами низьких температур; 5) дифузійні процеси, що підкорюються законам дифузії; 6) хімічні процеси, що пов'язані з хімічними перетвореннями матеріалів, які обробляються, і підкорюються законам хімічної взаємодії.

Виробничий процес складається зі стадій виробництва, а стадії - з окремих технологічних операцій. Виробничі процеси можуть бути періодичними, безперервними і напівбезперервними.

Періодичні (ті, що перериваються) процеси здійснюються в апаратах періодичної дії. При цьому кінцевий продукт вивантажується з апарату через певний час, після чого апарат завантажується новою порцією вихідних матеріалів і цикл повторюється.

Безперервні процеси, що відбуваються в апаратах безперервної дії, характеризуються безперервним завантаженням апарату сировиною і безперервним випуском продукції. Такі процеси допускають максимальну автоматизацію, і знайшли широке застосування на фармацевтичних підприємствах.

Рівною мірою все це стосується і напівбезперервного (комбінованого) процесу, для якого характерна безперервність: лише окремі його стадії проводяться періодично. Як приклад можна розглянути процес таблетування, при якому пресування є безперервним, а завантаження грануляту в бункер машини проводиться періодично.

Для здійснення кожного виробничого процесу необхідні: 1) вихідні матеріали; 2) машини; 3) енергія; 4) робоча сила.

**Машиною** називається поєднання механізмів, які здійснюють певні доцільні рухи для перетворення енергії або виробництва роботи. Основними вузлами будь-якої машини є руховий, передавальний і виконавчий механізми, робота яких здійснюється у взаємозв'язку. Як руховий механізм застосовують двигуни, в яких той чи інший вид енергії перетворюється у механічну енергію обертового валу або поршню, що прямолінійно рухається. В умовах фармацевтичного виробництва в якості двигунів найчастіше використовуються електродвигуни. Виконавчими механізмами служать знаряддя, за допомогою яких проводиться зміна властивостей, стану, форми або положення об'єкта обробки. Для приведення в рух виконавчого механізму потрібні передавальні механізми. Передавальні механізми та механізми перетворення руху вбудовуються у машини і апарати фармацевтичного виробництва майже в усіх відомих модифікаціях.

Кожен приймально-передавальний і перетворюючий рух механізм являє собою кінематичний ланцюг, що складається з кінематичних пар і ланок. Ланками називаються тверді тіла, що входять у механізм. Це шатуни, ремені приводні, вали, підшипники та ін.

Кінематичною парою буде будь-яке рухоме з'єднання двох ланок, що стикаються одна з одною, наприклад, поршень і циліндр. Гвинт з гайкою є гвинтовою парою.

З'єднання декількох кінематичних пар становлять кінематичний ланцюг, який може містити різну кількість ланок. Наприклад, у кривошипно-шатунному механізмі чотири ланки, а у ланцюгової передачі їх десятки.

Передавальні механізми бувають двох типів: 1) із безперервним дотиком закріплених на валах деталей; 2) із включенням проміжного гнучкого зв'язку, наприклад, ременя.

Механізми з безпосереднім дотиком деталей: фрикційна передача, зубчаста передача, черв'ячна передача.

До механізмів з проміжним гнучким зв'язком відносять: ремінні та ланцюгові передачі.

Механізми, що перетворюють рух: кривошипний механізм, кулісний механізм, кулачковий механізм, ексцентрикний механізм.

При виробництві фармацевтичних препаратів, крім машин, широко використовуються різні апарати. **Апарат** - пристрій, в якому на продукт або вихідні матеріали здійснюється дія, що супроводжується зміною фізико-хімічних властивостей або їх агрегатного стану (напр., перколятори, сушарки, дистилятори та ін.). У апараті протікають теплові, дифузійні, хімічні та інші процеси.



Основною частиною будь-якого апарату є робоча камера, в якій вихідні матеріали або продукти обробляються під впливом фізико-хімічних та біологічних факторів.

**Тепловий баланс.** Переробка вихідних матеріалів у фармацевтичні препарати завжди пов'язана з витратою енергії (механічної, теплової, електричної та ін.). Тому одночасно з матеріальним балансом, на фармацевтичних підприємствах складають енергетичний баланс, який ґрунтується на законі збереження енергії. Розрахунок ведуть за формулою:

$$Q_1+Q_2+Q_3=Q_4+Q_5 ,$$

де:  $Q_1$  - кількість тепла, введеного у процес з матеріалами у вигляді фізичного тепла, Дж;

$Q_2$  - кількість тепла, введеного у процес ззовні, Дж;

$Q_3$  - кількість тепла, що виділяється у результаті проведення процесу, Дж;

$Q_4$  - кількість тепла, виведеного з процесу з матеріалами у вигляді фізичного тепла, Дж;

$Q_5$  - кількість тепла, що втрачається у навколишнє середовище, Дж.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. При використанні акустичного перемішування тверда фаза подрібнюється за рахунок:

А. Виникнення явища кавітації.

В. Турбулентної течії рідини.

С. Електродіалізу.

Д. Високовольтних розрядів.

Е. Електроплазмолізу.

2. При виробництві деяких лікарських форм необхідно використовувати конвективні сушарки. Які з наведених відносяться до сушарок цього типу?

А. Сушарка з псевдозрідженим шаром, вакуум-сушильна шафа.

В. Вакуум-сушильна шафа, валкова вакуум-сушарка, сушарка з інфрачервоними променями.

С. Повітряно-циркуляційні сушарки, стрічкові сушарки, сублімаційні двовалкові сушарки.

Д. Камерна, тунельна, стрічкова, барабанна, аерофонтанна, сушарка з псевдозрідженим шаром, розпилювальна сушарка.

Е. Високочастотна сушарка, сублімаційна сушарка, камерна, тунельна сушарка, барабанна сушарка.

3. При виробництві розчинів на фармацевтичних підприємствах використовують різне обладнання. Які апарати застосовуються для механічного перемішування рідин?

А. Пульсатор.

В. Компресори.

С. Лопатеві мішалки.

Д. Рідинні свистки.

Е. Насоси.

4. Одним з показників матеріального балансу є витратний коефіцієнт, що являє собою:

- A. Відношення кількості вихідних матеріалів до маси готового і побічного продукту.
- B. Відношення маси продукту до маси вихідних матеріалів.
- C. Відношення маси матеріальних втрат до маси вихідних матеріалів.
- D. Відношення маси вихідних матеріалів до маси отриманого продукту.
- E. Відношення суми кількостей вихідних матеріалів і готового продукту до маси матеріальних втрат.

5. На фармацевтичному підприємстві застосовуються різні типи сушарок. Які сушарки належать до типу контактних?

- A. Валкові сушарки.
- B. Стрічкові сушарки.
- C. Повітряно-циркуляційні сушарки.
- D. Пневматичні сушарки.
- E. Розпилювальні сушарки.

6. У процесі виготовлення фіто-і органопрепаратів використовують різні види сушарок. Яку сушарку найбільш доцільно використовувати для висушування термолабільних сполук?

- A. Барабанна сушарка.
- B. Валкова сушарка.
- C. Стрічкова сушарка..
- D. Сушильна шафа.
- E. Ліофільна сушарка.

7. Для фільтрування розчинів використовують різну апаратуру. Які фільтри використовують для фільтрування під вакуумом?

- A. Центрифуги.
- B. Друк-фільтри.
- C. Рамні фільтр-преси.
- D. Фільтри-мішки.
- E. Нутч-фільтри.

### РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 704 с.
2. Автоматы для изготовления лекарственных форм и фасовки / В.Д. Новиков, О.Л. Тютенков, Н.А. Филиппин, Ж.И. Яковлева – М.: Медицина, 1980. – 295 с.
3. Борисенко Ю.Б. УВ-1 - устройство для измерения влагосодержания фармацевтических продуктов // Тез. докл. Всесоюзн. науч. конф. “Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств”. - Харьков, 1983. - С. 18-20.

4. Муштаев В.И., Ульянов В.М. Сушка дисперсных материалов. – М.: Химия, 1988. – 352 с.
5. Муштаев В.И., Тимонин А.С., Лебедев В.Я. Конструирование и расчет аппаратов со взвешенным слоем. – М.: Химия, 1991. – 344 с.
6. Муравьев И.А. Технология лекарств. Изд. 3-е перераб. и доп. в 2-х томах; Т. 1. - М.: Медицина, 1980. - 380 с.
7. Таблеточные машины в фармацевтической промышленности / Э.Э. Кольман-Иванов, В.А. Белоусов, Е.Е. Борзунов, М.Б. Вальтер. – М.: Медицина, 1975. – 295 с.

## ТЕМА 2: ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАГУВАННЯ ЛРС

**Мета:** Вивчити методи і способи інтенсифікації екстрагування БАР з ЛРС при виробництві фармацевтичних препаратів, знати будову і принцип роботи основного обладнання.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Екстракція: визначення, класифікація, основні характеристики.
2. Вихрова екстракція.
3. Застосування роторно-пульсаційних апаратів в фітохімічному виробництві.
4. Екстракція з використанням низькочастотних коливань.
5. Електроімпульсний і магнітоімпульсний вплив на ЛРС при екстрагуванні.
6. Вплив високочастотного електромагнітного поля.
7. Електроплазмоліз і електродіаліз.
8. Екстрагування зрідженим вуглецю діоксидом
9. Екстрагування з використанням НВЧ-поля.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

У міру розвитку виробництва екстракційних препаратів удосконалюються і розробляються більш ефективні способи обробки лікарської рослинної сировини. В основі новітніх методів інтенсифікування масообміну в системі тверде тіло-рідина, лежить передача системі вібрацій, пульсацій або коливань різних амплітуд, частот та інтенсивностей. До поширених імпульсних методів обробки матеріалів відносять механічні, гідравлічні, електроімпульсні та магнітоімпульсні методи.

Метод *вихрової екстракції* заснований на інтенсивному перемішуванні (зі швидкістю 4000-15 000 об/хв), що супроводжується подрібненням сировини міццю швидкохідних пропелерних мішалок, забезпечених гострими лопатями. Розмел сировини в середовищі екстрагента різко збільшує поверхню контакту фаз внаслідок зменшення розміру часток, збільшення різниці концентрацій при виникненні конвекції всередині і зовні частинок, турбулізації потоків і

пульсації рідини. В результаті до 5-15 хв. скорочується тривалість процесу екстрагування.

**Екстрагування за допомогою РПА** засноване на циркуляції оброблюваного середовища при різній кратності твердої і рідкої фаз між статором, забезпеченим патрубками, і ротором із закріпленими на ньому перфорованими циліндрами, що забезпечує виникнення ефективної турбулізації і пульсації потоку і дозволяє поєднати операції екстрагування і диспергування. Останнє в ряді випадків дозволяє виключити попереднє подрібнення сировини і значно скоротити втрати і інтенсифікувати процес екстрагування сировини.

При використанні ультразвуку (УЗ), джерело УЗ поміщають в оброблювану середу. Виникаючі ультразвукові хвилі створюють знакозмінний тиск, кавітацію і «звуковий вітер», що викликає руйнування клітинних структур, а прискорення процесу екстрагування відбувається за рахунок вимивання екстрактивних речовин з клітин і тканин рослинного матеріалу. При озвучуванні, витяжки можна отримати протягом декількох хвилин.

**Екстракція з використанням низькочастотних коливань.** При механічному способі накладення на середу коливальних силових полів і прискорення дифузійного механізму масопереносу оптимально в області досить низьких частот коливань (3-50 Гц) при малих розмірах частинок. Зовнішні дифузійні масообмінні процеси прискорюються внаслідок збільшення швидкості обтікання потоком рідини інерційно спокійної частинки, утворення знакозмінного тиску, кавітації, посилення капілярного ефекту та інтенсифікації внутрішньодифузійних процесів в тканинах рослин.

**Електроімпульсний та магнітоімпульсний вплив.** При електроімпульсному способі, інтенсифікації процесу коливального руху екстрагента досягають при високовольтному розряді, що утворюється в результаті акумулювання електричної енергії, а потім її виділення в короткі проміжки часу.

Електричні розряди створюють умови для дуже швидкого перебігу внутрішньоклітинної дифузії. При цьому молекулярний перенос речовини замінюється на конвективний, відбувається часткове руйнування клітинних оболонок.

Знаходять застосування також магнітоімпульсні апарати, в яких з частотою зміни магнітного поля коливається електропровідна мембрана, що передає імпульсний рух середовищу. Переваги цього методу екстрагування – можливість ведення процесу при невеликому співвідношенні сировина – екстрагент (1:4), відсутність рушійних металевих частин, зменшення до 10 разів мікробного обсіменіння оброблюваної сировини і скорочення в 1,5-2 рази енерговитрат.

**Вплив високочастотного електромагнітного поля.** У промислових умовах сировину і екстрагент, що знаходяться в екстракторі, піддають високочастотній (1,5-20 МГц) або надвисокочастотній обробці, тобто впливу електромагнітного поля. У полі високих частот електромагнітних хвиль при діелектричному нагріванні збільшується десорбція речовин, відбувається зниження ступеня гідратації (сольватації) молекул екстрагованих речовин,

швидше протікає коагуляція білкових молекул. При зменшенні розмірів сольватованих молекул збільшується коефіцієнт їх вільної дифузії, речовини швидше проходять крізь пори клітинних оболонок, тобто зростає масоперенос речовин в системі клітина-екстрагент.

**Електроплазмоліз** – обробка сировини електричним струмом низької і високої частоти. Електроплазмоліз перспективний при отриманні препаратів із свіжої рослинної і тваринної сировини. Суть методу полягає в руйнівному впливі струму на білково-ліпоїдні мембрани рослинних тканин із збереженням цілісності клітинних оболонок. Процес проводять у спеціальних пристроях - електроплазмолізаторах, забезпечених рухомими і нерухомими електродами.

Прискорення процесу екстрагування рослинної і тваринної сировини може бути досягнуто при обробці його за принципом електродіалізу. Рушійною силою процесу в цьому випадку є різниця концентрацій речовин, що екстрагуються, по обидві сторони напівпроникною перегородки, роль якої в матеріалі, що має клітинну структуру, виконують оболонки клітин. Під дією електричного струму змінюються електричні потенціали поверхні матеріалу, поліпшується його змочуваність, прискорюється рух іонів біологічно активних речовин у порожнині клітин і в капілярах клітинних оболонок. Внаслідок цього збільшується коефіцієнт внутрішньої дифузії.

Прискорення процесу екстрагування лікарської сировини також може бути досягнуто застосуванням електроімпульсних розрядів в спеціальній установці забезпеченій електродами по яких надходить імпульсний струм високої або ультрависокої частоти. Під впливом електричного розряду відбувається інтенсивне перемішування оброблюваної суміші, витончується або повністю зникає дифузійний пристінний шар і зростає коефіцієнт конвективної дифузії. Велике значення при впливі на сировину електричного струму має потужність і тривалість електричного імпульсу. На процес екстрагування впливає і число розрядів в одиницю часу.

Екстрагування зрідженим вуглецю діоксидом проводиться в установках, що мають екстрактор, випарник і камери для попередньої обробки сировини і видалення залишків розчинника зі шроту. Установка забезпечена конвеєром, що передає контейнери із сировиною з однієї камери в іншу, знизу вгору. Рослинний матеріал, завантажений в контейнер, замочується зрідженим газом під тиском 5,8-6,0 Н/м<sup>2</sup>. Стадія просочення проходить при температурі 18-25°C протягом декількох хвилин. Потім воно передається в камеру подрібнення зі зниженим тиском і далі в екстрактор. Отриманий витяг фільтрується і нагрівається для випаровування екстрагенту. Шрот піднімається в наступну камеру, що обігрівається парою, для звільнення від парів екстрагенту. Багато екстрактів, отриманих з використанням зрідженого вуглецю діоксиду, відрізняються більш високим вмістом біологічно активних речовин, стійкістю при зберіганні та стійкістю до мікробної контамінації.

## **ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**

*1. Який показник лежить в основі більшості способів інтенсифікації процесів екстрагування у промисловому виробництві:*

А. підтримання високої різниці концентрацій БАР в сировині та екстрагенті;

В. температура екстрагента;

С. полярність екстрагента;

Д. швидкість руху частинок в сировині;

Е. товщина плівковою мембрани.

2. Для інтенсифікації виділення алкалоїдів з ЛРС в промислових умовах їх спочатку звільняють від солей різних кислот шляхом змочування подрібненої рослинної сировини:

А. спиртом етиловим;

В. розчином соляної кислоти;

С. розчином лугу;

Д. етером;

Е. хлороформом.

3. Який принцип інтенсифікації покладений в основу роботи апарату Сокслета при отриманні екстрактів:

А. багаторазова циркуляція екстрагента крізь сировину, при якому сировина весь час контактує зі свіжим екстрагентом;

В. молекулярна дифузія екстрагента в статичних умовах;

С. використання штучної рідини;

Д. вплив ультразвукової кавітації;

Е. протиточна екстракція.

4. Процес екстракції складається з декількох етапів. Вкажіть швидкість на якому етапі піддається найменшому впливу:

А. мацерація;

В. масоперенос речовин всередині частинок рослинного матеріалу;

С. розчинення екстрактивних речовин;

Д. десорбція екстрактивних речовин в місці їх локалізації;

Е. проникнення екстрагента усередину рослинної сировини.

5. В якому з перерахованих методів отримання екстрактів відсутні складові елементи інтенсифікації:

А. перколяція;

В. реперколяція з наступним випарюванням;

С. класична мацерація;

Д. реперколяція з розподілом сировини;

Е. екстрагування за допомогою ультразвуку.

6. Який метод отримання екстрактів є найшвидшим:

А. реперколяція з незакінченим циклом;

В. циркуляційне екстрагування;

С. вихрова екстракція;

Д. реперколяція за методом Чулкова;

Е. реперколяція з розподілом сировини на нерівні частини.

7. В якому методі екстрагування передбачено використання високих швидкостей при перемішуванні:

А. вихрова екстракція;

- В. екстракція з використанням НВЧ-поля;
- С. електродіаліз;
- Д. екстракція з використанням високовольтних розрядів;
- Е. електроплазмоліз.

8. Одним з факторів, що впливає на швидкість екстрагування є розмір часток матеріалу. Вкажіть апаратуру, яку застосовують для здрібнення ЛРС:

- А. траворізки;
- В. млин ексцельсиор;
- С. вібраційний млин;
- Д. дисмембратор;
- Е. валки.

9. Для прискорення процесу екстракції сировину ділять на частини. Вкажіть метод реперколяції, в якому сировина ділиться в співвідношенні 5: 3: 2:

- А. за фармакопеями США та Німеччини;
- В. з закінченим циклом;
- С. з незакінченою циклом;
- Д. за методом Босина;
- Е. за методом Чулкова.

### РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Аксельруд В.А., Лысянский В.М. Экстрагирование (система твёрдое тело - жидкость). – Л.: «Химия», 1974. – 256 с.
2. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. - М.: Медицина, 1981. – 208 с.
3. 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. – 704 с.
4. Черняк А.С. Процессы растворения: выщелачивание, экстракция - Иркутск, ИГУ, 1998. - 407 с.
5. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.

### ТЕМА 3. СПОСОБИ ВИРОБНИЦТВА ЕТАНОЛУ

**Мета:** Вивчити основні способи і стадії отримання етилового спирту, що використовується у фармацевтичній промисловості

#### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Способи отримання синтетичного етанолу.
2. Отримання гідролізного спирту.
3. Отримання харчового спирту мікробіологічним методом з сировини, що містить крохмаль. Основні стадії виробництва.
4. Отримання етанолу з меляси.

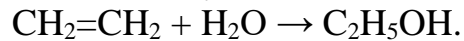
5. Отримання абсолютного спирту.
6. Види спирту, що використовуються в харчовій і фармацевтичній промисловості.

## ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

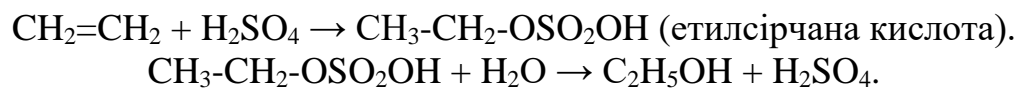
Існує два основних способи отримання етанолу – мікробіологічний (спиртове бродіння) і синтетичний (гідратація).

Синтез етилового спирту у виробничих масштабах можна проводити декількома способами. Найчастіше використовують гідратацію етилену, яку можна вести за двома схемами.

При прямій гідратації в якості каталізатора застосовують ортофосфорну кислоту, нанесену на силікагель, активоване вугілля або азбест і процес проводять при температурі 300 ° С і тиску 7 МПа:



Також відома гідратація через проміжну стадію – отримання етеру сірчаної кислоти, з наступним його гідролізом при температурі 80-90 ° С і тиску 3,5 МПа:



Гідролізний спирт отримують дріжджовим бродінням цукроподібних речовин, отриманих гідролізом целюлози, що міститься у відходах після переробки деревини.



Для харчових цілей використання гідролізного етилового спирту забороняється, оскільки в ньому міститься ряд шкідливих для здоров'я людей речовин, у тому числі метиловий спирт, здатний викликати отруєння або сліпоту.

Харчовий спирт отримують тільки з харчової сировини мікробіологічними шляхом. Найбільш поширеною і економічно вигідною сировиною для отримання спирту є картопля. Картопляний крохмаль легко розварюється, клейстеризується та кристалізується. Крім того, картопля відрізняється від зернових підвищеною врожайністю, з одиниці посівної площі картоплі можна отримати спирту в 2-3 рази більше, ніж з такої ж площі зернових. Крім картоплі для виробництва спирту використовуються зернові – пшениця, жито, ячмінь, овес, кукурудза, просо, а також цукровий буряк, цукрова патока або меляса. Значно рідше використовуються плодово-ягідна сировина.

Виробництво спирту мікробіологічним шляхом складається з трьох основних етапів:

- підготовчого - очищення сировини від домішок, приготування солоду або культур цвілевих грибів;
- основного - розварювання крохмалистої сировини, оцукрювання крохмалю, зброджування маси, перегонка бражки та отримання сирого спирту;
- завершального - ректифікація.



Розварювання зерна або картоплі відбувається з метою руйнування їх клітинних стінок. В результаті цього крохмаль вивільняється і переходить в розчинну форму. У такому стані він набагато легше оцукрюється ферментами. Сировина обробляється паром при надмірному тиску 500 кПа. Коли розварена маса виходить з варильного апарату, зниження тиску призводить до утворення пари (з води, що міститься в клітинах). Подібне збільшення в об'ємі розриває клітинні стінки і перетворює зерно в однорідну масу. На сьогоднішній день розварювання крохмальвмісної сировини проводять одним з трьох способів: періодичним, напівбеззупинним або безперервним. Найбільшу популярність отримав безперервний метод. Температура розварювання становить 172°C, а тривалість варіння близько 4 хвилин. Для отримання більш якісного результату вихідну сировину рекомендується подрібнювати.

У процесі оцукрювання в охолоджену масу додають солодове молоко для розщеплення крохмалю. Активна хімічна взаємодія призводить до того, що продукт стає абсолютно придатним для подальшого процесу зброджування. У результаті утворюється сусле, яке містить 18% сухого цукру. Коли з маси відбирається зразок для проби на йод, то окрас сусле повинен залишатися незмінним.

Зброджування сусле починається при введенні в оцукрену масу виробничих дріжджів. Мальтоза розщеплюється до глюкози, яка в свою чергу зброджується в спирт і діоксид вуглецю. Також починають утворюватися вторинні продукти бродіння (етерні кислоти та ін.). Діоксид вуглецю і пари спирту, що виділяються в процесі бродіння надходять у спеціальні відсіки, де відбувається відділення водно-спиртової рідини і діоксиду вуглецю. Розчин, що отримується в результаті бродіння, містить не більше 15% етанолу, так як в більш концентрованих розчинах дріжджі нежиттєздатні

В якості сировини для виробництва етилового спирту також використовують відходи цукрового виробництва – мелясу, виноградний сік і соки інших плодів.

Меляса, що є відходом цукропаточного або цукробурякового виробництва, являє собою в'язку темно-коричневу масу з неприємним запахом і смаком, містить сухих речовин 75-80%. Сухі речовини представлені цукрами, безазотними сполуками, азотовмісними і мінеральними речовинами. Основний цукор меляси – цукроза. Містяться також 0,1- 0,5% твердого цукру (суміш глюкози і фруктози) і 0,5- 2% рафінози.

Отримання спирту з меляси включає стадії приготування мелясного сусле, культивування дріжджів, зброджування мелясного сусле та ректифікації.

Приготування мелясного сусле полягає в його розведенні водою і антисептуванні. При антисептуванні в розбавлену мелясу вносять міцну соляну або сірчану кислоту для підкислення та хлорне вапно як антимікробний агент. Також вносять поживні речовини: ортофосфорну кислоту або карбамід (джерела фосфору та азоту). При сильному інфікуванні вихідної меляси проводять теплову стерилізацію.

До дріжджів, що використовуються для зброджування розчинів меляси, представляють в основному ті ж вимоги, що і до розчинів для виробництва

спирту на крохмальних середовищах. Крім того, вони повинні мати здатність переносити високі концентрації сухих речовин, що містяться в мелясі, і більш повно зброджувати рафінозу.

Технологічна схема отримання передбачає використання виділених після бродіння дріжджів хлібопекарських.

У виробництві широке застосування знайшла раса *Saccharomyces cerevisiae*, а при використанні дріжджів хлібопекарських раса В (Угорська). Дріжджі цих рас зброджують цукрозу, глюкозу, фруктозу, рафінозу тільки на 1/3. При великому вмісті рафінози в мелясі недобір спирту може бути значним.

В останні роки для збродження суслу бурякоцукрової і троснікової меляси використовують расу V-30. Вона зброджує рафінозу на 1/3, володіє високою генеративною здатністю, та дозволяє одержувати пресовані хлібопекарські дріжджі кращої якості, ніж дріжджі раси В.

Бродіння мелясного суслу відбувається в батареї послідовно з'єднаних ферментерів періодичним або безперервним способами. Ферментери являють собою циліндричні апарати місткістю 50-100 м<sup>3</sup> із пристроями, зміювиками і барботерами для підведення повітря. Вихід спирту з 1 м<sup>3</sup> ферментера становить 2-8 дал/добу. З 1 т меляси отримують 66,5 дал спирту.

Сировиною для отримання етанолу також може слугувати відпрацьований виноградний сік і соки інших плодів. Для цього до розчину соку додають трохи сухих дріжджів, розтертих з теплою водою. Найбільш оптимальна температура, при якій відбувається спиртове бродіння – 30-35 °С. Дріжджі ростуть і під впливом ферменту  $\alpha$ - глюкозидози, відбувається ряд перетворень в результаті чого утворюється спирт і виділяється діоксид вуглецю.

Сирий спирт, одержуваний на основному етапі виробництва, не може бути використаний для харчових і фармакопейних цілей, оскільки містить багато шкідливих домішок - сивушних масел, метилового спирту, складних етерів. Шкідливі домішки утворюються при збродженні оцукреної маси. Метиловий спирт є продуктом розпаду пектину - метилового етеру полігалактуронової кислоти, що міститься в рослинних тканинах. Сивушні масла, які є сумішшю вищих спиртів (амілового, ізоамілового, ізобутилового, пропилового, ізопропілового та ін.), утворюються в результаті дезамінування амінокислот, які в свою чергу проявляються при гідролізі білків. Крім того, вищі спирти можуть бути продуктами перетворення деяких проміжних продуктів спиртового бродіння. До шкідливих домішок відносяться також фурфурол і складні етери. Останні утворюються при взаємодії етилового спирту, сивушних масел з органічними кислотами, які є побічними продуктами бродіння. Багато домішок є отруйними, крім того, вони надають спирту неприємний запах, тому сирий спирт піддають очищенню - ректифікації.

Крім спирту-сирцю і ректифікованого етилового спирту спиртова промисловість виробляє невелику кількість абсолютного спирту (вміст води до 0,2 об'ємних%). Абсолютний спирт - етиловий спирт, який практично не містить води. Він кипить при температурі 78,39°С, у той час як спирт-ректифікат, що містить не менше 4,43% води, кипить при 78,15°С. Видалити за

допомогою подвійної перегонки останні 4-5% води зі спирту не вдається, оскільки спирт утворює з водою азеотропну суміш. Щоб отримати абсолютний спирт, азеотропну суміш треба звільнити від води хімічним способом. Отримують абсолют перегонкою водного спирту при зниженому тиску в присутності бензолу. Суміш бензолу з водою кипить при температурі, нижчій ніж суміш етанолу з водою, що дає можливість виділити окремі компоненти. Також «міцні» ректифікати отримують і іншими способами, наприклад, спирт зневоднюють, тобто обробляють речовинами, що реагують з водою або її поглинають (напр., негашене вапно  $\text{CaO}$ , алюмінію етилат або прожарений мідний купорос  $\text{CuSO}_4$ ). При використанні цих реагентів водно-спиртову суміш кип'ятять. Також відомий метод отримання безводного спирту при перегонці водно-спиртової суміші над натрієм або калієм металевим.

Є такі сорти спирту: спирт-сирець (93-95%); ректифікаційної спирт (95-96%), очищений і майже без домішок; абсолютний спирт (99,8); денатурований спирт-сирець, до якого додані піридинові основи, метиловий спирт або сивушні масла.

Метиловий спирт отруйний і має неприємний запах. Його застосовують тільки для господарських цілей і щоб відрізнити від етилового підфарбовують.

Державна фармакопея описує наступні спирти: безводний (абсолютний), що застосовується в якості реактиву і спирт етиловий медичний.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Назвіть основний спосіб отримання етанолу для медичних цілей:

- A. випарювання;
- B. хімічний синтез;
- C. мікробіологічний синтез;
- D. гідроліз;
- E. все перераховане.

2. Сучасна промислова технологія отримання етилового спирту для медичних цілей включає наступні стадії:

- A. підготовка сировини, ферментація, бродіння, ректифікація;
- B. підготовка сировини, ферментація, бродіння;
- C. підготовка сировини, бродіння, ректифікація;
- D. гідрування оцтового альдегіду, відновлення ацетальдегіду воднем у присутності каталізатора;
- E. ферментація, бродіння, очищення.

3. Етиловий спирт також отримують з м'яса, яка являє собою:

- A. виноградний сік і соки інших плодів;
- B. відходи цукрового виробництва;
- C. варену картоплю;
- D. суміш зернових культур;
- E. фруктові соки.

4. Однією із стадій отримання спирту із зернових культур є стадія розварювання зерна. З якою метою її проводять?

- A. для руйнування клітинних стінок;

- В. для вивільнення крохмалю;
- С. для полегшення протікання ферментативних процесів;
- Д. для переведення крохмалю в розчинну форму;
- Е. все вірно.

5. *Процес ректифікації це:*

- А. повернення у виробництво частини цінних розчинників з відпрацьованої сировини;
- В. процес розділення суміші двох співрозчинних рідин з близькою температурою кипіння на індивідуальні компоненти;
- С. процес змішування спирту з водою;
- Д. розведення абсолютного спирту водою;
- Е. процес отримання спирту-сирцю.

6. *З якою метою при очищенні спирту ректифікацію проводять при зниженому тиску:*

- А. для стабілізації суміші, що розділяється;
- В. для збільшення виходу готового продукту;
- С. для зниження температури кипіння суміші, що розділяється;
- Д. для зниження втрат при виробництві;
- Е. всі перераховані варіанти.

7. *З якою метою використовуються насадкові колони, що є одним з вузлів ректифікаційної установки:*

- А. для охолодження дистиляту;
- В. для утворення більшої поверхні фазового контакту;
- С. для конденсації дистиляту;
- Д. для збору готового продукту;
- Е. для подачі флегми.

8. *Яка речовина використовується для очищення отриманого ректифікацією етанолу від летких домішок:*

- А. бензол;
- В. активоване вугілля;
- С. натрій та калій металевий;
- Д. міді сульфат;
- Є. негашене вапно.

9. *На виробництві, в процесі отримання спирту, розрізняють етанол різних сортів. Яку міцність має спирт-ректифікат:*

- А. 40%;
- В. 93-95%;
- С. 96 - 96,4%;
- Д. 100%;
- Е. 70%

10. *Для зневоднення ректифікату при отриманні абсолютного спирту як водовіднімаючий заїб використовують:*

- А. бензол;
- В. натрій металевий;
- С. міді сульфат;

- D. калій металевий
- E. всі перераховані варіанти.

### РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 704 с.
2. Фараджева Е.Д., Федоров В.А. Общая технология бродильных производств. – М.: Колос, 2002. – 408 с.
3. Халаим А.Ф. Технология спирта. – М.: Пищевая промышленность, 1972. – 192 с.

### ТЕМА 4. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПРЕПАРАТІВ ЗІ СВІЖИХ РОСЛИН. СОКИ. БАЛЬЗАМИ. ЕЛІКСИРИ.

**Мета:** Вивчити технологію виробництва лікарських препаратів зі свіжих рослин (соки, бальзами, еліксири), уміти оцінювати їх якість. Навчитися раціонально підбирати устаткування і складати технологічні блок-схеми виробництва.

### ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Визначення і класифікація препаратів зі свіжої рослинної сировини.
2. Переваги і недоліки препаратів у формі соків, бальзамів та еліксирів.
3. Номенклатура фармакопейних бальзамів та еліксирів.
4. Товарознавський аналіз рослинної сировини, яка використовується для отримання соків і лікувально-профілактичних напоїв.
5. Харчові (вітамінні) соки. Технологія виробництва і використовуване обладнання.
6. Соки, що отримуються з лікарської рослинної сировини.
7. Згущені соки. Технологія виробництва і використовуване обладнання.
8. Приготування порошкоподібних сумішей для лікувально-профілактичних напоїв.
9. Консервування соків.
10. Особливості складу бальзамів та еліксирів, їх відмінності від інших фітохімічних препаратів.
11. Технологічний процес виробництва бальзамів.
12. Особливості технології еліксирів.
13. Контроль якості бальзамів та еліксирів.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

На сьогоднішній день в більшості країн світу зберігається тенденція розширення виробництва препаратів зі свіжої рослинної сировини, особливою якою є вміст комплексу БАР в незмінному стані.

Соки займають значну частину асортименту даної групи препаратів і, залежно від технології виробництва, підрозділяються на незгущені або натуральні соки, згущені і сухі соки; залежно від використовуваної сировини – овочеві, фруктові і соки лікарських рослин. Соки є найбільш фізіологічно повноцінною формою прийому рослинної їжі, в якій зберігається максимальна кількість нестійких, але необхідних організму фізіологічно активних речовин в їх натуральному або малозміненому вигляді. Соки можуть використовуватися як самостійні напої, а також входити до складу лікувально-профілактичних препаратів. Промисловістю випускаються соки з наступних видів рослин: беладони (Сукрадбел), наперстянки (Суккудіфер), фейхоа (Сукфейсел), конвалії, подорожника, алое, каланхое, валеріани, дурману, хвоща польового, чистотілу, водяного перцю, чемериці, мати-й-мачухи, кропиви та ін.

Технологія виробництва *незгущених соків* включає проведення наступних операцій: подрібнення і віджимання свіжої рослинної сировини, а також консервування. Для подрібнення використовують машини-дзиги, вальці або вальцовий електроплазмолізатор. Для віджимання соку, крім преса, можна використовувати центрифугу або відцентрову соковижималку. Причому, соки, отримані на центрифусі або соковижималці краще, ніж соки, отримані за допомогою пресу. Центрифужний сок готується в 3-4 рази швидше, менше окислюється. Крім того, такий сік містить до 10% м'якоті і є нектаром. В нього переходить значно більше активних речовин, і, отже, він біологічно цінніший для організму. Для консервування соків використовують методи пастеризації і кип'ятіння з подальшим розливом соку в гарячому стані. В деяких випадках додають консерванти і антиоксиданти. Також використовують вид спеціальної упаковки типу «Тетрапак».

Схема виробництва *сухих соків* включає наступні стадії: приготування рослинних екстрактів, концентрацію соків, агломерацію, купажування, фасування і маркування.

Соки фільтрують, пастеризують і згущують у вакуум-випарних апаратах до концентрації 67-70 мас %.

Агломерацію здійснюють шляхом змішування цукрового піску з сумішшю рідких компонентів, а потім здійснюють сушіння на установці типу СПТ-100 в киплячому шарі при температурі 50°C до вологості 2 %. Отримані гранули багато разів подрібнюють на дезинтеграторі до однорідного за структурою порошку, після чого купажують в змішувачі з сухими компонентами і ароматизаторами.

Купажування (франц. *coupage*) – це змішування різних харчових продуктів або їх компонентів в певних співвідношеннях для поліпшення якості готового продукту, а також отримання виробів певного типу і складу.

Серед сумарних рослинних препаратів також особливе місце займають фітопрепарати у формі бальзамів та еліксирів.

*Еліксири* (латинське “*elixirum*”, “*elixir*” від арабського “ель’іксир” — камінь, “філософський камінь”) — рідка лікарська форма для перорального застосування, що є прозорою, часто забарвленою, сумішшю спирто-водних

витягів з рослинної сировини із додаванням лікарських речовин, цукрів і ароматизаторів.

*Бальзами* – це природні речовини, які містять головним чином етерні олії і смоли, мають вигляд густих, смолянистих рідин із сильним специфічним ароматом. Вони витікають при пошкодженнях кори дерев або чагарників, швидко густіють і висихають на повітрі.

Бальзами, як готова лікарська форма, можуть застосовуватися як зовнішньо так і перорально.

Бальзами для зовнішнього застосування (латинське “balsama”; грецьке “balsamon” — ароматична смола) – мазі, що містять ароматичні сполуки (олію етерну, смоли, бензойну і коричну кислоти, альдегіди та ін.) і мають характерний «бальзамічний» запах.

Бальзами для внутрішнього застосування – екстракційні композиції, що отримуються із пряно-етеромасличної і смоловмістної рослинної сировини. Дані препарати є густими рідинами з достатньо високим вмістом спирту (40-50%), ароматичним запахом і пекучим пряним смаком. Дискусійним може здатися питання про розмежування бальзамів пероральних і еліксирів, які також застосовуються перорально, але і між ними є відмінність. Еліксири (як впливає з їх визначення) завжди прозорі, пероральні бальзами — ні.

Бальзами і еліксири, завдяки їх багатокomпонентному складу, мають широкий спектр фармакологічної дії: протизапальну, загальнозміцнюючу, загальнотонізуючу, седативну, анальгетичну та ін.

До початку 20-го сторіччя копайський, перуанський, толутанський, канадський, ладанний, кедровий і інші бальзами вважалися чудодійними засобами при різних ураженнях шкіри, хворобах легенів і верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту. В даний час перуанський і толутанський бальзами внесені до Європейської Фармакопеї.

Перуанський бальзам – це темно-коричнева в'язка рідина, виділена з обпалених надрізаних стовбурів рослини *Myroxylon balsamum* (L). Нерозчинний у воді і жирних маслах, легко розчинний в етанолі, містить від 45 до 70% складних естерів, в основному бензилбензоат і коричнобензиловий етер.

Толутанський бальзам - живиця, отримана з непошкоджених стовбурів рослини *Myroxylon balsamum*, - тверда, крихка маса червоно-коричневого кольору з ванільним запахом, нерозчинна у воді і петролейному етері, легко розчинна в спирті. Містить від 25 до 50% вільних або зв'язаних ароматичних кислот (переважно коричну).

Один з природних бальзамів - це мед, до складу якого входить більше ніж 300 хімічних речовин.

Також широко відомий такий природний бальзам, як муміє. Це речовина, що містить більше 25 мікро- і макроелементів (солі кальцію, магнію, фосфору, марганцю, купруму, плюмбуму, олова, заліза, сірки, кобальту). Крім того, муміє містить смоли, камеді, білкові речовини, бензойну кислоту і ряд жирних кислот.

В наші дні асортимент лікарських бальзамів і еліксирів постійно розширюється завдяки впровадженню в медичну практику раніше відомих складів (бальзами Біттнера, Маурера, Караваєва, Вишневецького і ін.) і у зв'язку з розробкою нових («Гастровітол», «Флора», «Фітулвент», «Грааль», бальзамічні екстракційні олії і ін.), еліксири Демідовській, Алтайський, Кедровіт, Кліофіт.

Провідними методами якісного і кількісного аналізу для подібних багатокомпонентних препаратів є високоефективна рідинна і газо-рідинна хроматографія (ВЕРХ і ГРХ), а також УФ-спектрофотометрія.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. *Фітохімічний цех підприємства освоює випуск препаратів із свіжої рослинної сировини. Які методи екстрагування застосовують при одержанні препаратів зі свіжої рослинної сировини?*

- A. Реперколяція, протиплинне екстрагування.
- B. Перколяція, мацерація 70% спиртом етиловим.
- C. Мацерація 90% спиртом етиловим, бісмацерація.
- D. Екстрагування в системі рідина - рідина, мацерація.
- E. Вихрова екстракція, циркуляційне екстрагування.

2. *На фармацевтичній фабриці виготовляють сік із свіжої рослинної сировини. Вкажіть, яку операцію проводять на стадії очистки соку.*

- A. Нагрівання з наступним різким охолодженням.
- B. Використання інертних газів.
- C. Висолювання.
- D. Колонкова хроматографія.
- E. Кристалізація.

3. *Фітохімічний цех підприємства освоює випуск нового препарату. Підберіть правильну технологічну схему одержання соку з лікарської рослинної сировини:*

- A. Подрібнення сировини, пресування, вторинне подрібнення, вторинне пресування, консервування соку, очищення.
- B. Подрібнення сировини, пресування, консервування соку, очищення.
- C. Подрібнення сировини, пресування, вторинне подрібнення, вторинне пресування, очищення, консервування соку.
- D. Подрібнення сировини, пресування, очищення, консервування соку.
- E. Подрібнення сировини, пресування, консервування соку.

4. *При антацидних гастритах використовують сік подорожника. Яким способом одержують сік подорожника?*

- A. Пресуванням під високим тиском.
- B. Екстрагуванням зрідженими газами.
- C. Мацерацією водним розчином етанолу.
- D. Розчиненням концентратів.
- E. Реперколяцією в батареї перколяторів.



5. У фітохімічному цеху підприємства виготовляють соки свіжих рослин. Вкажіть, яку апаратуру використовують для подрібнення рослинної сировини:

- A. Траворізки.
- B. Машини-дзиги, валки.
- C. Коренерізки.
- D. Кулькові млини.
- E. Дезінтегратор.

6. На фармацевтичному підприємстві для виготовлення грудного еліксиру в реакторі з мішалкою розчиняють розраховану кількість густого або сухого екстракту. Вкажіть рослину, з сировини якої виготовлено цей екстракт:

- A. Горицвіт весняний.
- B. Алтея лікарська.
- C. Термопсис ланцетовидний.
- D. Подорожник великий.
- E. Солодка гола.

#### РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Галстон А. Жизнь зеленого растения / А. Галстон, П. Девис, Р. Сэттер; пер. с англ.; под ред. Н.П. Воскресенской. - М.: Мир, 1983. - 549 с.
2. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. - М.: Медицина, 1981. – 208 с.
4. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Good manufacturing practice for medicinal products / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П.Безуглой; Межгос. комис. по стандарт. регистрации и контролю качества лекарств. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.
5. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 204 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, 2012. – Ч. 1. – 704 с.
7. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.

## ТЕМА 5. ЕКСТРАКТИ-КОНЦЕНТРАТИ. МАСЛЯНІ ЕКСТРАКТИ.

**Мета:** Вивчити номенклатуру та технологію виробництва екстрактів-концентратів та масляних екстрактів. Уміти обґрунтовувати вибір екстрагентів або їх сумішей, способів очищення та обладнання у виробництві екстрактів-концентратів і масляних екстрактів. Навчитися проводити контроль якості готового продукту відповідно до вимог нормативної документації.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Екстракти-концентрати: визначення, характеристика.
2. Класифікація екстрактів-концентратів.
3. Рідкі екстракти-концентрати: характеристика, технологія виробництва, обладнання.
4. Сухі екстракти-концентрати: характеристика, технологія виробництва, обладнання.
5. Масляні екстракти: визначення, номенклатура, класифікація, характеристика.
6. Екстрагенти, що використовуються при отриманні масляних екстрактів.
7. Способи одержання масляних екстрактів. Обладнання, яке використовується.
8. Стандартизація екстрактів-концентратів та масляних екстрактів.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

**Екстракти-концентрати** - це особлива група екстрактів, основне призначення яких полягає в тому, щоб служити вихідним матеріалом для приготування водних витягів - настоїв і відварів в умовах аптечного виробництва. Завдяки їм, трудомісткі операції з отримання настоїв і відварів в аптеці, що займають, з урахуванням охолодження і проціджування, до 2 год., зводяться до швидкого і легкого розчинення відповідного екстракту-концентрату у воді.

За *консистенцією* екстракти-концентрати можуть бути рідкі та сухі. Технологія отримання екстрактів-концентратів нічим не відрізняється від технології звичайних рідких або сухих екстрактів, за винятком співвідношень, в яких вони готуються, а також незначних концентрацій спирту, який застосовується в якості екстрагенту. Внаслідок цього, отримані з їх допомогою настої і відвари за складом біологічно активних і супутніх речовин наближаються до водних витягів, отриманих шляхом настоювання з гарячою водою.

Екстракти-концентрати мають наступні *переваги*:

- добре розчиняються у воді з утворенням прозорих розчинів;
- їх впровадження в умовах аптеки прискорює процес приготування

- фармацевтичних препаратів (настоїв і відварів);
- їх застосування сприяє підвищенню якості приготованих настоїв і відварів, тому що вони є стандартизованими;
- стійкі й зручні при зберіганні та транспортуванні;
- їх застосування звільняє від необхідності зберігання лікарської рослинної сировини.

Однак, поряд з певними перевагами, застосування екстрактів-концентратів має і *негативні сторони*:

- сухі екстракти-концентрати гігроскопічні, при зберіганні схильні до відволожування, що призводить до порушення точності дозування і важкого відважування. Для усунення цього недоліку і стабілізації екстрактів запропоновано спосіб мікрокапсулювання із застосуванням в якості оболонки похідних целюлози, аеросилу, тобто плівкоутворюючих речовин;
- настої, виготовлені з екстрактів-концентратів і конкретно з рослинної сировини, часто мають зовнішні відмінності за інтенсивністю забарвлення та ступенем прозорості, особливо настої з кореню алтеї та екстракту-концентрату алтеї сухого (1:1). У хворих ці відмінності викликають сумніви у правильності приготування фармацевтичних препаратів, тому при відпуску настоїв, приготовлених з екстрактів-концентратів, рекомендується робити на рецепті або сигнатурі відповідну позначку, щоб при повторенні замовлення на лікарський препарат він міг бути приготований тим же методом, що і в перший раз.

**Рідкі екстракти-концентрати** (Extracta fluida standartisata) готують традиційно у співвідношенні 1:2, тобто при приготуванні з них настоїв або відварів замість прописаної за рецептом кількості лікарської сировини беруть подвійну (за масою) кількість екстракту-концентрату, яку розбавляють відповідною кількістю води.

В якості екстрагентів при отриманні екстрактів-концентратів використовують розчини спирту низьких концентрацій (20-40%), щоб за складом екстрагованих речовин наблизити ці витяги до аптечних водних витягів. Як метод екстрагування найчастіше застосовують реперколяцію.

**Сухі екстракти-концентрати** (Extracta sicca standartisata) отримують упарюванням рідких екстрактів і введенням до їх складу наповнювачів: молочного цукру, декстрину або їх суміші у співвідношенні 1:1 або 1:2, тому при приготуванні настоїв і відварів із сухих концентратів замість прописаної кількості сировини беруть рівну або подвійну (за масою) кількість екстракту-концентрату і розчиняють його у відповідному об'ємі води.

Екстрагування сировини проводиться методом швидкоплинної реперколяції; сушка - у вакуум-вальцьових сушарках. Наповнювачі (декстрин, молочний цукор або їх суміші) вводять під час помолу висушеного продукту.

Фармацевтичною промисловістю випускаються наступні екстракти-концентрати:

- рідкі: валеріани 1:2, кропиви собачої 1:2, горицвіту 1:2;

• сухі: кореню алтеї 1:1, горицвіту 1:1, термопсису 1:1, конвалії 1:1, наперстянки 1:1.

Вони максимально очищені, наближені за складом до водних витягів і стандартизовані за вмістом діючих речовин.

До групи екстракційних фітопрепаратів відносяться також **масляні екстракти** (Extracta oleosa), або **медичні олії** (Olea medicata), що представляють собою витяги з лікарської рослинної сировини, отримані за допомогою олії як екстрагенту.

Ще у стародавні часи люди помітили, що масляні екстракти з лікарських рослин зазвичай ефективніші екстрактів на основі інших розчинників. Цьому явищу є кілька пояснень.

*По-перше*, на відміну від інших екстрактів (відвари, спиртові настоянки, сухі концентрати) - засвоєння масляного екстракту відбувається не тільки через кров, а ще й через лімфатичну систему, тому що саме так засвоюються всі жири в організмі.

*По-друге*, для багатьох лікарських речовин і вітамінів олія - добрий консервант, вона захищає речовини від прямого доступу кисню та інших окислювачів, в олії практично не проходять хімічні реакції між інгредієнтами з рослин, тому що немає дисоціації (а рослинні екстракти містять цілий ряд компонентів, які працюють синергічно). Олія відновлює мікроциркуляцію у секреторних каналцях, допомагає виводити токсини. В олію з рослин переходять дуже складні речовини поліциклічної та поліфенольної будови, які мають значні біологічно активні властивості.

Для екстракції лікарської рослинної сировини застосовують рослинні олії: персикову, абрикосову, соняшникову, соєву, арахісову, оливкову, кунжутну.

*Олійні витяги* з рослинної сировини *отримують* двома способами:

1. Безпосереднє екстрагування сировини олією.
2. Попереднє екстрагування сировини органічним розчинником з подальшим переведенням БАР у олію.

Для отримання масляних екстрактів найчастіше застосовують мацерацію, протиплинне екстрагування, циркуляційне екстрагування зрідженими газами та органічними розчинниками.

*Номенклатура масляних екстрактів* невелика і включає наступні найменування: 1) масляний екстракт блекоти (Oleum Hyoscyami); 2) масляний екстракт дурману (Oleum Stramonii); 3) масляний екстракт звіробою (Oleum Hyperici); 4) масляний екстракт сушениці (Oleum Gnaphalii); 5) масляний екстракт шипшини - каротолін (Carotolinum); 6) масляний екстракт обліпихи (Oleum Hippophae).

Масляні екстракти блекоти і дурману застосовують у формі лініменту як безпечні засоби при невралгічних і ревматичних болях. Масляний екстракт звіробою використовують при виготовленні мазей, що застосовуються при перев'язці ран або для втирання. Олію сушениці та каротолін застосовують шляхом накладання на уражені ділянки тканин серветок, насичених зазначеними оліями.

Масляні екстракти випускають у флаконах місткістю 50, 100 і 250 мл. Зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці при температурі не вище 20°C.

*Екстракти контролюють* за наступними показниками: опис, якісне і кількісне визначення діючих речовин, в'язкість (для масляних екстрактів), вміст екстрагенту (спирту), вологовміст, вміст важких металів, мікробіологічна чистота.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. При аналізі сухого екстракту-концентрату термометр встановлений підвищений вміст діючих речовин, вологість 5%. Як вчинити у цьому випадку:

- A. Розбавити до норми лактозою.
- B. Розбавити спиртом або водою до норми.
- C. Досушити під вакуумом.
- D. Досушити до норми, потім додати розраховану кількість лактози.
- E. Забракувати серію.

2. Фітохімічний цех підприємства виготовляє екстракційні препарати. У якому співвідношенні готують рідкі екстракти-концентрати?

- A. 1:1.
- B. 1:2.
- C. 1:5.
- D. 1:10.
- E. 1:20.

3. На фармацевтичному підприємстві виготовляють екстракти-концентрати. Вкажіть, в якому співвідношенні готують сухі екстракти-концентрати:

- A. 1:1.
- B. 1:2.
- C. 1:5.
- D. 1:10.
- E. 1:1000.

4. У фітохімічному цеху підприємства виготовляють екстракційні препарати. Вкажіть, з якою метою застосовують екстракти-концентрати:

- A. Для швидкого приготування настоїв і відварів в аптечній практиці.
- B. Як готові лікарські засоби.
- C. Для приготування настоянок.
- D. Для приготування густих екстрактів.
- E. Для приготування сухих екстрактів.

5. Для отримання екстрактів-концентратів використовують в якості екстрагенту:

- A. Воду очищену.
- B. Спирт етиловий 95%.
- C. Спирт етиловий 20-40%.

- D. Етиловий етер.  
 E. Хлороформну воду.
6. *Фармацевтичне підприємство виготовляє екстракт-концентрат конвалії сухий, у якому вміст діючих речовин перевищує норму. Які речовини використовуються для розведення екстракту?*
- A. Пектин, глюкоза.  
 B. Спирт етиловий.  
 C. Цукор молочний, глюкоза.  
 D. Вода очищена.  
 E. Цукор, натрій хлорид.
7. *Скільки об'ємних частин рідкого екстракту-концентрату отримують з однієї вагової частини лікарської рослинної сировини?*
- A. 2,0.  
 B. 0,5.  
 C. 1,0.  
 D. 10,0.  
 E. 5,0.
8. *Для приготування олії шипшини у промислових умовах як сировину використовують:*
- A. Сухі насіння плодів шипшини, звільнені від м'якоті.  
 B. Свіжі плоди шипшини.  
 C. Сухі цілі плоди шипшини.  
 D. Сухі подрібнені плоди шипшини.  
 E. Плоди та квіти шипшини.
9. *На фармацевтичному підприємстві виготовляють масляні екстракти. Вкажіть, в якому співвідношенні їх готують:*
- A. 1:10.  
 B. 1:1.  
 C. 1:2.  
 D. 1:5.  
 E. 1:20.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 704 с.
2. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
4. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
5. Гончаренко Г.К. Экстракция лекарственных веществ из растительного сырья. – Х., 1972. - 50 с.

## ТЕМА 6. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ОРГАНОПРЕПАРАТІВ. БІОГЕННІ СТИМУЛЯТОРИ. ГОРМОНИ. ФЕРМЕНТИ.

**Мета:** Вивчити технологію виробництва органопрепаратів і біогенних стимуляторів, використовуване устаткування, вміти оцінювати якість отриманих препаратів.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Класифікація органопрепаратів, одержаних з тваринної сировини.
2. Методи консервації та підготовки тваринної сировини у виробництві органопрепаратів.
3. Особливості екстрагування БАР з тваринної сировини.
4. Способи очищення, які використовуються для отримання високоочищених органопрепаратів.
5. Теоретичні основи біостимуляції рослинної і тваринної сировини.
6. Фактори, які обумовлюють утворення біостимуляторів.
7. Особливості технології виробництва біогенних стимуляторів з рослинної сировини.
8. Особливості технології виробництва біогенних стимуляторів з тваринної сировини.
9. Препарати біогенних стимуляторів мінерального походження, особливості їх технології.
10. Стандартизація препаратів біогенних стимуляторів.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

**Органопрепарати** – препарати, що виробляються з органів та тканин рослинного і тваринного походження, діючими речовинами яких є продукти фізіологічного обміну, що містяться або накопичуються в органах, тканинах і біологічних рідинах організму (гормони, ферменти, вітаміни, біогенні стимулятори і інші БАР).

На сьогоднішній день більшість органопрепаратів виробляються шляхом хімічного синтезу та методами генної інженерії, проте в нашій країні органи і тканини рослинного або тваринного походження досі залишаються актуальним джерелом сировини. Для отримання органопрепаратів використовується свіжа або висушена рослинна сировина, продукти м'ясопереробної промисловості (підшлункова залоза, слизові оболонки кишечника свиней, сичуги великої рогатої худоби, молочних телят, сіменники статевозрілих тварин). Тваринна сировина є нестійкою при зберіганні та транспортуванні, і тому підлягає обов'язковому консервуванню наступними методами: зануренням в спирт або ацетон; засолюванням за допомогою натрій хлориду або його концентрованого розчину; заморожуванням.

На ендокринних заводах органопрепарати одержують:

- у вигляді висушених органів і тканин;

- у вигляді екстракційних препаратів;
- у вигляді індивідуальних максимально очищених препаратів (МОП) для парентерального застосування.

Загальна схема отримання органопрепаратів з сировини тваринного походження включає наступні операції:

- заморожування або консервування сировини (спиртом, ацетоном, засолювання натрій хлоридом або його концентрованим розчином);
- підготовку сировини (розморожування, миття, механічне видалення сторонніх тканин і жиру);
- подрібнення сировини до фаршу і знежирення органічними розчинниками;
- сушку сировини у вакуум-сушильних шафах при температурі не вище за 40°C;
- подрібнення сухої знежиреної маси у фарфорових кульових млинах (*при отриманні препаратів з висушених залоз або тканин*);
- екстракція (*при отриманні екстракційних органопрепаратів*);
- очищення витягу-сирцю та глибоке очищення (*при отриманні індивідуальних МОП парентерального призначення*).
- далі відповідно до технології специфічної для певної ЛФ.

Особливу групу препаратів складають **біогенні стимулятори**.

Тканинна терапія, або лікування біологічними стимуляторами, є доволі ефективним методом лікування, започаткованим академіком-офтальмологом В.П. Філатовим. Згідно основного принципу цього методу, відокремлені від організму тваринні або рослинні тканини, при дії на них несприятливих умов, піддаються біохімічній перебудові і виробляють особливий клас речовин «біогенні стимулятори».

До чинників, які сприяють утворенню біогенних стимуляторів відносяться низька температура +2 - +4° С, зберігання в темному місці, дія хімічних агентів, підвищена температура, травматичні пошкодження, опромінювання рентгенівськими і ультрафіолетовими променями, вплив токсичних доз деяких речовин та інтенсивна робота м'язів.

Біогенні стимулятори, після введення в організм (шляхом пересадок консервованих тканин або ін'єкцій екстрактів), активують в ньому життєві процеси, завдяки чому підвищуються біологічні функції організму, а у разі виникнення хвороби – стійкість до хвороби і регенеративні властивості.

Тканинні препарати, підвищуючи неспецифічну резистентність організму, на відміну від інших препаратів подібної дії, не володіють кумулятивними і анафілактичними властивостями, не викликають звикання і підсилюють антитоксичну функцію печінки. Нешкідливість препаратів біогенних стимуляторів підтверджується також відсутністю тератогенних, ембріотоксичних та канцерогенних проявів.

В даний час створені великі потужності потокового промислового випуску всієї номенклатури препаратів біогенних стимуляторів, які залежно від джерела отримання підрозділяють на препарати рослинного, тваринного і мінерального походження.



До біостимуляторів *рослинного походження* відносять: екстракт алое рідкий (готують з біостимульованого листа алое деревовидного), водний екстракт алое рідкий, екстракт алое рідкий для ін'єкцій (водний екстракт з свіжого або висушеного листа алое), таблетки алое, лінімент алое, сік алое, препарат Біосед (водний екстракт з біостимульованої свіжої трави очитку великого).

До біостимуляторів *тваринного походження* відносяться наступні препарати: склоподібне тіло, суспензія плаценти для ін'єкцій; екстракт плаценти для ін'єкцій; амніоцен; амніоцен для ін'єкцій; хонсурид; румалон; плазмол; спленін; солкосерил; актовегін; апілак; прополіс; аерозольний препарат «Пропосол»; мазь «Пропоцеум»; настойка прополісу; квітковий пилок.

Номенклатура препаратів мінерального походження включає: пелоїдин; гумізол; ФіБС для ін'єкцій; торфот; вулнузан.

Для *стандартизації* біогенних стимуляторів використовуються наступні тести: дріжджовий нефелометричний тест; визначення бродильної енергії; визначення біологічної активності препарату за посиленням регенерації епітелію рогівки ізольованого ока жаби; тест на фагоцитарну активність; визначення окислювальної здатності та рН розчинів.

**Гормони** - БАР різної хімічної природи, що утворюються спеціалізованими клітинами залоз внутрішньої секреції, які виділяються безпосередньо в кров, лімфу та регулюють обмін речовин і фізіологічні функції організму. Найчастіше гормони та гормональні препарати класифікують за хімічною структурою:

- Гормони білкової природи: прості (інсулін, пролактин, гормон росту) і складні (фолотропін, лютропін, тиротропін) білки.
- Гормони пептидної природи: глікоген, кальцитонін, соматостатин, вазопресин, окситоцин.
- Гормони ліпоїдної природи (стероїдні гормони): кортикостероїди, андрогени-естрогени, простагландини.
- Парагормони, тканинні гормони: гастрин, гепарин.

За характером дії гормони поділяють на пускові (тропні фактори, гормони ЦНС) і виконавчі (гормони периферичних залоз).

*Препарати гормонів підшлункової залози:* інсулін для ін'єкцій, суспензія протамін-інсуліну для ін'єкцій, суспензія цинк-інсуліну аморфного для ін'єкцій, протамін цинк-інсулін для ін'єкцій.

*Препарати гормонів щитовидної залози:* тиреоїдин, трийодтироніну гідрохлорид.

*Препарати гормонів гіпофіза:* кортикотропін для ін'єкцій, тиротропін, лактин, адіпозин.

*Препарати гормонів наднирників:* адреналіну гідрохлорид, адреналіну гідротартрат, кортизону ацетат, гідрокортизон, преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, синафлан.

До *препаратів неспецифічної дії* відносять: *пантокрин* – рідкий спиртовий (50%) екстракт з пантів марала і плямистого оленя; *рантарин* — 40%

спиртовий екстракт з пантів північного оленя; *вітогенат* – водний очищений екстракт свіжої печінки великої рогатої худоби.

**Ферменти** – біологічні каталізатори білкової природи, які синтезуються в клітинах живих організмів, прискорюють і координують біохімічні реакції обміну речовин.

Залежно від типу хімічної реакції, яку каталізує той або інший фермент, виділяють шість класів ферментів: оксидоредуктази, трансферази, гідролази, ліази, ізомерази та лігази (синтетази).

Сировиною для промислового отримання ферментів є, головним чином, біологічний матеріал – мікроорганізми, тканини рослин і тварин.

Перелік ферментів з сировини *тваринного* походження включає препарати:

- ферментів слизової оболонки шлунку (пепсин, ацидин-пепсин, абомін, сік шлунковий натуральний);

- ферментів підшлункової залози (панкреатин, дезоксирибонуклеаза, рибонуклеаза аморфна, хімотрипсин кристалічний, трипсин кристалічний, пантріпін);

- ферментів з сіменників (ронідаза, лідаза).

До препаратів з сировини *рослинного* походження відносяться: папаїн, хімопапаїн, фіцін, бромелін, кисла фосфатаза, пероксидаза, нігедаза, уреаза та ін.

На основі процесів *мікробіологічного синтезу* одержують ферменти амілоризін та амілосубтилін.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. *Препарат, який отримують з ропи Куяльницького лиману з додаванням кумаринової і коричної кислот, має назву:*

- A. Біосед.
- B. Пелоїдин.
- C. Пелоїдодистилят для ін'єкцій.
- D. ФіБС.
- E. Гумізоль.

2. *Фітохімічний цех підприємства виготовляє біогенні стимулятори з різних видів сировини. Вкажіть препарати біогенних стимуляторів, які одержують із мінеральних джерел.*

- A. Пелоїдин, гумізоль, торфот, ФіБС для ін'єкцій.
- B. Екстракт алое рідкий, лінімент алое, сік алое, біосед.
- C. Скловидне тіло, завис плаценти для ін'єкцій, плазмол, солкосерил.
- D. Екстракт алое рідкий, лінімент алое, плазмол.
- E. Пелоїдин, гумізоль, торфот, плазмол, солкосерил.

3. *Фітохімічний цех підприємства виготовляє біогенні стимулятори з різних видів сировини. Вкажіть препарати біогенних стимуляторів тваринного походження.*

- A. Скловидне тіло, завис плаценти для ін'єкцій, плазмол, солкосерил.

- В. Екстракт алое рідкий, лінімент алое, сік алое, біосед.
- С. Пелоїдин, гумізоль, торфот, ФіБС для ін'єкцій.
- Д. Екстракт алое рідкий, лінімент алое, плазмол.
- Е. Пелоїдин, гумізоль, торфот, плазмол, солкосерил.

4. *Фітохімічний цех підприємства виготовляє біогенні стимулятори з різних видів сировини. Вкажіть препарати біогенних стимуляторів рослинного походження.*

- А. Екстракт алое рідкий, лінімент алое, сік алое, біосед.
- В. Екстракт алое рідкий, пелоїдин, сік алое, біосед.
- С. Пелоїдин, гумізоль, торфот, ФіБС для ін'єкцій.
- Д. Скловидне тіло, завис плаценти для ін'єкцій, сік алое, біосед.
- Е. Пелоїдин, гумізоль, торфот, плазмол, солкосерил.

5. *На фармацевтичній фабриці виготовляють органопрепарати. Яке обладнання слід використати для подрібнення органів тварин?*

- А. Вальцеві дробилки.
- В. Барабанні кульові млини.
- С. Механізовані м'ясорубки типу "дзига".
- Д. РПА.
- Е. Дисмембратори.

6. *Фітохімічний цех підприємства виготовляє біогенні стимулятори з лікарської рослинної сировини. Які умови необхідно створити, щоб в ізольованих тканинах рослин почали вироблятися біогенні стимулятори?*

- А. Підвищена температура повітря 37-40°C, темне місце.
- В. Яскраве світло, розрідження (600 мм.рт.ст.).
- С. Знижена температура повітря 2-6°C, темне місце.
- Д. Підвищена вологість повітря, підвищена температура повітря.
- Е. Знижена вологість повітря, підвищена температура.

7. *На фармацевтичному підприємстві випускають гормональні препарати. Вкажіть, з якої сировини одержують інсулін:*

- А. Передня частина гіпофізу.
- В. Підшлункова залоза великої рогатої худоби та свиней.
- С. Щитовидна залоза.
- Д. Кора наднирників.
- Е. Задня частина гіпофізу.

8. *Пантокрин – це спиртова витяжка з неокостенілих подрібнених ріг:*

- А. Антилопи.
- В. Кози.
- С. Вівці.
- Д. Марала.
- Е. Корови.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Дегтяренко Т.В. Иммунокорегулирующее действие тканевых препаратов различного происхождения // Офтальмологический журнал.-1995.-№2.-С.77-83.
2. Дегтяренко Т. В., Мокулькин Р. Ф. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность. Одесса, 1997. – 376 с.
3. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса/А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. П. Черных, И. А. Зупанец, С. А. Тихонова// Х.: Основа, 1998.— 384 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-Експертний фармакопейний центр”. 1-е вид.-Х.:РІРЕГ,2001.-531 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. – 704 с.

## ТЕМА 7. НОВОГАЛЕНОВІ ПРЕПАРАТИ.

**Мета:** Вивчити технологію та обладнання для виробництва новогаленових препаратів. Вміти раціонально підбирати обладнання, скласти технологічну блок-схему виробництва, проводити контроль якості, пакування та маркування готового продукту.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Новогаленові препарати (НГП): визначення, основні характеристики.
2. Чим відрізняються галенові препарати від новогаленових ? Приклади галенових препаратів.
3. Методи очищення, які використовуються у виробництві новогаленових препаратів.
4. Сутність методу діалізу, електродіалізу, висолювання, спиртоочищення.
5. Рідинна екстракція як метод очищення. Устаткування для рідинної екстракції, яке застосовується у фармації. Особливі вимоги до нього.
6. Методи сорбції. Їх характеристика.
7. Стадії виробництва новогаленових препаратів.
8. В яких лікарських формах випускають максимально очищені препарати (МОП)?
9. Методи стандартизації МОП.
10. Які способи екстрагування сировини застосовують у виробництві МОП? Які використовують при цьому екстрагенти?

## ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Новогаленові або максимально очищені препарати (МОП) - це група фітопрепаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від баластних речовин.

На відміну від галенових препаратів (настойки, екстракти), неогаленові препарати проходять максимальне очищення з метою виділення суми діючих речовин і характеризуються практично повною відсутністю супутніх, підвищеною стабільністю і меншою побічною дією, що, у свою чергу, відображається на силі і вибірковості фармакологічної дії і наближає дану групу препаратів до хімічно чистих речовин. Крім усього іншого, останній чинник обумовлює можливість застосування даної групи препаратів у формі ін'єкцій.

Виробництво новогаленових препаратів характеризується різко вираженим індивідуальним підходом, обумовленим характером вихідної лікарської рослинної сировини, властивостями діючих та супутніх речовин, характером отриманого препарату. Тому технологічна схема їх отримання, в найзагальніших рисах, є такою: екстрагування рослинної сировини, очищення витягу, випаровування, сушіння, стандартизація, отримання лікарських форм.

*При екстрагуванні* рослинної сировини особливу увагу приділяють вибору екстрагента і методу екстрагування. Екстрагент підбирають експериментально з урахуванням вибірковості (селективності), за принципом максимального і в мінімальні терміни витягання діючих речовин і мінімального – супутніх. Разом з найчастіше вживаними екстрагентами (етанол, вода) використовують водні розчини кислот, солей, суміші етанолу з хлороформом або хлористим метилом і ін.

Із методів екстрагування МОП часто застосовують протиплинну екстракцію, мацерацію з циркуляцією екстрагента або механічним перемішуванням (при працюючій мішалці), циркуляційне екстрагування (якщо використовують легко леткі екстрагенти).

*Очищення витягів* від баластних речовин проводиться щадними методами, до яких відносяться денатурація, висолювання, спиртоочищення, діаліз та електродіаліз, сорбція, рідинна екстракція, зміна розчинника, хроматографія і ін.

*Денатурація* – незворотний процес руйнування високомолекулярних сполук, що відбувається в результаті дії нагрівання, УФ-радіації, ультразвуку.

*Висолювання* – обробка витягів, що містять високомолекулярні природні сполуки (білки, камеді, пектини), насиченими розчинами сильних електролітів, що приводить до випадання осаду. Це відбувається тому, що іони електроліту гідратуються, віднімаючи воду у молекул біополімеру. При цьому зникає гідратний шар у молекул біополімеру, відбувається злипання частинок і випадання осаду.

*Спиртоочищення.* Механізм спиртоочищення аналогічний механізму висолювання. Спирт є сильно гідрофільною речовиною, при додаванні до водного розчину біополімерів він віднімає у молекул біополімерів захисну гідратну оболонку і при цьому сам гідратується.

*Діаліз* – процес, заснований на властивостях молекул біополімерів, що мають великі розміри, не проходять через напівпроникні мембрани, в той час, як молекули менших розмірів проходять через них вільно. Для діалізу використовують плівки з желатину, целофану, колодія, нітроцелюлози. Діаліз прискорюється при підвищенні температури, збільшенні площі діалізу і застосуванні електричного струму (електродіалізу).

*Сорбція* – процес поглинання газів, пари або розчинених речовин твердими і рідкими поглиначами. Розрізняють декілька видів сорбції — адсорбцію, абсорбцію і хемосорбцію.

*Адсорбція* - поглинання речовини на поверхні сорбенту.

*Абсорбція* - поглинання речовини всім об'ємом твердої або рідкої фази. Абсорбція має місце при отриманні етерних олій анфлеражем квітів - жир всім своїм об'ємом абсорбує етерну олію з сировини в закритій ємкості.

*Хемосорбція* - поглинання речовин із утворенням хімічних сполук. До хемосорбції відноситься іонний обмін.

У виробництві новогаленових препаратів частіше використовується адсорбція, ніж абсорбція.

*Рідинна екстракція* є дифузійним процесом, при якому одна або декілька розчинених речовин витягуються з однієї рідини за допомогою іншої нерозчинної або обмежено розчинної в першій.

*Зміна розчинника* полягає в екстрагуванні неполярним або малополярним (органічним) розчинником гідрофобних речовин (хлорофілу, смол) разом з діючими (серцеві глікозиди). З витягу видаляють відгонкою екстрагент і додають до невеликого залишку воду. Потім видаляють відгонкою залишки органічного розчинника. При цьому гідрофобні речовини, нерозчинні у воді (хлорофіл, смоли і ін.), випадають в осад і їх видаляють фільтруванням або центрифугуванням.

Ряд НГП (адонізид, лантозид, дігален-нео, коргліккон, ерготал) є офіційними і включені до ГФ Х. Найбільшу групу складають препарати, що містять серцеві глікозиди. Окремі НГП препарати отримують із ЛРС, що містить алкалоїди, флавоноїди, полісахариди і інші діючі речовини.

Наводимо номенклатуру новогаленових препаратів:

*Адонізид (Adonisidum)* отримують з трави адонісу весняного (горицвіту або черногорки) (*Adonis vernalis*. L). Кардіотонічний засіб. Застосовують per os.

*Адонізид-концентрат* з активністю 85-100 ЖОД в 1мл використовують для виробництва препарату «Кардіовален» .

*«Сухий адонізид»* отримують додатковим очищенням адонізиду концентрату. Біологічна активність препарату 14.000-20.000 ЖОД в 1 г. Застосовують для приготування таблеток. Активність однієї таблетки 10-15 ЖОД.

*Лантозид (Lantosidum)* отримують з наперстянки шерстистої. Препарат випускають у флаконах-крапельницях по 15 мл. Застосовують в амбулаторній практиці для підтримуючої терапії при хронічній недостатності кровообігу.

*Коргліккон (Corgliconum)* отримують з трави конвалії звичайної.

**Плантаглюцид (*Plantaglucidum*)** отримують з листя подорожника великого. Випускається у вигляді гранул. Застосовують для лікування виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки при нормальній або зниженій кислотності.

**Мукалтин (*Mucaltinum*)** - препарат, що містить суміш полісахаридів (сухий слиз) з трави алтеї лікарської. Випускають у вигляді таблеток. Застосовують як відхаркувальний засіб при гострих і хронічних захворюваннях верхніх дихальних шляхів.

**Фламін (*Flaminum*)** - препарат, що містить суму флавоноїдів (флавонол, флавон і флавонон) цмину піскового. Застосовують як жовчогінний і протизапальний засіб.

**Ліквіритон (*Liquiritonum*)** — препарат, що містить суму флавоноїдів з коріння і кореневищ солодки уральської або солодки голої.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Фармацевтичне підприємство виготовляє новогаленові препарати. Вкажіть, при отриманні якого з них використовують циркуляційний апарат типа "Соклет"?

- A. Адонізид.
- B. Дігосин.
- C. Корглікон.
- D. Лантозид.
- E. Целанід.

2. При виробництві максимально-очищених препаратів використовуються специфічні методи очищення витягів. Вкажіть метод, що відноситься до висолювання:

- A. Діаліз.
- B. Нагрівання.
- C. Дія насичених розчинів сильних електролітів.
- D. Дія УФ-опромінення.
- E. Ультразвукова обробка.

3. При виробництві максимально-очищених препаратів використовується очищення витягів методом рідинної екстракції, яка являє собою:

- A. Процес витягання речовин з однієї рідини за допомогою іншої, що не змішується з першою.
- B. Процес дії на витяг нагрівання.
- C. Процес дії електролітів.
- D. Діаліз.
- E. Процес дії ультразвука.

4. Фітохімічний цех підприємства виготовляє максимально-очищені препарати. При цьому використовуються специфічні методи очищення витягів. На чому заснований метод діалізу:

A. На властивості молекул біополімерів не проходить через напівпроникні мембрани.

B. На витяганні речовин з однієї рідини за допомогою іншої, що не змішується з першою.

C. На дії на витяг нагрівання.

D. На дії електроліту.

E. На процесі поглинання газів.

5. При очищенні новогаленових препаратів одним з методів є висолювання. В чому полягає механізм цього методу:

A. В дифузійному процесі витягання речовин.

B. В дегідратації молекул біополімерів.

C. В затриманні біополімерів напівпроникною мембраною.

D. В поглинанні розчинних солей сорбентами.

E. В утворенні соляних форм іонів.

6. Назвіть найбільш вагомую ознаку, яка відрізняє новогаленові препарати від галенових:

A. вміст суми діючих речовин;

B. можливість парентерального введення препаратів;

C. використання для екстрагування водних розчинів етанолу;

D. використання адсорбційних методів очищення;

E. використання протитечійного екстрагування

7. Фармацевтичне підприємство випускає препарат "Корглікон". Вкажіть сировину для його отримання:

A. кора жостеру;

B. трава полину;

C. корінь кульбаби;

D. листя подорожника;

E. трава конвалії травневої.

8. Фітохімічний цех підприємства виготовляє препарати різних груп. Визначте, для якого препарату підібраний екстрагент – 95 частин хлороформу і 5 частин етилового спирту; та обладнання – апарат Сокслета, котел з паровим обігрівом, вакуум-випарний апарат, седиментатор, нутч-фільтр:

A. Адонізид.

B. Плантаглюцид.

C. Рідкий екстракт алое.

D. Лантозід.

E. Густиий екстракт солодки.

9. Фітохімічний цех підприємства виготовляє екстракційні препарати. Вкажіть, для якого препарату підібрано: екстрагент – вода; устаткування – екстрактор з паровим обігрівом, роторно-плівковий випарний апарат або пінний випарник, прес-фільтр, нутч-фільтр, вакуум-сушильна шафа, кульовий млин:

A. Густиий екстракт солодки.

B. Плантаглюцид.



- C. Рідкий екстракт алое.
- D. Лантозід.
- E. Адонізид.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Аксельруд Г.А. Массообмен в системе твердое тело-жидкость. – Львов: Изд. ЛГУ, 1981. – С. 28-55.
2. Галстон А. Жизнь зеленого растения / А. Галстон, П. Девис, Р. Сэттер; пер. с англ.; под ред. Н.П. Воскресенской. - М.: Мир, 1983. – 549 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
4. Кивман Г.Я. Проблемы нормирования микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья / Г.Я. Кивман, Т.А. Шуб, В.С. Чудаева // Хим.-фарм. журн. – 1994. – №6. – С. 60-63.
5. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. - М.: Медицина, 1981. – 208 с.
6. Муравьев И.А. Некоторые вопросы моделирования экстракторов и изучение режима их работы. – В кн.: Лекарственные вещества / И.А. Муравьев, Ю.Г Пшуков; Под ред. Г.Н. Дорофеевко.– Ростов-на-Дону: ГУ Ростова-на-Дону, 1979. – С. 82-97.
7. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Good manufacturing practice for medicinal products / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П.Безуглой; Межгос. комис. по стандарт. регистрации и контролю качества лекарств. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.
8. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.
9. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
10. 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. – 704 с.

## ТЕМА 8. ФАРМАЦЕВТИЧНІ РОЗЧИНИ. СИРОПИ. АРОМАТНІ ВОДИ. ЕФІРНІ МАСЛА.

**Мета:** Вивчити технологію отримання фармацевтичних розчинів, сиропів, ароматних вод, ефірних масел; знати основне технологічне обладнання, види пакувальних матеріалів; вміти проводити контроль якості та складати блок-схеми технологічного процесу.

### ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Характеристика фармацевтичних розчинів.
2. Методи розчинення та їх класифікація.

3. Характеристика розчинності згідно ДФУ.
4. Сиропи. Класифікація сиропів.
5. Номенклатура та призначення смакових та лікарських сиропів.
6. Вимоги до сировини для приготування сиропів.
7. Характеристика, призначення і номенклатура ароматних вод.
8. Способи отримання ароматних вод.
9. Теоретичні основи процесу перегонки ефірних масел з водяною парою.
10. Апаратура, вживана для отримання ароматних вод.
11. Технологія отримання гірко-мигдалевої води. Контроль якості, умови зберігання.
12. Ефірні масла.

## ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

**Розчини** – рідкі гомогенні системи, що складаються з розчинника і одного або декількох компонентів, розподілених в ньому у вигляді іонів або молекул.

Розчини для медичного застосування відрізняються великою різноманітністю властивостей, складу, способів отримання, застосування і займають проміжне положення між хімічними сполуками і механічними сумішами. Від хімічних сполук розчини відрізняються змінністю складу, а від сумішей - однорідністю. Однією з важливих особливостей процесу розчинення є його спонтанність.

В залежності від агрегатного стану речовин, що розчиняються, всі розчини розділяються на розчини твердих, рідких і газоподібних речовин, а залежно від вживаного розчинника – водні, спиртові, гліцеринові та олійні розчини. Крім того, особливу групу складають сиропи і ароматні води.

Технологія приготування фармацевтичних розчинів зводиться до операцій розчинення або змішування, очищення та фасування. При незначному розчиненні деяких речовин вдаються до використання операцій нагрівання і попереднього подрібнення.

**Сиропи** (Sirupi) являють собою концентровані розчини сахарози у воді (до 64%) або ягідних соках, що перебродили, а також суміші їх з розчинами лікарських речовин, настоянками і екстрактами. Це густі рідини, що мають залежно від складу характерний смак і запах.

Сиропи залежно від складу підрозділяють на смакові і лікарські.

Як основи для приготування *лікарських сиропів* широко використовуються речовини як природного так і синтетичного походження: низькоатомні спирти (гліцерин, сорбіт, ксиліт, пропіленгліколь); підсолоджувачі (мальтитол, фруктоза, глюкоза, сахарин та ін.); консерванти (сорбінова кислота, суміш ніпагіна з ніпазолом, бензйлконию хлорид та ін.); барвники (понсо, еритрозин, тартразин, тропеолін 00 та ін.); стабілізатори (натрію фосфат двозаміщений, кислота лимонна). В деяких випадках для приготування сиропів, як консистентна добавка і коригент смаку, використовується цукровий сироп в концентрації 64%, який також сприяє підвищенню осмотичного тиску. При цьому повністю пригнічується зростання і

розвиток мікрофлори в лікарській формі. Проте, вживання цукру у великих кількостях не завжди виправдане. В деяких випадках він може викликати зниження ступеню всмоктування і активності діючої речовини, підвищення токсичності, а також протипоказаний хворим на цукровий діабет та дітям, що страждають діатезом.

Використання синтетичних фруктових харчових добавок дозволяє одержати сиропи з імітацією різноманітного фруктового смаку - малини, апельсина, яблука, і тому подібне.

Слід відмітити, що виготовлення лікарських сиропів на основі фруктових соків не доцільно, внаслідок можливого їх зброджування в процесі зберігання, що призводить до випадання осаду і появи цвілі.

Асортимент лікарських сиропів включає наступні препарати: сироп алтеї, ревеневий сироп, солодковий сироп, «Пертусин», сироп шипшини, сироп алое з залізом, «Амброгексал», «Бісептол сироп», сироп глоду, сироп бромгексина, «Бронхикум», «Бронхолітін», «Бронхоцин», «Лазолван» та ін.

Технологія отримання лікарських сиропів включає наступні стадії: підготовка приміщення, підготовка сировини і матеріалів, приготування сиропу, фасування, пакування і маркування готового продукту.

*Смакові сиропи* використовуються виключно як засоби, що виправляють смакові якості основних діючих речовин лікарських препаратів. До них відносяться цукровий, інвертний, сахаро-патоковий, сахаро-інвертний, сахаро-інвертно-патоковий сиропи, а також всі фруктово-ягідні сиропи. Інвертний сироп – це суміш рівної кількості глюкози і фруктози; одержують з цукрового сиропу шляхом інвертування (гідролізу) сахарози при нагріванні цукрового сиропу у присутності кислоти (каталізатор); при необхідності кислоту нейтралізують. Сахаро-патоковий – суміш сахарози і патоки. Фруктово-ягідні сиропи використовуються як коригенти смаку в дитячих лікарських формах.

Для приготування смакових сиропів використовують цукор високого ступеню очищення – рафінад, що містить не менше 99,9% сахарози і не більше 0,4% води. Він не містить ультрамарину, який є причиною псування сиропів в результаті утворення сірководню. В деяких випадках для їх консервації додають спирт етиловий.

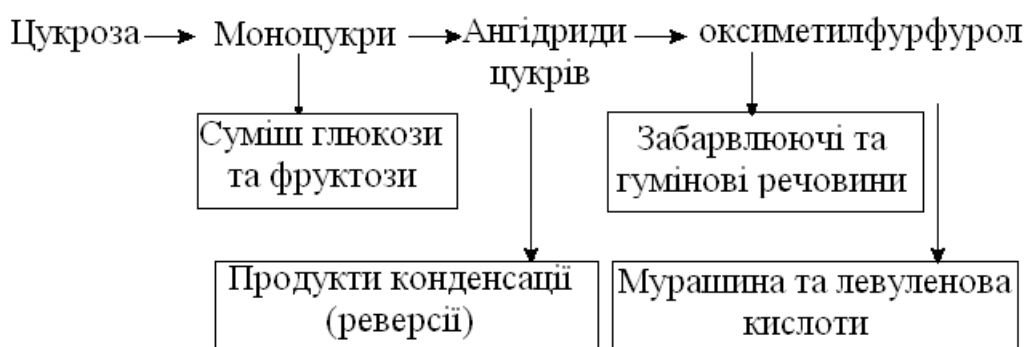
На фармацевтичних заводах або фабриках **цукровий сироп** готують в мідно лужених котлах з паровим обігрівом, що мають якірну мішалку. При приготуванні невеликих кількостей сиропів застосовують парові чавунні емальовані чаші, які закриваються дерев'яною кришкою.

Для приготування сиропу спочатку в котел засипають цукор (з розрахунку 0,64 кг цукру на 1 кг сиропу) і змочують його невеликою кількістю води. Суміш залишають на 30 хвилин – за цей час цукор стає рихлим і легше розчиняється. Додають решту води (0,36 л на 1 кг сиропу), в котел подають пару і нагрівають суміш до 60-70°C. Цукор може додаватись частинами в підігріту воду при безперервному помішуванні.

Після повного розчинення цукру сироп повинен скипіти 2 рази, піну (білкові і слизисті речовини), що утворюється при цьому, видаляють шумівкою. Процес варки сиропу повинен бути нетривалим: нагрівання суміші для

розчинення цукру – 35-40 хв. і двократне кип'ятіння суміші – 20-25 хв. Це виключає карамелізацію цукру, яка призводить до зміни кольоровості сиропу та збільшення вмісту редуруючих речовин, що спричиняє зниження стійкості сиропів при зберіганні.

Нагрівання протягом тривалого часу призводить до дегідратації цукру і утворення ангідридів глюкози. Останні можуть з'єднуватися або один з одним, або з незмінною молекулою цукру, утворюючи реверсії (продукти конденсації). При подальшому нагріванні утворюється метил фурфурол, який, у свою чергу, розпадається з руйнуванням вуглеводного скелета та утворенням мурашиної і леулінової кислот або забарвлених сполук.



Проте серед продуктів зміни цукрів є такі, які позитивно впливають на стійкість сиропів проти кристалізації – суміш ангідридів цукрів і продуктів реверсії (конденсації). Стійкість проти карамелізації та гігроскопічність також залежить від вмісту редууючих речовин (зокрема, від наявності глюкози).

Для оцінки стійкості проти зацукрення запропоновано метод визначення ангідридів, що легко гідролізуються (діангідриди цукрів, сполуки ангідридів з незмінним цукром та інші продукти конденсації).

Ознакою готовності сиропу є відсутність утворення піни.

Готовий сироп проціджують крізь металеву сітку і в гарячому стані фільтрують. Використовують різні конструкції фільтрів (друк-, нутч-фільтри, фільтр ХНДХФІ та ін.), невеликі об'єми фільтрують крізь декілька шарів марлі.

Цукровий сироп являє собою прозору безбарвну або слабо жовтого кольору, густувату рідину солодку на смак, без запаху, нейтральної реакції, щільність якої 1,308-1,315, показник заломлення 1,451-1,454. Зберігають цукровий сироп в наповнених доверху і добре закритих склянках, в прохолодному, захищеному від світла місці.

Контроль якості готових сиропів проводять за наступними показниками: опис, ідентифікація, концентрація гліцерину та пропіленгліколю, вміст домішок, рН, в'язкість, щільність, об'єм наповнення контейнера, кількісний зміст діючих речовин, важкі метали, мікробіологічна чистота. Етикетка лікарського препарату у формі сиропу повинна обов'язково містити також назву і концентрацію підсолоджувачів. При дозуванні сиропів застосовуються дозуючі пристрої (мірні ложки, стаканчики), призначені для вимірювання прописаного об'єму.

Препарати, що містять у водному або водно-спиртовому розчині ефірні масла, називаються *ароматними водами* (Aquae aromaticaе).

Ароматні води - прозорі рідини, з специфічним запахом ефірної олії, що входить до їх складу. Лікувальна дія ароматних вод виявляється лише у деяких з них, а в основному вони призначені для виправлення смаку і запаху ліків з неприємними органолептичними властивостями.

Залежно від способу отримання розрізняють: ароматні води, одержані перегонкою ефіромасличної рослинної сировини з водяною парою та розчиненням у воді ефірних масел (прості ароматні води), в співвідношенні 1:1000 (за винятком сильно пахучої трояндової олії - 1:4000). При цьому мають справу з бінарними системами, що складаються з двох рідин, взаємно нерозчинних і хімічно одна на одну не впливаючих, температура кипіння яких нижча, ніж температура кипіння кожної рідини окремо. Над поверхнею такої суміші створюється тиск пари кожної з цих рідин, а загальний їх тиск  $P$  дорівнює сумі парціального тиску компонентів (закон Дальтона):

$$P = P_b + P_m ,$$

де:  $P_b$  - парціальний тиск води;  
 $P_m$  - парціальний тиск ефірного масла.

В результаті, тиск пари над сумішшю досягає атмосферного тиску раніше, ніж починає закипати вода, тому суміш кипить при нижчій температурі. Вагові кількості компонентів в суміші визначають за формулою:

$$q_b / q_m = (M_b \cdot P_b) / (M_m \cdot P_m)$$

де:  $q_b$  та  $q_m$  - маси парів води і ефірного масла  
 $P_b$  і  $P_m$  - їх парціальний тиск  
 $M_b$  і  $M_m$  - їх відносна молекулярна маса.

Ця формула дає можливість розрахувати витрату пари, необхідної для гідродистиляції ефірного масла.

Власною терапевтичною дією володіють: гірко-мигдалева, кропна і м'ятна води. Гірко-мигдалева вода застосовується як болезаспокійливий засіб, що заспокоїливо діє на нервову систему, знижує температуру тіла і послаблює гарячкові явища. Кропна вода застосовується, головним чином, при метеоризмі. М'ятна вода володіє слабкою антисептичною дією.

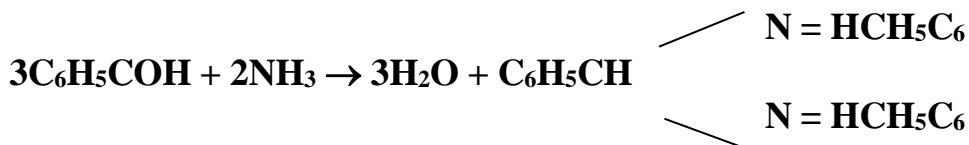
Технологія отримання ароматних вод включає наступні стадії:

*перегнані ароматні води:* підготовка виробництва, підготовка сировини, перегонка, очищення, стандартизація, фасування, пакування і маркування готового продукту;

*прості ароматні води:* підготовка виробництва, підготовка сировини, розчинення, очищення, стандартизація, фасування, пакування і маркування готового продукту.

Технологічний процес отримання гірко-мигдалевої води є найбільш складним, оскільки передбачає стадію розщеплювання глікозиду амігдаліну, яке відбувається під впливом ферменту емульсину, що знаходиться в насінні.

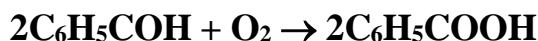
При неправильному зберіганні гірко-мигдалевої води в результаті різних хімічних перетворень в препараті може з'явитися амоніак, який спричиняє утворення ціаністого амонію, а також бензгідрамід:



В результаті полімеризації бензальдегіду утворюється бензоїн:



Окрім цього, бензальдегід, окислюючись киснем повітря, перетворюється на бензойну кислоту:



В результаті появи домішок гірко-мигдалева вода набуває стороннього запаху, стає каламутною, в ній зменшується зміст ціаністого водню, утворюються кристали (бензоїн).

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Який тип мішалок слід використовувати при приготуванні цукрового сиропу для запобігання надмірного налипання сиропу до стінок реактору:

- A. Якірні.
- B. Пропелерні.
- C. Турбінні.
- D. Пневматичні.
- E. Циркуляційні.

2. На підприємстві випускають лікарські сиропи. Назвіть, який сироп використовується як основа:

- A. Вишневий.
- B. Цукровий.
- C. Малиновий.
- D. Ревеневий.
- E. Солодковий.

3. Цукровий сироп фільтрують в гарячому стані з метою:

- A. Прискорення процесу фільтрації.
- B. Запобігання мікробної контамінації.
- C. Запобігання кристалізації цукру.
- D. Видалення надлишку вологи.
- E. Підвищення в'язкості сиропу.

4. З метою запобігання пригорання, інверсії і карамелізації приготування цукрового сиропу здійснюють:

- A. З додаванням кислоти лимонної.
- B. У реакторах з паровою рубашкою та якірною мішалкою.
- C. У 60-64% концентрації.
- D. Шляхом розчинення в киплячій воді.
- E. З використанням цукру рафінаду.

5. Чому при оптимальній концентрації цукрового сиропу в ньому практично не розвиваються мікроорганізми?

- A. Внаслідок високого рН.

- В. Осмотичний тиск у розчині вищий, ніж у мікроклітині.
- С. Завдяки зниженню поверхневого натягу між розчином і мікроклітиною.
- Д. Тільки завдяки введенню консервантів.
- Е. Внаслідок низького рН.
6. На фармацевтичному підприємстві виготовляють ароматну воду. Вкажіть апаратуру, яка необхідна для виготовлення ароматної води методом перегонки:
- А. Змішувач, перегонний куб, збірник дистиляту.
- В. Барботер, холодильник, збірник дистиляту.
- С. Траворізка, перегонний куб, холодильник.
- Д. Змішувач з лопатевими мішалками, фільтр, збірник дистиляту.
- Е. Перегінний куб з паровим обігрівом, барботер, холодильник, збірник дистиляту.
7. На фармацевтичному підприємстві виготовляють ароматні води. Вкажіть, в якому співвідношенні готують воду кропу запашного:
- А. 1:1.
- В. 1:10.
- С. 1:1000.
- Д. 1:2000.
- Е. 1:4000.
8. При одержанні гіркомигдалевої води проводять 12-годинне замочування сировини при кімнатній температурі для:
- А. Гідролізу амігдаліну.
- В. Гідролізу жирів.
- С. Гідролізу білків.
- Д. Гідролізу сінігрину.
- Е. Гідролізу цукрів.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Брехман И.И. Природные комплексы биологически активных веществ. Сахар и здоровье человека // Фармация. – 1991. – №3. - С. 84-85.
2. Головкин В.В. Разработка состава и технологии сиропа “Тремель” // Вістник фармації. – 2006. – № 4. – С. 36-40.
3. Гончаренко Г.К. Экстракция лекарственных веществ из растительного сырья. – Харьков. 1972. - 50 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531с.
5. Компендиум 2014 – Лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2014. – 2270 с.
6. Крышень П.Ф. Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине / П.Ф. Крышень, Ю.И. Рафес. – К.: Наукова думка, 1979. – 292 с.

7. 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. – 704 с.
8. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
9. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
- 10.Ткачук І.О. Розробка складу та технології сиропу із продуктами бджільництва для вживання в дитячій практиці // Автореф. дис... канд. фармац. наук 15.00.01 – / Ірина Олексіївна Ткачук, УкрФА. – Х.: Б.в., 1997. – 25 с.
- 11.Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И. М. Перцева, И. А.Зупанца.— Х.: Изд-во НФАУ, 1999.— В 2 т.— Т. 1.— 464 с., Т.2.— 448 с

## **ТЕМА 9. ФАРМАЦЕВТИЧНІ СУСПЕНЗІЇ І ЕМУЛЬСІЇ.**

**Мета:** Ознайомитись з промисловою технологією виробництва суспензій і емульсій, а також загальними принципами підбору емульгаторів та стабілізаторів з урахуванням їх будови і властивостей.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Характеристика емульсій і суспензій.
2. Асортимент емульгаторів і стабілізаторів, що використовуюються у промислового виробництві ГЛЗ, їх класифікація. Взаємозв'язок між властивостями емульгаторів і типом емульсії.
3. Способи приготування лініментів
4. Технологічна схема виробництва лініментів. Контроль якості проміжного і кінцевого продукту.
5. Використання ультразвуку в процесі виробництва лініментів в заводських умовах. Кавітація. Озвучені емульсії, суспензії.
6. Характеристика апаратури, що використовується в промислового виробництві суспензій і емульсій: диспергатори, гомогенізатори, турбінні розпилювачі, колоїдні млини, магнітостриктори, п'єзокварцеві генератори, рідинні свистки, РПА.
7. Емульсії для парентерального живлення. Склад та особливості технології. Контроль якості.
8. Умови зберігання.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Суспензії і емульсії є мікрогетерогенними системами, що складаються з дисперсної фази і дисперсійного середовища.



Дисперсною фазою в суспензіях є одна або декілька подрібнених порошкоподібних речовин. Суспензії відносяться до нестійких систем і з часом розшаровуються. Швидкість седиментації (осадження) частинок твердої фази залежить від ступеня їх дисперсності і ряду інших чинників, що знайшло відображення в законі Стокса. Якщо суспензія утворена гідрофобними речовинами, що погано змочуються водою, вони, як правило, скупчуються в агрегати, що прилипають до стінок судини або спливають на поверхню. Таке явище називається флокуляцією.

Розрізняють два основні типи емульсій - масло у воді (м/в) і вода в маслі (в/м). Крім того, є і багато емульсій, в краплях дисперсної фази яких диспергована рідина, що є дисперсійним середовищем.

Проблема фізичної стабільності є центральною в технології емульсій. Розрізняється декілька видів нестійкості емульсій - термодинамічна, кінетична і обертова (інверсія) фаз.

З метою підвищення агрегативної та седиментаційної стійкості в суспензії і емульсії вводять стабілізатори - емульгатори і стабілізатори-згущувачі, які знижують міжфазний поверхневий натяг на межі розподілу двох фаз, утворюють міцні захисні оболонки на поверхні частинок, підвищуючи тим самим спорідненість і ступінь взаємодії між ними, а також підвищують в'язкість дисперсійного середовища, що є одним з чинників стабільності цих систем.

Введення ПАР дозволяє прискорити резорбцію ліків, а також змінювати структурно-механічні властивості дисперсних систем. За здатністю стабілізувати емульсії, їх підрозділяють на емульгатори першого (м/в) і другого (в/м) роду, а в залежності від хімічної природи виділяють три класи емульгаторів: речовини з дифільною будовою молекул, високомолекулярні сполуки, неорганічні речовини.

Вибір виду і концентрації стабілізатора (емульгатора) є одним з найважливіших питань в технології суспензій і емульсій. Для більш обґрунтованого вибору емульгатора для стабілізації емульсій було запропоновано використовувати величину ГЛБ (гідрофільно-ліпофільний баланс), яка служить критерієм їх оцінки і класифікації. Ця величина заснована на кількісному співвідношенні в молекулі ПАР гідрофільної і ліпофільної частин.

Велике значення має також мікробіологічна стабільність емульсій і суспензій. Для запобігання мікробному руйнуванню в їх склад вводять консерванти - етери п-оксибензойної кислоти (ніпагін, ніпазол), органічні кислоти (сорбінова, бензойна, саліцилова) органічні спирти та їх солі і ін.

Для приготування емульсій і суспензій в промислових умовах знаходять застосування всі відомі способи отримання високодисперсних систем:

- 1) змішування фаз;
- 2) розмелювання в рідкому середовищі;
- 3) подрібненням за допомогою ультразвуку.

Вибір способу приготування залежить від очікуваного ступеня дисперсності лікарських речовин і особливості вихідних речовин, зокрема емульгаторів.

Змішуванням фаз можуть бути отримані лише лініменти та емульсії, що легко утворюються (використовуються планетарні і пропелерні мішалки). При цьому методі утворюються грубо- і полідисперсні системи, для стійкості яких часто необхідна додаткова гомогенізація. Більш тонкодисперсні емульсії і суспензії отримують за допомогою турбінних установок.

*Розмелювання в рідкому середовищі.* Для приготування суспензій і емульсій, що містять нерозчинні тверді речовини, застосовуються роторно-пульсаційний апарат та колоїдні млини різних конструкцій.

Кращі за всіма показниками емульсії і суспензії отримують з використанням ультразвукового диспергування за допомогою механічних і електромеханічних випромінювачів.

*Контроль якості* готового продукту передбачає визначення наступних показників: рН середовища; ступінь дисперсності часток, швидкість осідання частинок дисперсійної фази суспензій (механічна стабільність); термостабільність і морозостійкість емульсій (термічна стабільність), мікробіологічна чистота - за методиками, приведеними в ДФУ.

Випробування на мікробіологічну чистоту включає кількісне визначення життєздатних бактерій і грибів, а також виявлення певних видів мікроорганізмів, наявність яких неприпустима в нестерильних лікарських препаратах.

суспензії та емульсії зберігають у скляних флаконах або банках із темного скла, щільно закритих кришкою, у прохолодному, захищеному від світла місці, із зазначенням на етикетці терміну дії препарату.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. *Цех по виробництву рідких лікарських форм випускає суспензії. Вкажіть спосіб виробництва суспензій:*

- A. подрібнення твердої фази в рідкому середовищі;
- B. краплинний метод;
- C. реперколяція;
- D. перколяція;
- E. мацерація.

2. *Цех випускає суспензії і емульсії. Запропонуйте обладнання для їх ультразвукового подрібнення:*

- A. Дисмембратор, електроплазмолізатор імпульсний.
- B. Рідинний свисток, магніострикційний випромінювач.
- C. Дезінтегратор, рідинний свисток.
- D. Роторно-пульсаційний апарат, дисмембратор.
- E. Змішувач відцентрової дії з корпусом, що обертається.

3. На фармацевтичному підприємстві планується випуск суспензій. Вкажіть апаратуру, яку можна застосувати для одночасного диспергування і гомогенізації гетерогенних систем.

- A. Роторно-пульсаційний апарат.
- B. Пропелерні мішалки.
- C. Реактор-змішувач.
- D. Змішувач з лопатевими мішалками.
- E. Дезінтегратор.

4. Цех з виробництва суспензій і емульсій освоєв випуск нових препаратів. Запропонуйте способи виробництва суспензій і емульсій:

- A. Змішування фаз, розмелювання в рідкому середовищі, ультразвукове диспергування.
- B. Змішування фаз, крапельний метод, мацерація.
- C. Ультразвукове диспергування, метод ЦАНДІ, реперколяція.
- D. Розмелювання в рідкому середовищі, метод занурення, перколяція.
- E. Метод занурення.

5. Із запропонованого обладнання виберіть механізми, які використовують для одержання емульсій:

- A. Швидкісні мішалки, РПА, магніострикційні і електрострикційні випромінювачі, електроплазмолізатор імпульсний.
- B. Дисмембратор, дезінтегратор, електроплазмолізатор.
- C. Магніострикційні та електрострикційні випромінювачі, дезінтегратор.
- D. Електроплазмолізатор імпульсний, магніострикційні випромінювачі.
- E. Електроплазмолізатор імпульсний, дисмембратор, дезінтегратор, швидкісні мішалки.

6. При виготовленні емульсій на фармацевтичному підприємстві використовують апарат, в якому під дією ультразвукової кавітації рідина перемішується з такою силою, що спостерігається явище „холодного кипіння” рідини. Який апарат використовують на підприємстві?

- A. Магніострикційний випромінювач.
- B. Роторно-пульсаційний апарат.
- C. Дискова мішалка.
- D. Турбінний розпилювач.
- E. Віброкавітаційний колоїдний млин.

### РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556с.
2. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784с.
3. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.

4. 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. – 704 с.
5. Ф.Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм / Довідковий посібник – Львів, 1996. – 120 с.
6. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: Підручник для слухачів інститутів, факультетів підвищення кваліфікації фахівців фармації: У 2 т. / І.М. Перцев, І.А. Зупанець, Л.Д. Шевченко та ін.; За ред. І.М. Перцева, І.А. Жупанця. – Х.: Вид-во УкрФА, 1999. – 850 с.

## **ТЕМА 10. ЕМУЛЬСІЇ ТА СУСПЕНЗІЇ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВИКОРИСТАННЯ.**

**Мета.** Вивчити основні принципи отримання суспензій і емульсій для парентерального застосування, використовуване обладнання, основні види допоміжних речовин.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Визначення суспензій і емульсій для парентерального застосування.
2. Дісперсологічна характеристика суспензій і емульсій для парентерального застосування.
3. Основні принципи отримання суспензій і емульсій для парентерального застосування.
4. Основні види обладнання, що використовується для отримання суспензій і емульсій для парентерального застосування.
5. Допоміжні речовини, що застосовуються для отримання суспензій і емульсій для парентерального застосування.
6. Асортимент препаратів на основі суспензій і емульсій для парентерального застосування на вітчизняному ринку.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

В даний час в медичній практиці застосовується значна кількість суспензій і емульсій для парентерального введення.

Суспензії для парентерального введення готують в асептичних умовах диспергуванням стерильної лікарської речовини в стерильному профільтрованому розчиннику за допомогою турбінних та пропелерних мішалок, роторно-пульсаційних апаратів та колоїдних млинів. Для поліпшення якості одержуваної продукції в деяких випадках використовують ультразвуковий вплив, який сприяє додатковому подрібненню і диспергуванню лікарської речовини в розчиннику. У цих умовах величина частинок зменшується до 0,5-3 мкм і такі суспензії та емульсії можуть бути придатні для введення в кров'яне русло. Оптимальним розміром частинок для суспензій парентерального застосування вважається 0,5-1 мкм. Для підвищення

стабільності в технології виробництва суспензій та емульсій використовують співрозчинники, стабілізатори, емульгатори та консерванти.

Стерилізація суспензій звичайними способами (наприклад, термічними) найчастіше неможлива внаслідок їх нестійкості при нагріванні і зміні властивостей дисперсійного середовища. Тому для виготовлення суспензій для парентерального застосування часто єдиним оптимальним способом виготовлення є ультразвукове диспергування.

Оцінку якості суспензій для парентерального застосування проводять за наступними показниками: стерильність, вміст діючих речовин, однорідність часток дисперсної фази, час відстоювання, здатність до ресуспендування, сухий залишок та рН середовища.

*Емульсії для парентерального харчування.* Лікувальне парентеральне харчування застосовується у випадках, коли внаслідок захворювання або травми прийом їжі природним шляхом неможливий або обмежений. Надходження в організм поживних речовин при парентеральному харчуванні забезпечується шляхом внутрішньовенного введення спеціально призначених для цієї мети препаратів.

Одним з важливих завдань парентерального харчування є заповнення дефіциту білкових речовин, що здійснюється введенням азотовмісних препаратів, що випускаються у вигляді білкових гідролізатів або розчинів синтетичних сумішей кристалічних амінокислот. Введення цих препаратів дозволяє восповнити азотисті втрати, але практично не впливає на загальний енергетичний баланс організму.

Загальні енергетичні потреби організму при парентеральному харчуванні покриваються за рахунок введення препаратів енергетичного призначення (розчини глюкози, інших вуглеводів, багатоатомних спиртів), серед яких важливе місце займають жирові емульсії для внутрішньовенного введення. Препарати емульгованих жирів для парентерального харчування, в порівнянні з білковими і вуглеводними, відрізняються найбільш високою енергетичною цінністю, що полегшує складання парентеральних раціонів без підвищення фізіологічно допустимих кількостей рідини, що спостерігається при введенні розчинів, що містять вуглеводи.

Значення жирових емульсій в парентеральному харчуванні не обмежена їх енергетичною цінністю. Рослинні жири та фосфоліпіди, що входять до складу цих препаратів, містять значну кількість незамінних поліненасичених жирних кислот (лінолевої, ліноленової, арахідінової), які виконують виключно важливу роль в обмінних процесах, складають постійні структурні елементи клітинних мембран (мембранні ліпіди) і є попередниками тканинних гормонів - простагландинів.

До складу рослинних емульгуючих жирів входять жиророзчинні вітаміни А, Д, Е, К. Жирові емульсії в даний час розглядаються як джерела есенціальних ліпідів для організму і як незамінні компоненти для парентерального харчування.

Розмір часток диспергированного масла в емульсіях у багато разів менший діаметра еритроцитів (7-8 мкм). Основна маса частинок в жирових

емульсіях має розмір 0,5 - 1,0 мкм, тобто відповідає розмірам хіломикронів крові. Емульсії для парентерального харчування можна віднести до лікарських форм третього покоління, так як масло може інкорпорувати в себе ліпофільні речовини, тим самим створюючи «мікрорезервуари», що містять лікарські речовини.

Для стабілізації жирових емульсій в їх складі вводять ПАР, які утворюють навколо жирових мікрокрапель молекулярні шари, орієнтовані гідрофобними (ліпофільними) радикалами до жиру і гідрофільними до водної фази. Так створюються структури, відомі як ліпосоми. Найчастіше в якості емульгаторів застосовують фосфоліпіди, виділені з яєчного жовтка, мозку великої рогатої худоби, соняшнику або сої. Склад емульгатора підбирається залежно від складу емульсії і концентрації нейтральних ліпідів, що містять фосфатидилхолін, сфінгомієлін, фосфатидил-етаноламін, фосфатидилсерин.

Обов'язковою умовою є відсутність у складі емульгаторів речовин з високою гемолітичною активністю, які утворюють малоактивний комплекс з протромбіном, що в свою чергу призводить до зниження швидкості взаємодії активної протромбінази з протромбіном і, отже, до сповільненого утворення продукту активації – тромбіну. Активність тромбіну знижується, а це призводить до уповільнення впливу тромбіну з фібриногеном і уповільнення утворення мономерного фібрину.

Оптимальний розмір часток емульсій для парентерального харчування (не більше 0,8-1 мкм) отримують за допомогою методів механічного та ультразвукового диспергування. Складним питанням технології жирових емульсій є стерилізація (крім емульсій, отриманих методом ультразвукового диспергування). В даний час основним способом стерилізації є термічна обробка, однак це призводить до окислення фосфоліпідів і тригліцеридів, що знижує стійкість жирових емульсій при зберіганні. Найбільша перевага віддається такому методу стерилізації, як ультрафільтрація через мембранні фільтри.

В даний час випускаються і широко використовуються в медичній практиці такі препарати жирових емульсій для парентерального харчування, як «Інтраліпід» (Швеція), «Ліпофундин» (ФРН, Фінляндія), «Веноліпід» (Японія), «Ліпозін» (США та інші. Отечественная фармацевтична практика (Львівський НДІ гематології та переливання крові) випускає препарат «Ліпідін», який являє собою 20% емульсію соняшnikової олії, стабілізовану 1% рослинним фосфатидилхоліном.

До теперішнього часу як в якісному, так і в кількісному відношенні визначається наступний склад жирових емульсій для парентерального харчування: фракціонована та спеціально очищена рослинна олія (соєва, соняшnikова, оливкова та ін.) – 10-20%, фракціоновані фосфоліпіди (соєві, яєчні) – 1-2%, вуглеводна добавка для забезпечення ізотонічності (гліцерин, ксиліт, сорбіт) і вода для ін'єкцій. У емульсії вводять також токоферолі і метіонін для досягнення антиоксидантного ефекту і поліпшення утилізації жиру.

Енергетична цінність одного флакона у всіх жирових емульсій становить 1000 ккал. У зв'язку з цим їх використання передбачається в післяопераційному періоді, при захворюваннях травного тракту, у разі втрати свідомості та при голодуванні.

Особливу групу складають жирові емульсії, що містять різні лікарські речовини, здатні доставляти препарати в певні органи і тканини - «ультраемульсії». Вони здатні проходити через гематоенцефалічний бар'єр, вибірково накопичуватися в гліобластомі і саркомі (наприклад, жиророзчинний цитостатик). Також з їх допомогою можна доставляти в тканини транквілізатори, вітаміни та інші лікарські речовини.

Розробка і приготування жирових емульсій для парентерального харчування, що відрізняються надвисокою дисперсністю, що зберігаються роками, нетоксичних, апірогенних, придатних для внутрішньовенного введення у великих дозах (до 200 г жиру на добу для дорослої людини) представляє дуже складну і відповідальну задачу. Жирові емульсії для парентерального харчування на сьогоднішній день найскладніші за своєю фізико-хімічною природою препарати в трансфузіології.

Також необхідно враховувати, що через свої фізико-хімічних особливостей ці препарати дуже вразливі до всіляких несприятливих механічних, фізичних та інших впливів, таких як тривале зберігання при кімнатній температурі, замерзання, часті збовтування, вплив сонячного світла, які можуть привести до порушення їх стабільності та накопичення продуктів окислення – перекисів, альдегідів, кетонів, що негативно відбивається на їх нешкідливості.

До контролю якості даних препаратів можна віднести контроль на стерильність, візуальне дослідження препарату, перевірка стабільності емульсії методом центрифугування, вимірювання діаметру мікрочастинок масла в емульсії під мікроскопом, визначення рН емульсії, випробування на загальну токсичність, випробування на пірогенність.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

*1. Емульсії для парентерального застосування використовуються:*

- A. для парентерального харчування та якості кровозамінників;
- B. для поліпшення реологічних показників крові;
- C. для корекції водно-сольового балансу;
- D. для підтримки захисних функцій організму;
- E. для запобігання агрегації тромбоцитів.

*2. Для приготування парентеральних емульсій, в якості жирової фази використовують:*

- A. рослинні олії, фосфоліпіди;
- B. мінеральні масла;
- C. гліцерин;
- D. петролейний етер;
- E. амінокислоти.

3. Для стабілізації емульсій використовують:
- A. емульгатори;
  - B. антиоксиданти;
  - C. регулятори рН;
  - D. консерванти;
  - E. пропелленти.
4. Отримання оптимального розміру часток дисперсної фази емульсій і суспензій для парентерального застосування досягають:
- A. механічним або ультразвуковим диспергуванням;
  - B. за допомогою створення псевдо зрідженого шару;
  - C. розпиленням;
  - D. краплинним методом;
  - E. центрифугуванням.
5. Для рівномірного розподілу часток у всьому об'ємі емульсії застосовують:
- A. гомогенізатори;
  - B. піногасники;
  - C. рамні мішалки;
  - D. субліматори;
  - E. дефлегматори.
6. Оберіть оптимальний розмір часток емульсій для парентерального харчування:
- A. 0,5-0,1 мкм;
  - B. 10-15 мкм;
  - C. 1-3 мкм;
  - D. 1 мм;
  - E. більше 30 мкм.
7. Оберіть найбільш вірогідну причину псування суспензій для парентерального використання:
- A. седиментація і флокуляція часток;
  - B. випадання осаду;
  - C. розчинення часток;
  - D. пресування часток;
  - E. зміна форми часток.
8. Які з наведених олій відносяться до мінеральних?
- A. перцева;
  - B. кукурудзяна;
  - C. арахісова;
  - D. вазелінова;
  - E. жодна з них.
9. Які з наведених допоміжних речовин використовується в якості емульгатора?
- A. камедь;
  - B. хлорокрезол;
  - C. трагакант;



- D. метилцелюлоза;
- E. жодна з них.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556с.
2. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784с.
3. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
4. 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. – 704 с.
5. Ф.Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм / Довідковий посібник – Львів, 1996. – 120 с.
6. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: Підручник для слухачів інститутів, факультетів підвищення кваліфікації фахівців фармацевції: У 2 т. / І.М. Перцев, І.А. Зупанець, Л.Д. Шевченко та ін.; За ред. І.М. Перцева, І.А. Жупанця. – Х.: Вид-во УкрФА, 1999. – 850 с.

## ТЕМА 11. СУЧАСНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ОФТАЛЬМОЛОГІЇ ТА ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ

**Мета:** Вивчити технологію виробництва різних видів лікарських форм, які застосовуються в офтальмології та отоларингології, знати основне технологічне обладнання, вміти оцінювати якість отриманих препаратів та складати схеми технологічного процесу їх виробництва.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Класифікація очних лікарських засобів за агрегатним станом.
2. Асортимент лікарських засобів, які застосовуються в офтальмології.
3. Характеристика лікарських засобів, які застосовуються в отоларингології.
4. Класифікація вушних лікарських форм.
5. Асортимент вушних лікарських засобів, наявних на фармацевтичному ринку України.
6. Класифікація лікарських форм для лікування захворювань носової порожнини.
7. Асортимент інтраназальних препаратів.
8. Особливості технології лікарських засобів для застосування в офтальмології та отоларингології.
9. Характеристика допоміжних речовин.
10. Види паковань

## ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Лікарські форми для лікування очних захворювань займають особливе місце у фармацевтичній технології. Це пояснюється, насамперед, унікальністю органа зору, якому притаманні не тільки своєрідність будови і властивостей, але і специфічні механізми всмоктування і розподілу лікарських речовин (при їхньому введенні), а також особливості взаємодії з цими речовинами різних тканин і рідин ока.

У практичній офтальмології застосовують інстиляцію розчинів, закладання в кон'юнктивальний мішок мазей, очних плівок, таблеток, ламелей, припудрення кон'юнктиви, ін'єкційне введення лікарських речовин внутрірогівково, ретробульбарно, а також за допомогою контактних лінз і електрофорезу.

Перерахованим вище шляхам введення препаратів, що мають місце в практичній офтальмології відповідає і різноманіття лікарських форм: твердих, рідких, м'яких і газоподібних.

Тверді лікарські форми представлені таблетками, ламелями, олівцями, присипками, очними лікарськими плівками.

Очні порошки і таблетки застосовуються для попереднього їх розчинення з метою одержання очних крапель або рідше — очних примочок. В обох випадках порошки і таблетки мають легко, без залишку розчинятися у відповідному розчиннику (зазвичай у воді для ін'єкцій) і не містити компонентів, які подразнюють або травмують око. Очні порошки і таблетки мають бути стерильними, тому їх виробництво проводять у відповідних асептичних умовах і пакують в стерильні флакони з контролем вскриття. Розчини, отримані з очних порошоків та таблеток повинні відповідати всім вимогам, висунутим до очних крапель. На фармацевтичному ринку наявні таблетки для приготування очних крапель Каталін (Японія) для лікування катаракти.

Одне зі справжніх досягнень в галузі фармації очних лікарських засобів — це створення очних лікарських вставок. Очні вставки являють собою стерильні тверді або м'які препарати, призначені для вставки в кон'юнктивальний мішок. Їх розмір і форма спеціально призначені для офтальмологічного застосування. Вони зазвичай складаються з матриці, в яку або включена лікарська речовина, або діюча речовина оточена мембраною, що контролює швидкість її вивільнення. Діюча речовина повинна добре розчинятися у фізіологічній рідині і вивільнятися протягом певного періоду часу. Очні вставки можна використовувати для місцевої або системної терапії. Основне їх завдання полягає в збільшенні часу контакту препарату і кон'юнктиви.

Очні лікарські вставки мають суттєві переваги перед традиційними очними лікарськими формами. Сучасна класифікація очних вставок побудована на їх розчинності: розчинні; нерозчинні; біорозчинні.

Очні лікарські плівки виготовляються з біорозчинного і сумісного з тканинами ока полімеру з включеними в його склад лікарськими речовинами.

Вони призначені для введення цих речовин у кон'юнктивальну порожнину при вірусних, бактеріальних, алергічних та інших захворюваннях ока.

Очні полімерні плівки являють собою стерильні тверді пластинки овальної форми з рівними краями (довжиною 6-9 мм, шириною 3-4,5 мм, товщиною 0,35 мм, маса 0,015 г).

При нанесенні на кон'юнктиву плівка швидко змочується слізною рідиною і відбувається поступове розчинення полімеру (при цьому подразнення кон'юнктиви не відбувається і зір не порушується, оскільки коефіцієнти рефракції розчину полімеру і слізної рідини однакові).

Терапевтична концентрація лікарських речовин в кон'юнктивальному мішку при застосуванні очних плівок зберігається протягом 24 годин і більше. У порівнянні з очними краплями очні плівки мають ряд переваг: дозволяють більш точно дозувати лікарські засоби і довгостроково підтримувати необхідну концентрацію препарату, зменшуючи число введень з 5-8 до 1-2 разів на добу.

зберігати стерильність і стабільність (в герметично закритих флаконах очні плівки зберігають стабільність до 1 року). Як плівкоутворювачі використовують поліакриламід або його сополімери з мономерами акрилового і вінілового ряду, спирт полівініловий, Na-КМЦ та ін.

На сьогодні в медичній практиці використовують очні плівки, які містять пілокарпінну гідрохлорид, атропінну сульфат, флореналь, сульфапіридазин-натрій, неоміцину сульфат, дикаїн, фібринолізин та ін.

Перспективною формою полімерних очних плівок є інтраокулярні лікувальні плівки, одержані на основі колагену з гентаміцину сульфатом і тримекаїном. Вони підшиваються в передню камеру ока при хірургічних операціях, поступово вивільняючи лікувальні речовини і повністю розчиняються на 10 добу. Існують також розробки контактних лінз виготовлених з желатину у формі чашок, заповнених лікувальною речовиною, які забезпечують пролонговану дію при введенні лікарських речовин, що містяться в їх об'ємі.

Дуже широко в практичній офтальмології представлені рідкі лікарські форми. Це водні – Travatan, Vetopti (Бельгія), і масляні розчини, розчини ВМС, колоїдні розчини – Miostat (США), емульсії – Restasis (США), суспензії – ТобраДекс (Бельгія), Дексаметазон (Росія, Німеччина). Вони застосовуються у вигляді очних крапель, примочок, промивань, розчинів для ін'єкцій і електрофорезу. Наприклад, Vexol, Paremyd та ін.

Асортимент м'яких лікарських форм у даній області терапії складають мазі гомогенні і гетерогенні. Очні мазі застосовуються шляхом закладання за повіко. Найчастіше використовують мазі з антибіотиками (наприклад, тетрациклінову, еритроміцинову (Росія)) та глюкокортикостироїдами (гідрокортизонову (Польща), дексаметазонову (Бельгія)) та комбіновані – декса-гентаміцин (Німеччина). Мета застосування може бути різною – дезінфекція, знеболювання, розширення або звуження зіниці, зниження внутрішньоочного тиску. В якості основи очної мазі раніше використовували суміш, що складається з 10 частин ланоліну безводного і 90 частин вазеліну (сорт для очних мазей). Останнім часом в якості основ для очних мазей все

частіше використовують гелі ВМС: камеді, натрію альгінат, натрій-КМЦ та ін. Як і всі гідрофільні основи, вони добре розподіляються по слизовій оболонці ока, легко віддають лікарські речовини. Недоліком їх те, що вони можуть піддаватися мікробній контамінації, тому потребують додавання консервантів (ніпагін + ніпазол; кислоти сорбінової). На сьогодні відомі Корнерегель (Німеччина), Блефарогель, Глікодем (Росія), Солкосерил (Швейцарія).

До перспективних лікарських форм слід віднести фармацевтичні очні спреї, які являють собою дозовані аерозолі, що містять стерильні розчини, які не закапують, а розпилюють на поверхню закритого повіка. Завдяки сучасній технології, заснованої на транспортних властивостях ліпосом, активні компоненти проникають в око крізь закриті повіки, наприклад очні спреї LAIM Moisture, Tears Again (Німеччина).

В офтальмології в основному використовують антигістамінні, сульфаніламідні, антикатаральні, протівірусні, лікарські ЛЗ, що замінюють синовіальну та слізозну рідини та ін.

До вушних лікарських препаратів відносять – рідкі, м'які чи тверді лікарські форми, призначені для закапування, розпилення, вдування чи аплікації у слуховий отвір або для промивання вуха.

Найбільш розповсюдженою лікарською формою є вушні краплі, які являють собою розчини, емульсії чи суспензії, що містять одну або більше діючих речовин у відповідних розчинниках і призначені для введення у слуховий отвір, не спричиняючи небезпечного тиску на барабанну перетинку. Також їх можна вводити у слуховий отвір (без створення небезпечного тиску) за допомогою турунди, просоченої лікарським препаратом. Емульсії можуть розшаруватися, однак при збовтуванні повинні легко перетворюватися на емульсію. Суспензії можуть утворювати осад, який при збовтуванні швидко ресуспендується, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні. При приготуванні крапель як розчинник використовують воду, спирт, гліцерол, олії, а також комбіновані розчинники.

Вушні промивки – це водні розчини з рН, значення якого відповідає фізіологічним показникам рідин організму. Вони застосовуються для очистки слухового каналу, наприклад від сірки, яка застрягла, що часто є причиною поганої звукопровідності. Змішуючись із вологою, сірка є живильним середовищем для мікроорганізмів і може викликати запальні процеси.

Вушні порошки — це лікарська форма, що складається з твердих окремих сухих частинок різного ступеня подрібнення, які не повинні містити агрегатів. Зазвичай вони містять одну чи більше діючих речовин з наповнювачами або без них. За необхідності використовують барвники, дозволені до медичного застосування. Порошки, призначені для використання на відкритих ранах, на ушкодженій шкірі вушної раковини, для вдування у барабанну порожнину, повинні бути стерильними. Найчастіше вдувають у барабанну порожнину дрібно розтерті порошки борної кислоти, суміші сульфаніламідів, антибіотиків, адсорбенти (Силлард П). При вдуванні порошку, слід обережно лише припудрювати слизову оболонку, уникаючи утворення конгломератів.

Також у медицині використовують вушні тампони, які призначені для введення у зовнішній слуховий отвір і являють собою довгі марлеві смужки різної ширини із загорнутими всередину краями. Турунди вкладають у зовнішній слуховий отвір з метою введення лікарського препарату (розчину або мазі), а також для поліпшення відтоку внутрішнього ексудату. Їх застосовують для інтенсифікації терапії і пролонгування дії ліків, а також під час проведення операцій та в період догляду за станом порожнини вуха в післяопераційний період.

Ефективними на сьогодні лікарськими формами по догляду за вушною раковиною є вушні спреї – які призначені для максимального, м'якого, нетравмуючого очищення вушного проходу, розм'якшення і видалення надлишків вушної сірки і «сіркових пробок» наприклад, Ремо-вакс (Фінляндія), Аква-Марис Ото (Хорватія), Ваксол (Швейцарія) та ін.

До вушних препаратів, як правило, не висувають вимог щодо відповідності фізіологічним показникам рідин організму, за винятком вушних промивок, оскільки епітелій зовнішнього вуха досить стійкий до подразнення. Препарати для лікування травмованого і прооперованого вуха не повинні містити антисептичних консервантів, їх поміщають в однодозові пакування. Деякі вушні лікарські засоби застосовуються у теплому вигляді, такі препарати повинні бути термостабільними.

Серед наукових розробок, які присвячені лікуванню захворювань вуха, необхідно відмітити наступні. Для лікування отиту запропоновані різні склади на основі цедри зелених лимонів, оливкового масла, а також комбінації масла м'ятного, масла ромашки з гідрокортизоном і анестезином. Запропоновані таблетки, капсули, масляні розчини та інші тверді і рідкі пероральні лікарські форми, які містять в якості активного компонента амінооцтову кислоту, яка не викликає побічних явищ, для попередження можливої глухоти. Для лікування зовнішнього отиту запропоновано гель Гірудо, який являє собою натуральний лікарський засіб на основі комплексу біологічно активних речовин, які містяться в медичній п'явці *Hirudo medicinalis*. Препарат володіє антибактеріальними, протизапальними, десенсибілізуючими, знеболювальними властивостями.

Назальні лікарські засоби, які застосовуються місцево для лікування ринуситів і синуситів – це рідкі, м'які або тверді лікарські препарати, які призначені для введення в носову порожнину з метою надання місцевої або системної дії. Як правило, вони містять одну або декілька діючих речовин. Згідно ДФУ назальні лікарські засоби в залежності від форми класифікують: назальні краплі і рідкі аерозолі; назальні порошки, назальні м'які лікарські засоби, назальні промивання, назальні палочки. До назальних крапель і рідких аерозолів відносять розчини, емульсії або суспензії, призначені для інстиляції або вприскування в носову порожнину.

Назальні порошки – тверда лікарська форма, яка складається із сипких лікарських засобів, які вводяться в носову порожнину. Розмір часток порошоків не повинен перевищувати 20 мкм, оскільки вони повинні залишатися у носовій порожнині і всмоктуватися слизовою, не потрапляючи в легені.

Із м'яких назальних лікарських засобів найбільш поширені мазі наприклад, оксолінова (Україна), Бактробан (Великобританія), Еваменол (Росія), Zentiva Піносол (Словаччина).

Назальні промивання – це водні ізотонічні розчини, призначені для очищення носової порожнини від бактерій, вірусів та алергенів. Найчасіше – це розчини на основі морської води (Аква Маріс (Хорватія), Маример, Хьюмер (Франція)).

Препарати для ринології не повинні порушувати захисну функцію слизової носа, оскільки на регенерацію епітелію необхідний тиждень, а на відновлення відмерших війок миготливого епітелію – три місяці. Гідрофільні назальні форми найбільш фізіологічні і практично не порушують рухову функцію війок епітелію. Масляні препарати, змішуючись зі слизом не досягають повного контакту із слизовою оболонкою носа, що відображається на їх терапевтичному ефекті.

Недоліком водних розчинів є недовготривалий період їх терапевтичної дії, оскільки при місцевому лікуванні запального процесу носової порожнини важливо створення і підтримання в них постійної концентрації лікарських засобів. Для збільшення часу контакту водних розчинів із слизовою носом до їх складу вводять пролонгатори, в основному це синтетичні гідрофільні ВМС: полівініловий спирт і водорозчинні похідні целюлози (метилцелюлоза, оксіпропілцеюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза). Похідні целюлози, адсорбуючись, здатні поглинати секреторні і екскреторні продукти, що важливо при утворенні гною і запалення. Для пролонгації розпилюючих водних препаратів (спреїв, аерозолів) пропонуються композиції водорозчинних полімерів та також зволожуючих речовин (пропіленгліколь, гліцерин та ін.). Композиції полімерів, які входять до складу спреїв, дають змогу утримувати діючі речовини у порожнині носа протягом 20-25 хв.

Із нових препаратів представляє інтерес розроблений в Німеччині назальний спрей, який володіє пртинабряковим ефектом і одночасно сприяє регенерації слизової порожнини носа, а також очищає верхні дихальні шляхи. До складу спрею входить натрію хлорид і ефірні масла – лимонне, евкаліптове, мелісове, камфорне, анісове та ін. Розчинниками є вода із мінеральних джерел, яка містить мінеральні речовини.

Відомий також назальний спрей Назакорт АQ (США), який містить триамцинолон, який являє собою водний розпилюючий склад з тиксотропними властивостями. Вязкість форми зменшується при збовтуванні і відновлюється, коли препарат потрапляє на слизову носа, що дозволяє утримувати речовину у місці запалення.

На фармацевтичному ринку України для лікування сезонного і щорічного алергічного риніту відомий водний назальний спрей Назонекс (Бельгія) у вигляді суспензії, фармакологічна дія якого залежить від концентрації кортикостерону і дисперсності його часток.

Один із напрямків в лікуванні і профілактиці риносинуситів є препарати, які містять лізати бактерій. ІРС-19 (Франція) – вакцина для інтраназального

застосування; до її складу входять лізати 8 різних бактерій, які збільшують вміст лізоциму, стимулюють фагоцитоз.

Враховуючи недоліки, пов'язані з короткочасною дією водних розчинів і побічними ефектами при їх ковтованні, фармацевтичні фірми пропонують гелі Ксилометазолин (Росія), Віброцил та Феністил (Швейцарія), які застосовують 1 - 3 рази на добу.

Найбільш поширеними засобами лікування ринітів є антигістамінні, судинозвужувальні речовини і глюкокортикоїди. Для впливу на основну причину захворювання – мікроорганізми і віруси доцільно використовувати антимікробні, противірусні, а також імуномодуючі засоби, у тому числі в комбінації з симптоматичними. Перспективні фітопрепарати, які вдало поєднують високу активність з м'якою дією на макроорганізм. Успіх лікування залежить не тільки від правильного вибору лікарських речовин, але і лікарської форми, шляху її введення.

На сьогодні на фармацевтичних підприємствах України тривають подальші розробки нових вітчизняних лікарських засобів у раціональних лікарських формах: розчинах, мазях, гелях, суспензіях, емульсіях та ін. для застосування у офтальмології та отоларингології.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

*1. До твердих лікарських форм, що застосовуються в офтальмології, відносять:*

- A. мікрокапсули;
- B. суспензії;
- C. порошкові інгалятори;
- D. плівки, присипки, тритураційні таблетки, олівці;
- E. гранули.

*2. Яка речовина у складі слізної рідини має антимікробну дію:*

- A. коллагеназа;
- B. лідаза;
- C. лізоцим;
- D. пепсин;
- E. амілаза.

*3. Оптимальне значення рН офтальмологічних препаратів:*

- A. від 5,8 до 9,0;
- B. від 1,0 до 3,0;
- C. від 7,0 до 9,5;
- D. від 3,0 до 7,5;
- E. від 2,0 до 5,0.

*4. Дозовані аерозолі, що містять розчини для впорскування в око - це:*

- A. спреї;
- B. вставки;
- C. примочки;
- D. небулайзери;

- Е. спейсерами.
5. Ламелі - це:
- А. контактні лінзи;
  - В. невеликі желатинові овальні диски;
  - С. розчини для промивання очних лінз;
  - Д. очні лікарські форми пролонгованої дії;
  - Е. невеликий резервуар, розрахований на невелику кількість рідких або мазеподібних лікарських препаратів.

6. Довгі марлеві смужки різної ширини із загорнутими всередину краями - це:

- А. вушні тампони;
- В. вушні порошки;
- С. очні лікарські форми пролонгованої дії;
- Д. вушні палички;
- Е. очні вставки.

7. Аерозолі частіше використовують в отоларингології при:

- А. опіках вушної раковини;
- В. фронтитах;
- С. тонзилітах;
- Д. ринітах;
- Е. гайморитах.

8. Для пролонгації дії назальних лікарських форм не використовують:

- А. желатин;
- В. полівінілпіролідон;
- С. поліетиленгліколь;
- Д. крохмаль;
- Е. натрію карбоксиметилцелюлозу.

9. У очних краплях на масляній основі додатково контролюють:

- А. ідентичність;
- В. мікробіологічну чистоту;
- С. прозорість;
- Д. кислотне і перекисне число;
- Е. стерильність.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Андрюкова Л. Н. Актуальные вопросы создания и производства глазных капель в Украине // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 50–55.
2. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: навч. посібник / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; За редакц. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
4. Компендиум 2014 – лекарственные препараты / Под редакцией В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2014. – 2270 с.



5. Лидирующий бренд в технологии выдува наполнения запайки – решения для офтальмологического применения и продуктов // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – № 4 (21). – С. 88-90.
6. Многодозовые контейнеры для назальных и офтальмологических лекарственных средств: будущее без консервантов // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 4 (45). – С. 74-79.
7. Назальные препараты: состояние и перспективы / Л.Н. Андрюкова, К.Н. Кузнецова, Е.Г. Фетисова, Л.Н. Сиденко // Фармаком. – 2002. – № 4. – С. 91–96
8. Пивень Е. П., Андрюкова Л. Н. Современное состояние и перспективы развития рынка офтальмологических препаратов на примере деятельности ведущих зарубежных фармацевтических компаний // Фармаком. – 2009. – № 1. – С. 99–105.
9. Препараты для лечения ушных патологий / Л.Н.Андрюкова, Л.Н.Сиденко, Е.Г. Фетисова и др. // Фармаком. – 2003. – № 1. – С. 94–99.
10. Технологія ліків промислового виробництва: підручник в 2 ч./ В.І. Чуешов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – Х.: НФаУ: Орігінал, 2013. – Ч.2. – 638 с.

## **ТЕМА 12. СУЧАСНІ ІНГАЛЯЦІЙНІ СПОСОБИ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ХВОРОБАХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ.**

**Мета:** вивчити види та будову нових сучасних систем доставки лікарських препаратів у дихальні шляхи хворих із бронхолегеневими захворюваннями, вміти оцінювати їх позитивні та негативні властивості, здійснювати контроль їх якості.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Переваги інгаляційної терапії.
2. Характеристика дозувальних аерозольних інгаляторів.
3. Значення спейсерів у сучасних способах доставки лікарських препаратів.
4. Сухопорошкові інгалятори: їх види та характеристика.
5. Небулайзери:
  - 5.1 Будова та типи небулайзерів;
  - 5.2 Переваги та недоліки небулайзерів;
  - 5.3 Асортимент лікарських препаратів, які використовують для небулайзерної терапії.
  - 5.4 Небулайзерна фітоаерозольтерапія та ароматерапія.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Сьогодні відбувається широке впровадження в клінічну практику нових систем доставки лікарських препаратів у дихальні шляхи хворих із

бронхолегеневими захворюваннями. Особливо це стосується таких захворювань, як бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт, емфізема, пневмонія, муковісцидоз та ін. Саме оптимальний вибір засобу доставки в залежності від клінічного стану та віку хворого впливає на ефективність лікування цієї категорії хворих.

Суттєвими перевагами інгаляційної терапії є:

1. Досягнення високої концентрації активної речовини безпосередньо в ураженому органі при використанні невеликої кількості самого препарату (ефективне дозування в мікрограмах);

2. Низька системна дія в межах терапевтичної концентрації препарату або її відсутність.

Метою сучасних інгаляційних систем є отримання мікронних частинок активних речовин діаметром 2-6 мкм. Саме такий розмір аерозолів є найоптимальнішим для депозиції препарату в трахеобронхіальному дереві. Активна речовина подрібнюється методом розмолу – мікронізації. Цей спосіб подрібнення є придатним не для всіх сполук. Багато активних речовин неможливо мікронізувати через їх молекулярну структуру. Нині вдається подрібнювати  $\beta$ -симпатоміметики, антихолінергетики, кромоглікат натрію, недокроміл натрію та кортикостероїди.

Найпоширеніші портативні системи, які генерують придатні для інгаляцій у трахеобронхіальне дерево аерозолі поділяються на основні групи:

- дозовані аерозольні інгалятори (ДАІ);
- комбінація дозованих інгаляторів зі спейсерами
- сухопорошкові інгалятори (СПІ);
- небулайзери.

У класичному ДАІ під тиском містяться мікронізований препарат у вигляді суспензії і пропеленти. Зазвичай лише близько 30-40% усіх часток аерозолу, який генерується ДАІ, знаходяться в межах респірабельних розмірів (менше 5 мкм). Основними перевагами саме цих ДП є зручність та портативність, швидкість виконання процедури, низька вартість.

Проте вони мають і певні недоліки, а саме:

– необхідність координації вдихання препарату та натискання на пристрій;

– зміна дози препарату внаслідок неправильної техніки введення;

– потрапляння лише 10-15% лікарського засобу до нижніх відділів дихальних шляхів, тоді як 80% препарату залишається на слизовій оболонці ротової порожнини;

– подразнювальна дія фреону на слизову оболонку дихальних шляхів;

– «феномен залишку», який полягає в тому, що після вивільнення нормативної кількості доз (близько 200) у балончику може залишатися ще близько 20 доз з концентрацією препарату, що неможливо передбачити;

– відсутність лічильника доз;

– наявність фреонів ДАІ, які беруть участь в ушкодженні озонового шару атмосфери, що веде до глобального потепління клімату (парниковий ефект).

На сьогодні передбачають використання альтернативних нефронових газів у системах ДАІ. Для заміни фреонів були запропоновані інші пропеленти – гідрофторалкани (HFA134a). На відміну від фреону, HFA не містять атома хлору, не викликають руйнування озонового шару, мають дуже низьку хімічну реакційну здатність; період збереження в стратосфері складає близько 15 років, і до того ж вони володіють меншим (приблизно в 6 разів) потенціалом створення парникового ефекту. Нові пропеленти HFA абсолютно не токсичні, мають дуже низьку розчинність у воді і ліпідах. Створення нових ДАІ з пропелентами HFA призводять не просто до заміни наповнювача, а до повної зміни технології ДАІ. У бесфреонових ДАІ лікарський препарат міститься не у вигляді суспензії, а у вигляді розчину (для його стабілізації використовується етанол, олеїнова кислота або цитрати). Застосування HFA не потребує попереднього збовтування вмісту інгалятора. Нові варіанти дозувальних інгаляторів Autohaler, Easi-Brease поширені нині у Великобританії. Їх перевагою є зручність, дієздатність при помірному інспіраторному зусиллі, що дозволяє застосовувати їх і в педіатрії.

Цінним досягненням технології останніх років є створення спейсерів – пристрою у вигляді резервуара-насадки на ДАІ. Завдяки тому що аерозоль одразу потрапляє саме до цього резервуара і тільки потім – у дихальні шляхи, швидкість часточок діючої речовини значно сповільнюється і до легень надходить 45-50% усієї дози препарату. Крім того, використання спейсера допомагає вирішити проблему координації дихальних рухів та активації інгалятора, що дозволяє застосовувати ДАІ у дітей молодшого віку, ослаблених пацієнтів, літніх осіб і тяжких хворих. Утім, навіть використання спейсера не дозволяє повністю скоригувати недоліки ДАІ, зокрема певні труднощі у застосуванні пристрою зумовлені його досить великими розмірами (інколи до 759 мл) і не зручними в користуванні поза домашніми умовами.

Альтернативою можна вважати дозовані порошкові інгалятори (ДПІ). Розрізняють такі їх види:

- одноразові капсули – лікарський засіб знаходиться в желатинових капсулах, які розміщені безпосередньо в інгаляторі і перед використанням проколюються (така система має назву спінхалер), або в блістерах по 4-8 разових доз (дискус, ротахалер);
- мультидозовані резервуарного типу – увесь препарат знаходиться в резервуарі, і перед інгаляцією необхідно виконати спеціальні маніпуляції для вивільнення дози (турбухалер, циклохалер, ізіхалер);
- мультидозовані блістерні – діюча речовина знаходиться в блістерах по 60 разових доз; під час лікування такий пристрій не потребує перезарядки (мультидиск).

Нововведенням можна вважати саме використання сухого порошку з молекулами-переносниками в цьому різновиді дозувальних пристроїв. Унаслідок активного вдихання повітря пацієнтом субстанція порошку вивільняється з контейнера і проходить через пристрій де подрібнюється утворюючи сполуку лікарського засобу, більш придатну для інгаляції і глибокого проникнення у бронхіальне дерево. Під час такої маніпуляції до

легень потрапляє понад 10-30% препарату. На відміну від ДАІ сухопорошкові інгалятори виробляють адекватні за розміром до інгаляції частинки лікарського засобу навіть у разі низької здатності пацієнта до вдихання препарату. Цей факт має велике значення саме у педіатричній практиці.

Дуже важливими є такі переваги використання ДПІ:

- частинки лікарського засобу потрапляють у дихальні шляхи зі швидкістю, що не перевищує швидкість повітря, яке видихає хворий;
- частинки препарату не змінюють свою форму і розмір до, під час та після використання пристрою;
- підтримується висока аеродинамічна стабільність лікарського засобу в порошковій формі;
- розподіл діючої речовини в ротовій порожнині менший, а в легенях – більший порівняно з ДАІ.

В Україні вперше зареєстровано СПІ нової генерації для доставки інгаляційного глюкокортикостероїду бекламетазону дипропіонату *Beclomet-Easyhaler* (Фінляндія).

Серед сучасних засобів доставки лікарських препаратів важливого значення набувають небулайзери (від лат. *nebula* – туман, тобто «туманоутворювач») – пристрої для розпилення лікарських препаратів та їх доставки у дихальні шляхи.

Небулайзерній терапії відводиться важливе місце в лікуванні та реабілітації хворих із бронхолегеневими захворюваннями на всіх етапах надання медичної допомоги. Вони можуть застосовуватися як при стабільному перебігу хвороб органів дихання, так і при їх загостренні.

Небулайзер складається з двох основних частин:

- компресорного або ультразвукового приладу, що подає стислий струмінь повітря або кисню, який розпилює лікувальний розчин;
- розпилювача особливої конструкції (саме ця частина небулайзера визначає його основні характеристики), що пропускає на виході переважно дрібнодисперсні частки розчину (1-5 мкм).

Існує два основних типа небулайзерів.

*Ультразвукові*, в яких розпилення досягається завдяки високочастотній вібрації п'єзоелектричних кристалів. Дисперсність аерозолів, що утворюються ультразвуковими інгаляторами, досить висока і становить від 2 до 50 мкм. Суспензії, масляні розчини практично не перетворюються на аерозолі за допомогою ультразвукових інгаляторів. Їх не рекомендується використовувати для розпилення речовин, що мають великі молекули (наприклад, антибіотики). Недоцільним є використання в ультразвукових інгаляторах дорогих лікарських препаратів через їх велику витрату у фазі видиху. Існують дані щодо руйнування таких лікарських препаратів, як імуномодулятори, глюкокортикоїди, гепарин, інсулін під впливом ультразвуку. За допомогою цих пристроїв можна розпилювати великі об'єми рідини (20-30 мл за 20-25 хв), необхідні для проведення діагностичних досліджень, зокрема для отримання індукованого мокротиння. Недоліком ультразвукових інгаляторів є висока вартість, що стримує їх широке застосування у клінічній практиці.

*Компресорні*, у яких генерація аерозолі здійснюється стисненим повітрям або киснем. Компресорні небулайзери складаються з компресора, який є джерелом потоку газу, та небулайзерної камери, у якій безпосередньо розпилюється рідина. Від звичайного інгалятора він відрізняється наявністю спеціальної комірки, яка селективно видаляє великі частки аерозолі. Ця важлива частина небулайзера визначає його основні характеристики.

Перевагами небулайзерної терапії перед іншими видами інгаляційної терапії є:

- відсутність необхідності координувати акт дихання з надходженням діючої речовини;
- немає потреби у форсуванні акту дихання;
- можливість одномоментної терапії препаратом та киснем (навіть штучної вентиляції легень);
- можливість використання високих доз та отримання фармакологічної відповіді за короткий проміжок часу;
- широкий діапазон можливого дозування та ритму введення лікарських засобів;
- безперервна подача діючої речовини з дрібнодисперсними частинками препарату;
- швидке та значне покращення стану хворого внаслідок ефективного потрапляння лікарського засобу в бронхи;
- відсотковий залишок препарату в ротовій порожнині мінімальний;
- можливість використовувати в усіх вікових групах та в ослаблених хворих;
- відсутність фреону та інших пропелентів.

Однак, незважаючи на істотні переваги, небулайзерна терапія має певні недоліки, а саме:

- великий розмір пристроїв;
- небулайзери досить гучні у використанні;
- відносно висока вартість лікування;
- більша тривалість інгаляції;
- невелика кількість препаратів на вітчизняному ринку у формі небул;
- необхідність джерела електричної енергії.

Для небулайзерної терапії використовують різні фармакологічні групи препаратів. На сьогодні стандартом серед усіх бронхолітиків швидкої дії безперечно є Сальбутамол, який входить до складу препарату для небулайзерної терапії Вентолін Небулі. Також використовують  $\beta_2$ -агоністи (Фенотерол, Тербуталін); холінолітики (Іпратропію бромід); муколітики (Лазолван, Амбробене, АЦЦ, Мукоміст, Флуїмуцил, Бізолвон); антибактеріальні засоби (Флуїмуцил, Гентаміцин 4% розчин, Амікацин); протитуберкульозні (Ізоніазид); противірусні широкоспектрової дії (Амфотерицин В); глюкокортикоїди (Будесонід, Флутиказон, Бекламетазону дипропіонат, Флунізолід); нестероїдні протизапальні препарати (Кромоглікат натрію); імуномодулятори (Лаферон, Лейкінферон, Інтерферон). Сьогодні в Україні зареєстровано лише один препарат для небулайзерного застосування –

Фліксотид Небули, який є препаратом вибору в педіатрії серед усіх інгаляційних кортикостероїдів. Препарат випускається у вигляді небул по 2 мл суспензії, що містить флутиказону пропіонату (мікронізованого) 0,5 мг або 2,0 мг.

Небулайзерна фітоаерозольотерапія та небулайзерна ароматерапія розширюють спектр фізіотерапевтичної дії та дають змогу уникнути багатьох побічних ефектів медикаментозної терапії, що особливо важливо при лікуванні дітей з респіраторною патологією.

Для фітоаерозольотерапії використовують найбільш розповсюджені фітозбори – соснові бруньки, листя м'яти, квітки ромашки аптечної у співвідношенні 2:1:1; трава деревію, материнка звичайна, аніс звичайний (2:1:1); фіалка триколірна, календула, алтей лікарський, соснові бруньки 1:1:1:1; трава чебрецю, трава споришу, трава хвоща польового, квітки бузини чорної (2:2:1:1) та ін. Наведені композиції проявляють комплексний ефект (протизапальний, муколітичний, імуномодельований).

Інгаляція ефірних олій – ефективний метод ароматерапії завдяки швидкій реакції органів нюху. Крізь лімфатичну систему ароматичні олії досягають головного мозку та позитивно впливають на психоемоційну сферу людини. Ефірні олії заспокоюють, мають спазмолітичний та знеболювальний ефекти, підвищують настрій, запобігають запальним процесам. У небулайзерній терапії використовують ефірні олії: ялівцю, ромашки, меліси, евкаліпта, чайного дерева, сосни, м'яти та ін.

Таким чином, нині існує досить широкий спектр дозувальних пристроїв для інгаляційної терапії. Ідеальні інгаляційні технології повинні бути зручними в користуванні, негабаритними, вмщувати велике число доз препарату, вимагати мінімальної узгодженості між вдихом і моментом звільнення дози, забезпечувати оптимальну бронхолегеневу депозицію і мінімальну в порожнині рота, глотці та шлунково-кишковому каналі. При виборі інгаляційного способу доставки лікарських препаратів необхідно враховувати вік та індивідуальні особливості пацієнта.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

*1. При виробництві аерозолей використовують пропелленти. Яку роль відіграють пропелленти в аерозолях:*

- A. Створюють тиск в упаковці;
- B. розчинники для лікарських речовин;
- C. стабілізатори;
- D. емульгатори;
- E. консерванти.

*2. Основні елементи небулізаційної системи:*

- A. металевий балон, клапанно-розпилювальний пристрій;
- B. ємність для розчинів ЛР, генератор (компресор), трубка, маска;
- C. скляний контейнер, клапанно-розпилювальний пристрій;
- D. перехідник інгалятора, інгалятор, клапан, мундштук, ковпачок;

- Е. пластмасовий балон, клапанно-розпилювальний пристрій.
3. *Основною перевагою небулайзерів є відсутність:*
- А. пропелента;
  - В. ПАР;
  - С. стабілізаторів;
  - Д. барвників;
  - Е. емульгаторів.
4. *Показанням для застосування небулайзерів є:*
- А. урологічні захворювання;
  - В. хвороби дихальних шляхів;
  - С. хвороби ШКТ;
  - Д. серцево-судинні захворювання;
  - Е. ендокринні захворювання.
5. *Об'ємна камера, що з'єднує дозований аерозольний інгалятор з дихальними шляхами хворого - це:*
- А. спейсер;
  - В. небулайзер;
  - С. клапанно-розпилювальний пристрій;
  - Д. аерозольний балон;
  - Е. двокамерна аерозольна упаковка з внутрішнім мішечком.
6. *Нова лікарська форма аерозолю, в якій лікарська речовина змішана з наночастинками оксиду азоту - це:*
- А. піна;
  - В. спейсер;
  - С. наномагнітозоль;
  - Д. небулайзер;
  - Е. спрей.
7. *Сухі порошкові інгалятори можуть використовувати лікарські препарати поміщені в:*
- А. капсули;
  - В. блістери з подвійної фольги;
  - С. резервуари;
  - Д. капсули, блістери з подвійною фольгою, резервуари;
  - Е. таблеток.
8. *У дозованих аерозольних інгаляторах в якості пропелентів використовують зріджені гази, до яких відносяться:*
- А. азот;
  - В. метиленхлорид;
  - С. етиленхлориду;
  - Д. фреон;
  - Е. оксид азоту.
9. *Основний недолік аерозольного пропелента групи зріджених газів це:*
- А. вибухо- та пожежонебезпека;
  - В. токсичність;
  - С. низька ступінь евакуації;

Д. хімічна інертність;

Е. висока вартість.

10. Поверхню пластикових спейсерів, з метою створення антистатичного покриття, вкривають

А. плівкою;

В. емульгаторами;

С. іонними детергентами;

Д. антикорозійними лаками;

Е. полімерами.

### РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Гуменюк Е.Л. Современные доставочные устройства в управлении бронхиальной астмой / Е.Л. Гуменюк, В.И. Игнатъева // Астма та алергія. – 2002. – № 1. – С. 27-31.
2. Овчаренко С.И. Небулайзерная терапия тяжелой бронхиальной астмы / С.И. Овчаренко, А.О. Передельская // Российский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 24-25.
3. Цой А. Небулайзерная терапия при бронхиальной астме / А. Цой, В. Архипов // Врач. – 2002. – № 11. – С. 11-13.
4. Ингаляционная терапия как метод неотложной помощи при бронхообструкции дыхательных путей у детей раннего возраста / Е.И. Юлиш, И.Г. Самойленко, Л.С. Коринева и др. // Укр. медичний альманах. – 2005. – № 1 (додаток). – С. 28-31.
5. Технологія ліків промислового виробництва: підручник в 2 ч./ В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – Х.: НФаУ: Орігінал, 2013. – Ч.2. – 638 с.
6. К.Г. Гуревич Средства ингаляционной доставки лекарств / К.Г. Гуревич // Фарматека. – 2002. – №11. – С. 10-11.
7. Современные технологии бронхолитической терапии у детей / С.В. Зайцева, О.В. Зайцева, М.А. Казанская, О.Б. Довгун и др.// Пульмонология и алергология. – 2007. – №1. – С. 28-32.
8. Stegemann S. Возможности для капсульных сухих порошковых ингаляторов на развивающихся рынках / S. Stegemann // Фармацевтическая отрасль. – 2013. – №5(40). – С. 50-53.

### ТЕМА 13. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПОРОШКІВ

**Мета:** Вивчити особливості технології одержання порошків в умовах промислового виробництва. Вивчити основні технологічні операції та обладнання.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Порошки, як лікарська форма: визначення, класифікація, переваги та недоліки.



2. Подрібнення: вимоги, класифікація, обладнання, контроль якості.
3. Просіювання. Види та принцип роботи промислових сит.
4. Змішування. Технологічні характеристики, обладнання.
5. Фасування та пакування. Принцип вибору паковальних матеріалів та виду пакування.
6. Стандартизація порошків, лікарської форми.

## ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Порошок (Pulveres) – тверда лікарська форма для внутрішнього і зовнішнього застосування, що складається з одного або кількох подрібнених речовин і має властивість сипкості.

В залежності від кількості складових порошки поділяють на прості і складні; залежно від характеру дозування – розділені на окремі дози і нерозділені; залежно від способу застосування – для внутрішнього і зовнішнього застосування; стерильності – стерильні та нестерильні.

Згідно до визначення ДФУ, порошки для внутрішнього і зовнішнього застосування — це лікарська форма, яка складається з твердих окремих сипких частинок різного ступеня здрібненості. Вони містять одну або більше діючих речовин з наповнювачами або без них. За необхідності до них додають барвники та ароматизатори, що дозволені до медичного застосування. Порошки випускають в однодозових (пакети або стіки з фольги, спеціальних видів паперу або поліетиленцелюлозної плівки) і багатодозових контейнерах (банки з темного скла, пластикові флакони з просівними кришками, пакування з механічним розпилювачем, контейнери під тиском, поліетиленові або багат шарові паперові пакети), причому дозування з багатодозового контейнера здійснюють за допомогою спеціальної ложки, а при використанні однодозових контейнерів кожна доза є заздалегідь відваженою.

Шипучі порошки – одно– або багатодозові порошки, які містять кислоти і карбонати або гідрокарбонати, швидко реагують у присутності води з виділенням вуглекислого газу. Призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

За ДФУ порошки класифікують за ступенем здрібненості, що виражається певним номером сита, через яке вони просіюються:

- грубий (не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 1400 і не більше 40 % маси порошку — крізь сито № 355);
- середньодрібний (не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 355 і не більше 40 % маси порошку — крізь сито № 180);
- дрібний (не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 180 і не більше 40 % маси порошку — крізь сито № 125);
- дуже дрібний (не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 125 і не більше 40 % маси порошку — крізь сито № 90).

Процес промислового виробництва порошків як лікарської форми складається декількох стадій та операцій: подрібнення, просіювання,

зважування, змішування, контролю якості, фасування, маркування та пакування.

Здрібнювання матеріалу проводиться за допомогою спеціальних подрібнювальних машин (дробарок та млинів), які можуть класифікуватись: за призначенням (машини попереднього і остаточного подрібнення), способом подрібнення (різальні машини (траворізки, коренерізки), чавильні та розтиральні машини (валки, бігуни, жорна), ударно-відцентрові млини (молоткові, хрестобійні, дезінтегратор, дисмембратор), ударно-розтиральні млини (кульові й стрижневі), машини надтонкого подрібнення (вібромлини, колоїдні і струменеві млини)), ступенем здрібненості матеріалу (дробарки великого, середнього і дрібного дроблення, млини тонкого і колоїдного подрібнення), характером робочого інструменту (машини дискові, кульові, ножові, роторні тощо).

Просіювання подрібненого матеріалу проводять за допомогою ситових механізмів різної конструкції: обертові, хитні і вібраційні. За конструкцією вібропристрою розрізняють три види вібраційних грохотів: електромагнітні, гіроційні та інерційні.

Змішування порошкоподібних продуктів здійснюють у спеціальних змішувачах, які класифікують: за характером процесу змішування (конвективного або дифузійного), конструктивною ознакою (барабанні змішувачі з обертовим корпусом і обертовими лопатями), способом дії на суміш (гравітаційні, відцентрові), характером перебігу процесу змішування (періодичний або безперервний) та іншими ознаками.

Якісною характеристикою процесу змішування є однорідність складу будь-якої з проб, взятої з різних зон змішувача. На процес змішування впливають такі фактори: поверхневі сили (електростатичні, молекулярні, ван-дер-ваальсові), форма і величина частинок та їх щільність. Час змішування простих і складних прописів в сухому стані становить від 3 до 12 хв., а при зволоженні стані — від 5 до 20 хв. Основний принцип змішування: до більшої кількості додають меншу, щоб уникнути втрати малих кількостей речовин. Найбільш простим і легким способом змішування є такий, при якому інгредієнти входять до складу порошку приблизно в рівних кількостях, з частинками однакових розмірів, близькими за густиною. Усі компоненти засипають у змішувач і перемішують до одержання однорідної суміші. Якщо при зазначених рівних умовах питома маса порошків, що змішуються, різна, тоді тривалість перемішування збільшується. Якщо до великої кількості речовин треба додати незначну кількість отруйної або сильнодіючої речовини або олії ефірні, то їх спочатку необхідно ретельно змішати з одним з інгредієнтів або з індиферентною порошкоподібною речовиною. У деяких випадках речовини, що входять до складу суміші в невеликих кількостях, краще розчинити в невеликій кількості розчинника.

Фасування порошків здійснюється за допомогою шнекових і вакуумних дозаторів, що працюють за принципом дозування за об'ємом.

Стандартизацію порошків проводять за тестами, відповідно до методик ДФУ: опис; ідентифікація (п. 2.9 12); подрібненість (ситовим аналізом - п.

2.9.12); однорідність маси або однорідність вмісти активної речовини для порошків у однодозових контейнерах (п. 2.9.5 та 2.9.6); втрата маси при висушуванні або наявність води; супутні домішки; кількісний вміст активних речовин і антимікробних консервантів (відхилення у вмісті діючої речовини має бути не більше  $\pm 10\%$  від прописаного); стерильність (п. 2.6.1) або мікробіологічна чистота (п. 5.1.4).

Порошки для внутрішнього застосування додатково випробовують на розчинність, визначають масу багатодозового контейнера і однорідність маси доз, які виймаються з багатодозових контейнерів.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

*1. Які апарати відносяться до типу змішувачів з обертовим корпусом:*

- A. кульові млини;
- B. черв'ячно-лопатеві змішувачі;
- C. апарат з псевдозрідженим шаром;
- D. дисмембратор;
- E. роторно-пульсаційний апарат.

*2. Підприємство планує випуск порошків антибіотиків, призначених для приготування розчинів для ін'єкцій. Вкажіть, який метод висушування раціонально застосовувати при виробництві цих порошків:*

- A. сублимаційну сушку;
- B. висушування в киплячому шарі;
- C. радіаційна сушка;
- D. висушування струмом високої частоти;
- E. повітряне висушування.

*3. На фармацевтичних підприємствах при виробництві порошків використовують операцію подрібнення лікарських речовин. Які машини використовують для тонкого подрібнення речовини:*

- A. валкові подрібнювачі;
- B. дісмебратори;
- C. траво- і коренерізки;
- D. барабанні млини, вібраційні млини;
- E. дезінтегратори.

*4. На фармацевтичному підприємстві виготовляють дитячу присипку. Вкажіть склад присипки:*

- A. 1 ч. цинку оксиду, 1 ч. крохмалю, 8 ч. тальку
- B. 2 ч. крохмалю, 8 ч. тальку
- C. 1 ч. цинку оксиду, 3 ч. крохмалю, 6 ч. тальку
- D. 1 ч. цинку оксиду, 5 ч. крохмалю, 4 ч. тальку
- E. 3 ч. цинку оксиду, 3 ч. крохмалю, 4 ч. тальку

*5. Устаткування для подрібнення класифікується за способом подрібнення. До яких машин відноситься валкова дробарка:*

- A. ріжучих;
- B. стираючих;

- С. ударних;
- Д. розчавлюючи;
- Е. ударно-відцентрових.

6. Для отримання однорідної суміші сипких матеріалів використовують змішувачі. У яких змішувачах відсутні деталі що обертаються:

- А. змішувачі барабанні;
- В. змішувачі з псевдозрідженим шаром;
- С. лопатеві змішувачі;
- Д. двоконусні змішувачі;
- Е. відцентрові змішувачі.

7. Принцип роботи струминного млина полягає в наступному:

- А. подрібнення матеріалу відбувається в аероносії (повітря, інертний газ), який подається з великою швидкістю;
- В. частинки матеріалу подрібнюються та стираються в результаті чисельних зіткнень з подрібнюючими тілами;
- С. матеріал подрібнюється всередині корпусу, що обертається, під впливом здрібнюючих тіл;
- Д. матеріал подрібнюється під дією двох відцентрових валків, які обертаються назустріч один одному;
- Е. подрібнення відбувається під дією відцентрової сили.

8. На фармацевтичному підприємстві випускають порошки. Вкажіть апаратуру, яку застосовують для фасування порошків:

- А. шнекові та вакуумні дозатори;
- В. дезінтегратори;
- С. дисмембратори;
- Д. шнекові та поршневі дозувальні машини;
- Е. тубонаповнюючі дозувальні машини.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: навч. посібник / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; За редакц. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Технологія ліків промислового виробництва: підручник в 2 ч./ В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – Х.: НФаУ: Орігінал, 2013. – Ч.2. – 638 с.
4. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
5. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.

## **ТЕМА 14. ВДОСКОНАЛЕННЯ ПОЦЕСІВ ГРАНУЛЯЦІЇ У ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК.**

**Мета:** Вивчити особливості технології одержання таблеток з використанням сучасних способів грануляції.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Сучасні види грануляції.
2. Процес і стадії гранулювання в псевдозрідженому шарі.
3. Грануляція розпиленням, принцип процесу та використовуване обладнання.
4. Грануляція дражуванням.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Більшість сумішей для таблетування володіють недостатніми фармако-технологічними властивостями, що ускладнює процес таблетування та отримання готової лікарської форми, яка відповідає всім вимогам ДФУ. Тому вдаються до попереднього гранулювання сумішей. На сьогоднішній день розрізняють суху, вологу, змішану і структурну грануляцію. Існує три способи структурної грануляції - в дражувальному котлі, розпиленням, в псевдозрідженому шарі (ПШ).

Грануляція в псевдозрідженому шарі дозволяє поєднати операції змішування, грануляції, сушіння та опудрювання в одному апараті. Тому спосіб грануляції в ПШ все частіше застосовується в сучасній фармацевтичній промисловості. Процес полягає в змішуванні порошкоподібних інгредієнтів у зрідженому шарі з подальшим їх зволоженням гранулюючою рідиною при перемішуванні.

Псевдозріджений шар утворюється, коли спрямоване вгору повітря піднімає шар твердих частинок, який починає «кипіти» подібно рідині. Шар знаходиться в стані псевдозрідження. Сили, що діють на частинки, що перебувають у стані псевдозрідження, знаходяться в рівновазі. Частинки в псевдозрідженому шарі змішуються настільки ефективно, що температура по всій висоті псевдоожигненого шару залишається постійною. Процес грануляції в апараті ПШ складається з чотирьох стадій:

1. Змішування – перша технологічна операція, що впливає на якість грануляту. Рівномірність змішування залежить від аеродинамічного режиму роботи апарату, співвідношення компонентів в суміші, форми і щільності частинок.

2. На стадії додавання гранулюючої рідини відбувається грудкування маси за рахунок склеюючих сил як самої рідини, так і розчину, що утворюється при змочуванні цією рідиною поверхневого шару оброблюваного матеріалу.

3. На стадії сушки, грудки перетворюються на тверді агломерати, частково руйнуються в результаті тертя між собою і зі стінками апарату. Процес гранулювання в псевдозрідженому шарі відбувається одночасно з сушінням одержуваних гранул гарячим повітрям. Сушка готового грануляту проводиться до оптимального значення вологості.

4. Опудрювання висушеного грануляту відбувається в тому ж апараті. Одержані висушені гранули можуть мати шорстку поверхню, що ускладнює в подальшому їх висипання з завантажувальної воронки в матрицю таблеткової машини в процесі таблетування. Крім цього, гранули можуть прилипати до матриці і пуансонів таблетпресу, що може викликати як порушення ваги, так і появу деяких дефектів в таблетках. Щоб уникнути цих небажаних явищ вдаються до операції «опудрювання» грануляту. Ця операція здійснюється вільним нанесенням тонкоподрібнених речовин на поверхню гранул в періодичному режимі. Шляхом опудрювання в таблеткову масу вводять ковзкі та розпушуючі речовини.

Утворення та ріст гранул в псевдозрідженому шарі відбувається за рахунок двох фізичних процесів: грудкування при змочуванні і злипання з подальшою агломерацією. Якість гранул і їх фракційний склад залежать від багатьох факторів, що визначають хід процесу грануляції, основними з яких є швидкість подання зріджуючого газу, склад і швидкість подачі гранулюючої рідини, а також температура в шарі.

Існує дві гіпотези про механізм утворення гранул в псевдозрідженому шарі:

- центрами грануляції в дрібнодисперсному порошку є крапельки гранулюючої рідини;
- центрами грануляції є частки певної величини, внесені до дисперсного складу порошку.

В обох випадках передбачається наявність дрібнодисперсного порошку, що знаходиться в псевдозрідженому стані, і гранулюючої рідини, розпорошеної до необхідного ступеня дисперсності.

Гранулююча рідина розпилюється за допомогою форсунок, що є дуже важливою частиною будь-якого обладнання для грануляції і сушки в псевдозрідженому шарі. У виробництві використовуються форсунки різних типів. Розрізняють: однорідні форсунки, в яких розпорошується тільки рідина і потрібний високий тиск; дворідні, в яких відбувається змішування і розпилення рідини з повітрям, причому змішування здійснюється в зовнішньому середовищі (форсунки із зовнішнім змішуванням) або всередині форсунки (форсунки з внутрішнім змішуванням).

Залежно від типу форсунки застосовують різні режими розпилення. Той чи інший тип форсунки використовується при різних тисках суміші і залежно від консистенції кінцевого продукту.

Грануляцію і сушку розпиленням доцільно використовувати у випадках небажаного тривалого контакту продукту з повітрям (наприклад, у виробництві антибіотиків, ферментів, продуктів із сировини тваринного і рослинного походження). Це обумовлено коротким часом сушіння (від 3 до 30 сек.),

низькою температурою матеріалу (40-60°C) і високою температурою носія, що забезпечується високими відносними швидкостями і високими значеннями рушійної сили процесу сушіння. Існують два способи проведення цього процесу:

- розпорошення суспензій наповнювачів з додаванням скліючої та розпушуючої речовини. Кількість твердої фази в суспензії може становити 50-60%. Отримані гранули змішують з тонкоподрібненими лікарськими речовинами і, якщо необхідно, з допоміжними речовинами, не введеними до складу суспензії;
- розпорошення розчинів або суспензій, що складаються з лікарських і допоміжних речовин.

При необхідності отримання гранул з рідких вихідних речовин (грануляція розпиленням), частки в псевдозрідженому шарі не піддаються агломерації, а покриваються шарами знову і знову до тих пір, поки не вийде зерно бажаної величини.

Грануляція розпиленням в псевдозрідженому шарі передбачає висихання рідин (розчинів, суспензій, розплавів) з одночасним формуванням гранул. Центри кристалізації для гранул можуть бути створені заздалегідь (привнесені зародки) або утворюються в псевдозрідженому шарі під час стирання і руйнування. Розпорошена рідина покриває центри кристалізації з подальшим висушуванням. У порівнянні з агломератами гранули, отримані розпиленням, є щільнішими і міцнішими. Сучасне обладнання для проведення процесу грануляції і сушки розпиленням розробила фірма Glatt. У такій установці вихідний матеріал в рідкій формі піддається сушінню при одночасному формуванні гранул. Установка має кругле вихрове днище. Весь псевдозріджений шар постійно переміщується. Швидкість подачі газу в установці висока, що дозволяє гранулювати також і клейкі матеріали. Пил, що утворюється, осідає на зовнішніх фільтрах і повертається в технологічний процес. Вивантаження продукту здійснюється в середині технологічного відділення через розвантажувальну трубу. Всі зони робочої камери рівновіддалені від випуску, а грудки, що можуть утворитися, своєчасно видаляються. Розмір часток визначається швидкістю потоку повітря для вивантаження продукту.

В установках для грануляції розпиленням в періодичному процесі продукт попередньої партії завантажується в якості вихідного матеріалу. У безперервному процесі продукт безперервно відділяється від товарного продукту і повертається в процес в якості матеріалу затравки.

## **ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**

*1. Для забезпечення необхідних технологічних властивостей, більшість таблеткових сумішей піддають попередньому гранулюванню. Назвіть основні види грануляції:*

- A. суха;
- B. волога;

- С. змішана;
- Д. структурна;
- Е. всі перераховані.

2. *Процес, що полягає в змішуванні порошкоподібних інгредієнтів у зваженому шарі з подальшим їх зволоженням гранулюючою рідиною при триваючому перемішуванні являє собою грануляцію:*

- А. суху;
- В. вологу;
- С. змішану;
- Д. структурну;
- Е. грануляцію в киплячому шарі.

3. *У технології отримання таблетованих препаратів використовується кілька способів структурної грануляції:*

- А. брикетування, в дражувальному котлі, розпиленням;
- В. в дражувальному котлі, розпиленням, в псевдозрідженому шарі;
- С. в дражувальному котлі, розпиленням;
- Д. в дражувальному котлі, розпиленням;
- Е. в дражувальному котлі, в киплячому шарі.

4. *Грануляція порошкової маси при таблетуванні впливає на:*

- А. плинність маси, точність дозування;
- В. розпадання;
- С. розчинність;
- Д. біодоступність;
- Е. механічну міцність.

5. *На якому обладнанні проводять механічну обробку («активацію») речовин?*

- А. високошвидкісні дискретні центробіжно-планетарні млини;
- В. кульові млини;
- С. грохоти;
- Д. вальцьові дробарки;
- Е. дисмембратор.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Допоміжні речовини в технології ліків: навч. посібник / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; За редакц. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
2. Технологія ліків промислового виробництва: підручник в 2 ч./ В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – Х.: НФаУ: Орігінал, 2013. – Ч.2. – 638 с.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
4. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А. Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.



## ТЕМА 15. ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК.

**Мета:** Розширити знання про сучасні допоміжні речовини, які використовуються при отриманні таблеток.

### ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Допоміжні речовини у виробництві твердих лікарських форм.
2. Наповнювачі. Асортимент, властивості та застосування.
3. Сучасні зв'язуючі речовини при виробництві таблеток.
4. Види і застосування коригуючих речовин при виробництві таблеток.
5. Сучасні суспензійні покриття для таблеток.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Виробництво таблеток, як правило, пов'язано з використанням допоміжних речовин незалежно від способу отримання таблеток (пряме пресування або таблетування після попереднього гранулювання).

Допоміжні речовини, що входять до складу будь-якої лікарської форми, суттєво впливають на якість готового препарату, це змушує виробників лікарських препаратів постійно працювати над вдосконаленням їх властивостей та підвищенням якості.

Залежно від свого призначення всі допоміжні речовини можна розділити на декілька самостійних груп. Однак такий розподіл є умовним, оскільки деякі з цих речовин одночасно виконують кілька функцій, і відповідно, відносяться до різних груп.

В даний час хімічною промисловістю випускається досить широкий асортимент допоміжних речовин для виробництва таблеток.

Наповнювачі застосовуються для забезпечення необхідної маси таблеток при малих дозах лікарських речовин. У випадку прямого пресування суміші вони можуть також покращувати ковзкі властивості компонентів. За даною метою, крім різних марок лактози, глюкози, кальцію гідрофосфату, сорбіту та крохмалю широко використовується мікрокристалічна целюлоза (МКЦ). МКЦ завдяки хімічній чистоті і низькому вологовмісту забезпечує отримання таблеток, які характеризуються високою хімічною стійкістю і однорідністю забарвлення.

Мікрокристалічна целюлоза випускається під торговою маркою Avicel® PH. У виробництві таблеток використовується кілька сортів мікрокристалічної целюлози марки Avicel:

- Avicel PH - 101 (з розміром часток 50 мкм): застосовується при виробництві таблеток прямим пресуванням або з використанням вологого гранулювання;

- Avicel PH-102 (з розміром часток 90 мкм): завдяки меншій дисперсності покращує плинність порошків, що сприяє більш повному заповненню матриці гранулятом в процесі таблетування;

- Avicel PH-103: характеризується меншим вмістом вологи в порівнянні з іншими сортами МКЦ та ідеально підходить для таблетування вологочутливих речовин;

- Avicel PH-105: найменший ступінь дисперсності і застосовується при таблетуванні грубодисперсних, гранульованих або кристалічних речовин прямим пресуванням; також застосовують в суміші з Avicel PH-101 або Avicel PH-102 для забезпечення необхідної плинності та/або пресуємості.

Для досягнення необхідної сили зчеплення при незначному тиску до лікарських субстанцій додають сполучні речовини, які при заповненні міжчасткових просторів збільшують площу контакту поверхонь.

Наступною речовиною, яка також використовується у складі таблеток як зв'язуюча речовина є полівінілпіролідон (ПВП). У ряді європейських фармакопей він має назв "Повідон" / "полівідон" (розчинний у воді) і "кросповідон" / "Сополівідон" (не розчинний у воді). ПВП випускається під різними торговими марками, а саме: плаздони (водорозчинні), поліплазони (водонерозчинні) і коллідони (як водорозчинні, так і водонерозчинні). Перевагами використання повідону є здатність легко розчинятись у воді і спирті, а також покращувати розчинення і біодоступність лікарських речовин (антибіотиків, анальгетиків, хіміотерапевтичних препаратів) за рахунок утворення водорозчинних комплексів.

Повідон може використовуватися як в сухому вигляді, так і у вигляді розчинів. Існує кілька типів Плаздонів, що відрізняються різною в'язкістю розчинів (залежно від константи "К" - величини, що характеризує в'язкість розчину):

Тип	Величина "К"	Рекомендований вміст в таблетках, %
Plasdone K-25;	24-26	3-5 %
Plasdone K 29/30;	29-32	3-5 %
Plasdone K-90;	85-95	1-3 %
Plasdone S-630	-	5-7 %

Фірмою BASF (Німеччина) випускаються коллідон п'яти типів, що мають різну молекулярну масу і різний гранулометричний склад:

- коллідон 12 PF («PF» - «pyrogenfree» - «апірогенний»);
- коллідон 17 PF;
- коллідон 25;
- коллідон 30;
- коллідон 90 F («F» - від англ. «Fein» - «невеликий»).

Перші два типи коллідонів не використовуються у виробництві таблеток. У той же час коллідон 25 з молекулярною масою 28000-34000 - ідеальний зв'язуючи компонент при використанні його в кількості 2-5% від маси таблетки. При цьому він володіє також розпушуючими і ковзкими властивостями та сприяє поліпшенню біодоступності лікарських речовин.

Коригуючі речовини додають до складу таблеток з метою поліпшення їх смаку, кольору і запаху. Коригуючі речовини мають велике значення особливо в дитячій медичній практиці. Встановлено, що навіть дуже ефективний терапевтичний засіб надає у багато разів менший ефект або взагалі не чинить лікувальної дії при використанні в педіатрії за наявності в нього неприємного смаку. Також необхідно враховувати можливість зміни всмоктуваності активної речовини після коригування лікарської форми.

В якості коригуючих речовин в даний час запропоновані до застосування природні і синтетичні речовини у вигляді розчинів, сиропів, екстрактів, есенцій. З сиропів особливо поширеними є цукровий, вишневий, малиновий; з підсолоджувальних речовин – цукроза, лактоза, фруктоза, сорбіт, сахарин. Найбільш перспективним є сорбіт – замітник цукрози, який утворює в'язкі розчини та здатен стабілізувати деякі лікарські речовини. Крім зазначених речовин, для виправлення смаку використовують різні ВМС, макромолекули яких як обволікають молекули ЛВ і смакові рецептори язика. До них відносяться агар-агар, альгінати, МЦ та пектини. Коригуючою дією володіють також і етерні олії: м'ятна, анісова, помаранчева.

Барвники додають для поліпшення зовнішнього вигляду таблеток, а також для позначення терапевтичної групи лікарських речовин, наприклад снодійних, отруйних. Крім того, деякі барвники є стабілізаторами світлочутливих лікарських речовин.

Барвники, дозволені до застосування у фармацевтичній технології, класифікуються на групи:

- мінеральні пігменти (титану діоксид - білий пігмент, залізо оксид), які використовуються у вигляді тонкоподрібнених порошків;
- барвники природного походження (хлорофіл, каротиноїди), хоча вони мають такі недоліки: низька забарвлююча здатність; невисока стійкість до впливу променів світла, окислювачів, відновників, зміни рН та температурних змін;
- синтетичні барвники: індиго (синього кольору), тартразин (жовтий), кислотний червоний 2С, тропеолін, еозин. Іноді застосовують суміш індиго і тартразину, яка має зелений колір.

Покриття таблеток оболонками забезпечує не тільки захисну, але і багато інших функцій. З усіх існуючих нині видів покриттів найбільш затребуваними є плівкові покриття, що мають цілий ряд переваг. Все більшої популярності набувають дисперсні плівкові покриття.

До складу дисперсних покриттів зазвичай входять полімер, барвник і/або пігмент, ковзкі речовини. У таблетковому виробництві широко використовується покриття Opadry II. До його складу входять як плівкоутворювач - гідроксипропілметилцелюлоза, як пластифікатор -

поліетиленгліколь, що надає крім пластичності блиск таблетці, триацетин, (також зменшує утворення піни в процесі приготування суспензії), пігменти – двоокис титану, а також полісахариди: лактоза, мальтодекстрин, полідекстроза. Перевагами використання Opadry II перед традиційними плівкоутворювачами є – швидкість виготовлення суспензії і легкість її нанесення, а також відсутність у складі покриття консервантів і відходів у вигляді нерозчинних осадів. Важливим є також скорочення часу нанесення покриття за рахунок можливого збільшення концентрації суспензії, що полегшує нанесення оболонки на крихкі і неміцні таблетки-ядра, а також на таблетки, що містять волого- і світлочутливі лікарські речовини.

Резюмуючи вищевикладене можна зробити висновок, що розширення переліку допоміжних речовин, які застосовуються при виробництві таблеток, за рахунок введення в їх асортимент сучасних найменувань надає можливість створення якісної продукції, що відповідає всім існуючим вимогам.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Для забезпечення необхідної маси таблеток застосовуються різні наповнювачі. Оберіть той що використовується найчастіше:

- A. МКЦ;
- B. глюкоза;
- C. кальцію гідрофосфат;
- D. сорбіт;
- E. всі перераховані.

2. У сучасному таблетковому виробництві в якості зв'язуючої речовини використовуються Плаздони. До похідних якого полімеру вони відносяться?

- A. ПВП;
- B. МКЦ;
- C. ГПМЦ;
- D. альгінати;
- E. МЦ.

3. До коригуючих речовин, які додають до складу таблеток, відносяться:

- A. сиропи;
- B. підсолоджуючі речовини;
- C. пектини;
- D. ефірні масла;
- E. всі перераховані.

4. До синтетичних барвників природного походження відносяться:

- A. титану діоксид;
- B. заліза оксид;
- C. каротиноїди;
- D. індиго;
- E. еозин.

5. Який тип колідону не використовується в таблетковому виробництві:

- А. коллідон 12 PF («апірогенний»);
- В. коллідон 25;
- С. коллідон 30;
- Д. коллідон 90 F;
- Е. всі перераховані.

6. *Барвники додають для поліпшення зовнішнього вигляду таблеток, для стабілізації світлочутливих лікарських речовин, а також для:*

- А. поліпшення технологічних властивостей;
- В. позначення терапевтичної групи;
- С. надання лікувальної дії;
- Д. корекції смаку і запаху;
- Е. поліпшення сили зчеплення часток.

7. *З усіх існуючих нині видів покриттів найбільш вживаними є покриття:*

- А. плівкові
- В. дражовані;
- С. пресовані;
- Д. шлунково розчинні;
- Е. всі перераховані варіанти.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Башура Г.С.. Вспомогательные вещества и их роль в создании лекарственных форм / Г.С. Башура, В.А. Оридорога. Технология и стандартизация лекарств. - Х.: ООО "Рирег", 1996. - С. 317-411.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. 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.
3. Перспективи створення та розвитку твердих лікарських форм пролонгованої дії / В.І. Чуєшов, В.О. Заболотний, О.В. Супрун, Є.В. Гладух, Л.О. Бобрицька // Вісник фармації. - 1998. - № 2 (18). - С. 58-64.
4. Штейнгард М. В. Твердые лекарственные формы пролонгированного действия / М. В. Штейнгард, Н. А. Казаринов // Технология и стандартизация лекарств. – Х. : ООО «Рирег», 1996. – С. 587-602.

## **ТЕМА 16: ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН**

**Мета:** Вивчити особливості технології одержання таблеток та капсул з модифікованим вивільненням діючих речовин.

### **ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**

1. Мета створення препаратів пролонгованої дії.
2. Способи модифікації вивільнення діючих речовин з лікарської форми.
3. Нанесення покриттів для зміни швидкості вивільнення діючої речовини. Види покриттів.
4. Багатошарові таблетки.
5. Механізми вивільнення субстанцій з лікарської форми.
6. Пролонгування шляхом держання матриць.
7. Полімери для утворення матриць.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Створення високоефективних лікарських препаратів і зниження до мінімуму їх можливої небажаної дії на організм є головною задачею біофармації як експериментально-теоретичної основи фармацевтичної технології. Враховуючи фізико-хімічні властивості лікарських і допоміжних речовин, вид лікарської форми і технологічні прийоми, можна контролювати швидкість і ступінь всмоктування діючої речовини, її розподіл в тканинах і виведення, тобто досягати пролонгації рівня терапевтичних концентрацій в крові, оптимальної біодоступності, а отже, і ефективності препарату. Пролонгація як біофармацевтичний прийом визнана в світовій фармації і є надійним способом підвищення ефективності і безпеки фармакотерапії для препаратів, які вже існують і широко використовуються в медицині. Одночасно вибір оптимальної лікарської форми і використання раціонального способу введення ліків в організм хворого найчастіше також визначає клінічну ефективність лікування.

Препарати з пролонгованим вивільненням призначаються для досягнення наступних цілей:

1. Швидкого досягнення в організмі терапевтичної концентрації лікарської речовини і підтримки її протягом тривалого часу (не менше 8 – 12 год.), що неможливо при введенні ліків у звичайній формі;
2. Скорочення числа прийомів ліків до 1-2 разів протягом доби;
3. Скорочення загальної кількості лікарської речовини, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту шляхом більш повного і раціонального її використання;
4. Зниження побічних ефектів і небажаних проявів на слизові;

5. Економії часу обслуговуючого персоналу шляхом заміни багаторазових прийомів одним щоденним, що має практичне значення для лікування хворих в умовах стаціонару і т.д.

Виділяють три основні способи пролонгації дії лікарських засобів: хімічний, фізіологічний та технологічний. Хімічний передбачає введення в організм модифікованої діючої речовини в порівнянні з вихідною. Фізіологічний спосіб пролонгації досягається за допомогою використання рецептур, складених з діючої речовини і препаратів, які уповільнюють всмоктування, інактивацію і виведення активної речовини з організму або сенсibiliзують біологічні структури-мішені.

Технологічні способи пролонгації базуються на оптимальному підборі складових речовин для розробки лікарського препарату, використанні спеціальних технологічних прийомів та операцій на сучасному промисловому устаткуванні.

Для створення сучасних препаратів з модифікованим вивільненням субстанції використовуються різноманітні технологічні прийоми, які дозволяють подовжити вивільнення діючої речовини впродовж проходження ЛП через відділи ШКТ.

В даний час на закордонному ринку лікарських препаратів є широкий набір різноманітних видів твердих лікарських форм тривалої дії, починаючи з більш простих таблеток, капсул і драже до більш складних - терапевтичних систем з саморегуляцією, які здійснюють точно запрограмоване вивільнення лікарської речовини.

Сучасна історія твердих лікарських форм з модифікованим вивільненням почалася у 1971 р., коли у лікувальну практику була впроваджена терапевтична система «ОРОС» або лікарський препарат, що містить лікарську речовину (або суміш речовин), яка виділяється безупинно з задалегідь установленною постійною швидкістю у визначеному місці протягом тривалого часу.

Не зважаючи на різноманітність форм з модифікованим вивільненням все – одно найбільш розповсюдженими є таблетки і капсули завдяки простоті і економічності технологічного процесу. Існує величезна кількість технологічних прийомів їх одержання, але в основі лежать нанесення оболонок, утворення матриць-носіїв та комбінації обох прийомів.

Процес нанесення оболонок здійснюють різними способами. Підбір оптимального складу суміші для покриття дозволяє модифікувати вивільнення субстанції. Для нанесення оболонки можливе використання фосфоліпідних, хітозанових, целюлозних покриттів. Широкого використання набули плівкові покриття на основі поліакрилатів. Метакрилові смоли випускаються німецькою фірмою Rohm Pharma під торговою маркою Eudragit. В залежності від будови радикалів вони мають різноманітні властивості. Останнім часом ринок кишково розчинних плівкових покриттів поповнився продуктами фірми Colorcon: акрилатами на основі водної дисперсії під торговою назвою Acryl-EZE, полівінілацетилфталатами – Sureteric і Opadry, водною дисперсією етилцелюлози Surelease.

Нанесення покриття дозволяє одержати не тільки таблетки в оболонці, але й застосовувати різноманітні технологічні прийоми одержання твердих дозованих форм з модифікованим вивільненням. Наприклад, гранули і мікрокапсули з подальшим пресуванням у таблетки або заключенням у капсули, одержання змішаних таблеток, які складаються з мікрогранул з покриттям та порошкової частини композиції.

За допомогою одержання багатошарових таблеток також можна домогтися пролонгації дії лікарської речовини. Очевидно, що спочатку надасть дію доза речовини, поміщена в оболонці, а потім (припустимо, через 3 год) почне проявляти дію доза тієї ж лікарської речовини, що розміщена в середині таблетки. Якщо в шарах таблетки будуть перебувати різні лікарські речовини, то дія їх проявиться диференційовано, послідовно, в порядку розчинення шарів.

За механізмом вивільнення пролонговані препарати можна розділити на групи:

препарати з періодичним вивільненням ДР з ЛФ;

препарати з постійним вивільненням ДР з ЛФ.

В першому випадку відбувається вивільнення діючої речовини в дві стадії. Через це такі пролонговані препарати називають препаратами повторної дії. В них одна доза відокремлена від іншої. Методи розділення можуть бути різними: нанесення плівки, двохшарове пресування, дражування.

Препарати з постійним часом вивільнення більш ефективні, оскільки забезпечують постійну, близьку до терапевтичної, концентрацію ДР в організмі.

Для цього використовується другий з найбільш розповсюджених та простих способів пролонгації - одержання матриць. В матричних системах допоміжні речовини утворюють сітчасту структуру (матрицю), в якій рівномірно розподілена лікарська речовина. Матриця може повільно розчинятися в ШКТ або виводитися з організму незмінною у вигляді пористої маси, пори якої заповнені рідиною. Вона є бар'єром, що обмежує контакт лікарської речовини з рідинами організму і контролює її вивільнення. Одержують матричні лікарські форми як методом прямого пресування, так і за допомогою грануляції.

В залежності від природи допоміжних речовин розрізняють гідрофільні, гідрофобні, інертні і неорганічні матриці.

Гідрофобні (ліпідні) матриці одержують з натуральних восків, наприклад, з карнаубського воску, синтетичних моно-, ди- і тригліцеридів- ефірів міристинової, пальмітинової і стеаринової кислот, гідрованих рослинних олій, вищих жирних спиртів.

Інертні матриці складаються з нерозчинних полімерів, таких як полівінілхлорид, поліетилен, аміднатрійполіетилен, сополімерів вінілацетату і вінілхлориду, етилцелюлози, мікрокристалічної целюлози та ін.

Часто використовуються комбіновані матрицеутворювачі. Наприклад, сополімери акаціевої камеді з акриламідом, альгінатів з еудрагітами, комплекси полі- або поліметакрилової кислоти з полі етиленгліколем та інші.



Для приготування гідрофільних матриць застосовують набухаючі полімери (гідроколоїди): похідні целюлози – гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксиетилметилцелюлозу, альгінову кислоту і її солі, наприклад, натрію альгінат; хитозан; агар-агар; полівінілпіролідон; полімери акрилової кислоти, ксантанову камедь та інші. Гідрофільні носії виготовляються з речовин, що розбухають у воді і утворюють гідрогелі, які внаслідок високої в'язкості затримують дифузію розчиненої лікарської речовини.

Вивільнення ДР з гідрофільної матричної системи на основі гідроколоїда включає стадію змочування полімерного носія, його гідратацію, утворення геля, набухання та розчинення. В той же час, інші складові лікарської форми також будуть змочуватися, розчинятися та дифундувати з матриці у навколишнє середовище. Спосіб вивільнення ДР залежить від її природи та властивостей. Якщо ДР розчиняється у воді, вивільнення відбувається шляхом дифузії через утворений полімером гель. У разі використання нерозчинної у воді субстанції – шляхом ерозії.

Одним з видів гідрогелів є полімер під торговою маркою Carborol, що є високомолекулярною сполукою на основі мономерів акрилової кислоти з високою молекулярною масою зі зшитими лінійними ланцюгами.

В якості носіїв для пролонгування форм все активніше використовуються альгінати, що отримують з бурої морської водорості ламінарії. Це природні полісахариди, молекули яких побудовані із залишків  $\beta$ -D-мануронової (I) і  $\alpha$ -L-гулууронової (II) кислот. Серед різноманіття продуктів альгінатів для формування матриць використовують продукт KELTONE® HVCR

Швидкість вивільнення ДР залежить від кількості та типу полімеру. Для захисту від негайного вивільнення необхідна достатня кількість полімеру для утворення гелевого бар'єру. Оскільки матричні таблетки на основі гідрогелів адсорбують воду та набухають, зовнішні шари полімеру зменшуються з часом. Самий зовнішній шар послаблюється оскільки окремі ланцюги можуть бути розірвані та відокремлені від матриці у середовище.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

*1. Основною метою створення лікарських препаратів пролонгованої дії є:*

- A. підтримання терапевтичної концентрації ЛР протягом тривалого часу в організмі;
- B. зниження до мінімуму побічних ефектів;
- C. зниження дози лікарської речовини;
- D. скорочення числа прийомів ліків;
- E. все вірно.

*2. Для створення матричних таблеток в якості матрицеутворювача використовують:*

- A. лактози моногідрат;
- B. крохмаль;
- C. похідні целюлози;

D. кальцію стеарат;

E. тальк.

3. До лікарських форм з модифікованим вивільненням НЕ відносять:

A. ТТС;

B. кишково-розчинні капсули;

C. системи ОРОС;

D. багатошарові таблетки;

E. порошки.

4. В якості набрякаючих полімерів для отримання матричних таблеток пролонгованої дії використовують:

A. полівінілхлорид;

B. натуральні воски;

C. альгірати;

D. мікрокристалічна целюлоза;

E. етери пальмітинової кислоти.

5. Плівкові покриття торгової марки ойдрагіт являють собою:

A. суміш гліцеридів;

B. солі альгінової кислоти;

C. похідні целюлози;

D. полімери акрилової кислоти;

E. гідрогенізовані жири.

6. Швидкість вивільнення діючої речовини з матричних таблеток залежить від:

A. в'язкості суспензії для покриття;

B. кількості та типу полімеру-матрицеутворювача;

C. температури сушки грануляту;

D. швидкості роботи роторного таблеткового пресу;

E. кількості опудрювальних речовин.

7. Вивільнення ДР з гідрофільної матричної системи на основі гідроколідів включає наступні стадії:

A. гідратацію діючої речовини, утворення гелю, набрякання та розчинення;

B. змочування полімерного носія, його гідратацію, утворення гелю, набрякання та розчинення;

C. утворення гелю полімеру, набрякання та розчинення;

D. гідратацію полімерного носія, утворення гелю, набрякання та розчинення;

E. утворення гелю, набрякання та розчинення.

8. У пролонгованих препаратах повторної дії вивільнення діючої речовини в дві стадії забезпечується відділенням однієї дози від іншої шляхом:

A. нанесення покриття на гранули, двошарового пресування;

B. прямого пресування;

C. вологої грануляції;

D. нанесення плівкового покриття;

E. дражування.

9. Таблетки матричного типу на виробництві отримують:

- А. методом прямого пресування та з використанням гранулювання;
- В. дражуванням;
- С. нанесенням плівкових оболонки;
- Д. прямим пресуванням;
- Е. з використанням структурної грануляції.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Башура Г.С.. Вспомогательные вещества и их роль в создании лекарственных форм / Г.С. Башура, В.А. Оридорога. Технология и стандартизация лекарств. - Х.: ООО "Рирег", 1996. - С. 317-411.
2. Бобрицька Л.О. Розробка складу та технології капсул з натрію диклофенаком пролонгованої дії: Дис ... канд. фармацевт. наук:15.00.01/НФАУ.-Х.:Б.в., 2001.-159 с.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармацевт. 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.
4. Изучение диффузионно-транспортных свойств поликомплексных матричных систем на основе эудрагита Е и альгината натрия / Р.И. Мустафин, И.М. Захаров // Хим.-фармац. ж. - 2004. – Т.38, № 8. - С. 46-48.
5. Перспективи створення та розвитку твердих лікарських форм пролонгованої дії / В.І.Чуєшов, В.О.Заболотний, О.В.Супрун, Є.В.Гладух, Л.О.Бобрицька // Вісник фармацевт. - 1998. - № 2 (18). - С. 58-64.
6. Разработка лекарственных форм с использованием различных способов иммобилизации на сорбентах / Э.Ф. Степанова, Л.С. Кузнецова, С.Б. Евсеева и др.// Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : Сб. науч. тр. Вып. 59.-Пятигорск, 2004. - С. 127.
7. Ткач Т. О. Перспектива розвитку вітчизняного виробництва препаратів пролонгованої дії / Т. О. Ткач, Д. І. Дмитрієвський // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2008. – Вип. XXI, т. 2. – С. 178–187.
8. Штейнгард М. В. Твердые лекарственные формы пролонгированного действия / М. В. Штейнгард, Н. А. Казаринов // Технология и стандартизация лекарств. – Х. : ООО «Рирег», 1996. – С. 587-602.

## **ТЕМА 17: ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ. КОНДИТЕРСЬКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ.**

**Мета:** Ознайомитися зі способами удосконалення твердих лікарських форм. Вивчити переваги, особливості технології, допоміжні речовини для отримання швидкорозчинних, пролонгованих та кондитерських лікарських форм.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Перспектива створення твердих лікарських форм з біофармацевтичними властивостями.
2. Переваги швидкорозчинних таблеток.
3. Характеристика та вплив ойдрагітів на фармакокінетику вивільнення діючих речовин.
4. Значення циклодекстринів в фармацевтичній технології.
5. Структура та механізм дії циклодекстринів.
6. Способи отримання твердих лікарських форм пролонгованої дії.
7. Технологічні прийоми для пролонгування дії.
8. Класифікація та переваги кондитерських лікарських форм.
9. Особливості технології кондитерських лікарських форм.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Застосування технологічних прийомів на сучасному обладнанні, використання нових допоміжних речовин при створенні твердих лікарських форм значно розширило можливості їх розробки і відкрило шляхи для їх вдосконалення.

Допоміжні речовини впливають на швидкість і повноту вивільнення та всмоктування діючих речовин, забезпечують їх швидку або пролонговану дію, обумовлюючи механізми взаємодії з рецепторами організму, впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку.

Яскравим прикладом твердих лікарських форм, в технології одержання яких застосовуються сучасні технологічні прийоми, нові допоміжні речовини, є швидкорозчинні, пролонговані та кондитерські форми.

Можливість швидкого терапевтичного ефекту через 15-20 хвилин досягається шляхом створення швидкорозчинних (ородисперсних) таблеток.

До переваг швидкорозчинних таблеток відносять високий профіль безпеки, швидкий терапевтичний ефект, зручність приймання та доведену клінічну ефективність. В технології ородисперсних таблеток «Рапідол» з парацетамолом (виробництва «Actavis», Франція) застосовується допоміжна речовина ойдрагіт полімерної природи на основі групи акрилових смол. Нанесення ойдрагіту на кристали очищеного парацетамолу забезпечує захист ротової порожнини від гіркої смаку діючої речовини, сприяє швидкому настанню терапевтичного ефекту через 20 хвилин та полегшує прийом таблеток в амбулаторному режимі. Ойдрагіт використовується в такій пропорції, щоб

забезпечувати розчинення активної речовини таблетки в порожнині рота або невеликій кількості води не менше 80 % за 1 хвилину, при цьому підтримуючи відповідний смаковий бар'єр. Фармакокінетика таких ородисперсних таблеток захищає слизову оболонку шлунка від роздратування, що зводить до мінімуму ризик виникнення ерозивних уражень і пов'язаних з ними побічних явищ.

Для покращення розчинності, біодоступності, підвищення хімічної і фізичної стабільності в фармацевтичній технології використовуються циклодекстрини. Складні комплекси цих речовин використовуються для маскуванню неприємного смаку діючих речовин і перетворення рідких речовин на тверді.

Циклодекстрини одержують біотехнологічним методом шляхом ферментного розщеплення крохмалю з використанням спеціальних бактерій. Механізм дії циклодекстринів викликаний їх унікальною здатністю утворювати комплекси-включення типу «гість-господар» з речовинами різної хімічної природи. Ці комплекси в ряді випадків дозволяють змінити хімічні, фізичні, а отже, і біофармацевтичні властивості ліків.

Сполуки включення утворюються в результаті впровадження однієї речовини в порожнини кристалічної решітки іншої речовини. Включену молекулу називають «гостем», а молекули, що її включають, утворюючи тверду структуру з порожніми просторами – «господарями».

Циклодекстрини широко застосовуються для підвищення стабілізації лікарських речовин, не впливаючи на їх хімічну структуру. Наприклад, їх застосовують для зменшення окислювання ромашкової олії, вітаміну D<sub>3</sub>. Комплексоутворення нітрогліцерину із циклодекстрином призводить до зменшення його ступеня гідролізу й леткості. Отриманий твердий комплекс валідолу із циклодекстрином забезпечує стабільність у таблетованій формі навіть при підвищеній температурі.

Одним із методів удосконалення твердих лікарських форм є створення препаратів пролонгованої дії, що вивільнюють в організм хворого лікарські речовини протягом тривалого проміжку часу.

Тверді лікарські форми пролонгованої дії різноманітні, створюються на основі різних технологічних принципів, а також із застосуванням широкої гами нових допоміжних речовин. Основними технологічними способами отримання твердих лікарських форм пролонгованої дії є нанесення оболонки або введення лікарської речовини в матриці.

Застосування технологічних прийомів як гранулювання, капсулювання, пресування, нанесення оболонок, дозволили отримати цілий ряд препаратів на основі натрію диклофенаку як золотого стандарту протизапальної терапії: "Диклоберл-ретард" (капсули, що містять «пелетки»), "Вольтарен-ретард" (таблетки в оболонці), "Диклофенак-ретард" (капсули, що містять гранули в оболонці).

Застосування кондитерських лікарських форм вважається перспективним напрямком в фармацевтичній технології. Це обумовлено низкою переваг, які властиві цим лікарським формам, а саме: можливість об'єднання кількох діючих речовин в одній формі, маскуванню неприємного запаху, смаку,

пролонгація дії лікарських речовин, регулювання значення рН ротової порожнини тощо.

Сучасна класифікація кондитерських лікарських форм за технологічною ознакою включає: карамель, льодяники, пастилки.

Карамель призначена для перорального використання і складається з оболонки, виготовленої з карамелевої маси, і начинки, що містить фруктову-ягідну масу, сухі соки, густі й сухі екстракти. До складу карамельної маси входять крохмальна патока, інвертний сироп.

Інвертний сироп – це водний розчин глюкози і фруктози, отриманий гідролізом розчину цукру шляхом нагрівання в кислому середовищі.

Льодяники готують з льодяникової карамельної маси, що одержується уварюванням цукрового сиропу з патокою або інвертним сиропом. Льодяники відрізняються напівпрозорістю, а карамель здебільшого має начинку. На стадії приготування льодяникової маси під час її охолодження вводять лікарську речовину у вигляді розчину або суспензії.

Номенклатура льодяників включає декілька найменувань, наприклад: «Рінза Лорсент» (комбінований антисептичний препарат для місцевого застосування при інфекційних захворюваннях горла), «Травісил» (препарат для розрідження і виведення мокротиння з дихальних шляхів), «Стрепсилс плюс» (комбінований антисептичний препарат з місцевою анестезуючою дією) тощо.

Пастилки – тверда лікарська форма, яку одержують шляхом формування пластичної суміші лікарських речовин з основою, що містить допоміжні гелеутворювачі (желатин з гліцерином, гуміарабік із сахарозою та інші). Завдяки пластичності їх можна розжовувати. Пастилки іноді називають формованими льодяниками. У формі пастилок випускають лікарські препарати, які приймають при інфекційно-запальних захворюваннях дихальних шляхів: «Септолете», «Доктор Мом», «Бронхостоп», «Ісла-Мінт», а також комплекс полівітамінів для дітей «Кіндер біовіталь ведмежуйки».

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

*1. Пастилки – тверда лікарська форма, яку одержують шляхом:*

- A. Формування пластичної суміші лікарських та допоміжних речовин
- B. Гранулювання порошкоподібних мас
- C. Пресування грануляту
- D. Брикетування мас
- E. Екструзія маси

*2. Які речовини використовують для підвищення стійкості суспензії при зберіганні:*

- 1. ВМР, ПАР;
- 2. спирт етиловий, спирт пропіловий;
- 3. натрію хлорид, натрію сульфат;
- 4. ніпазол, ніпагін;
- 5. аскорбінова та сорбінові кислоти.

3. З якою метою проводять механічну обробку діючих порошкоподібних речовин?

- A. для підвищення розчинності субстанції;
- B. для зниження кількості витрат речовин;
- C. для покращення смаку;
- D. для покращення і прискорення операції фасування;
- E. для підвищення стабільності.

4. Яку функцію виконує пропиленгліколь у складі сиропів?

- A. солюбілізатор;
- B. згущувач- стабілізатор
- C. Коригент смаку;
- D. Консервант, спів розчинник;
- E. Антиоксидант

5. Вказати підсолоджувачі для приготування основи для сиропів:

- A. фруктоза, сорбіт, цукор;
- B. пропиленгліколь;
- C. похідні целюлози;
- D. ефірні олії;
- E. гуміарабік.

6. При виготовленні пастилок з карамельної маси застосовується інвертний сироп. Вкажіть, які інгредієнти використовують для приготування інвертного сиропу?

- A. кислота хлористоводнева, кислота молочна;
- B. кислота янтарна;
- C. кислота яблучна;
- D. кислота оцтова;
- E. кислота сірчана.

7. Яка концентрація цукру використовується для виготовлення простого (цукрового) сиропу згідно ДФУ?

- A. 64 %;
- B. 60 %;
- C. 70 %;
- D. 55 %;
- E. 45 %.

8. На якому устаткуванні проводять виготовлення карамельного сиропу?

- A. змієвикові колони, апарати періодичної та безперервної дії;
- B. вакуумні випарні установки;
- C. плівкові апарати;
- D. апарат типу «Симакс»;
- E. апарат типу «Сокслет».

### РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / [Перцев І. М.,

- Дмитрієвський Д. І., Гудзенко О. П. та ін. ] ; за ред. І. М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
2. Технология и стандартизация лекарств : [ сб. науч. трудов / ред. Георгиевского В. П., Конева Ф. А. ]. – Харьков : ООО «Рирег», 1996. – 784 с.
  3. Фармацевтичні та медико–біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / [І. М. Перцев, О. Х. Пімінов, М. М. Слободянюк та ін. ] ; за ред. І. М. Перцева. – Вінниця: Нова книга, 2007. – 728 с.
  4. Штейнгатт М. В. Исследование и разработка методов оптимизации физико–химических свойств и технологии таблетирования лекарственных препаратов : автореф. дис. на соискание учен. степени докт. фарм. наук : спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / М. В. Штейнгатт. – Харьков, 1992. – 72 с.

## **ТЕМА 18. МІКРОКАПСУЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**

**Мета:** Ознайомитися з особливостями отримання мікрокапсул з різними за агрегатним станом лікарськими речовинами. Навчитися підбирати обладнання, оцінювати якість отриманих мікрокапсул, проводити упакування і маркування продукції, скласти технологічну блок-схему виробництва.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Характеристика процесу мікрокапсулювання. Форма, розмір та будова мікрокапсул.
2. Характеристика оболонки мікрокапсули, її різновиди.
3. Асортимент та властивості допоміжних речовин, які використовуються у виробництві мікрокапсул.
4. Характеристика фізичних методів мікрокапсулювання. Апаратурне оснащення процесу.
5. Хімічні методи отримання мікрокапсул. Апаратурне оснащення процесу.
6. Переваги та недоліки фізико-хімічних методів мікрокапсулювання. Апаратурне оснащення процесу.
7. Стандартизація мікрокапсул. Лікарські форми мікрокапсул (капсули, таблетки, мазі та ін.).
8. Області можливого застосування мікрокапсул в медицині.
9. Перспективи розвитку технології препаратів пролонгованої дії.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

*Мікрокапсулювання* - технологічний процес покриття невеликих кількостей твердих, рідких і газоподібних речовин тонкою оболонкою плівкоутворюючої речовини різної природи.



У фармацевтичній промисловості мікрокапсулювання знайшло широке застосування. З його допомогою стабілізують нестійкі препарати (вітаміни, антибіотики, вакцини, сироватки, ферменти), маскують смак і запах лікарських речовин (рицинова олія, риба'чий жир, екстракт алое, кофеїн, хлорамфенікол, бензедрин), перетворюють рідини у порошкоподібні сипкі продукти, регулюють швидкість вивільнення або забезпечують вивільнення біологічно активної речовини у потрібній ділянці ШКТ, ізолюють несумісні речовини, поліпшують плинність, створюють нові типи продуктів діагностичного призначення.

Мікрокапсули є окремими частками сферичної або округлої форми діаметром від 5 до 5000 мкм (частіше 100-500 мкм), покриті тонкою оболонкою плівкоутворюючого матеріалу різної природи. Частинки розміром менше 1 мкм називаються нанокапсулами і призначаються для парентерального введення.

За структурою мікрокапсула складається з ядра, або внутрішньої фази, та оболонки. Причому масова частка ядра коливається в межах 15-99% і залежить від методу та умов отримання (температури, ступеня диспергування, в'язкості середовища, наявності поверхнево-активних речовин), співвідношення кількості матеріалу оболонок та речовини, що інкапсулюється, і т.п. Внутрішня фаза може бути індивідуальною речовиною, сумішшю, дисперсією або розчинами речовин. Оболонка мікрокапсул (товщиною від 0,1 до 200 мкм) може бути одношаровою або багатошаровою, еластичною або жорсткою, з різною стійкістю до дії води, органічних розчинників, рідин організму і т.д.

В даний час виділяють наступні типи мікрокапсул:

1. З одною оболонкою.
2. З подвійною або багатошаровою оболонкою. Якщо матеріал оболонки з будь-яких причин не може бути нанесений безпосередньо на речовину, яка інкапсулюється, то проводять проміжне мікрокапсулювання цієї речовини зручним методом у інший матеріал. Оболонка, що утворюється, має двошарову структуру.

3. «Капсула у капсулі». При необхідності включення речовин в загальну оболонку можливе виготовлення «капсул у капсулі», коли всередині зовнішньої оболонки у середовищі однієї з речовин поміщена одна або кілька мікрокапсул іншої речовини.

4. Емульсія у мікрокапсулі або мікрокапсули в рідкому середовищі у загальній оболонці.

У залежності від призначення і властивостей речовин, що мікрокапсулюються, відомі 3 варіанти проникності оболонок мікрокапсул:

- непроникна для ядра і навколишнього середовища;
- напівпроникна;
- проникна для ядра.

Вивільнення лікарських речовин з мікрокапсул значною мірою визначається не тільки обраним матеріалом і проникністю оболонки, але й способом мікрокапсулювання. Останні можна розділити на три основні групи: фізичні, фізико-хімічні та хімічні.

До фізичних методів відносяться методи напилення в псевдозрідженому шарі або у вакуумі, екструзія, розпилення, дражування, диспергування та ін.

Фізико-хімічні методи мікрокапсулювання ґрунтуються на розділі фаз в системі рідина-рідина та включають диспергування діючих речовин у розчині або розплаві плівкоутворюючої речовини. Їх виробництво відрізняється простою апаратурою, високою продуктивністю, можливістю заключати у оболонку лікарську речовину в будь-якому агрегатному стані (тверді речовини, рідина, газ). До цієї групи методів належать: коацервація, осадження нерозчинником, утворення нової фази при зміні температури, розпарювання лектого розчинника, затвердіння розплавів у рідких середовищах, екстракційне заміщення, фізична адсорбція.

Коацервація – один із перших розроблених методів мікрокапсулювання, особливість якого полягає у виникненні, внаслідок зміни конформації, ступеню гідратації та розчинності молекул поліелектролітів (високомолекулярні колоїдні речовини) у водному розчині, крапель, збагачених розчиненою полімерною речовиною. В залежності від кількості використовуваних поліелектролітів виділяють просту та складну коацервацію. На відміну від просої коацервації при якій відбувається об'єднання молекул одного й того самого поліелектроліту, утворення складних коацерватів зумовлене взаємодією між позитивним і негативним зарядами різних молекул.

Хімічні методи капсулювання засновані на утворенні захисних покриттів навколо ядер речовини, що мікрокапсулюється, у результаті полімеризації або поліконденсації плівкоутворюючих компонентів.

Якість отриманих мікрокапсул оцінюють за наступними параметрами:

- органолептичні показники;
- фракційний склад;
- насипна маса;
- плинність;
- відносна щільність;
- швидкість вивільнення вмісту мікрокапсул;
- якісний і кількісний вміст БАР.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

*1. Для виготовлення мікрокапсул застосовують різні методи. Вкажіть метод, який відноситься до фізико-хімічних:*

- A. проста і складна коацервація;
- B. метод диспергування у системі рідина – рідина;
- C. міжфазна поліконденсація;
- D. міжфазна полімеризація;
- E. метод дражування.

*2. Цех з виробництва твердих ГЛЗ виробляє різні лікарські препарати. Які з перерахованих відносяться до мікрокапсул?*

A. дрібні частинки твердої, рідкої або газоподібної речовини, вкриті оболонкою з полімерного або іншого матеріалу;

В. тверда дозована лікарська форма, яку готують шляхом нашаровування лікарських і допоміжних речовин на цукрові гранули;

С. лікарська форма для внутрішнього застосування, яку одержують пресуванням лікарських речовин;

Д. лікарська форма для внутрішнього застосування з нерозчинним каркасом;

Е. гранули, покриті плівкою високомолекулярних сполук.

3. На фармацевтичному підприємстві випускають мікрокапсули методом дражування. Вкажіть апаратуру, що використовується при отриманні мікрокапсул цим методом:

А. дісmembратор;

В. змішувач – гранулятор;

С. фріабілятор;

Д. дражувальний котел;

Е. дезінтегратор.

4. При виробництві мікрокапсул застосовують різні методи. Які методи належать до хімічних?

А. диспергування;

В. проста коацервація;

С. полімеризація, поліконденсація;

Д. розчинення;

Е. дражування.

5. Фармацевтичне підприємство випускає мікрокапсули, використовуючи фізичні методи виробництва. Із запропонованих методів виберіть ті, які відносяться до цієї групи:

А. метод дражування, диспергування у системі рідина-рідина, метод наплення у псевдозрідженому шарі, центрифужне мікрокапсулювання;

В. метод поділу фаз, електростатичний, метод дражування, метод диспергування у системі рідина-рідина;

С. метод міжфазної полімеризації мономерів, міжфазної поліконденсації мономерів, центрифужне мікрокапсулювання;

Д. метод простої коацервації, метод двохкомплексних коацерватів, трьохкомплексних коацерватів, міжфазної полімеризації мономерів;

Е. центрифужне мікрокапсулювання, метод простої коацервації, метод двохкомплексних коацерватів, трьохкомплексних коацерватів, метод дражування.

6. Вкажіть метод, який доцільно використовувати для того, щоб помістити в оболонку лікарську речовину в газоподібному стані?

А. коацервація;

В. дражування;

С. розпилення;

Д. диспергування;

Е. полімеризація.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак В.Г. Коллоидная химия в технологии микрокапсулирования. - Свердловск: Изд-во Урал. ун-та, 1991. - 171 с.
2. Грядунова Г.П., Лебеденко В.Я. Микрокапсулирование лекарственных препаратов. Учебное пособие. - М., 1976. – 150 с.
3. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
4. Солодовник В.Б. Микрокапсулирование. - М.: Химия, 1980. – 216 с.
5. Технология и стандартизация лекарств. Сб. научн. трудов ГНЦЛС / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. - Харьков: ООО «Рирег», 1996. - 784 с.
6. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А. Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.

## **ТЕМА 19: РЕКТАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ**

**Мета:** Вивчити особливості виробництва різних видів лікарських форм для ректального застосування, їх переваги та недоліки, основні групи допоміжних речовин та технологічне обладнання, яке використовується при їх виробництві.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Характеристика ректального способу введення лікарських речовин.
2. Допоміжні речовини, які використовуються для виготовлення ректальних лікарських форм.
3. Класифікація ректальних лікарських форм згідно ДФУ.
4. Характеристика нових видів супозиторіїв.
5. Коротка характеристика ректальних інших видів лікарських форм.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Державна фармакопея України (ДФУ) містить загальну фармакопейну статтю, що стосується цілої групи лікарських засобів (ЛЗ), які застосовуються ректально. Лікарські засоби для ректального застосування, призначені для введення у пряму кишку з метою одержання загальної або місцевої дії. Також вони можуть бути використані з діагностичною метою.

Ректальний шлях введення має ряд переваг в порівнянні з іншими:

- надходження більшої частини лікарської речовини у велике коло кровообігу, минаючи шлунково-кишковий тракт у тому числі і печінку, в наслідок чого лікарські речовини не руйнуються під впливом ензимів і рН середовища шлунково-кишкового тракту;

- висока швидкість всмоктування лікарських речовин, у порівнянні з внутрішньом'язевим шляхом введення;

- відсутність подразнювальної дії лікарських речовин на слизову шлунково-кишкового тракту;
- місцевий і резорбтивний характер дії лікарських речовин;
- зниження рівня алергічних реакцій;
- зручність використання хворим в несвідомому стані, в педіатрії та геріатрії;
- незалежність ефекту всмоктування лікарських речовин від заповнення травного тракту.

Згідно ДФУ лікарські засоби для ректального застосування класифікують на групи:

- ректальні супозиторії;
- ректальні капсули;
- ректальні розчини, емульсії та суспензії;
- порошки і таблетки для приготування ректальних розчинів або суспензій;
- м'які лікарські засоби для ректального застосування;
- ректальні піни;
- ректальні тампони.

Постійно розширюється номенклатура ректальних лікарських препаратів і показання до ректального призначення лікарських форм. У зв'язку з цілою низкою переваг ректального способу застосування удосконалюються і самі ректальні препарати, їх форма і вміст.

Для ректального застосування запропоновані *ліофілізовані супозиторії*. Завдяки пористій структурі і великій загальній (внутрішній) поверхні такі супозиторії швидко розпадаються в незначній кількості секрету слизової оболонки прямої кишки і вивільняють лікарські речовини які в них містяться. Готують їх з водних суспензій допоміжних і лікарських речовин, які після виливання у форми піддають глибокому заморожуванню (ліофілізації).

*Пористі супозиторії* готують шляхом виливання розплавленої маси у форми з подальшим вакуумуванням при глибині вакууму 80 кПа. Такі супозиторії на основі масла какао, лазупола мають час деформації на 3-5 хв менший, порівняно з "монолітними" супозиторіями.

Швидшому вивільненню компонентів сприяють також *порожністі супозиторії*, що заповнюються емульсіями, суспензіями або розчинами лікарських речовин.

Подальшим вдосконаленням у технології супозиторіїв є отримання *дво- і багат шарових супозиторіїв*. У супозиторну форму послідовно вводять суміш основи (наповнювача) з відповідною дозою одного або двох лікарських речовин, потім – шар основи, і знову суміш з дозою другої лікарської речовини. Такий багат шаровий супозиторій забезпечує високу терапевтичну ефективність ректального застосування.

Відомі двошарові супозиторії, що містять у зовнішньому шарі камфору, у внутрішньому – строфантин, які забезпечують послідовність дії цих речовин. В якості основи оболонки використовують ПЕО-4000, для стрижня – лазупол G.

Контрольовану доставку лікарських речовин при ректальному введенні можна здійснювати шляхом використання *супозиторіїв з плівковими покриттями*, що сповільнюють дифузію активного компонента або шляхом укладення супозиторіїв в капсули (Великобританія).

Інтерес представляють *забарвлені супозиторії*, призначені не тільки для візуальної ідентифікації різних фармакологічних груп речовин у цій лікарській формі, але з метою захисту супозиторіїв від впливу певного спектру променів, що викликають окислення, деструкцію вхідних компонентів. Для забарвлення супозиторної маси використовують світлостійкі пігментні барвники: титану оксид, заліза оксид або органічні лаки, тартразин, хризолін, сполучення індиго – індиго тин та ін.

Удосконалення ректальних форм, як показують наукові дослідження, здійснюються в основному за двома напрямками:

- 1) пошук і розширення допоміжних речовин, які можуть використовуватися як супозиторні основи;
- 2) створення нових ректальних лікарських форм.

На сьогодні поряд із супозиторіями відомі інші види ректальних лікарських форм, які розглянемо більш детально.

Перспективною та актуальною лікарською формою є **желатинові ректальні капсули**, які мають форму «втягнутої» краплі від 0,6 до 1,8 мл, наповнені лікарськими речовинами у вигляді порошку, розчину, емульсії, суспензії і т.д., що забезпечує можливість створення пролонгованої лікарської форми за рахунок різних технологічних методів. При введенні в пряму кишку оболонка набухає і руйнується під тиском м'язових стінок, а лікарські речовини активно всмоктуються, як правило, швидше, ніж із супозиторіїв.

У даний час виробляються ректальні капсули різної спрямованості терапевтичної дії: протизапальні, противиразкові, протитуберкульозні, гормональні і т.д. Желатинові капсули ректального призначення більш перспективні у порівнянні із супозиторіями з технологічної, біофармацевтичної та економічної точки зору. Виробництво ректальних засобів у желатиновій оболонці дозволяє економити дорогі біологічно активні компоненти і зменшити собівартість багатьох препаратів. Ректальні капсули зручні в застосуванні, транспортуванні, зберіганні.

**Ректальні мазі** – м'яка лікарська форма з різним типом маzewої основи, що випускається в тубах з наконечником або вводиться за допомогою спеціальних шприців з довгим наконечником. Може використовуватися для надання як місцевого, так і загальної дії на організм.

**Ректіолі** (ректальні піпетки, мікроклізми одноразового застосування) складаються з твердого наконечника і капсули з еластичної пластмаси, в якій знаходиться необхідна доза ліків у рідкому стані. У процесі використання при легкому натисканні на капсулу її вміст виливається через отвір у наконечнику в пряму кишку. Ці лікарські форми можуть зберігатися тривалий час без суворого дотримання температурного режиму, є більш гігієнічними, ніж звичайні супозиторії. Перевагою є також те, що лікарські речовини, що вводяться в даному випадку у вигляді розчину, емульсії або тонкої суспензії,

будуть надавати більш швидку дію, ніж при введенні у формі супозиторіїв, які діють тільки після розплавлення або розчинення супозиторної маси. Заповнення ректіолей олеогелями, лініментами, мазями відкриває широкі можливості розширення асортименту лікарських форм у проктології.

**Ректальні тампони** являють собою пластмасовий стрижень, обгорнутий ватою з адсорбованим на ньому лікарською речовиною. Ватний тампон зверху покритий тонким шаром альгінату. Перед застосуванням його занурюють на деякий час у воду, оболонка при цьому набухає і не перешкоджає дифузії лікарської речовини. Використовують в основному для лікування захворювань прямої кишки.

На сьогодні набули широкого поширення **пінні препарати** в аерозольній упаковці. Піни утворюються безпосередньо під час застосування з рідкого ЛП (розчину, емульсії, суспензії), що знаходиться в контейнері під тиском. Контейнер має клапан і насадку натискного типу з наконечником, через який піноутворювальна композиція надходить безпосередньо на слизову оболонку прямої кишки. Після видачі дози рідини через клапанно-розпилювальну систему аерозольного контейнера пропелент (евакууючий газ) швидко випаровується, що сприяє утворенню піни. Остання займає значний об'єм і повністю заповнює просвіт прямої кишки. Ректальні піни в аерозольних контейнерах, які застосовуються в проктологічній практиці, містять у своєму складі антисептики, кортикостероїди, протизапальні речовини нестероїдної структури та ін.

Наведені переваги ректального шляху введення та раціонально підібрана ректальна лікарська форма дозволяють максимально використовувати лікувальну дію препаратів при мінімальних побічних ефектах у різних сферах медицини.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Для яких супозиторіїв охолодження емульсії або суспензії лікарських речовин проводять при температурі  $-50...-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ :

- А. пористих;
- В. порожнистих;
- С. ліофілізованих;
- Д. багат шарових;
- Е. з плівковим покриттям.

2. Еластичність та пружність у ректальних капсулах забезпечується додаванням до желатинової маси:

- А. гліцерину;
- В. поліетиленоксиду-1500;
- С. аеросилу;
- Д. бензойної кислоти;
- Е. кальцію стеарату.

3. Яка речовина забезпечує набухання ректальних ватних тампонів при зануренні у воду перед застосуванням:

- A. желатин;
- B. солі альгінатів;
- C. агар-агар;
- D. похідні целюлози;
- E. полівінілпіролідон;

4. Ректіолі це:

- A. ректальна піпетка, яка складається з еластичного балончика з наконечником;
- B. ректальні піни;
- C. забарвлені супозиторії;
- D. ректальні мазі;
- E. пористі супозиторії.

5. В якості пропілента в ректальних піноутворювальних препаратах в основному використовують:

- A. легколеткі органічні розчинники;
- B. зріджені гази;
- C. стиснені гази;
- D. пахучі речовини;
- E. неорганічні речовини.

6. Оберіть гідрофільну основу, яка використовується при виготовленні ректальних мазей:

- A. Гідрогенізовані жири;
- B. Поліетиленоксидна;
- C. Силікон;
- D. Вазелін;
- E. Віск.

7. Для яких супозиторій характерна перевага кількості діючої речовини над основою:

- A. забарвлених;
- B. порожнистих;
- C. ліофілізованих;
- D. багатшарових;
- E. пористих.

8. М'які ректальні капсули являють собою:

- A. капсули сферичної форми;
- B. капсули з подовженою шийкою;
- C. капсули яйцеподібної форми;
- D. тверді капсули з кришечкою;
- E. капсули у формі витягнутої краплі.

9. Який метод використовують при виробництві м'яких безшовних желатинових капсул:

- A. метод виливання;
- B. метод занурення;
- C. метод розчинення;
- D. крапельний метод;



Е. метод пресування.

10. Найбільш раціональною ректальною лікарською формою, яка застосовується у педіатричній практиці є:

- А. супозиторії;
- В. мазі;
- С. піни
- Д. капсули;
- Е. тампони.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / ДП Науково-експертний фармакопейний центр. – 1 вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: навч. посібник / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; За редакц. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Марченко Л.Г. Технология получения суппозиториев / Л.Г. Марченко, А.В. Русак, Н.Е. Смехова // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2008. – №2. – С. 49-60.
4. Перцев І.М. Супозиторні лікарські препарати на ринку України / І.М. Перцев, В.В. Постольник, О.Л. Халеева // Вісник фармації. – 2001. – № 1. – С. 43-49.
5. Технологія ліків промислового виробництва: підручник в 2 ч./ В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – Х.: НФаУ: Орігінал, 2013. – Ч.2. – 638 с.
6. Ярних Т.Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ / Т.Г. Ярних, Е.В. Толочко, В.Н. Чушенко // Хим.-фармац. журн. – 2010. – №10. – С. 21-26.

## ТЕМА 20. ТРАНСДЕРМАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

**Мета:** Вивчити сучасні технологічні підходи щодо отримання систем направленою транспорту ліків. Вміти раціонально підбирати допоміжні речовини для створення систем, проводити контроль якості проміжного і готового продуктів.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Основні покоління лікарських форм, вимоги до них.
2. Проникність шкіри. Системи чрезшкірного введення ліків.
3. Системи доставки лікарських речовин з контрольованим вивільненням.
4. Класифікація систем з направленою доставкою ліків.
5. Типи ТТС.
6. Носії для систем направленою транспорту ліків.
7. Категорії ТТС.

8. Допоміжні речовини, що використовуються при створенні систем з направленою доставкою ліків.
9. Контроль якості ТТС.

## **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Вибір лікарської форми, шляхи її введення в організм є найважливішою задачею сучасної фармакотерапії. Традиційні ліки на сьогодні поступаються місцем новим лікарським формам, які доставляють лікарські речовини безпосередньо в уражену ділянку організму в точно регульованій кількості. До них відносяться іммобілізовані препарати, пролонгуючі лікарські форми, тверді дисперсні системи, терапевтичні системи, а також лікарські форми цільового призначення: ліпосоми, лізосомотропні препарати.

Лікарські форми з контрольованим вивільненням діючих речовин необхідні для ліків, які вживаються тривалий час, що дуже важливо для терапії хронічних захворювань.

**Для лікарських форм нового покоління характерні:**

- безперервна, тривала подача лікарських речовин;
- можливість вибору швидкості вивільнення лікарських речовин;
- можливість подання в організм мінімальної кількості діючих речовин;
- лікарські речовини ізольовані від внутрішнього середовища організму, що значно знижує їх побічні ефекти.

Серед лікарських форм з регульованою швидкістю вивільнення лікарських речовин найбільшої уваги заслуговують терапевтичні системи – дозовані лікарські форми, що вивільняють лікарську субстанцію з запрограмованою швидкістю через визначені проміжки часу.

Вони призначені для безперервного введення ліків в системний кровоток через неушкоджений шкіряний покрив. Трансдермальні системи дають можливість замінити ін'єкції і тим самим усунути їх потенціальну небезпеку і незручність у використанні.

До лікарських речовин, що вводяться в організм за допомогою ТТС пред'являються наступні вимоги:

- добра проникність через шкіру;
- висока активність у невеликих дозах;
- відсутність подразнюючої дії на шкіру;
- відсутність кумуляції в організмі та звикання при тривалому застосуванні.

На теперішній час на міжнародному ринку існують наступні **категорії ТТС:**

1. Системи на базі полупроникних мембран (Трансдерм-нітро-ТТС з нітрогліцерином).
2. Полідисперсні системи на базі насичених лікарськими речовинами адгезивів (Франдоль – система з ізосорбіт-динітратом).

3. Дисперсні системи на базі полімерних некогезійних матриць, які забезпечують задану швидкість дифузії (Нітродур-системи з нітрогліцерином).
4. Полідисперсні системи (мікрорезервуарні – система з нітрогліцерином Нітродиск).

Якщо розглядати існуючі ТТС з точки зору наявності або відсутності дозуючої мембрани, яка забезпечує найбільш точну систему для створення постійної концентрації лікарської речовини, то їх можна розділити на наступні типи:

- резервуарні або мембранні (один резервуар, вивільнення лікарської речовини через мембрану) ;
- матричні з рівномірним розподілом лікарського засобу і полімеру;
- складені з багаточисельних чарунок, поєднання першого і другого типів.

Мембранні системи складаються з резервуару, що містить лікарську речовину і проникної полімерної мембрани, яка має постійну проникність по відношенню до лікарської речовини. Мембрана може бути як мікропористою, так і монолітною. Зовні на поверхні мембрани розташований шар полімерного адгезива, який забезпечує контакт зі шкірою. Вивільнення лікарської речовини визначається його дифузиею через мембрану.

Матричні системи, на відміну від мембранних, являються більш простими у конструктивному відношенні. В таких системах лікарська речовина розчинена або суспендована в матриці, яка складається з гелю або полімерної плівки, вивільнення регулюється дифузиею активної речовини з матеріалу матриці.

Проведені за останні роки біофармацевтичні дослідження показали, що допоміжні речовини, які входять до складу лікарської форми, не тільки визначають її властивості, але й в значній мірі впливають на процеси всмоктування лікарських субстанцій та їх терапевтичну ефективність.

**Допоміжні речовини, що використовуються при створенні систем направленої доставки ліків:**

- різноманітні ефіри целюлози, що дозволяють створити багатошарові композиції з різною здібністю полімерних шарів до деградації;
- суміші пропілцелюлози і етилцелюлози в різних співвідношеннях для мікрокапсул;
- полі-L-лактиди з різною молекулярною масою для отримання оральних мікрополет;
- сополімери молочної і гліколевої кислот для отримання біодеградуєчих пористих мікросфер для парентерального введення;
- водорозчинні полімерні носії на основі N-(2-гідроксипропіл)-метакриламід для вибіркової доставки лікарських речовин і т.д.

**Якість ТТС контролюється за наступними показниками:**

- зовнішній вигляд;
- площа системи;
- швидкість вивільнення лікарської речовини з системи;
- величина адгезії системи;

- вміст лікарської речовини в системі;
- товщина шару або резервуару з лікарською речовиною, товщина мембрани, остаточна вологість та ін.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. *Назвіть типи ТТС:*
  - A. резервуарні або мембранні, матричні, комбіновані;
  - B. першого, другого, третього покоління;
  - C. ліпосоми, наносфери, нанокапсули;
  - D. гірчичники;
  - E. клеї.
2. *Визначте загальні показники, за якими стандартизують ТТС:*
  - A. зовнішній вигляд, площа (геометрія системи), швидкість вивільнення лікарських речовин з системи, величина адгезії системи, вміст лікарських речовин в системі;
  - B. зовнішній вигляд, розмір часток лікарських речовин, величина адгезії системи;
  - C. глейкість лікарських речовин, вміст лікарських речовин в системі, зовнішній вигляд, площа (геометрія системи);
  - D. смак, колір запах;
  - E. механічна міцність, вартість, зовнішній вигляд.
3. *Носії другого покоління для систем спрямованого транспорту наступні:*
  - A. Ліпосоми, наносфери, нанокапсули;
  - B. Мікрокапсули, мікросфери;
  - C. Колоїдні носії з моноклональними антителами в якості вектору;
  - D. Ліпосоми, капсули тверді, м'які;
  - E. таблетки, капсули.
4. *В якості біодеструктивних полімерів можна використовувати:*
  - A. Желатин, колаген, хітін, метилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу, ПЕГ, ПВП;
  - B. Колаген, крохмаль, магнію стеарат;
  - C. Карбополи, твін-80, лактозу;
  - D. Колаген, крохмаль, лактоза;
  - E. цукроза, лактоза, крохмаль.
5. *Які з нижченаведених лікарських форм являються трансдермальними:*
  - A. пластирі, шкірні клеї, гірчичники;
  - B. пластирі, настоянки, гірчичники;
  - C. екстракти, супозиторії, пластирі;
  - D. гірчичники, мазі, супозиторіїв;
  - E. таблетки, капсули, аерозолі.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
2. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. научн. трудов / ГНЦЛС; Госкоммедбиопрот; Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: «Рирег», 1996. – 779 с.
4. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И. М. Перцева, И. А.Зупанца.— Х.: Изд-во НФАУ, 1999.— В 2 т.— Т. 1.— 464 с., Т.2.— 448 с.
5. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2/Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой.- М.: Медицина, 1991.

## ТЕМА 21. ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІПОСОМАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.

**Мета:** Вивчити основні характеристики, класифікацію і будову ліпосом, основні принципи і методи їх отримання.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Характеристика ліпосом.
2. Будова ліпосом.
3. Класифікація ліпосом.
4. Технологічні принципи отримання ліпосом.
5. Переваги ліпосом як цілеспрямованої системи доставки лікарських речовин.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Широкий інтерес до нанобіотехнологічних продуктів у фармації цілком з'ясовний. Ці продукти володіють широким спектром дії і інтенсивно використовуються для діагностики, профілактики і лікування захворювань різної етіології.

Створення штучних мембран, таких, як ліпосоми, є одним з перспективних напрямків сучасної нанобіотехнології. Ліпосомальні препарати володіють рядом безперечних переваг:

- захищають клітини організму від токсичної дії лікарських засобів;
- пролонгують дію введеного в організм лікарського засобу;
- захищають лікарські речовини від деградації;

- володіють специфічністю за рахунок селективного проникнення з крові в тканині;
- змінюють фармакокінетику лікарських препаратів, підвищуючи їх фармакологічну ефективність;
- дозволяють створити водорозчинну форму ряду лікарських субстанцій, збільшуючи тим самим їх біодоступність.

Ліпосоми є різновидністю мікрокапсульованих препаратів, що забезпечують цілеспрямовану доставку лікарських речовин в орган-мішень. Вони значно легше проникають через клітинні мембрани і тим самим забезпечують ефективний транспорт лікарських речовин всередину клітин.

Спочатку ліпосоми використовували тільки як моделі біологічних мембран. Далі було встановлено, що їх можна застосовувати як мікроконтейнери, які здатні доставляти різноманітні лікарські препарати в різні органи і тканини. У ліпосоми можуть бути поміщені ферменти, гормони, вітаміни, антибіотики, цитостатики, циклічні нуклеотіди та інші.

Ліпосоми - це штучно отримані замкнуті сферичні частки, утворені, як правило, фосфоліпідними шарами, в просторі між якими міститься сфера формування (рис. 1).

В основу технології отримання ліпосом покладено те, що сухі фосфоліпіди при контакті з водою зазнають ряд молекулярних перегрупувань, внаслідок чого утворюються смектичні мезофази - послідовності концентрично замкнених мембран, кожна з яких представляє безперервний біомолекулярний ліпідний шар і відокремлена від іншого шару водною фазою. Отриманий розчин може бути використаний для виготовлення рідких та м'яких лікарських форм (ін'єкції, емульсії, мазі, лініменти, креми та інші). Для отримання ліпосом із розчинів у сухому вигляді використовують сублимацію. На основі одержаних сухих ліпосом (у вигляді порошку) можуть бути виготовлені такі тверді лікарські форми, як таблетки, гранули, капсули, мікрокапсули.

На даний час ліпосоми перетворилися з предмету лабораторних досліджень в перспективний об'єкт практичного використання. Зараз можна отримати стабільні, стандартні за розміром і стерильні ліпосоми, які перетворюються на порошок і при необхідності повертаються в початковий стан.

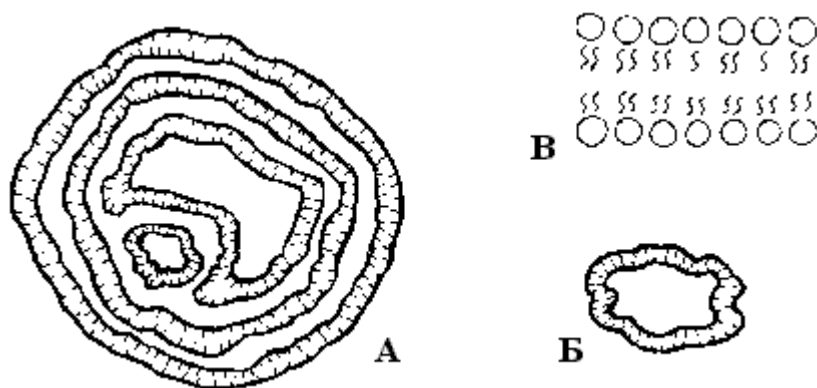


Рис. 1. Схема будови ліпосом.

А – багат шарова мембрана; Б – бімолекулярна ліпідна мембрана;  
В – двошарова мембрана.

На рис. 2 представлена модель багат шарової ліпосоми, де показаний розподіл водо- і жиророзчинних препаратів, інкапсульованих у ліпосомі. Використання комплексів ліпосома–препарат має ряд переваг: ліпосоми дозволяють доставляти в клітини речовини, які у відсутність ліпосом в них не проникають; приєднання до ліпосом відповідних антитіл може забезпечити доставку речовин в клітини-мішені; препарат, інкапсульований в ліпосомі, забезпечує високий терапевтичний ефект (час дії збільшується, при цьому доза його може бути значно знижена); ліпосоми можуть ефективно використовуватися як ад'юванти, тобто речовини, які стимулюють імунологічні реакції. Існує, як найменше, два шляхи проникнення ліпосом в клітину. Перший полягає в тому, що внаслідок ендцитозу ліпосома захвачується клітиною і утворюється вакуоль, яка зливається з лізосомами. Фосфоліпази лізосом гідролізують фосфоліпиди мембрани ліпосом,

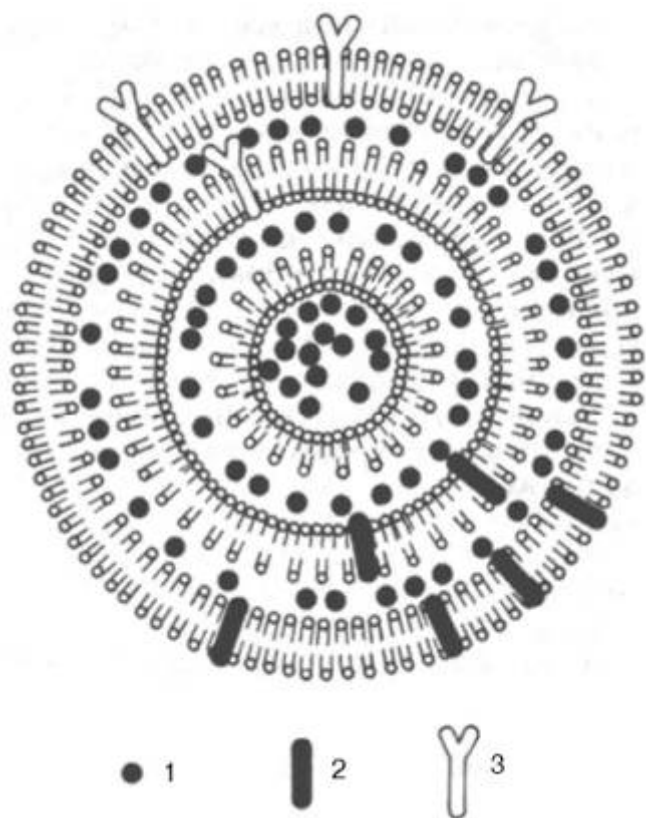


Рис. 2. Модель багат шарової ліпосоми з інкапсульованими водо- і жиророзчинними препаратами: 1 -молекули, розчинні у водному шарі; 2 - молекули, розчинні у ліпідному шарі; 3 - молекули, розчинні у водному шарі з гідрофобними радикалами, що проникають у ліпідний шар.

забезпечуючи вихід препарату в цитоплазму клітини. Якщо ліпосома складається з декількох ліпідних мембран, то поступовий гідроліз їх забезпечує повільне надходження препарату в клітину. Другий шлях – коли ліпосоми зливаються з клітинною мембраною, при цьому ліпідний компонент ліпосоми вбудовується в мембрану клітини, а водорозчинний препарат проникає в цитоплазму. Таким чином, в обох випадках речовина, інкапсульована в ліпосомі, потрапляє в клітини не зважаючи на мембранний бар'єр.

Для введення ліпосом в організм можуть бути використані різні шляхи: внутрішньовенний, внутрішньочеревинний, підшкірний, пероральний, внутрішньотрахеальний, внутрішньосуставний і нашкірний.

Ліпосоми є зручною системою для доставки лікарських речовин до макрофагів печінки, селезінки, шкіри і легенів. У зв'язку з цим відкриваються великі можливості використання ліпосомальних препаратів для лікування ряду інфекційних захворювань, а також для активування макрофагів при лікуванні раку. Ліпосоми, введені внутрішньовенно, як правило, зв'язуються з органами ретикулоендотеліальної системи, головним чином, з печінкою і селезінкою.

У експериментах на тваринах показано, що при внутрішньовенному, внутрішньом'язовому і внутрішньочеревинному введенні ліпосоми досить швидко покидають кров'яне русло, оскільки захвачуються клітинами системи макрофагів, насамперед клітинами печінки і селезінки. Інші органи і тканини поглинають деяку кількість введених ліпосом, однак їх частка невелика.

Можна отримувати також "порожні" ліпосоми і навантажувати їх лікарськими речовинами безпосередньо перед використанням.

Розроблені методи, що дозволяють контролювати розмір ліпосом і отримувати стандартні партії стерильних ліпосомальних препаратів.

За розміром ліпосоми підрозділяються на:

- мультіламельярні з діаметром 500-600 нм;
- моноламельярні з діаметром 200-1000 нм;
- малі моноламельярні з діаметром 25-50 нм;

Ліпосоми можна отримувати шляхом диспергування водної фази в органічному розчині фосфоліпідів.

При обробці ультразвуком крупні частки розпадаються на маленькі, переважно двошарові. В процесі набухання водорозчинні діючі речовини накопичуються між двома шарами, тоді як жиророзчинні речовини локалізуються у ліпідному шарі ліпосом.

Шляхом озвучування багат шарових ліпосом ультразвуком можна отримати одношарові ліпосоми.

Таким чином, залежно від технологічних прийомів можливе отримання багат шарових або одношарових ліпосом.

Ліпосоми зберігають інтактність інкапсульованих в них лікарських речовин, оберігаючи їх від зв'язування білками плазми, руйнування ферментами, а також знижують можливість виникнення імунних і інших системних реакцій організму на речовини, що вводяться з ліпосомами, оскільки останні не проникають через зовнішній ліпідний шар ліпосом у кров. При цьому дія лікарських речовин, що знаходяться в ліпосомах, значно пролонгується внаслідок повільного їх вивільнення.

Використання ліпосомальних фармацевтичних препаратів дозволяє знизити ймовірність побічних реакцій організму внаслідок біологічної інертності допоміжних речовин, їх біорозчинності, доброї проникаючої здатності і органоспецифічності.

На даний час продовжується пошук нових систем та підходів спрямованого транспорту лікарських сполук за допомогою ліпосом.



## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

### *1. Ліпосоми забезпечують:*

- A. Цілеспрямовану доставку діючих речовин в орган-мішень;
- B. Цілеспрямовану доставку допоміжних речовин в орган-мішень;
- C. Термічну стабільність діючих речовин ;
- D. Стійкість лікарських речовин в органах-мішенях;
- E. все вірно.

### *2. Ліпосоми це:*

- A. замкнуті сферичні частинки, що отримані штучно;
- B. спіралеподібні замкнуті частинки;
- C. альбумінові утворення сферичної структури;
- D. похідні лізосомальних ферментів;
- E. всі відповіді вірні.

### *3. Ліпосоми утворені:*

- A. фосфоліпідними шарами;
- B. моносахаридами;
- C. тригліцеридами;
- D. похідними метилцелюлози;
- E. похідними крохмалю.

### *4. Перетворення ліпосом на порошок відбувається за допомогою:*

- A. ліофільної сушки;
- B. мікрохвильової сушки;
- C. ультразвукової сушки;
- D. вакуумування;
- E. не відбувається.

### *8. Ліпосоми забезпечують:*

- A. пролонгацію дії речовин, що містяться в них;
- B. максимальний одноразовий пік концентрації речовин, що містяться в них;
- C. стимуляцію синтезу фосфоліпаз;
- D. максимальне вивільнення речовин, що містяться в них, в одиницю часу;
- E. гарний смак.

### *9. Виробництво лізосомальних препаратів можна віднести до методів:*

- A. нанотехнології;
- B. шнекової екструзії;
- C. молекулярної деструкції;
- D. іонного обміну;
- E. пресування.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 1980. – 440 С.

2. Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. М.: Наука, 1986. – 384 С.
3. Липосомы в биологических системах / Под ред. Г. Грегориадиса, А. Аллисона. М.: Медицина, 1983. – 312 С.
4. Липосомы в медицине // Вестн. Акад. мед. наук. 1990. № 6. – С. 36-42.
5. Промышленная технология лекарств: в 2-х т. Том 2 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова Л.И. Богуславская, П.Д. Пашнев и др. Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Из-во УкрФА, 1999. – С.300-379.
6. Технология лекарственных форм: Учебник: В 2-х т. Том 2 / Бобылев Р.В., Грядунова Г.П., Иванова Л.А. и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – С. 123-219.

## **ТЕМА 22. НАНОТЕХНОЛОГІЇ У СФЕРІ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Мета:** Вивчити особливості технології отримання лікарських засобів на основі нанотехнологій

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Роль і місце нанопрепаратів в сучасній фармації.
2. Історія створення нанопрепаратів
3. Матеріали, які використовуються в при виробництві нанопрепаратів
4. Переваги і недоліки.
5. Технологія отримання нанопрепаратів.
6. Обладнання, яке використовується при виробництві нанопрепаратів.
7. Контроль якості

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Вперше термін «нанотехнологія» застосував Норіо Танігучі, інженер з Токійського університету, в 1974 р. Сьогодні нанотехнологія використовуються в самих різних галузях в т.ч. в медицині та фармації, які найбільш інтенсивно розвиваються.

Нанотехнології - міждисциплінарна область фундаментальної і прикладної науки і техніки, що має справу з сукупністю теоретичного обґрунтування, практичних методів дослідження, аналізу та синтезу, а також методів виробництва і застосування продуктів із заданою атомарною структурою шляхом контрольованого маніпулювання окремими атомами і молекулами. технології, спрямована на створення і практичне використання нанооб'єктів та наносистем із заданими властивостями і характеристиками.

В медицині та фармації наносистеми використовують для доставки лікарських речовин, діагностики та імплатування.

Один з пріоритетних напрямків розвитку нанотехнологій у фармації є адресна доставка ліків. Про значення якої свідчить поступальне зростання публікацій на цю тему в міжнародних наукових журналах. Протягом 10 років кількість наукових публікацій з цієї тематики в світі збільшилося в 4 рази. Зростає також число патентних заявок на винаходи, а це вказує на збільшення комерціалізації даної сфери.

Більше 50% фармацевтичних компаній-виробників, які активно працюють в цій області, використовують нанотехнології для розробки систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) до органів і тканин-мішеней. Серед нанопрепаратів вже є два блокбастера, не рахуючи інших успішних препаратів, разом їх оборот становить 5 млрд. дол. За останні 20 років нанотехнології досягли істотних успіхів у розробці систем доставки ліків, які вирішили питання розчинності та біодоступності АФІ, допомогли зменшити побічні ефекти. Специфічні форми і малі розміри ліків дозволили здійснювати доставку різних терапевтичних агентів до важкодоступних цілей, наприклад, подолати гематоенцефалічний бар'єр або доставляти активні речовини всередину клітинного ядра.

Адресна доставка ліків – це система, яка є нанооб'єктом, активність якого та спосіб доставки до цільової тканини (органу) визначається властивостями цього об'єкту. До системи адресної доставки пред'являються наступні вимоги: здатність циркулювати у крові на протязі тривалого часу, акумулювати у осередку ураження, ефективно переносити молекули діючих речовин до клітини та її органели, бути сумісною з пептидами, нуклеїновими кислотами та зберігати фізичну стабільність в цілісній крові, дозволяти змінювати профіль вивільнення лікарських засобів, мати здатність нести маркер, за допомогою якого можна в режимі реального часу відстежити накопичування АФІ в осередку ураження при цьому його розмір може коливатися в інтервалі 10 – 300 нм.

Використання систем доставки спрямоване на зменшення несприятливих побічних ефектів лікарських препаратів (ЛП). На сьогоднішній день виділяють 5 основних областей застосування нанотехнологій у медицині та фармації: АФІ, нові методи лікування на нанометровому рівні, діагностика *in vivo* та *in vitro*, медичні імплантати.

Системи нанодоставки класифікують залежно від природи носія: органічні та неорганічні, залежно від агрегатного стану і морфологічних особливостей (ліпосоми, міцели, фулерени, дендримери, кластери, наносфери, нанокристали). Наноносій, як правило, складається з молекули, з яких створена частка; АФІ, що доставляється; поверхневого модифікатору, що забезпечує цілеспрямовану доставку. В якості наноматеріалів, згідно 7-ий м/н конференції з нанотехнологій, виділяють наступні типи наноматеріалів: нанопористі структури, наночастинки, нанотрубки і нановолокна, нанодісперсії (колоїди), наноструктуровані поверхні і плівки, нанокристали і нанокластери.

Класифікація наноматеріалів залежить від:

- призначення (функціональні, композиційні, конструкційні);

- кількості вимірювань (тривимірні частинки одержувані вибухом провідників, плазмовим синтезом, відновленням тонких плівок і т.д.; двовимірні об'єкти - плівки, одержувані методами молекулярного нашарування, методом іонного нашарування і т.д.; одновимірні об'єкти - віскери, ці об'єкти отримують методом молекулярного нашарування, введенням речовин в циліндричні мікропори і т. д.; нанокompозити - матеріали отримані введенням наночастинок у будь які матриці);
- агрегатного стану і морфологічних особливостей (наносуспензії, ліпосоми, змішані міцели, кристалічні структури (ліотропи), мікроемульсії, наноемульсії, нанокапсули, сурфактанти, полімерні наночастинки, тверді ліпідні наночастинки;
- природи носія (полімерні наночастинки, ліпідні наночастинки, вірусні наночастинки, органометалеві наночастинки).

Основними поняттями в при створенні наноліків є молекулярні об'єкти – ліки і мішень. Мішень – це макромолекулярна біологічна структура, імовірно пов'язана з певною функцією, порушення якої призводить до захворювання і на яку необхідно чинити певну дію. Найбільш часто зустрічаються мішені – це рецептори і ферменти. АФІ – це хімічна сполука (як правило, низкомолекулярна), яка специфічно взаємодіє з мішенню і тим або іншим чином модифікує відповідь клітини, що створюється мішенню. Якщо в якості мішені виступає рецептор, то ліки будуть, швидше за все, його лігандом, тобто сполукою, яка специфічним чином взаємодіє з активним сайтом рецептора.

Існують два способи отримання наносистеми, вони наведені на рис.1.

До першого способу відносяться подрібнювання у рідинному середовищі лікарських речовин, які погано розчинні у воді та із застосуванням повітряного струменя, гомогенізація пряма та з мікропреципітацією в присутності поверхневих активних модифікаторов (рис 3), ультразвукова кристалізація, рідинна суперкритична технологія, кріоподрібнення, розпилювальна сушка.

Перший спосіб «зверху вниз» - шляхом зменшення розміру частинок твердої або рідкої фази. Другий – «знизу до гори», шляхом преципітації.

Другим способом отримують нанокапсули (ліпосоми, ніосоми, дендрімери, міцели). Схема отримання міцел наведена на рис.2.

Незважаючи на успіхи розвитку даної галузі, залишаються невирішеними питання, пов'язані з довгостроковою безпекою і токсичністю лікарських наноформ, а також їх біосумісністю і розкладанням. З'явилися нові наноматеріали, здатні змінити і поліпшити технології доставки малих молекул, макромолекул активних речовин і препаратів на основі нуклеїнових кислот: нанобомб, нанопокриття і нанотрубки.

Одна з центральних тем досліджень в даній області, на сьогоднішній день, є синтез наночастинок високої якості з точним контролем розміру, форми, структури і складу частинок. Для неорганічних наночастинок, особливий інтерес становлять нанокластери в діапазоні розмірів від субнанометровій до ~ 2 нм і нанокристалів (зазвичай 2-100 нм). Найбільш широке поширення останнім часом отримали магнітокеровані нанопорошки, що працюють за принципом «ліки - орган мішень», і що дозволяють створити оптимальну

концентрацію лікарської речовини в зоні реалізації лікувального ефекту, що істотно знижує системну токсичність за рахунок зменшення загальної дози і більш тривалого утримання в осередку ураження.

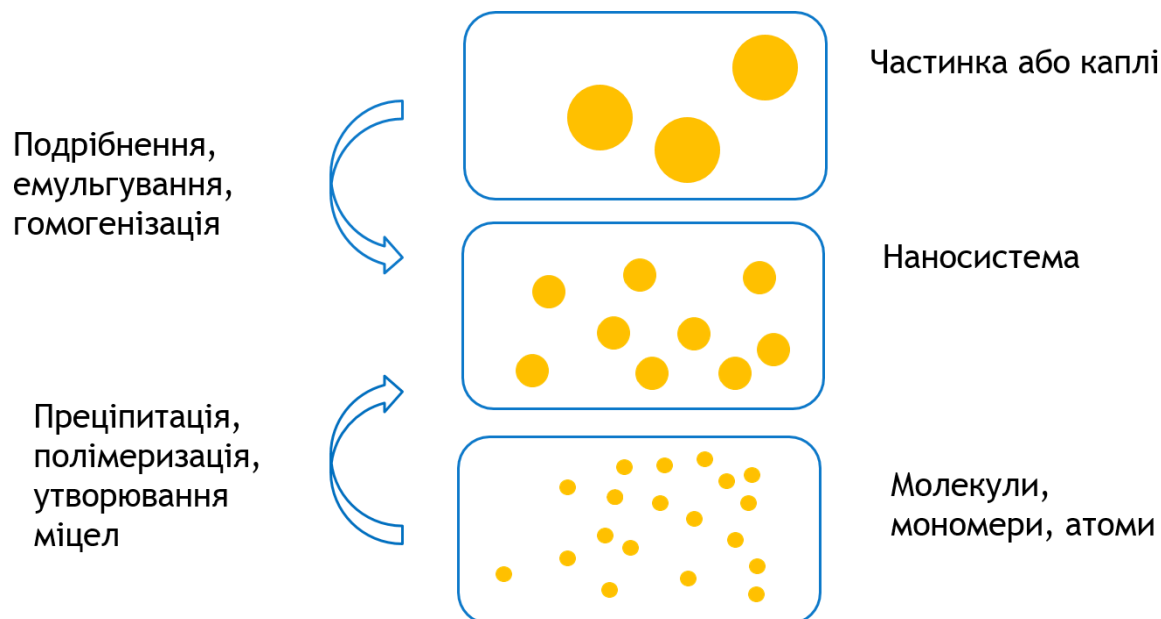


Рис.1. Способи отримання наносистем.

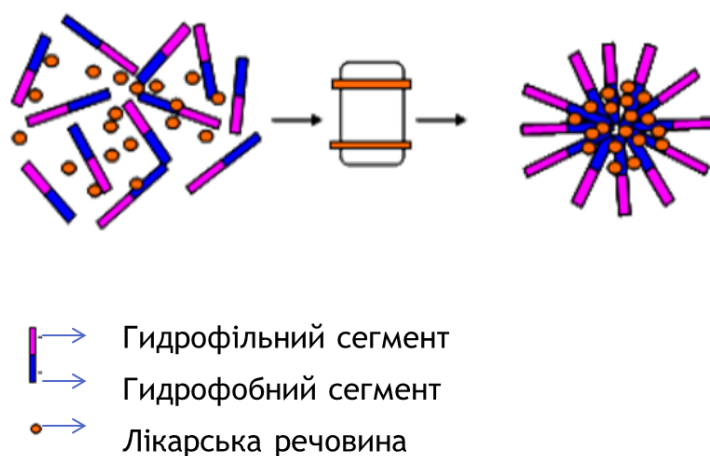


Рис. 2. Схема утворення полімерної міцели

Таким чином, застосування нанотехнологій для розробки складу та технології фармацевтичних препаратів дозволяє створювати вискоєфективні нанопрепаративні форми способів доставки АФІ до осередку запалення.

## ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Технологія отримання наноб'єктів полягає у:

- А. локальній стимуляції хімічних реакцій на молекулярному рівні;
- В. подрібненні та гомогенізації порошкового матеріалу;

- C. отриманні мікрокапсул методом коацервації;
- D. рівномірному осадженні часток на полімерному носії;
- E. екстрагуванні в системі газ-тверде тіло.

2. *Наноматеріали в залежності від призначення класифікують на:*

- A. наносуспензії, полімери, наночастки;
- B. функціональні, композиційні, конструкційні;
- C. органометалеві, змішані, мікроемульсії;
- D. одношарові ліпосоми, міцелій, нанокапсули;
- E. багатшарові ліпосоми, ліпопротеїни, монолітні наночастинки.

3. *Основною функцією систем носіїв для доставки лікарських засобів є:*

- A. широкий біорозподіл лікарських препаратів;
- B. розширення лінійки лікарських форм;
- C. доставка лікарських засобів до важкодоступних частин організму;
- D. забезпечення населення ефективними і гарантовано якісними

фармацевтичними препаратами;

E. створення проміжного стану діючих та допоміжних речовин, що забезпечує оптимальний терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії.

4. *Нанооб'єкти це-*

A. структурні елементи, лінійні розмір яких хоча б в одному вимірі має величину, що становить 10 - 100 нм;

B. структурні елементи мікрокапсул;

C. маленькі сферичні частинки, отримані з'єднанням порошків діючих речовин і наповнювачів;

D. структурні елементи препарату, що забезпечують зв'язок з пептидами;

E. речовини, які зумовлюють твердіння реакційноздатних олігомерів.

5. *Фуллерени - це:*

A. графенові сітки, згорнуті в трубки з відстанню між стінками 0,35 нм;

B. молекулярні сполуки, які мають форму опуклих замкнутих багатогранників, що складаються з парних трьохкоординуваних атомів вуглецю;

C. ліпідні наночастки;

D. наночастки в певному агрегатному стані;

E. ферромагнітні частки.

6. *Відмінна риса дендримеру - це:*

A. симетрична структура з регулярними розгалуженнями;

B. здатність до зменшення концентрації компонента в поверхневому шарі речовини;

C. мініатюрна пластина з нанесеними на неї в певному порядку фрагментами ДНК;

D. наявність мікроскопічного бульбашки з рідким вмістом, оточеної однією або декількома ліпідними біслойними мембранами;

E. наявність великої кількості мономерних ланок.

7. *Типи наноматеріалів мають наступну класифікацію:*

- A. ліпосоми, дендримери, міцели;
- B. нанопористі структури, наночастки, нанодисперсії, наноструктуровані поверхні, нанокластери;
- C. наночастки, нанотрубки, нановолокна;
- D. наносистеми, нанооб'єктів;
- E. нанобіотехнологічні, наномедичні, наноорганічні.

8. До складових частин наносистеми відносяться:

- A. молекули, з яких створена частинка, поверхневі модифікатори, що забезпечують цілеспрямовану доставку ліків;
- B. активна речовина, наповнювачі, магнітні частинки;
- C. кластер, частки срібла, фуллерен;
- D. темплат, рецептор.
- E. активна речовина

9. За рахунок чого досягається бактеріостатична дія срібла?

- A. за рахунок порушення процесу ділення в мікробній клітці;
- B. за рахунок стимуляції ферментативних процесів;
- C. за рахунок вибіркової селективності;
- D. за рахунок організуючої ролі при синтезі супрамолекулярних комплексів;
- E. за рахунок впорядкованої системи пор.

10. Наночастіці отримують шляхом:

- A. механічного активування, гомогенізації з мікропреципітацією;
- B. подрібнення, гомогенізації;
- C. ультразвукової кристалізації, коацервації;
- D. за допомогою дисмембратора;
- E. сублімаційного сушіння.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Барышников А.Ю., Оборотов Н.А. Иммунолипосомы — новое средство доставки лекарственных препаратов // Новое в онкогематологии. — 2001. — Том 3, № 2.
2. Безкаравайный Б.А., Когутницкая М.И. Препараты природного фосфатидилхолина: перспективы применения в педиатрии // Здоровье ребенка. — 2007. — № 6(9). — С. 100-105.
3. Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ // Вопросы медицинской химии. — 1999. — № 1.
4. Кобринский Ю. Липосомы в медицине // Наука и жизнь. — 1988. — № 6.
5. Львова Л. Нанодоставка: лекарство подано /Л. Львова//Фармацевт-практик. — 2013. — №11. С. 18 – 19.
6. Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Мовчан Б.О. Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 5(67). — С. 63-68.

7. Третьякова О.С. Нанотехнологии в практике кардиолога. Липосомы как идеальное средство доставки лекарственных препаратов/ О.С. Третьякова, И.В. Заднипрянский//Здоровье ребенка. – 2009. – №3 (18). – с. 68 – 70.
8. Чекман И.С., Швец О.В., Нагорная О.О. Карбоновые нанотрубки: методы получения и перспективы использования в медицине // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 3(65). — С. 86-91.