

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

*О.А. Рубан, Л.М. Хохлова, Л.О. Бобрицька, Ю.С. Маслій, В.І. Гриценко,  
Г.Д. Сліпченко, С.В. Спиридонов, В.Д. Рибачук, С.М. Запорозьська,  
І.В. Ковалевська, Д.С. Пуляєв, Т.О. Пономаренко, О.М. Безчаснюк*



**СУЧАСНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ**

**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК ДО ЛАБОРАТОРНИХ ЗАНЯТЬ  
МАГІСТРАНТІВ ДЕННОЇ, ВЕЧІРНЬОЇ ТА ЗАОЧНОЇ ФОРМИ  
НАВЧАННЯ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 8.110201 “ФАРМАЦІЯ”**

**ХАРКІВ  
НФаУ  
2016**

**УДК: 615.014 (075.8)**

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

**Автори:** О.А. Рубан, Л.М. Хохлова, Л.О. Бобрицька, Ю.С. Маслій, В.І. Гриценко, Г.Д. Сліпченко, С.В.Спирidonов, В.Д. Рибачук, С.М. Запорожська, І.В. Ковалевська, Д.С. Пуляєв, Т.О. Пономаренко, О.М. Безчаснюк.

**Рецензент:** Чуєшов В.І., доктор фармацевтичних наук, професор, кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету.

Сучасні фармацевтичні технології: Навч. посібник до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 “Фармація” / Під ред. О.А. Рубан. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2015. - 249 с. Видання п’яте, доповнене та виправлене.

У навчальному посібнику наведено стислий теоретичний матеріал і завдання до лабораторних занять для магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності “Фармація”. Наведено склади, технології, показники якості сучасних фармацевтичних препаратів промислового виробництва. Кожне заняття має питання та тести, відповіді на які повинні узагальнювати та конкретизувати одержані студентами знання.

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	5
<b>Заняття № 1</b>	
Шипучі таблетки. Каплети. Пелети .....	7
<b>Заняття № 2</b>	
Виробництво гранул і таблеток на основі тонко подрібненої рослинної сировини.....	18
<b>Заняття № 3</b>	
Промислове виробництво жувальних таблеток.....	24
<b>Заняття № 4</b>	
Способи отримання твердих лікарських форм з рідкими активними фармацевтичними інгредієнтами.....	30
<b>Заняття № 5</b>	
Медична жувальна гумка (МЖГ) – нова альтернативна лікарська форма для орального застосування.....	37
<b>Заняття № 6</b>	
Отримання твердих лікарських форм з модифікованим вивільненням діючих речовин .....	46
<b>Заняття № 7</b>	
Виробництво сучасних стоматологічних препаратів.....	59
<b>Заняття № 8</b>	
Сучасні підходи щодо технології отримання фармацевтичних аерозолів.....	78
<b>Заняття № 9</b>	
Пінні терапевтичні системи.....	91
<b>Заняття № 10</b>	
Сучасні підходи щодо технології одержання гранул, сиропів і пастилок для використання в педіатрії.....	100
<b>Заняття № 11</b>	
Інтенсифікація процесу екстрагування.....	114
<b>Заняття № 12</b>	
Застосування сублімаційного сушіння при отриманні фітосубстанцій.....	123
<b>Заняття № 13</b>	
Виробництво максимально очищених (новогаленових) субстанцій.....	132
<b>Заняття № 14</b>	
Комплексна переробка рослинної сировини. Виробництво вітамінних препаратів.....	141
<b>Заняття № 15</b>	
Виробництво лікувальних бальзамів та еліксирів.....	151

<b>Заняття № 16</b>	
Препарати для інфузійної терапії. Виробництво сучасних препаратів для інфузійної терапії.....	159
<b>Заняття № 17</b>	
Карпули – сучасна лікарська форма.....	172
<b>Заняття № 18</b>	
Емульсії для парентерального застосування.....	181
<b>Заняття № 19</b>	
Технологія swor-емульсій та перспективи їх використання у фармації.....	187
<b>Заняття № 20</b>	
Технологія гелів. Виробництво лікарської форми желе для внутрішнього вживання.....	193
<b>Заняття № 21</b>	
Структурно-механічні (реологічні) характеристики мазей.....	209
<b>Заняття № 22</b>	
Лікарські форми з регульованою швидкістю вивільнення діючих речовин.....	217
<b>Заняття № 23</b>	
Застосування нанотехнології у фармації.....	225
<b>Заняття № 24. Семінар.</b>	
Фармацевтична розробка.....	236
<b>Заняття № 25. Одержання етерних олій та їх застосування у фармації</b> .....	241
<b>Список використаної літератури</b> .....	249

## ВСТУП

Фармацевтичні препарати є продукцією міжгалузевого значення і широкого застосування, від якої в першу чергу залежать життя, здоров'я та добробут людини.

Насичення ринку України фармацевтичними препаратами вітчизняного виробництва пов'язано з формуванням нових підходів до організації виробництва, оцінки якості сировини, що використовується, і готової продукції та застосування нових технологій.

Рішення цих проблем під силу фахівцям, які мають відповідну підготовку щодо розв'язування питань, що виникають на фармацевтичному виробництві.

В Україні все більш масштабнішого характеру набуває підготовка магістрів. Це зумовлено необхідністю підвищення вимог до рівня професійної майстерності сучасного провізора-технолога, провідним і визначальним для якого є наукове мислення, творчо-інноваційний стиль діяльності, здатність поєднувати практичні знання, отримані з виробництва готових лікарських форм в промислових умовах, та науково-дослідну роботу.

Магістерська підготовка спрямована на створення умов для творчого розвитку обдарованої особистості шляхом формування системи глибоких спеціальних знань, умінь інноваційного характеру, навичок науково-дослідницької, науково-педагогічної й організаторської діяльності, а також досвіду примноження нових знань та їх використання для виконання проблемних професійних завдань.

В даному посібнику наведені матеріали, які допоможуть магістранту вдосконалити знання з сучасних фармацевтичних технологій, що мають місце у виробництві екстракційних препаратів та препаратів, одержаних за допомогою методів біотехнології, освоїти технологічні прийоми розробки та створення ліків для дітей, розглянути більш детально виробництво та розповсюдження шипучих лікарських засобів, каплет та пелет, препаратів для ін'єкцій, які приготовлені з використанням сучасних технологій, вивчити особливості одержання пролонгованих лікарських форм, гелів та желе для внутрішнього вживання, ознайомитись з основними засобами одержання наноносіїв при створенні нанопрепаратів для використання у фармації.

Для вивчення запропоновані нові теми, що раніше не вивчались: «Медична жувальна гумка (МЖГ) – нова альтернативна лікарська форма для орального застосування», «Способи отримання твердих лікарських форм з рідкими активними фармацевтичними інгредієнтами», «Пінні терапевтичні системи», «Фармацевтична розробка» та інші. Такі питання, як обґрунтування вида і концентрації допоміжних речовин, процеси таблетування подрібненого рослинного матеріалу, екстрагування, гелеутворення в даному посібнику розглядаються на сучасному науковому рівні.

Посібник для магістрантів, окрім стислого інформаційного матеріалу, має лабораторні, ситуаційні завдання, контрольні питання для самоперевірки та закріплення отриманих теоретичних знань та умінь.

Вивчення представленого матеріалу допоможе магістрантам підвищити свій рівень знань з технології виробництва фармацевтичних препаратів.

## ЗАНЯТТЯ № 1

### ТЕМА: ШИПУЧІ ТАБЛЕТКИ. КАПЛЕТИ. ПЕЛЕТИ.

**МЕТА:** Засвоїти теоретичні основи і практичні навички приготування шипучих таблеток, каплет та пелет. Вміти складати технологічні схеми виробництва, проводити контроль якості шипучих таблеток, каплет та пелет, упакування і маркування.

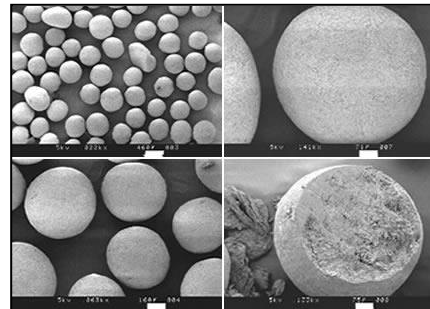
### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Класифікація та значення допоміжних речовин, що використовуються у виробництві таблеток.
2. Типи таблеткових машин. Будова прес-інструмента.
3. Контроль якості таблеток згідно вимог ДФУ.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Історично термін пелети (англ. *pellet* – кулька) використовувався в різних галузях господарювання і означав агломерати, отримані з різної сировини (добрив, кормів, залізних руд). У фармацевтичній промисловості **пелети** – це маленькі, плинні, сферичні частинки, одержані з'єднанням порошків або гранул діючих речовин і наповнювачів. Пелети виготовляються фармацевтичною промисловістю протягом більш ніж чотирьох десятиліть, але тільки з кінця 1970-их, із появою технології контрольованого вивільнення речовин, оцінені переваги пелет у порівнянні з іншими дозованими препаратами.

Пелети розширюють можливості створення пероральних дозованих препаратів. Вони містять необхідну дозу



діючих

однієї

фармацевтичної речовини, а також можуть бути поєднаними для доставки несумісних біологічно активних речовин одночасно та/або забезпечувати різні профілі вивільнення в тому самому або різних ділянках шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Крім того, пелети, прийняті перорально, повільно розподіляються в ШКТ, збільшуючи всмоктування препарату та зменшуючи місцеве подразнення слизової оболонки деякими речовинами.

Існують такі способи одержання пелет: порошкове нашарування, нашарування розчину або суспензії та екструзія-сферонізація.

**Порошкове нашарування** включає накопичення послідовних шарів сухого порошку діючої речовини або наповнювачів (чи їх поєднання) на попередньо сформованих ядрах за допомогою зв'язуючої речовини.

Процес, заснований на методі одержання цукрової крупки в харчовій промисловості, був удосконалений, і включав послідовне нашарування порошку і зв'язуючої розчину на цукрових кристалах у дражирувальних котлах.

Однак дражирувальні котли, які використовуються для одержання

пелет, мають істотні недоліки: неоднорідність змішування та низька ефективність сушіння. Змішування залежить від форми котла, кута його нахилу та швидкості обертання.

Обладнання, що сприяє поліпшенню якості пелет – це гранулятор з тангенціальним розпиленням зволожувача або відцентрований гранулятор псевдозрідженого шару.

Відмінності відцентрованих або роторних грануляторів в конструкціях, основні фактори, які визначають ступінь змішування та ефективність процесу, однакові та включають відцентровану силу, швидкість псевдозріджуючого повітря та гравітаційну силу. Протягом процесу нашарування ці три сили діють разом таким чином, що в продуктовому резервуарі утворюється спіральний, хвилястий рух частинок. Диск, що обертається з постійною або змінною швидкістю, створює відцентровану силу, яка виштовхує частинки із шару до вертикальної стінки продуктового резервуара або статора. Повітря, що подається в щілину між краєм диска та статором, піднімає частинки порошку і несе їх вертикально по стінці продуктового контейнера. Частинки втрачають свою кінетичну енергію та падають до центру обертового диску внаслідок гравітаційної сили. Цикл повторюється, викликаючи повне змішування, якого неможливо досягти на іншому обладнанні. Ступінь змішування залежить від витрати й швидкості псевдозрідженого повітря, ширини щілини, висоти шару порошку і швидкості диска. Ці фактори, так само як співвідношення використовуваних кількостей склеюючої рідини і порошку, тиск повітря розпилення, температура та вологість псевдозрідженого повітря, визначають вихід і якість одержуваних пелет.

До компонентів пелет також висуваються певні вимоги. Зв'язуючі розчини повинні мати високу здатність до зв'язування. Тонке здрібнювання діючої речовини перед нашаруванням порошку поліпшує ефективність процесу нашарування та забезпечує одержання рівномірних пелет, на які краще наноситься плівкова оболонка. Однак, у більшості випадків сильне здрібнювання впливає на потік матеріалу і швидкість його подачі. При цьому, порошки можуть прилипати до стінок бункера, або живильного шнека і навіть зменшувати внутрішній діаметр бункера. Для поліпшення плинності порошків до них додаються гідрофобні або гідрофільні ковзні речовини.

І, нарешті, повинні бути оптимізовані реологічні властивості зв'язуючої рідини, швидкість її подачі і температура повітря для сушіння. Крім того, порошок необхідно подавати зі швидкістю, що підтримує баланс між вологістю поверхні ядер і прилипанням порошку. Якщо температура шару порошку висока, то порошок піднімається разом із повітрям до витяжної системи. Якщо вона занадто низька, це веде до скупчення частинок і формування нових ядер, які служать ядрами для подальшого нашарування порошку. Температура продукту повинна бути оптимальною для збереження однакового шару частинок, як у процесі нашарування порошку, так і при наступному сушінні.

***Нашарування розчину або суспензії*** включає накопичення



послідовних шарів розчинів та/або суспензій діючих і зв'язуючих речовин на початкових частинках, які можуть бути інертними речовинами або кристалами/гранулами препарату. На процес покриття частинок розчинами або суспензіями впливають, в основному, однакові фактори, і тому необхідне однотипне обладнання. Для одержання пелет цим способом використовуються звичайні дражировальні, відцентровані гранулятори псевдозрідженого шару та установки для покриття Вурстер. Якість одержуваних пелет частково пов'язана з типом обладнання, що використовується.

Процес покриття в установці Вурстер, яка була винайдена близько 30 років тому, поступово вдосконалювався, і в наш час установка Вурстер - це ідеальне обладнання для виготовлення пелет нашаруванням розчину або суспензії за рахунок високої ефективності сушіння у псевдозрідженому шарі і особливостей конструкції установки (рис. 1). Установка дозволяє масштабувати процес виробництва пелет і покриття їх оболонкою, а також одержувати відтворені результати.

До особливостей, які відрізняють установку Вурстер від іншого обладнання псевдозрідженого шару, відноситься наявність циліндричного відділення, розташованого в продуктовому резервуарі і конструкція пластини з отворами для розподілу повітря. Пластина сконструйована таким чином, що дозволяє більшій частині псевдозріджуючого повітря проходити з високою швидкістю навколо форсунки та через відділення, піднімаючи частинки, на які наноситься оболонка. Як тільки частинки виходять із відділення, вони потрапляють у розширену частину продуктового резервуара, де швидкість повітря нижче швидкості захоплення, і частинки падають навколо відділення. Тут вони злегка продуваються зниженим потоком повітря, що проходить через маленькі отвори на периферії перфорованої пластини, і переміщуються горизонтально крізь проміжок між пластиною і циліндричним відділенням за допомогою всмоктування, яке утворюється різницею швидкостей повітря: високої навколо форсунки та низької навколо відділення. Внаслідок напрямку розпилення розчину для покриття паралельно руху частинок досягається рівномірне послідовне нашарування діючих речовин на частинки. Висотою відділення або відстанню між відділенням і пластиною задається швидкість, з якої частинки входять у зону розпилення. Ця відстань - важливий параметр, що підбирається для кожного об'єму серії. Тобто при певному об'ємі завантаження і потоку псевдозріджуючого повітря, висота відділення повинна бути такою, щоб забезпечувався необхідний рух частинок (пелет).

Недолік установки Вурстер – недоступність форсунок. Якщо форсунки забиваються протягом процесу нашарування, то операція повинна бути перервана, і форсунки вилучені для очищення. Проблема може бути вирішена підбором сполуки розчину або використанням форсунок із широким отвором. При використанні форсунок з декількома отворами можливо також потенційне суміщення суміжних зон крапель аерозолі, що усувається використанням повітряної насадки наприкінці форсунки.

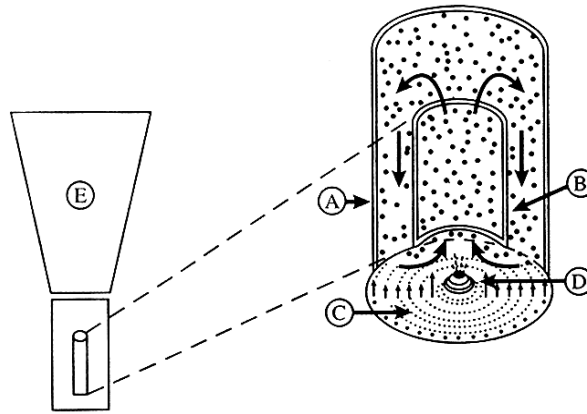


Рис. 1. Схема продуктового резервуара установки Вурстер і процесу:  
 А – продуктивний резервуар; В – відділення;  
 С – перфорована пластина; D – форсунка; Е – розширена частина

Для одержання пелет нашаруванням розчину або суспензії використовується також інше обладнання - відцентрований гранулятор із тангенціальним розпиленням. Для виробництва пелет усі компоненти сполук спочатку розчиняються або суспендуються у відповідній кількості розчинника для отримання рідини необхідної в'язкості, а потім розпорошуються на шар продукту. При обраних умовах псевдозрідження та сушіння розпорошуються крапельки, які негайно попадають на ядра і розподіляються рівномірно на їх поверхні. Це супроводжується стадією сушіння, що сприяє осадженню розчинених речовин на ядрах, формуванню твердих містків, які закріплюють компоненти сполуки у вигляді послідовних шарів на початкових ядрах. Процес триває до нанесення бажаної кількості діючої речовини. Швидкість росту частинки невелика та обмежена швидкістю видалення розчинника. Крім того, крапельки, що розпорошуються, повинні мати необхідні реологічні властивості для рівномірного розподілу на ядрах. При цьому розчинник повинен швидко випаровуватися. Швидкість випаровування не повинна негативно впливати на зв'язуючу здатність розчину і приводити до перезволоження та наступної агломерації.

Спосіб одержання пелет шляхом нашарування розчину або суспензії звичайно використовується при невеликому дозуванні діючої речовини, тому що виробництво пелет із сполуки з низьким вмістом твердої фази економічно недоцільно.

**Екструзія-сферонізація** – це багатоступінчатий процес, що включає сухе змішування, вологе гранулювання, екструзію (продавлювання), сферонізацію, сушіння та калібрування (просіювання). Спочатку проводять сухе змішування діючих речовин з наповнювачем у змішувачах з наступним зволоженням і гранулюванням. Потім отримані продовгуваті гранули передаються в сферонізер, де вони ламаються на короткі циліндрики при контакті з подрібнюючою пластиною, що обертається, та зіткненні з нерухливою стінкою камери, до якої вони відкидаються відцентрованою силою. Внаслідок сили тяжіння, частинки повертаються на подрібнюючі

пластини і цикл повторюється до досягнення необхідної сферичності.

Технологія унікальна тому, що може застосовуватися не тільки для виготовлення пелет із високим вмістом діючої речовини, але також для одержання пелет з уповільненим вивільненням без наступного покриття оболонкою.

Екструзія-сферонізація – багатокроковий процес, що включає безліч одиниць обладнання. Однак, основне технологічне обладнання - це екструдери і сферонізери.

У наш час на ринку перебувають різноманітні екструдери, які відрізняються за особливостями конструкції і принципу дії, і можуть бути класифіковані як екструдери зі шнековою подачею, екструдери із гравітаційною подачею і поршневі екструдери.

**Екструдери зі шнековою подачею** мають шнеки, які обертаються та транспортують матеріал горизонтально; вони можуть бути осьовими або радіальними. *Осьові екструдери*, які мають пластину з каналами, розташовану перпендикулярно осі шнека, складаються з живильника, зони тиску і зони продавлювання. Температура продукту регулюється протягом продавлювання покритим сорочкою циліндром. У *радіальних екструдерів* транспортна зона коротка, і матеріал витісняється радіально через перфоровані циліндри, встановлені навколо горизонтальних шнеків.

**Екструдери із гравітаційною подачею** поділяють на ротаційні циліндричні екструдери та ротаційні шестерні екструдери, які відрізняються конструкцією двох обертових у протилежні сторони циліндрів. У *ротаційному циліндричному екструдері* один із циліндрів порожній і перфорований, а другий – щільний і діє як ролик тиску. Так званий ротаційний шестерний екструдер має два порожніх циліндри з отворами.

Нова конструкція сферонізера – пневматичний сферонізер. В основному, він подібний стандартним сферонізерам, але на додаток під обертовий диск у шар продукту подається повітря через проміжок між циліндричною стінкою й обертовою фрикційною пластиною. Така особливість конструкції поліпшує обертання пелет і викликає спіральний рух, що полегшує сферонізацію.

Існують і інші способи одержання пелет, які не набули широкого розповсюдження або перебувають у стадії розробки. Наприклад, сферична агломерація або шароутворення, заморожування або сушіння розпиленних частинок. Зовсім недавно запропоновані технології кріопелетизації та сферонізації плавленням.

**Каплети** – тверда лікарська форма, різновид таблеток. Каплети, як правило, застосовують перорально, тому шлях введення в назві лікарської форми не вказують. Класифікація каплет відповідає класифікації таблеток.

Каплети відрізняються від таблеток великою вагою і дозою діючих або діючої речовини.

**Шипучі таблетки** – це таблетки без оболонки, основну масу яких складають кислоти й карбонати або гідрокарбонати, що швидко реагують у

присутності води з виділенням вуглекислого газу. Вони звичайно розчиняються або диспергуються у воді перед прийманням.

Шипучі таблетки мають кілька переваг у порівнянні зі звичайними пероральними твердими формами. Вони приймаються у вигляді досить приємних, ігристих напоїв. Їх можна давати пацієнтам, які зазнають труднощів при ковтанні капсул або таблеток.

*Проте, шипучим препаратам притаманні недоліки.*

У порівнянні з водними розчинами й звичайними таблетками вони мають відносно високу собівартість через використання більших кількостей більш-менш дорогих допоміжних речовин і їх виробництво вимагає спеціального технологічного обладнання з матеріалу, стійкого до корозії, що не піддається дії високим концентраціям катіонів  $\text{Na}^+$  і/або  $\text{K}^+$ .

Якщо шипучий препарат помістити в склянку з водою, реакція з кислотою та натрій гідрокарбонатом проходить досить швидко і звичайно закінчується протягом однієї хвилини. Кількість кислоти та натрію гідрокарбонату у шипучих таблетках розраховується згідно еквівалентному співвідношенню їх молекулярних мас. Так, для лимонної кислоти та натрію гідрокарбонату воно складає 1:1,25.

«Шипучі» реакції також використовуються в інших дозованих лікарських формах, таких як ректальні супозиторії (із проносним ефектом), вагінальні супозиторії (контрацептивної дії) і системи доставки фармацевтичних засобів (таблетки, які швидко розпадаються в ротовій порожнині).

Шипучі фармацевтичні засоби повинні зберігатися в герметичних контейнерах. Звичайно в контейнери додають осушувачі.

#### **«Шипуча» реакція**

У системах з реакцією між кислотою та лугом, якщо кислота розчиняється першою, більша частина реакції проходить у насиченому розчині біля нерозчинених частинок гідрокарбонату. Якщо гідрокарбонат розчиняється швидше, реакція відповідно проходить біля поверхні нерозчинених частинок кислоти. У таких суспензійних системах тверді частинки діють як ядра для формування пухирців.

При розробці складу та технології шипучих таблеток особливе значення надається газо- та піноутворюючій здатності компонентів.

Для налання препарату піноутворюючих властивостей до його складу вводять ПАР, емульсійні воски, емульгатори, зі стабілізаторами піни (КМЦ, полівініловий спирт, поліакриламід, ПЕО-400).

Суттєве значення має розмір пухирців піни. Із зменшенням їх розміру зростає контактна поверхня суспензійної системи з хворим місцем, що покращує фармакологічний ефект препарату.

#### **Вимоги до сировини**

Речовини в шипучих таблетках повинні мати таку ж пресуємість, як і у звичайних таблетках. Однак, низьку пресуємість звичайно не можна компенсувати за допомогою поєднаних речовин, оскільки при цьому збільшиться час розчинення таблетки.

Загальний процес пресування таблетки звичайно описується послідовними стадіями: перерозподіл, деформація (еластична, пластична) первинних частинок, руйнування та деформація роздроблених частинок. Поверхні частинок розташовуються одна за одною, при цьому частинки притягаються одна до іншої, або між ними формуються зв'язки. Подібні процеси переважають і в шипучих таблетках.

Дуже важливою характеристикою шипучих фармацевтичних препаратів є адсорбційна/десорбційна ізотерма сировини й, отже, їхня вологість. Щоб уникнути передчасної шипучої реакції в таблетках, необхідно використовувати речовини з низьким вмістом вологи. Розчинність у воді - інша важлива властивість речовин, що використовуються в шипучих фармацевтичних препаратах. Також необхідно використовувати сировину, що легко змочується. І, звичайно, важливий смак застосовуваних речовин.

**Кислотність** для шипучої реакції може бути отримана із трьох головних джерел: кислот, ангідридів кислот і солей органічних кислот. Традиційні джерела кислотних матеріалів - органічні кислоти - лимонна і винна, однак, використовуються також деякі солі кислот.

Натрію гліцин карбонат - негігроскопічна, стійка до високої температури, стабільна при зберіганні речовина. Однак, вихід одержуваного вуглекислого газу менше - близько 18% мас., що становить приблизно одну третину від кількості отриманого натрію гідрокарбонату.

*Вимоги до навколишнього середовища.*

У приміщенні повинна підтримуватися відносна вологість повітря не більше 20% (максимум 25 %) і температура до 21°C.

Для виробництва шипучих препаратів може використовуватися звичайне технологічне обладнання (змішувачі, гранулятори, роликові компактори, сушарки та млини), але обов'язково необхідно враховувати вплив атмосферної вологості. Як правило, таблеткові машини повинні бути пристосовані для пресування шипучих таблеток, крім таблеток з достатньою кількістю речовин, що самозмащуються, наприклад, з кислотою ацетилсаліциловою.

**Методи виробництва.**

*Метод вологого гранулювання.*

Кислота й карбонат шипучого препарату можуть гранулюватися окремо або разом за допомогою води (кристалізаційної води кислоти лимонної), етанолу (96% або водних розчинів), ізопропанолу, або інших розчинників.

При гранулюванні з розчинниками без присутності води шипуча реакція не відбувається, якщо сировина суха, і процес виконується при низькій атмосферній вологості. Кислота лимонна безводна частково розчиняється в етанолі або ізопропанолі та діє як зв'язуюча речовина, коли розчинник випаровується.

При гранулюванні з розчинниками, що містять воду, або з водою очищеною йде шипуча реакція. Такий процес необхідно проводити в умовах вакууму, що дозволяє контролювати проходження шипучої реакції за

рахунок одночасного сушіння.

У методі *гранулювання плавленням* шипуча суміш нагрівається до 100°C (крапка плавлення моногідрату), щоб вивільнилася кристалізаційна вода з кислоти лимонної водної. Цей процес не набув поширення із-за труднощів керування, особливо при повільному перемішуванні. Однак, можна робити грануляцію шипучих сумішей у кількості 60-300 кг методом плавлення в змішувачах – грануляторах з імпульсною і високошвидкісною ножовою мішалкою. Кислота лимонна зволожується та додається до натрію гідрокарбонату. Відбувається часткове плавлення і формуються гранули. Гранули таблетуються у вологому стані, при цьому волога кислота лимонна діє як змащуюча речовина. Запресовані таблетки негайно та безупинно передаються в сушарки, де висушуються при температурі 70-75°C. Висихаючи, таблетки стають міцнішими. Після сушарки вони відразу упаковуються в алюмінієву фольгу, вкриту поліетиленом.

Гранулювання через *брикетування* (пресування брикетів або більших таблеток) чи ущільнення за допомогою валків, як відомо, застосовується для порошків, які не можуть бути піддані вологому гранулюванню. Брикети та матеріали після валкового компактора подрібнюються до потрібного розміру. При пресуванні брикетів часто необхідне змазування, але при ущільненні валковими компакторами - не завжди. Кислі й основні компоненти можуть бути гранульовані окремо або разом.

Деякі шипучі таблетки добре пресуються (таблетки кислоти ацетилсаліцилової). *Пряме пресування* звичайно вимагає ретельного вибору допоміжних речовин для досягнення гарної плинності, пресуємості та попередження розшарування суміші. При одержанні шипучих таблеток прямим пресуванням виникають ті ж проблеми, як і при пресуванні звичайних таблеток.

Для пресування шипучих таблеток використовують роторні таблеткові машини.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РАБОТИ

1. Приготувати каплету «Колдрін».
2. Приготувати каплету «Тайленол».
3. Приготувати шипучі таблетки «Антисепт ФД».

### ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

#### Завдання № 1. Приготування каплет «Колдрін»

##### Склад на 1 каплету:

Парацетамолу	- 300,0 мг
Хлорфенаміну maleату	- 2,0 мг
Фенілефрину гідрохлориду	- 10,0 мг
Кофеїну безводного	- 30,0 мг
Мікрокристалічної целюлози	- 350,0 мг
Полівінілпіролідону	- 50,0 мг
Лактози моногідрату	- 208,0 мг

Магнію стеарату	- 20,0 мг
<b>Маса таблетки-ядра</b>	<b>- 970,0 мг</b>
Склад оболонки Opadry II White	- до 980,0 мг

**Опис.** Каплети, вкриті оболонкою, зеленувато-жовтого кольору, допускаються вкраплення більш темного кольору, продовгуваті, з гравіюванням на одному боці, на зламі – білого кольору.

**Технологія отримання.** Розрахувати необхідну кількість діючих і допоміжних речовин за прописом. При необхідності провести просіювання сировини за допомогою ручного сита. Окремо приготувати 10% водний розчин полівінілпіролідону.

У ступку поміщають речовини в наступній послідовності: фенілефрину гідрохлорид розтирають з хлорфенаміну малеатом до рівномірного розподілення, потім додають кофеїн безводний і ретельно перемішують, далі додають парацетамол у половинній кількості і після розподілення додають другу половину парацетамолу і розтирають. До отриманої суміші додають спочатку необхідну кількість лактози моногідрату і ретельно розтирають, а потім додають мікрокристалічну целюлозу і перемішують до отримання однорідної суміші. Готову суміш зволожують 10% водним розчином полівінілпіролідону, рівномірно додаючи зволожувач і перемішуючи до рівномірного зволоження маси. Зволожену масу гранулюють через сито з отворами 2-3 мм. Вологі гранули сушать у сушильній шафі до остаточної вологості 1,5-2,0%, калібрують, маркують і передають на стадію таблетування. Таблетування проводять на однопуансонному таблетковому пресі. Готові таблетки знепилюють на ручному ситі та передають на упакування.

На упаковці наносять найменування препарату і його дозування.

## **Завдання № 2. Приготування каплет «Тайленол»**

### **Склад на 1 каплету:**

Парацетамолу	- 500,0 мг
Мікрокристалічної целюлози	- 250,0 мг
Полівінілпіролідону	- 70,0 мг
Лактози моногідрату	- 230,0 мг
Кальцію стеарату	- 20,0 мг
Тальку	- 5,0 мг
<b>Маса таблетки</b>	<b>- 1075,0 мг</b>

**Технологія отримання.** Розрахувати необхідну кількість діючої і допоміжних речовин за прописом. При необхідності проводиться просіювання сировини за допомогою ручного сита. Окремо готують 5% водний розчин полівінілпіролідону.

У ступку додають, при розтиранні, речовини в наступній послідовності: лактози моногідрат, мікрокристалічну целюлозу, парацетамол і перемішують до однорідності. Отриману масу зволожують 5% водним

розчином полівінілпіролідону, перемішують до рівномірного розподілу зволожувача і проводять вологе гранулювання. Вологі гранули сушать в сушильній шафі до вологості 2%. Висушені гранули піддають сухому гранулюванню і опудрюють готову масу кальцію стеаратом і тальком. Готову масу передають на таблетування.

Таблетування проводять на однопуансонному таблетковому пресі. Готові таблетки знепилюють на ручному ситі та передають на упакування.

На упаковці наносять найменування препарату і його дозування.

### **Завдання № 3. Приготування таблеток «Антисепт ФД»**

<b>Склад на одну таблетку:</b>	<b>г</b>	<b>%</b>
Фуразолідону	0,1000	20,0
Діоксидину	0,0050	1,0
Кислоти лимонної	0,0800	16,0
Натрію гідрокарбонату	0,1000	20,0
Цукру молочного	0,0595	11,9
Целюлози мікрокристалічної	0,6250	12,5
Крохмалю картопляного	0,0200	4,0
Емульгатору №1	0,0030	0,6
Моногліцеридів дистильованих	0,0100	2,0
Поліетиленоксиду-400	0,0150	3,0
Тальку медичного	0,0150	3,0
Аеросилу	0,0250	5,0
Кальцію стеарату	0,0050	1,0
<b>Маса таблетки</b>	<b>0,5000</b>	<b>100,0</b>

Препарат призначений для використання у ветеринарії.

Проведені дослідження на коровах показали високу ефективність препарату при лікуванні ендометритів (післяпологових запальних захворювань матки).

**Технологія отримання.** Відважені кількості аеросилу і кислоти лимонної змішують у змішувачі. До цієї суміші додають цукор молочний, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль картопляний і змішують. Після чого до суміші додають фуразолідон, натрію гідрокарбонат і знову ретельно перемішують. Потім відважують розраховану кількість діоксидину і до нього окремими порціями додають отриману суміш, кожного разу ретельно перемішуючи. Суміш зволожують піноутворювачем, який готують таким чином: моногліцерид дистильований і емульгатор №1 змішують і розплавляють на водяній бані. До розплавленої суміші додають поліетиленоксид-400, спирт етиловий 96% і перемішують. Зволожену суміш висушують при температурі 50-60°C до залишкової вологості 0,5-0,6%. Висушену масу протирають на грануляторі з розміром отворів сітки 1,5 мм. Отримані гранули опудрюють сумішшю тальку і кальцію стеарату і пресують в таблетки середньою масою 0,5 г. Таблетування проводять на однопуансонному таблетковому пресі. Готові таблетки знепилюють на



ручному ситі та передають на упакування.

На упаковці наносять найменування препарату і його дозування.

**Примітка:** На приготування 5,0 г таблеткової маси (10 таблеток) витрачається 2,5 мл спирту етилового 96%.

**Випробування таблеток на піноутворюючу здатність.** У мірний циліндр місткістю 25 мл наливають теплу воду (36-37°C) в кількості 5 мл і занурюють туди таблетку. Після закінчення 12-15 хв. піни в циліндрі повинно бути не менше 15 мл за об'ємом.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. При таблетування каплет спостерігається прилипання таблеткової маси до нижнього пуансону. Наведіть способи усунення цієї проблеми.
2. На поверхні каплет після таблетування присутня мармуровість. Яким чином можливо попередити її появу?
3. При виготовленні шипучих таблеток отримали таблеткову масу, яка має вологість 2,5 %. Як цей показник впливатиме на отримання готового продукту?
4. При перевірці якості шипучих таблеток було встановлено, що виділення газу відбувалося протягом 8 хвилин. Чи пройшла таблетка випробування на розпадання?

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Призначення, переваги та недоліки шипучих таблеток.
2. Допоміжні речовини, які використовуються для виробництва шипучих таблеток.
3. Сутність реакції газоутворення в шипучих таблетках.
4. Пелети. Переваги лікарських форм, що містять пелети.
5. Способи одержання пелет у фармацевтичному виробництві.
  2. Порошкове нашарування як спосіб одержання пелет у фармацевтичному виробництві.
  3. Одержання пелет методом нашарування розчину або суспензії.
  4. Одержання пелет способом екструзії-сферонізації.
  5. Каплети, як лікарська форма.

**Література: 26,27,55,68,69,73.**

## ЗАНЯТТЯ № 2

### **ТЕМА: ВИРОБНИЦТВО ГРАНУЛ І ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ТОНКО ПОДРІБНЕНОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ.**

**МЕТА:** Вивчити технологію отримання гранул і таблеток на основі тонко подрібненої рослинної сировини. Вивчити вплив розміру та форми частинок рослинної сировини на технологічні властивості таблеткової маси та якість готових таблеток. Набути навичок вибору допоміжних речовин при складанні композицій на основі тонко подрібненої рослинної сировини. Вміти раціонально підбирати обладнання та складати технологічні схеми виробництва.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Гранули і таблетки як лікарська форма. Їх переваги та недоліки.
2. Технологічні властивості сипких матеріалів та методи їх визначення.
3. Допоміжні речовини, що використовуються при виробництві гранул і таблеток.
4. Грануляція та її види.
5. Контроль якості гранул і таблеток згідно ДФУ.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Рослинний світ на протязі всієї історії існування людства є головним і в деяких випадках незамінним джерелом сировини для створення фармацевтичних препаратів. На даний час, поряд з екстракційними, все більшого використання набувають препарати на основі тонко подрібненої рослинної сировини у формі таблеток і гранул. Технологія їх отримання відрізняється низкою техніко-економічних переваг і не вимагає додаткових операцій, на сам перед, екстрагування, випаровування та очищення, а терапевтична ефективність відповідає загальноприйнятим нормам.

Основним чинником, що впливає на вибір раціональної технології виробництва препаратів, є властивість субстанцій, що використовуються. Науковими дослідженнями ряду авторів доведено, що технологічні властивості тонко подрібнених рослинних субстанцій, як сипких матеріалів, значно відрізняються від властивостей традиційних для фармації порошкоподібних речовин.

Визначаючий вплив на фізико-хімічні та технологічні властивості рослинних порошків як сипких матеріалів чинять специфічна структурна організація та складний хімічний склад РС. Це обумовлює значну варіабельність технологічних властивостей тонко подрібнених рослинних субстанцій, «аномальність» їх поведінки в процесах дозування та таблетування, які необхідно індивідуально враховувати при розробці твердих фармацевтичних препаратів на основі рослинних порошків.

Подрібнені рослинні субстанції відносяться до групи легких порошків. Їх насипна маса коливається в діапазоні 196-480 кг/м<sup>3</sup> і при ущільненні

змінюється в інтервалі 20-40 %. Характерний вплив на дані властивості чинить дисперсність частинок рослинного матеріалу. Так, наприклад, при подрібненні кореневищ з коренями синюхи спостерігається зменшення значення насипної густини, досягаючи мінімального значення для фракцій з розміром частинок 0,25-0,5 мм; подальше зменшення розміру частинок призводить до збільшення даного параметра. Аналогічна залежність характерна і для плодів глоду та кори верби прутовидної. Цілком протилежна картина спостерігається при вивченні властивостей кореневищ з коренями валеріани, значення насипної маси яких зменшується при зменшенні розміру частинок порошку. При подрібненні квіток комірника в'язолистного та трави буркуну лікарського, навпаки спостерігається збільшення значення насипної густини при зменшенні розміру частинок.

Плинність – варіабельна характеристика тонко подрібнених рослинних субстанцій, яка змінюється в інтервалі 7,0–117 с/100г. Найбільшою мірою плинність залежить від виду рослинної сировини та дисперсності порошоків. Найкращою плинністю володіють корені і кореневища (валеріана, синюха), як найщільніші компоненти, що мають більшу насипну густину. Проте і з даного правила є виключення, так, наприклад, корені алтеї лікарської унаслідок особливостей їх анатомічної будови володіють дуже низькою плинністю (близько 70,0 с/100г). Субстанції, що володіють високою плинністю можуть таблетуватись прямим пресуванням. Для таблетування інших порошоків РС слід проводити попередню грануляцію або здійснювати пряме пресування з додаванням допоміжних речовин що поліпшують даний показник.

Кут природного укосу рослинних порошоків – показник, що відображає потенційну плинність, питому поверхню та когезійні властивості частинок, - змінюється в межах 45–65°.

Пресуємість тонко подрібнених рослинних субстанцій варіює в широкому інтервалі значень, формуючи сукупності об'єктів з «високою», «середньою» та «низькою» пресуємістю в діапазоні значень від 10 до 100 Н. Слід також відзначити, що вплив дисперсності на значення тиску пресування, яке як правило знижується або не змінюється зовсім, є незначним. Як приклад виключення слід навести траву буркуну лікарського, при подрібненні якого спостерігається помітне збільшення тиску пресування з 25 до 85 Н при зменшенні розміру частинок з 0,5-1,0 мм до 0,25-0,1 мм.

Широка різноманітність технологічних властивостей при отриманні таблеток дозволяє використовувати як пряме пресування, так і пресування з використанням грануляції.

Міцність таблеток, одержаних на основі тонко подрібнених рослинних субстанцій без додавання зв'язуючих речовин, є прямо пропорційною логарифму тиску пресування в діапазоні 50-200 МПа і характеризується індивідуальним (для кожного виду РС) кутом нахилу цієї функціональної залежності. Мінімальний тиск пресування, що забезпечує отримання таблеток необхідного діапазону міцності, складають 100-200 МПа, проте у

ряді випадків (трава кропиви собачої, квітки ромашки, плоди глоду) номінальна міцність таблеток не досягається навіть при тиску в 200 МПа.

Найбільш широко поширеним і більш перспективним є використання в технології таблетування сухої і вологої грануляції.

Так японськими вченими запропоновано спосіб отримання гранул з рослинних речовин, який передбачає відсутність води або органічних розчинників та дозволяє повністю зберегти активність діючих речовин. Він включає розрізування сировини на шматочки розміром 1 см, з подальшим заморожуванням рідким азотом в герметично запаяному контейнері, подрібнення до розмірів частинок 20-50 мкм, пресування під тиском 80-100 атм. в смужки завтовшки 1-1,5 мм і подрібненні їх для отримання гранул до 180-500 мкм.

Для проведення вологої грануляції найраціональнішим є використання крохмального гелю різної концентрації та розчину полівінілпіролідону, проте також використовуються інші види зволожувачів, концентрація яких є суворо індивідуальною у кожному конкретному випадку.

Так, наприклад, 6% крохмальний гель – ефективний зв'язуючий матеріал для таблетування порошкових субстанцій кори верби, дуба, коренів алтеї лікарської, кореневищ з коренями валеріани та синюхи, що дозволяє одержувати з них таблетки регламентованої міцності при тиску 50-100 МПа. Проте крохмальний гель як зв'язувач є неприйнятним для пресування інших тонко подрібнених рослинних субстанцій (плоди глоду, квітки ромашки, трава кропиви собачої) навіть при максимальному тиску (200 МПа). Вплив спиртового розчину ПВП на міцність таблеток з тонко подрібнених рослинних субстанцій проявляється сильніше, ніж крохмального гелю. Розчин ПВП – ефективний зв'язуючий агент для більшості цих матеріалів. Він забезпечує можливість отримання таблеток з рослинних субстанцій (плодів глоду, квіток ромашки, трави кропиви собачої), що не піддаються таблетуванню ні прямим пресуванням, ні пресуванням з використанням крохмального гелю.

Ефективність впливу крохмального гелю як зв'язуючого матеріалу на розпадання таблеток із рослинної сировини неоднозначна і залежить від виду РС. Використання спиртового розчину ПВП для грануляції у всіх випадках призводить до зниження розпадання таблеток.

Значний вплив на значення технологічних властивостей гранул чинить також залишкова вогкість, оптимальні значення якої мають бути 3-5%.

## **ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ**

1. Провести експериментальне вивчення залежності технологічних властивостей подрібненої рослинної субстанції від розміру її частинок.
2. Провести експериментальне вивчення впливу виду зволожувача на якість одержаних гранул.
3. Скласти робочий пропис і приготувати 50 таблеток з порошку кореневищ куркуми. Провести контроль якості одержаних таблеток.

4. Скласти робочий пропис і приготувати 50 таблеток з гіпотензивною активністю на основі порошку омели білої, порошку плодів глоду, порошку часнику згідно запропонованому складу.

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

### **Завдання № 1. Вивчення впливу розміру частинок на технологічні властивості подрібнених рослинних субстанцій**

Із запропонованого викладачем переліку рослинних субстанцій провести подрібнення та фракціонування вибраного об'єкту. Вивчити технологічні властивості (плинність, насипна густина, пресуємість) фракцій порошоків з різним розміром частинок та проаналізувати результати.

### **Завдання № 2. Вивчення впливу виду зволожувача на якість одержаних гранул**

Із запропонованого викладачем виду подрібненої рослинної сировини одержати гранули, використовуючи різні зволожувачі (розчини клейстеру крохмального, ПВП та Na-КМЦ, сироп цукровий, спирт етиловий) і проаналізувати якість одержаних гранул.

### **Завдання №3. Отримання таблеток з порошком кореневищ куркуми**

#### ***Склад на одну таблетку:***

Порошку кореневищ куркуми	- 0,2500 г
Крохмалю картопляного	- 0,0125 г
Цукру молочного	- 0,0075 г
Кальцію стеарату	- 0,0900 г
<b>Маса таблетки</b>	<b>- 0,3000 г</b>

**Опис.** Таблетки сірого кольору плоскоциліндричної форми, діаметром  $6,0 \pm 0,1$  мм, масою 0,3 г.

**Технологія отримання.** Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, отримання маси для таблетування, фасовки та упаковки готової продукції.

Необхідну (з урахуванням витратного коефіцієнта) кількість компонентів зважують на терезах, подрібнюють та просіюють. Розмір частинок порошку кореневищ куркуми не повинен перевищувати  $300 \pm 25$  мкм.

Змішування компонентів проводять в змішувачі. Для цього завантажують у змішувач усі компоненти маси таблетки, окрім кальцію стеарату та ретельно перемішують.

Масу зволожують 2,5% клейстером крохмальним, ретельно перемішують та гранулюють крізь гранулятор з розміром отворів сітки  $1,0 \pm 0,1$  мм. Сушіння маси проводять при температурі  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  до залишкової

вологи 3-4%. Після закінчення сушки проводять регрануляцію. Суміш опудрюють розрахованою кількістю кальцію стеарату.

Таблетування проводять на лабораторному таблетковому пресі НТМ-01Е. Діаметр матриці розраховують експериментально на основі значень насипної густини.

**Контроль якості** таблеток проводять за наступними показниками:

- зовнішній вигляд;
- середня маса та відхилення від середньої маси;
- розпадання;
- механічна міцність;
- кількісний вміст діючих речовин.

#### **Завдання №4. Отримання таблеток з гіпотензивною активністю**

**Склад на одну таблетку:**

Порошку омели	0,15 г
Порошку плодів глоду	0,10 г
Порошку часнику висушеного	0,10 г
Сахарози	0,10 г
Крохмалю	0,05 г
<b>Маса таблетки</b>	<b>0,50 г</b>

**Технологію отримання** таблеток студент вибирає і обґрунтовує самостійно. Вибір діаметра матриці проводиться експериментально на підставі вивчення насипної густини.

Необхідні умови: розмір частинок рослинних компонентів  $250 \pm 10$  мкм; зволожувач 7% крохмальний клейстер; залишкова вологість 3-4%.

#### **СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ**

1. Розрахуйте відношення товщини таблетки до поперечника, якщо діаметр матричного каналу 11 мм, глибина ( $H_1$ ) – 12 мм,  $K_{ст.}$  порошку дорівнює 3.

2. При просіюванні лікарської рослинної сировини у вигляді кори і стебел, користувалися ситом з розміром отворів 1 мм. Чи вірно це? Відповідь обґрунтуйте.

3. Обґрунтуйте залежність технологічних властивостей рослинних субстанцій від розмірів часток після їх здрібнення.

4. Щоб запобігти мікробній контамінації таблеткової маси з подрібненою лікарською сировиною у складі, технолог залишив вологий гранулят на відкритому повітрі в цеху на 40 хвилин, а потім почав процес сушіння. Оцініть правильність дій технолога. Відповідь обґрунтуйте.

#### **КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ**

1. Які технологічні операції раціонально включати в технологічний процес при отриманні таблеток з тонко подрібненої рослинної сировини.

2. В чому полягає сутність процесу грануляції і з якою метою порошкоподібні речовини перед таблетуванням піддають грануляції?
3. Поясніть принцип вологої грануляції.
4. Що таке суха грануляція, як вона здійснюється і в яких випадках застосовується при обробці рослинної сировини.
5. За допомогою яких технологічних прийомів можливо поліпшити технологічні властивості порошків і здійснити пряме пресування?
6. Сучасні гіпотези пресування діючих речовин.
7. Біофармацевтичні аспекти виробництва твердих дозованих форм в умовах серійного виробництва.

**Література: 26, 27, 31, 69, 86, 87, 94.**

### ЗАНЯТТЯ № 3

#### **ТЕМА: ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ЖУВАЛЬНИХ ТАБЛЕТОК.**

**МЕТА:** Вивчити особливості технології жувальних таблеток, знати основні групи допоміжних речовин, що входять до їх складу, обладнання що використовується для їх виробництва, вміти проводити контроль якості готової продукції, розв'язувати ситуаційні задачі, що можливі при одержанні жувальних таблеток.

#### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Які групи допоміжних речовин входять до складу таблеток?
2. Що таке пряме пресування і в яких випадках його використовують?
3. З якою метою при виготовленні таблеток застосовують грануляцію?
4. Яке обладнання використовується при виготовленні таблеток?
5. За якими параметрами проводять визначення якості готових таблеток?

Жувальні таблетки є одними з найбільш розповсюджених представників групи лікарських форм для жування. Причому з кожним роком кількість препаратів у такій лікарській формі поступово зростає. Дана тенденція обумовлена суттєвими перевагами даної лікарської форми в порівнянні з іншими видами таблеток. Потенційні переваги жувальних таблеток стосуються в основному зручності застосування та кращої біодоступності. Останнє пов'язано з швидким початком дії, оскільки при механічному руйнуванні в ротовій порожнині всмоктування діючих речовин починається одразу і є більш швидким і повним порівняно зі стандартними композиціями, які повинні розпадатися в шлунково-кишковому тракті. Завдяки смаковим якостям та відсутності необхідності проковтувати цілу таблетку, дана лікарська форма є привабливою альтернативою для застосування в педіатрії та геріатрії. Зручність застосування жувальних таблеток також полягає в уникненні необхідності прийому їх з водою, яка не завжди є доступною для пацієнта, особливо під час перебування за межами помешкання. Нині, в формі жувальних таблеток виробляють переважно вітамінні, антацидні, жарознижуючі та антигістамінні препарати. Обмеження для створення препаратів в даній лікарській формі пов'язані в першу чергу з органолептичними властивостями діючих речовин, більшість з яких мають неприємний гіркий смак. Солі заліза, наприклад, можуть надавати смак іржі, а деякі антигістамінні, такі як прометазину гідрохлорид можуть мати гіркий присмак.

Технологічний процес отримання жувальних таблеток не значною мірою відрізняється від технології отримання звичайних таблеток. Більшість препаратів в формі жувальних таблеток отримують прямим пресуванням або пресуванням з попередньою вологою грануляцією. Теоретично існує



можливість, в разі необхідності, проведення і інших видів грануляції, але на практиці обмежуються лише вологою грануляцією.

Особливу увагу при виробництві жувальних таблеток слід приділяти раціональному вибору допоміжних речовин. При їх виборі в першу чергу звертають увагу не на здатність впливати на технологічний процес, а на їх смакові якості.

До складу жувальних таблеток додають наповнювачі, зв'язуючі та антифрикційні речовини, а також коригенти смаку, кольору та запаху. Слід відмітити, що при виробництві жувальних таблеток не використовують розпушуючих речовин, оскільки розпадання відбувається за рахунок жування у ротовій порожнині.

Більшість наповнювачів, що використовуються у виробництві жувальних таблеток належать до категорії цукрів, які водночас можуть виконувати функції зв'язуючих речовин. Для даних цілей використовують сухий мед, патоку, цукор, декстрозу, маніт, сорбіт тощо. Так наприклад промисловістю виробляються суміші під торгівельними назвами Nonu-Tab та Mola-Tab, які містять 60-70 % сухого меду та патоки відповідно, у поєднанні з пшеничною мукою або висівками. Зовні вони являють собою сипкі маси зі специфічними запахом, смаком та кольором, добре пресуються та містять комплекс вітамінів (С, Е, В). В якості наповнювача дуже широко використовують цукор для прямого пресування, що складається головним чином з цукрози, яка пройшла спеціальну обробку та інших допоміжних компонентів, таких як крохмаль, декстрин, інвертний цукор, які підвищують пресуємість та плинність. Проте використання даного компонента обмежується у таблетках призначених для хворих на цукровий діабет. Також при роботі з даною допоміжною речовиною слід суворо контролювати вологість таблеток, яка повинна дорівнювати 0,4-0,5% та не перевищувати 1%. При підвищенні рівня вологи значно зростає механічна міцність таких таблеток, що ускладнює процес їх жування, а при зменшенні вологовмісту механічна міцність таблеток не відповідає вимогам ДФУ.

Декстроза – продукт повного гідролізу крохмалю – застосовується у вигляді кристалів або гранул білого кольору, причому кристалічна декстроза (без домішок) використовується переважно при вологому гранулюванні, а для прямого пресування застосовують суміші декстрази з патокою та вищими цукрами.

При виготовленні жувальних таблеток також широкого застосовується лактоза. Головним недоліком лактози, як допоміжної речовини, є низький коефіцієнт солодкості (15% у відношенні до цукру), що вимагає додаткового використання підсолоджувачів. Для використання в якості зв'язуючої речовини існує декілька марок лактози, вибір яких залежить від способу отримання таблеток. При вологому гранулюванні використовується водна лактоза, а при прямому пресуванні – безводна. Причому в першому випадку лактоза застосовується у вигляді порошку, а при прямому пресуванні – гранульовані форми (напр., марки Lactose DT та Fast-Flo Lactose), які характеризуються кращою плинністю та пресуємістю.

Особливої уваги заслуговує манітол, який завдяки м'якій охолоджуючій та заспокійливій дії є речовиною першочергового вибору. Манітол подібно до лактози виробляється в формі порошку (для вологої грануляції) та гранул (для прямого пресування), добре розчиняється у воді, за солодкістю відповідає смаку глюкози і складає половину смаку сахарози.

Сорбітол – більш солодкий та суттєво більш гігроскопічний ізомер манітолу. Використовується переважно для прямого пресування. Виробляється у вигляді готових сумішей під торгівельними назвами Sorb-Tab (ICI Americas) та Crystalline Tablet Type (Pfizer Chemical) та ін.

Особливий клас допоміжних речовин формують підсолоджувачі, які відіграють важливу роль у складі жувальних таблеток. Серед речовин даної групи широко використовуються аспартам, цикламат, гліциризин та сахарин. Вони мають коефіцієнт солодкості в десятки разів вищий ніж цукроза, що дозволяє використовувати їх у незначних кількостях (до 1%). Якщо ставлення до цикламату та сахарину різниться у більшості країн світу, то аспартам та гліциризин вважаються цілком безпечними. Гліциризин характеризується інтенсивною та довготривалою підсолоджуючою дією, використовується в концентрації 0,005-0,1%. Аспартам, коефіцієнт солодкості якого перевищує цукрозу у 200 разів, входить до складу жувальних таблеток у кількості 3-8 мг/ 1 табл. Важливим також є вибір смаку препарату, який проводиться з врахуванням як віку пацієнтів так і фармакологічної групи препарату. Необхідність вікової диференціації обумовлюється різним сприйняттям солодкого та гіркого. Діти, наприклад, більш толерантні до солодкого та менше до гіркого, проте з віком зростає толерантність до гіркого, а сприйняття солодкого є неоднозначним. Щодо відповідності смаку певній фармакологічній групі препаратів, слід навести ряд прикладів: препаратам з антацидною дією надають смак шоколаду, апельсину, ванілі, м'яти; для протизастудних засобів – анісу, ванілі, меду з лимоном, ментолу, евкالیпту; вітамінних препаратів – винограду, полуниці, малини тощо.

Завершальним етапом виробництва жувальних таблеток є контроль їх якості. При тестуванні обов'язково проводять органолептичні, хімічні та фізичні випробування. Процес визначення технологічних характеристик жувальних таблеток передбачає проведення таких же тестів, як і для звичайних таблеток. Обов'язковим є визначення часу розчинення та/або розпадання таблеток. Це обумовлене тим, що деякі пацієнти можуть проковтнути таблетку без належного жування, і в цьому випадку діюча речовина також повинна бути вивільнена для забезпечення бажаної фармакологічної дії препарату. Час розпадання та розчинення жувальних таблеток має відповідати вимогам ДФУ до таблеток без захисної оболонки, та не перевищувати 15 хв. Міцність таблеток даного типу повинна бути достатньою для їх механічної обробки (пакування, транспортування тощо) та такою що не створює додаткових труднощів при їх вживанні. Як правило механічна міцність жувальних таблеток знаходиться в межах 30-40 Н.

Визначення однорідності маси та стійкості до стирання таблеток проводять згідно загальних методик ДФУ.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Приготування таблеток «Vitamin C» прямим пресуванням.
2. Приготування жувальних таблеток Ацетамінофену пресуванням з попередньою вологою грануляцією.

### ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

**Завдання 1. Приготування жувальних таблеток «Vitamin C» прямим пресуванням.**

**Склад на одну таблетку (мг):**

Натрію аскорбату	170,5
Кислоти аскорбінової	103,5
Цукру пресує мого	336,0
Барвника (тартразин)	2,0
Фруктози	5,0
Магнію стеарату	3,0

**Опис.** Таблетки світло-жовтого кольору, циліндричної форми з фаскою та рисою.

**Приготування.** Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, отримання таблеткової суміші, пресування та знепилення таблеток, фасування та пакування готової продукції.

Компоненти пропису просіюють через сито з розміром отворів 0,200 мм.

Після просіювання в лабораторному змішувачі змішують натрію аскорбат, кислоту аскорбінову, цукор пресуємий, тартразин та фруктозу протягом 25 хв.

Після змішування основних компонентів, до суміші додають розраховану кількість магнію стеарату та перемішують додатково 10 хв.

Після повного змішування компонентів, таблеткову масу передають на стадію пресування, яке здійснюють на лабораторному таблетковому пресі. Таблетки знепилюють на ручному ситі та передають на стадію фасування та пакування.

Готові таблетки фасують у банки з полівінілхлориду. Маркування готової продукції здійснюють відповідно до вимог НД.

**Контроль якості** таблеток проводять за наступними показниками:

- зовнішній вигляд;
- однорідність маси;
- стійкість до стирання;
- стійкість до роздавлювання;
- розпадаємість.

**Завдання 2. Приготування жувальних таблеток «Ацетамінофен» пресуванням з попередньою вологою грануляцією.**

**Склад на одну таблетку (мг):**

Ацетамінофену	120,0
Манітолу	720,0
Натрію сахаринату	6,0
Зволожувача	21,6
Олії м'яти перцевої	0,5
Кремнію діоксиду	0,5
Ароматизатора	2,0
Коригента смаку	2,0
Натрію хлориду	6,0
Магнію стеарату	27,5

**Опис.** Таблетки світло-рожевого кольору, циліндричної форми з фаскою та рисою.

**Приготування.** Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, отримання гранул, пресування та знепилення таблеток, фасування та пакування готової продукції.

Відважують відповідну кількість манітолу та натрію сахаринату і просіюють крізь сито з діаметром отворів 0,200 мм, після чого ретельно змішують з ацетамінофеном.

Готують зволожувач, який має наступний склад: гуміарабік – 15 г, желатин – 45 г, вода очищена – q.s. до отримання 400 мл розчину. Для приготування зволожувача в воді спочатку розчиняють гуміарабік, а потім додають желатин та залишають для набухання. Після набухання розчин нагрівають, перемішують до однорідності.

Отриману заздалегідь порошкову суміш зволожують розчином зв'язуючої речовини з розрахунку 180 мл розчину на 1000 таблеток, гранулюють на лабораторному грануляторі та сушать при температурі 60-65 °С, після чого гранули піддають регрануляції.

В окремій ємності порошок кремнію діоксиду зволожують олією м'яти перцевої. Після повної адсорбції олії порошком, додають натрію хлорид та коригенти з наступним змішуванням до однорідності.

Отриману суміш коригентів змішують з висушеними гранулами додаючи також магнію стеарат. Змішування проводять протягом 15 хв. у лабораторному змішувачі з корпусом що обертається.

Отриману таблеткову суміш передають на стадію пресування. Пресування здійснюють на лабораторному таблетковому пресі. Таблетки знепилюють на ручному ситі та передають на стадію фасування та пакування.

Готові таблетки фасують у банки з полівінілхлориду. Маркування готової продукції здійснюють відповідно до вимог НД.

**Контроль якості** таблеток проводять за наступними показниками:

- зовнішній вигляд;
- однорідність маси;

- стійкість до стирання;
- стійкість до роздавлювання;
- розпадаємість.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Розрахуйте коефіцієнт стиснення таблеткової суміші при отримання жувальних таблеток аскорбінової кислоти, якщо висота порошку в матриці 14 мм, товщина отриманої таблетки 5 мм, а діаметр 9 мм.

2. Розрахуйте насипну масу таблеткової суміші жувальних таблеток Ацетамінофену, якщо маса тари 32 г, а маса бруто 82 г. Робочий об'єм тари 50 см<sup>3</sup>.

3. Складіть робочий пропис для отримання 19 кг жувальних таблеток антигістамінного препарату наступного складу (мг/1 таблетку):

Фенолпропаноламіну г/хл	9,375
Хлорфенираміну малеату	1,000
Манітолу	363,365
Гліциризину	0,960
Ароматизатора	1,900
Барвника	0,560
Магнію стеарату	2,840
Витратний коефіцієнт дорівнює	1,01.

4. Розрахуйте співвідношення товщини таблетки до діаметра та визначте її якість, якщо діаметр матричного каналу 11мм, висота порошку в матриці 12 мм, коефіцієнт стиснення дорівнює 3.

5. Яка маса висушених гранул буде отримана після зволоження 50 кг порошку 20 літрами 3% розчину метилцелюлози з наступним висушуванням до залишкової вологості 3%?

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Наведіть визначення поняттю «жувальні таблетки» та їх основні характеристики.

2. Які препарати в формі жувальних таблеток виробляються вітчизняними фармацевтичними підприємствами?

3. Які стадії включає технологічний процес отримання жувальних таблеток?

4. Яке обладнання використовується для здійснення операцій змішування, гранулювання, сушки та таблетування при виробництві жувальних таблеток?

5. Які групи допоміжних речовин входять до складу жувальних таблеток?

6. Що є критерієм вибору коригентів для препаратів в формі жувальних таблеток?

7. За якими параметрами здійснюється контроль якості жувальних таблеток?

**Література: 21, 26, 27, 42, 60, 90, 96, 98, 106, 107.**

## ЗАНЯТТЯ № 4

### **ТЕМА: СПОСОБИ ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З РІДКИМИ АКТИВНИМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ІНГРЕДІЄНТАМИ.**

**МЕТА:** знати основні групи допоміжних речовин, вивчити їх фізико-хімічні особливості, обладнання що використовується для виробництва твердих лікарських форм, вміти проводити контроль якості готової продукції, розв'язувати ситуаційні задачі.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Які групи допоміжних речовин входять до складу твердих лікарських форм?
2. Що таке гранулювання і в яких випадках його використовують?
3. З якою метою при виготовленні твердих лікарських форм застосовують грануляцію?
4. Яке обладнання використовується при гранулюванні?

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

На сьогодні лікарські препарати рослинного походження обіймають третину світового ринку лікарських засобів. Дуже часто вони є особливими і замінити їх синтетичними препаратами майже неможливо як з огляду складності структури, так і через те, що в лікарській рослинній сировині міститься складний комплекс біологічно активних речовин (БАР), які сукупно дають біологічну активність певного спрямування. У більшості випадків лікарським засобам на рослинній основі надають перевагу перед препаратами синтетичного походження в профілактиці та лікуванні ранніх етапів захворювань, при хронічних протіканнях хвороби, а також у педіатричній та геріатричній практиці.

Застосування фармацевтичних препаратів, що містять у своєму складі спирт етиловий, обмежено через його фармакологічну неіндиферентність і неможливість застосування при лікуванні вагітних та пацієнтів, які мають алкогольну залежність.

При отриманні маси для інкапсулювання або таблетування зі рідким активним фармацевтичним інгредієнтом важливу роль відіграють допоміжні речовини. Застосування допоміжних речовин істотно впливає на структурно-механічні показники маси та умови проведення технологічного процесу.

При виборі допоміжних речовин, які використовуються як абсорбенти рідких АФІ, головну роль відіграють їх фізико-хімічні властивості: питома поверхня, дисперсність, оптимальний розмір пор, механічна і хімічна стійкість, зерниста або волокниста структура, що забезпечує велику питому поверхню. Саме це впливає на ступень абсорбції, тому що при зволоженні та наступному сушінні загальна поверхня частинок зменшується у 3 – 5 разів, за рахунок зменшення поверхні мікропор.

Пориста структура речовин характеризується наявністю розвиненої системи пор, яка класифікується за розмірами наступним чином:

- мікропори - з розміром до 20 Å (Ангстрем),
- мезопори - з розміром 20-500 Å,
- макропори - з розміром більше 500 Å (рис. 1).

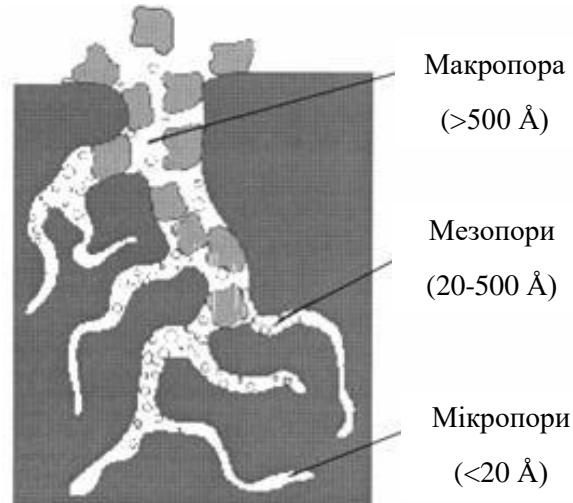


Рис. 1. Схема розташування пор у активованому вугіллі

Мікропори - найбільш дрібний різновид пор, співпадаючий з розмірами адсорбованих молекул. Питома поверхня мікропор досягає 800-1000 м<sup>2</sup> / г.

Мезопори - пори, для яких характерне пошарове заповнення поверхні адсорбованими молекулами, що завершується їх наповненням за механізмом капілярної конденсації. Питома поверхня мезопор досягає 100-200 м<sup>2</sup> / г.

Макропори - найбільша різновид пор, питома поверхня яких зазвичай не перевищує 0,2-0,5 м<sup>2</sup> / г. Макропори в процесі сорбції не заповнюються, але виконують роль транспортних каналів для доставки речовини до поверхні його пор.

За формою і розміром частинок абсорбенти можуть бути порошкоподібними, подрібненими і гранульованими, а також волокнистими. Порошкоподібні мають розмір частинок менше 0,1 мм, гранульовані - від 0,5 до 5 мм, волокнисті - діаметр менше 0,1 мм, а довжину кілька сантиметрів.

Найбільш відомі абсорбенти – це мікрोकристалічна целюлоза та її похідні, нативні крохмалі, поліюли, циклодекстрини, діоксид кремнію, алюмосилікат магнію, неорганічні речовини (бентоніт).

У таблиці наводяться приклади наповнювачів та їх фізико-хімічні характеристики.

Фізико-хімічні властивості наповнювачів

Речовина	Дисперсність, мкм	Загальна питома поверхня, м <sup>2</sup> /г	Густина, г/см <sup>3</sup>	
			Істинна	Насипна, V <sub>0</sub> /V <sub>1250</sub>
Крохмаль картопляний	16±0,73	0,16±0,01	1,478±0,003	0,54/0,68
ProSolv	56±1,25	5,63±0,26	1,580±0,002	0,45/0,65
МКЦ	11±0,39	1,09±0,01	1,420±0,003	0,40/0,54
Магнію карбонат основний	50±0,56	1,12±0,03	1,966±0,002	0,46/0,54

При порівнянні показників поглинання рідини можна зробити висновок про ступень поглинання (рис. 2).

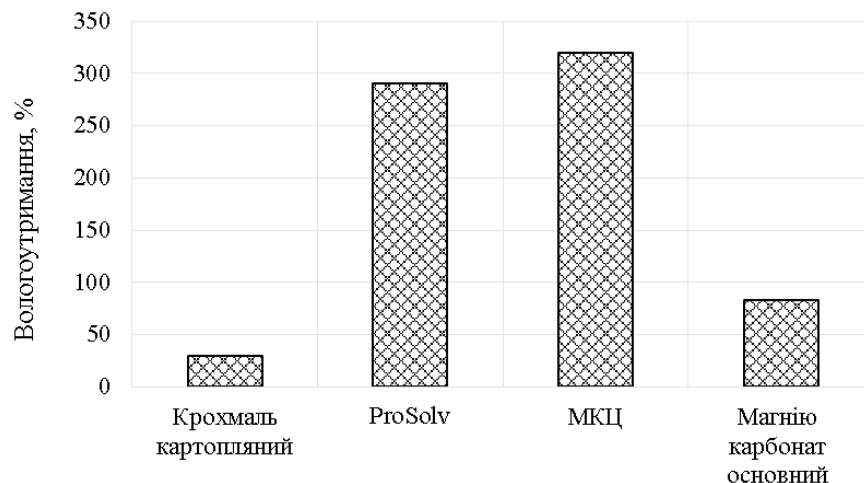


Рис. 2 Ступінь вологоутримання допоміжних речовин.

Як видно з рисунку зразки МКЦ та силікатизованої целюлози мають приблизно однакові граничні значення вологоутримання, що дорівнюють 290 % та 320 % – відповідно. Найменший ступінь утримання етилового спирту 40 % має крохмаль картопляний. Магнію карбонат основний сорбує 85 % вологи.

Одержана маса з рідким АФІ повинна мати технологічні властивості. Так, наприклад, для вологого гранулювання маса повинна бути пластичною та мати структурну стійкість. Це можна досягти впливаючи на процес міжфазного утримання рідини, значення якого визначається фізичною структурою субстанції та її способом отримання. З досягненням максимуму процесу міжфазного утримання рідини починаються два конкуруючі процеси: часткова десорбція міжфазної рідини і набрякання елементарних часток мікрокристалічної целюлози. Зі встановленням рівноваги між процесами сорбції і десорбції значення ступеня набрякання залишаються



постійними. Вище названі чинники впливають на якість отриманого грануляту. На рисунку 3 можна побачити, як збільшується структурованість отриманих гранул з підвищенням вологовмісту.

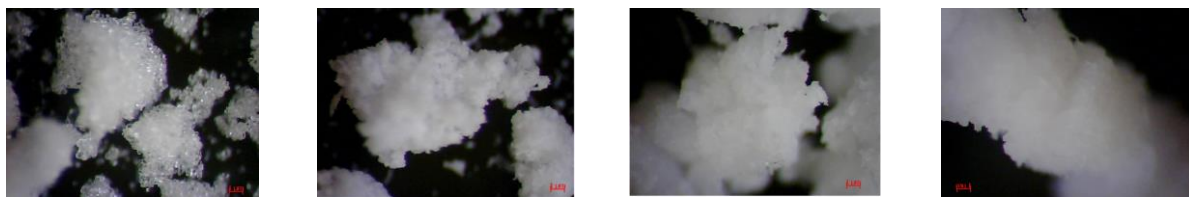


Рис. 3. Гранулят з МКЦ, вологовміст 25%, 50 %, 90%, 150%.

Основні способи переведення рідких активних фармацевтичних інгредієнтів у тверду фазу є волога та структурна грануляція. У разі використання етаноловмисних субстанцій можна ще використовувати поетапне нашарування.

Устаткування використовується таке ж саме як і при виробництві даних твердих лікарських форм з урахуванням особливостей рідкої фази (тиск, охолодження).

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Приготування капсул «Уролесан».
2. Приготування капсул з настійкою «Венотон».

### ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

#### Завдання 1. Приготування капсул «УРОЛЕСАН».

##### Склад лікарського засобу, %:

*діючі речовини:* екстракту густого

плодів моркви дикої, шишок

хмелю і трави материнки

в співвідношенні 1: 1,44: 1

– 3,57

олія м'яти

– 2,49

олія ялиці

– 8,50

*допоміжні речовини:*

магнію алюмометасилікат (неусілін UFL2)

– 9,04,

олія рицинова

– 11,72

магнію карбонат

– 43,99

тальк

– 2,13

лактоза моногідрат

– 16,66

крохмаль картопляний

– 1,9.

**Опис.** Капсули.

Тверді желатинові капсули, корпус і кришечка зеленого кольору. Вміст капсул – порошок від жовто-сірого до сіро-коричневого кольору з зеленуватим відтінком з вкрапленнями та запахом олій м'яти перцевої та ялиці.

**Приготування.** Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, отримання суміші, інкапсулювання, фасування та пакування готової продукції.

Готують комплексний екстракт шляхом змішування в лабораторному змішувачі рідких екстрактів плодів моркви дикої, шишок хмелю і трави материнки в співвідношенні 1: 1,44: 1, після чого проводять упарювання отриманої суміші у апараті для упарювання до вологості 25%. Далі змішують заздалегідь зважені магнію карбонат, магнію алюмометасілікат (неусілін UFL2) і картопляний крохмаль, перемішування даних компонентів проводять протягом 15 хв. Потім в камеру гранулятора черзі додають олію рицинову і комплексний екстракт, отриману рідку масу ретельно перемішують протягом 20 хв, після чого зволожують 6% -ним розчином крохмального клейстеру, отримують вологі гранули, які передають на стадію сушки, що проводять при температурі  $45 \pm 5$  ° С до досягнення масової частки залишкової води в грануляту до 3,0%.

Етап приготування суміші олії і гранул екстракту проводять наступним чином. Спочатку на упродовж 15 хв перемішують по черзі завантажені магнію карбонат, магнію алюмометасілікат (неусілін UFL2) і лактози моногідрат (таблетоза-80), потім додають однорідну суміш олії і перемішують масу до рівномірного розподілу олії по всій масі сухих інгредієнтів, після чого додають сухі гранули екстракту і проводять перемішування компонентів протягом 6 хв.

Отриману суміш олії і гранул екстракту передають на стадію сухої грануляції. Процес опудрювання отриманої капсульної маси проводять протягом 15 хв в суміші для опудрювання, котра складається з лактози моногідрату (таблетоза-80) і аеросилу до однорідного розподілу компонентів.

Отриманий продукт - капсульна маса жовто-зеленого кольору зі специфічним присмаком і приємним запахом ефірної олії. Далі капсульну масу передають на стадію інкапсулювання в тверді желатинові капсули.

Готові капсули фасують. Маркування готової продукції здійснюють відповідно до вимог НД.

**Контроль якості** капсул проводять за наступними показниками:

- зовнішній вигляд;
- однорідність маси;
- розпадання.

## **Завдання 2. Приготування капсул з настойкою «Венотон».**

**Склад на одну капсулу:**

Складної настойки	
в перерахунку на суху речовину	3,0 %
МКЦ	73,0 %
ГПМЦ	13,0 %
Неусілін	10,5 %
Аеросил	0,5 %

**Опис.** Тверді желатинові капсули з ковпачком та корпусом світло-зеленого кольору. За зовнішнім виглядом повинні відповідати вимогам ст. «Капсули»

Вміст капсули – гранульований порошок світло-зеленого кольору.

**Приготування.** Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, отримання гранул, інкапсулювання, фасування та пакування готової продукції.

На вагах відважують мікрокристалічну целюлозу, магнію алюмосилікат (неусилін), гідроксипропілметилцелюлозу, аеросил і просіюють.

Просіану мікрокристалічну целюлозу завантажують в змішувач-гранулятор, після чого додають частинами настойку при постійному перемішуванні. Перемішування здійснюють до рівномірного розподілу вологи –  $15 \pm 1$  хв. Додають гідроксипропілметилцелюлозу та неусилін та перемішують до отримання однорідної маси ще 15 хвилин.

Для одержання гранул вологу масу продавлюють крізь сітку гранулятора з розміром отворів ( $1,0 \pm 0,1$ ) мм .

Одержані вологі гранули завантажують в сушарку. Температура сушіння -  $40$  °С, час висушування – близько 10 хвилин до залишкової вологості ( $2,5 \pm 0,5$ ) %. Гранули опудрюють та інкапсулюють. Отримані капсули фасують у контурну чарункову упаковку, що складається з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої друкарської лакованої.

**Контроль якості** капсул проводять за наступними показниками:

- зовнішній вигляд;
- однорідність маси;
- розпадання.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Розрахуйте насипну масу маси для інкапсулювання з настойкою, якщо маса тари 54 г, а маса бруто 92 г. Робочий об'єм тари  $50 \text{ см}^3$ . Оберіть номер капсули.

2. Складіть робочий пропис для отримання 15 кг капсул зі складною настойкою, якщо вміст капсули 0,546 г:

Складної настойки

в перерахунку на суху речовину	3,0 %
МКЦ	73,0 %
ГПМЦ	13,0 %
Неусилін	10,5 %
Аеросил	0,5 %

Витратний коефіцієнт дорівнює 1,016

3. Порівняйте сорбційну властивість мікрокристалічної целюлози та магнію карбонату основного, якщо початкова маса речовин 10,0 г, маса води очищеної, яка додавалася 20,0 г, маса зразків після центрифугування: МКЦ 23,5 магнію карбонату основного 18,5.

**КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ**

1. Які препарати з рідкими активними інгредієнтами виробляються вітчизняними фармацевтичними підприємствами?
2. Які стадії включає технологічний процес отримання твердих лікарських форм з рідкими діючими компонентами?
3. Яке обладнання використовується для здійснення операцій змішування, гранулювання, сушки, у чому особливість?
4. Які групи допоміжних речовин входять до складу капсул з рідкими АФІ?
5. Що є критерієм вибору наповнювачів для препаратів?
6. За якими параметрами здійснюється контроль якості твердих лікарських форм?

**Література: 2, 11, 26, 27, 30, 31, 37.**

## ЗАНЯТТЯ № 5

### **ТЕМА: МЕДИЧНА ЖУВАЛЬНА ГУМКА (МЖГ) – НОВА АЛЬТЕРНАТИВНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.**

**МЕТА:** Вивчити технологію отримання медичної жувальної гумки. Вміти раціонально підбирати допоміжні речовини, обладнання, проводити контроль якості готового продукту.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Типи таблеткових машин. Будова прес-інструмента.
2. Контроль якості таблеток згідно вимог ДФУ.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

В останні роки все більшої уваги заслуговують оральні системи доставки ліків. Причина, згідно якої оральний шлях набуває таку популярність, частково пов'язана з простотою і зручністю застосування. Сьогодні *медична жувальна гумка* – це нова альтернативна тверда лікарська форма для орального застосування, яка використовується для доставки великої кількості активних компонентів. Дана лікарська форма прийнятна для будь-якої вікової групи – її застосовують і дорослі, і діти.

Перший патент на жувальну гумку був поданий в 1869 році, а перша медична жувальна гумка була випущена в 1928 році. У 1991 році в Європейську Фармакопею введена монографія «Жувальні гумки, медичні», згідно з якою це “тверді однодозові лікарські засоби на основі, що переважно складається із смоли, призначені для жування, але не проковтування. Вони містять одне або більше діючих речовин, які вивільняються при жуванні”. Після розчинення або диспергування активних речовин в слині, МЖГ призначені для місцевого лікування захворювань порожнини рота або системної доставки лікарського засобу шляхом проникнення крізь слизові оболонки рота або шлунково-кишкового тракту. Медичні жувальні гумки можуть бути покриті оболонкою, якщо їх вміст необхідно захистити від вологи і світла. Також в ЄФ наведена стаття з описом пристрою для дослідження вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з медичних жувальних гумок (розд. 2.9.25). В даний час, Фармакопея США (USP) містить окрему статтю з дослідженнями якості жувальних гумок Nicotine Polacrilex Gum. Стаття на дану лікарську форму також введена у ДФУ, але на сьогоднішній день на фармацевтичному ринку України вітчизняні препарати у формі медичних жувальних гумок, на жаль, відсутні, що пов'язано, насамперед, з відсутністю відповідної нормативної документації, яка контролює виробництво і якість препаратів у даній лікарській формі.

Медична жувальна гумка (МЖГ) має ряд переваг перед іншими твердими лікарськими формами для застосування в порожнині рота. А це, насамперед:

- інноваційний підхід і сучасність;
- краще сприйняття пацієнтом і більш приємний спосіб введення ліків (особливо для дітей);
- для застосування не потрібна вода, тобто можливе використання в будь-якому зручному для пацієнта місці;
- немає необхідності ковтати, що важливо для дітей і людей, що мають проблеми з ковтанням ліків;
- забезпечення швидкого ефекту (як місцевого, так і системного);
- менші побічні ефекти та ін.

**Медичні жувальні гумки**, крім АФІ, **містять** основу без смаку, що складається з натуральних або синтетичних еластомерів, і допоміжні речовини, такі як наповнювачі, пом'якшувачі, пластифікатори, підсолоджувачі, смакові добавки, ароматизатори, стабілізатори та барвники [1-3, 6-10].

Основа жувальної гумки нерозчинна і не має живильної цінності. Вона дозволяє гумкам легко розм'якшуватися при температурі порожнини рота і довго жуватися з поступовим вивільненням активних і допоміжних речовин, не втрачаючи при цьому маси при ковтанні слини. Еластомери, відповідно, забезпечують еластичність і контролюють липкість текстури жувальної гумки. В ідеалі гумову основу складає сік дерев-каучуконосів, який під дією кислоти або виварювання перетворюється в м'яку, але досить пружну масу. В якості природних еластомерів можуть також використовуватися природні каучуки, такі як згущений або незгущений латекс, гваюла, а також природні смоли, такі як Chile gum, Nispero, Gutta hang kang, Rosidinha (rosadinha), Jelutong, Leche caspi (sorva), Perillo, Niger gutta, а також їх поєднання. Проте останнім часом для масового виробництва МЖГ в якості основи використовують синтетичні каучуки, зокрема, ізопреновий і бутадієновий каучуки, поліізобутилен (бутилкаучук), сополімер вінілацетату з етиленом.

З метою отримання бажаних текстур і консистентних властивостей МЖГ, а також оптимізації жувальної здатності і тактильних відчуттів від гумки у роті основа може містити пом'якшувачі (терпінені смоли (полімери  $\alpha$ -пінену і  $\beta$ -пінену), гідрогенізовані, димерізовані або полімерізовані смоли та ін.); пластифікатори (гліцерин, натуральні і синтетичні воски, гідрогенізовані рослинні олії, кукурудзяний сироп, гідрогенізовані гідролізати крохмалю, пропіленгліколь, ланолін, пальмітинова кислота, олеїнова кислота та ін.); емульгатори (моноефіри гліцерину зі стеаринової кислотою, лецитин, моногліцериди і дигліцериди жирних кислот, моноефіри пропіленгліколю зі стеариновою кислотою, їх суміші та ін.).

Для забезпечення бажаної солодкості у МЖГ застосовують підсолоджувачі. До них відносяться: водорозчинні підсолоджувачі (ксилоза, рибулоза, глюкоза, манноза, галактоза, сахароза, фруктоза, мальтоза, монеллін, цукрові спирти, такі як сорбіт, маніт та ін.), водорозчинні штучні підсолоджувачі (натрієві або кальцієві солі сахарину, солі цикламати та ін.), підсолоджувачі на основі дипептидів (аспартам, алітам та ін.), хлоровані

похідні звичайного цукру (сукралоза), підсолоджувачі на основі протеїну (тауматин I і II). Підсолоджувачі можна розділити на ті, що мають тільки підсолоджуючий ефект (наприклад, сахароза, лактоза, фруктоза, сорбіт, малтїт та ін.), і ті, що крім підсолоджувальної дії, мають заявлений стоматологічний ефект (ксилїт). Ряд цукрозамінників, що входять до складу жувальних гумок, мають бактерицидну дію, посилюючи протикаріозний і протизапальний ефект в порожнині рота. У стоматологічній жувальній гумці використовуються підсолоджувачі некаріозного характеру, що означає їх ферментацію в кислоту бактеріями зубного нальоту або в дуже незначній мірі, або ферментації не відбувається зовсім. Ксилїт має схожий з цукром підсолоджувальний ефект, але не може ферментуватися бактеріями зубного нальоту. Цим він відрізняється від таких схильних до швидкого бродіння вуглеводів, як сахароза, лактоза і фруктоза. Більш того, ксилїт здатний гальмувати розмноження бактерій і виробітку кислот. Вживання ксилїтвміщуючих жувальних гумок входить в програму державної стоматологічної допомоги Фінляндії, в результаті чого дана країна стала однією з країн з найнижчою захворюваністю карієсом. Сучасна стоматологічна жувальна гумка – це жувальна гумка, що не містить цукру, із заявленим стоматологічним ефектом. Всесвітньою Федерацією Стоматологів був визнаний в цілому позитивний ефект від вживання жувальної гумки без цукру.

Для підвищення споживчих властивостей в жувальну гумку додають значну кількість ароматизаторів, до яких відносяться ефірні олії (цитрусові олії, фруктові есенції, олія перцевої та кучерявої м'яти, олія гвоздики та ін.) і синтетичні ароматизатори. Найвідоміший з ароматичних складових жувальної гумки – це ментол (2-(2-пропіл)-5-метил-1-циклогексанол).

Відповідного кольору жувальним гумкам надають барвники: діоксид титану, що забезпечує сніжно-білий колір гумової маси, харчові барвники натуральні та синтетичні, які дозволені для застосування в харчовій промисловості, лікарських препаратах і косметичці.

Для запобігання можливості росту мікроорганізмів в жувальну гумку можуть додаватися консерванти чи антиоксиданти: бутильований гідрокситолуол, бутильований гідроксианізол, пропілгалат, бензоати та ін.

Для забезпечення необхідної текстури, поліпшення жувальної здатності, а також додання відповідного розміру і маси гумки з низьким вмістом АФІ до складу жувальних гумок вводяться текстуруючі агенти або наповнювачі: карбонати кальцію і магнію, оксид і гідроксид алюмінію, тальк, силікат алюмінію та ін.

**Методи, що використовуються для виготовлення жувальної гумки,** можуть бути класифіковані на три основні класи, а саме:

1. Звичайний / традиційний метод (метод плавлення).
2. Метод заморожування, подрібнення і таблетування.
3. Метод прямого пресування.

Згідно з ЄФ медичні жувальні гумки отримують шляхом пресування або шляхом розм'якшення (розплавлення) основи гумки з подальшим

додаванням інших допоміжних речовин.

*Традиційний метод* полягає в попередньому розплавленні жувальної основи і подальшому змішуванні з необхідними активними і допоміжними речовинами. Отримана суміш потім передається через серію валків для отримання тонкої широкої стрічки (екструзія). Під час цього процесу тонкий шар тонко подрібненого цукру або замінників цукру додають в жувальну гумку з метою підвищення смаку і запобігання прилипання. У ретельно контрольованому приміщенні, жувальна гумка охолоджується протягом 48 годин, після чого її розрізають до бажаного розміру і охолоджують при ретельно контрольованій температурі та вологості. Якщо необхідно, для отримання бажаного товарного вигляду продукту, МЖГ додатково обробляють (покриття оболонкою, глясування та ін.).

Однак, цей метод має ряд недоліків: підвищена температура, яка використовується при плавленні, обмежує використання цього методу для термолабільних інгредієнтів; плавлення і перемішування високов'язкої жувальної маси призводить до складності в контролюванні точності та однорідності дозування препарату; виникає ризик надання неточної форми, розміру або ваги лікарської форми; сама технологія через складність використовуваного обладнання (екструзійних і прокаточних ліній) і пристроїв, пов'язаних з переробкою гарячого розплаву та його охолодження не так легко адаптується у промислових умовах, необхідних для виробництва фармацевтичної продукції. Крім того, з такої композиції важко сформуванати таблетку жувальної гумки через її вологовміст (2-8%); при подрібненні та таблетуванні суміш буде прилипати до лопатей та прес-інструменту й важко пресуватися.

*Метод заморожування (охолодження), подрібнення і таблетування* був розроблений з метою зниження вмісту вологи та часткового усунення проблем, згаданих у вищенаведеному традиційному способі.

У цьому методі основу жувальної гумки охолоджують до температури, при якій композиція стає досить крихкою і залишається ламкою в ході наступної стадії подрібнення без адгезії до подрібнюючого пристрою. Температура, необхідна для охолодження, частково визначається складом жувальної гумки. Як правило, температура охолодженої суміші становить близько  $-15^{\circ}\text{C}$  або нижче. В якості холодоагентів використовують рідкий азот, вуглеводень, переважним є використання твердого діоксиду вуглецю, здатного забезпечити низькі температури (до  $-78,5^{\circ}\text{C}$ ). При цьому він легко сублимує суміші, не поглинається композицією жувальної гумки та не взаємодіє з пристроєм.

З метою полегшення охолодження, подрібнення і для досягнення бажаних властивостей жувальної гумки до композиції можуть бути додані деякі допоміжні речовини: подрібнюючий агент та агент, що запобігає злипанню.

Запобігаючий злипанню агент, такий як осаджений діоксид кремнію, можна змішати з композицією жувальної гумки і твердим діоксидом вуглецю перед подрібненням. Це попереджує агломерацію подрібнених частинок



жувальних гумок.

Для запобігання прилипання гумки до подрібнюючого пристрою до складу можуть бути включені подрібнюючі допоміжні речовини (у кількості 2-8%): фосфат лужного металу, лужно-земельного металу або фосфат мальтодекстрину. Однак, внаслідок високого значення рН, ці речовини несумісні з кислими терапевтичними агентами. Вони також мають тенденцію залишатися в складі готової жувальної гумки, що може бути небезпечним та проблематичним з терапевтичної точки зору.

Після подрібнення композиції в порошок, холодоагент може бути видалений шляхом випаровування охолоджуючої рідини. Після цього порошок може бути змішаний у відповідному змішувачі (сигма млин, високошвидкісний змішувач або апарат псевдозрідженого шару) з іншими інгредієнтами. Отриману суміш передають на стадію пресування, яке може бути виконано звичайним способом за допомогою пуансонів на таблетковій машині.

Однак і цей метод має ряд недоліків: високотехнологічний (велика кількість використовуваного обладнання); необхідний ретельний контроль за вологістю в процесі виробництва.

Виробничий процес може бути прискорений, а вищеперераховані недоліки виключені при використанні композицій для отримання жувальних гумок *методом прямого пресування Pharmagum<sup>®</sup>* (SPI Pharma, США) і *Health in gum<sup>®</sup>* (Cafosa, Іспанія). Ці композиції виробляються в умовах GMP з дотриманням харчових хімічних специфікацій, «вважаються повністю безпечними» (GRAS) і регулюються FDA title 21 CFR розд. 172.615. Жувальна гумка, отримана за допомогою цих композицій, може бути безпосередньо спресована на звичайній таблетковій машині, яка дозволяє швидке та доступне за ціною отримання медичних жувальних гумок. А через відсутність застосування високих температур, цей метод підходить для термолабільних та чутливих до вологи АФІ.

Медичні жувальні гумки, виготовлені з композиціями *Pharmagum* і *Health in gum*, за зовнішнім виглядом схожі на таблетки і забезпечують більш швидке вивільнення лікарських речовин, ніж отримані МЖГ традиційними методами, внаслідок більш слабого зв'язування лікарської речовини з жувальною основою.

*Pharmagum<sup>®</sup>* випускається в трьох формах, а саме S, M і C. *Pharmagum<sup>®</sup>* S складається в основному з основи жувальної гумки і сорбіту. *Pharmagum<sup>®</sup>* M має на 50% більше основи жувальної гумки в порівнянні з *Pharmagum<sup>®</sup>* S, а також містить маніт та ізомальт. Жувальні гумки, утворені за допомогою цих композицій, в 10 разів міцніші та кришаться при додаванні тиску, що призводить до більш швидкого вивільнення діючих речовин, ніж з гумок, отриманих традиційним способом.

В останні роки широкого розповсюдження набула саме композиція *Health in gum<sup>®</sup>*, перевагами якої є, перш за все, гомогенність і простота виготовлення, тому що працювати з окремо взятою еластичною основою складно, і це вимагає додаткового обладнання. Композиції *Health in gum<sup>®</sup>*

хімічно представляють собою суміш поліолів (сорбіту / ксиліту / маніту) або цукрів з жувальними основами (еластомерами), пластифікаторами і антизлежувальними агентами.

Існують наступні типи композицій *Health in Gum*<sup>®</sup>:

Тип	% еластичної основи	Поліоли	Примітки
HiG PWD 01	25	Сорбіт + Ксиліт	Універсальна, найбільш прийнятна за ціною
HiG PWD 03	30	Сорбіт + ксиліт + маніт	Покращений сенсорний профіль
HiG PWD 04	35	Ізомальт + сорбіт	Для субстанцій, чутливих до вологи. Підходить для пробіотиків.

Отримання жувальних гумок з *Health in gum* полягає в змішуванні даної композиції, активного інгредієнта і смакових добавок у змішувачі, після додавання антизлежувального агента і лубріканта отриману масу відправляють на пряме пресування. Якщо необхідно, готовий продукт можна покрити:

- плівковим покриттям (для захисту від вологи);
- цукровим покриттям (для захисту від вологи і додання додаткових зовнішніх характеристик).

На сьогоднішній день існують наступні *медичні жувальні гумки на основі композицій Health in gum*:

- нікотинові жувальні гумки: Nicorette<sup>®</sup> Nicotine Gum, Johnson & Johnson (США); NICOSTOP<sup>®</sup> Nicotine Gum, HanDok (Корея);
- жувальні гумки від морської хвороби: Superper<sup>®</sup> // Dramine chicle<sup>®</sup>, Hermes Pharma // Uriach (Іспанія); Solaray Ginger Trips<sup>®</sup>, Nutraceutical Corporation (США);
- жувальні гумки від застуди та кашлю: Apropolis<sup>®</sup>, Lemmon Pharma (Німеччина); Thompson Nutritional Vapor Blast<sup>®</sup>, Nutraceutical Corporation (США);
- жувальні гумки для покращення травлення: Kritel<sup>®</sup> Chicles, Lab Monserrat у Eclair (Аргентина); Solaray<sup>®</sup> DGL Licorice, Nutraceutical Corporation (США); VUM<sup>®</sup> Proba Gum, Pharma Medicine (США); Kal Kal-N-Zyme<sup>®</sup>, Nutraceutical Corporation (США);
- енергетичні жувальні гумки: Drive Energy<sup>®</sup>, Vitale XD (Естонія); StayAlert<sup>®</sup> (США); L.A. Fuel Energy Gum<sup>®</sup>, Los Angeles Industries Srl (Чеська республіка);
- жувальні гумки для контролю ваги: Diet Grazie<sup>®</sup>, Vitale XD (Естонія); Slim Anti-Hunger<sup>®</sup>, Vitale XD (Естонія); GumFoss<sup>®</sup>, Eladiet (Іспанія); Lisopresol<sup>®</sup> Chicles, Laboratorios Elea (Аргентина); Pesoforma<sup>®</sup> Snellygum, Nutrition & Santé (Італія); Fembody Appetite control 100<sup>™</sup>, GNC (США);

SlimGum®, LA Muscle (США);

- вітамінні жувальні гумки: Solaray® Vit B12, Nutraceutical Corporation (США); VUM GUM STORE®, Pharma Medicine Inc (США);

- функціональні жувальні гумки по догляду за порожниною рота: PerioBalance® Probiotic, Sunstar (Швейцарія); Thera Breath® Probiotic, Dr. Harold Katz LLC (США); Probicar® Probiotic, Phidinut (Іспанія); Xeros®, DentaId (Іспанія); VUM® CoQ10, Pharma Medicine Inc (США); Hali-Z Gum®, EJP Pharma (Данія);

- інші БАД-жувальні гумки: Solaray® L-Theanine, Nutraceutical Corporation (США); Solaray® Cran Actin®, Nutraceutical Corporation (США); VUM® SleepAid Gum, PharmaMed (США); VUM® Stress Free Gum, PharmaMed (США).

Таким чином, з розробкою композицій, що дозволяють легко і швидко отримати медичну жувальну гумку прямим пресуванням без придбання та установки складного технологічного обладнання, можливість виробництва даної лікарської форми на вітчизняних підприємствах зростає і є перспективною на сьогоднішній день.

**Контроль якості МЖГ** практично не відрізняється від таблеток: органолептичний контроль (зовнішній вигляд, запах, смак та ін.), фізико-хімічний (розмір), технологічний (середня маса та відхилення від неї, механічна міцність), біофармацевтичний (вивільнення АФІ з МЖГ та визначення вмісту діючих речовин), мікробіологічний та біологічний.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Приготувати медичну жувальну гумку на основі композиції НіГ РWD-01.
2. Приготувати медичну жувальну гумку на основі композиції НіГ РWD-04.
3. Дослідити основні фізико-хімічні та технологічні показники якості отриманих МЖГ.

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

**Завдання №1. Приготування медичної жувальної гумки на основі композиції НіГ РWD-01**

**Склад на 1 МЖГ:**

Лізоцима гідрохлорид	0,3%
Health in Gum®	92,45%
Смакова добавка (порошок)	2,00%
Смакова добавка (інкапсульована)	2,00%
Лубрикант	1,50%
Діоксид кремнію	1,00%
Смакова добавка (рідка)	0,55%
Інтенсивний підсолоджувач	0,20%
<b>Всього:</b>	<b>100%</b>

**Опис.** Таблетка плоскоциліндричної форми, діаметром 14 мм, висотою 5 мм, масою 1,15 г .

**Технологія отримання.** Технологічний процес включає наступні стадії:

1. Розбийте грудочки, при необхідності, за допомогою відповідного змішувача (стрічкового, мішалки з великими зсувними зусиллями (high shear mixer) та ін.). Час змішування: 1 хв.

2. В цей же змішувач додайте діючу речовину, порошкові смакові добавки, барвники, інтенсивні підсолоджувачі та ін. (відповідно до прикладеної рекомендованої рецептури). Час змішування: 1 хв.

3. Додайте рідку смакову добавку таким чином, щоб вона гомогенно розподілилася по суміші (наприклад, розпиленням або шляхом попереднього змішування з діоксид кремнієм (п. 4)).

4. Додайте діоксид кремнію і енергійно перемішайте, щоб порошок став сухим і вільно сипучим. Час змішування: 1 хв.

5. Додайте стеарат магнію в змішувач. Час змішування: 1 хв.

6. Спресуйте суміш за наступними параметрами пресування: сила пресування – 7 кН, попереднє пресування – 1,2 кН, висота циліндра (пресування) – 2,8 мм, висота циліндра (попереднє пресування) – 3,5 мм.

Примітки:

- Діоксид кремнію при бажанні можна додавати перед введенням рідкої смакової добавки.

- Рідка смакова добавка повинна бути на основі тріацетину або олії в якості розчинника, і повинна бути сумісна з гумкою.

- Переконайтеся в тому, що продукт не нагрівається в процесі виробництва, інакше він втратить сипкість і стане липким (максимальна температура 27°C).

- Якщо потрібно збільшити сипкість, додайте 0,5-1% діоксиду кремнію і енергійно перемішайте.

- Якщо продукт налипає до пресу, додайте 1% діоксиду кремнію.

- Для отримання оптимальної текстури стежте за тим, щоб загальна кількість діоксиду кремнію не перевищувала 2%.

- Майте на увазі, що різні сили пресування впливають по різному на текстуру таблетки.

**Умови зберігання:** зберігати в сухому, прохолодному місці подалі від джерел тепла; зберігати від дії прямого природного або штучного світла. Оптимальні умови: 20°C, 50% залишкової вологості.

**Завдання №2. Приготування медичної жувальної гумки на основі композиції HiG PWD-04**

**Склад на 1 МЖГ:**

Порошок «Біфідумбактерин»	1 доза містить не менш $10^7$ КУО (0,3%)
Health in Gum®	91,4%
Смакова добавка (порошок)	3,00%
	2,00%

Смакова добавка (інкапсульована)	
Лубрикант	1,50%
Діоксид кремнію	1,00%
Смакова добавка (рідка)	0,60%
Інтенсивний підсолоджувач	0,20%
<b>Всього:</b>	<b>100%</b>

**Опис.** Таблетка плоскоциліндричної форми, діаметром 14 мм, висотою 5 мм, масою 1,15 г .

**Технологія отримання.** Аналогічно завданню №1.

**Умови зберігання:** зберігати в сухому, прохолодному місці подалі від джерел тепла; зберігати від дії прямого природного або штучного світла. Оптимальні умови: 20°C, 50% залишкової вологості.

**Завдання №3. Дослідження основних фізико-хімічних та технологічних показників якості отриманих МЖГ**

Дослідити зовнішній вигляд отриманих медичних жувальних гумок, їх розмір, середню масу та відхилення від неї, а також механічну міцність (на стираність та роздавлювання) згідно методик, наведених у ДФУ.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. При пресуванні жувальної гумки спостерігається прилипання суміші до пуансонів. Наведіть способи усунення цієї проблеми.
2. Отримана жувальна гумка кришиться. Яким чином можливо це попередити?
3. Готова жувальна гумка занадто тверда. Наведіть способи усунення цієї проблеми.
4. Текстура готової жувальної гумки груба (зерниста). Яким чином можливо це попередити?
5. Відчувається поганий смак АФІ. Наведіть способи регулювання смаку жувальної гумки.

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Медична жувальна гумка як лікарська форма.
2. Наведіть переваги МЖГ.
3. Допоміжні речовини, які використовуються при виробництві жувальної гумки.
4. Способи одержання МЖГ. Обладнання, що використовується.
5. Типи композицій для отримання жувальних гумок методом прямого пресування. Їх склад та характеристика.
6. Контроль якості МЖГ.

**Література: 26, 42, 96, 108, 118, 122, 124, 125, 129, 130.**

## ЗАНЯТТЯ № 6

### **ТЕМА: ОТРИМАННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН.**

**МЕТА:** Вивчити технологію отримання таблеток та капсул з модифікованим вивільненням діючих речовин. Вміти раціонально підбирати допоміжні речовини, обладнання, проводити контроль якості готового продукту.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Способи пролонгації вивільнення діючих речовин.
2. Інноваційні форми випуску препаратів пролонгованої дії.
3. Визначення капсул і таблеток як лікарської форми.
4. Види капсул, їх призначення.
5. Характеристика м'яких і твердих желатинових капсул.
6. Способи одержання таблеток. Технологічні схеми.
7. Технологічна схема виробництва м'яких желатинових капсул.
8. Контроль якості таблеток і капсул з модифікованим вивільненням.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

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

Серед способів пролонгації найбільш використовуваними є технологічні способи, що базуються на оптимальному підборі складових речовин для розробки лікарського препарату, використанні спеціальних технологічних прийомів та операцій на сучасному промисловому устаткуванні.

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 оболонки, одержання матричних систем та комбінації обох прийомів.

Процес нанесення оболонки здійснюють різними способами. Підбір оптимального складу суміші для покриття дозволяє модифікувати вивільнення субстанції. Для нанесення покриття можливе використання фосфоліпідних, хітозанових, целюлозних покриттів.

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, нанесення спеціальних плівкових покриттів на готову і заповнену капсулу.

В даний час у фармацевтичній технології перспективним способом пролонгації вважається мікрокапсулювання. Мікрокапсули, покриті оболонкою з різним часом вивільнення діючої речовини, перемішують у відповідному співвідношенні, і цю суміш кулястих частинок поміщають у тверді желатинові капсули. Одержана лікарська форма називається спансулою. Змішувати можна 3-4 і більше типів мікрокапсул.

За кордоном широкого використання набули сополімери акрилової кислоти з вінілацетатом. В технології кишково-розчинних плівкових покриттів стають популярними ойдрагіти марок «L» і «S», полімерні плівкові покриття на основі групи акрилових смол під торговою назвою Eudragit, фірма "Rohm Pharma GmbH" Німеччина (табл. 1).

Таблиця 1

Основні області використання полімерів ойдрагітів

Типова група полімерів	Основні області використання полімерів	Розчинність полімеру в травних соках
E	Плівкове покриття таблеток, що швидко розпадається	Розчинні в шлунковому соку при значенні рН до 5. Набухають при великих значеннях рН соку
L	Покриття таблеток нерозчинне в шлунковому соку	Розчинні в кишковому соку при значенні рН понад 6
S	Покриття таблеток нерозчинне в шлунковому соку	Розчинні в кишковому соку при значенні рН понад 7
RL	Виготовлення препаратів пролонгованої дії	Нерозчинні, легко проникають, незалежно від значення рН соку
RS	Те ж	Нерозчинні, важко проникають, незалежно від значення рН соку

Варто відзначити, що крім використання окремих типів EUDRAGIT® можна також використовувати їх комбінації в тих випадках, коли потрібна доставка лікарської речовини в певний відділ ШКТ.

Полімери EUDRAGIT® для продовження дії ліків крім використання у вигляді оболонок, EUDRAGIT® можуть використовуватися для одержання матриці для одержання так званих ретардних лікарських форм.

В останні роки значного розвитку набула технологія одержання таблеток з полімерними плівковими покриттями, що розчинні у воді. Практика використання водорозчинних покриттів в промислових умовах обумовлена їх безпечністю, нешкідливістю та доступністю. Найчастіше до складу плівкового покриття для таблеток-ядер входить гіпромелоза як плівкоутворювач, макрогол як пластифікатор, титану діоксид – барвник, тальк для ковзної дії.

На сьогодні для одержання покриттів усе частіше застосовують оптимізовані готові системи, що випускаються у вигляді порошку. Перед нанесенням на таблетки порошок достатньо лише диспергувати у воді, що скорочує час приготування суспензії, не вимагає використання органічних розчинників і знижує ризик контамінації. Системи стандартизовані, що гарантує якість покриття.

Світовим лідером в розробці і постачанні таких систем плівкових покриттів, у тому числі і з модифікованим вивільненням, є фірма «Colorcon» (США).

Всі системи плівкових покриттів фірми «Colorcon» готуються на водній основі з підбраною концентрацією полімеру, пластифікатора і пігментів. Висока адгезія оболонки до ядра таблетки гарантує відмінну чіткість логотипу, гладкість поверхні таблетки і мінімізує ризик плівкових дефектів. Розпадання таких плівок у водному середовищі не залежить від рН і забезпечує швидке вивільнення діючої речовини. Приклади систем плівкових покриттів і їх характеристики представлені в таблиці.

Асортимент систем для нанесення плівкових покриттів

Назва	Характеристика
1. Opadry II	Готова порошкова суміш забезпечує захист від атмосферної вологи і гарантує стабільність при зберіганні. Оптимальна в'язкість водної суспензії дозволяє скоротити процес нанесення плівки на 25-30%, збільшуючи при цьому його ефективність і економічність
2. Opadry II AMB	Пофарбована система плівкового покриття, розроблена для захисту від вологи. Покриття підвищує стабільність і термін зберігання лікарської форми в оболонці.
3. Opadry fx	«Оригінальна» система плівкового покриття з перламутровим або глянцеvim ефектом. Перламутровий глянець покращує колір і блиск таблетки, дозволяє ідентифікувати готовий продукт (таблетки) та забезпечувати їх захист від підробок.

Системи з модифікованим вивільненням включають кишковорозчинні і пролонговані покриття на водній основі.

Асортимент систем для модифікованого вивільнення представлений в таблиці.

Асортимент систем для модифікованого вивільнення

Назва	Характеристика
1. Acryl- eze	Водна кишковорозчинна система, заснована на полімері метакрилової кислоти Eudragit L 100 - 55 с розчинністю при рН 5,5.
2. Sureteric	Альтернативна водна кишковорозчинна система,



	що представляє собою суміш полівінілацетату фталата, пластифікаторів та інших інгредієнтів.
3. Surelease	Система на водній основі для плівкових покриттів, що включає етилцелюлозу в якості полімеру, для пролонгованого вивільнення незалежно від рН.

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 матриці: гідрофільні, гідрофобні, інертні і неорганічні.

Найбільш розповсюдженими є гідрофільні матриці. Для їх приготування застосовують набухаючі полімери (гідролоїди): 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 діючих субстанцій з гідрофільної матричної системи на основі гідролоїда 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 діючої речовини залежить від її природи та властивостей. Якщо субстанція розчиняється у воді, вивільнення відбувається шляхом дифузії через утворений полімером гелі. У разі використання нерозчинної у воді субстанції – шляхом ерозії.

Одними з перспективних гідрогелів є Carbopol, що є високомолекулярною сполукою на основі мономерів акрилової кислоти з високою молекулярною масою зі зшитими лінійними ланцюгами, та альгінати, що отримують з бурі морської водорості ламінарії.

Але найбільш використовуваними в сучасній промисловості є матриці на основі гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) (рис.1), яка представляє собою неіонний розчинний у воді та органічних розчинниках ефір целюлози, отриманий естерифікацією природної сировини. ГПМЦ нерозчинна у гарячій воді, а в холодній утворює прозорі в'язкі розчини.

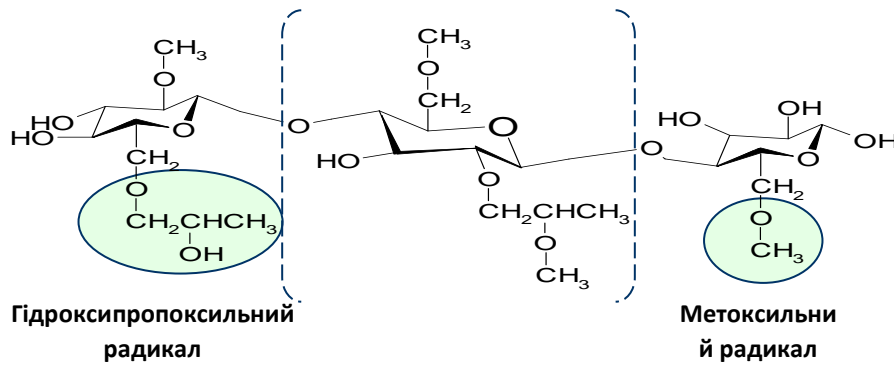


Рис. 1. Хімічна структура гідроксипропілметилцелюлози

Виробництвом ГПМЦ в світі займаються фірми «American DOW Chemical Co.» (торгова назва – Methocel) і «Japanese Shin-Etsu Chemical Co.» (Metolose). Відомою є компанія Ashland - виробник плівкових оболонки, який має своє виробництво ГПМЦ. Більш ніж 50 років ця компанія використовує стандартні зв'язуючі речовини для таблеток, наповнювачі та плівкові покриття. Ці покриття мають назву Aquarius™, а саме: KLUCEL® - гідроксипропілцелюлоза, BENECEL® - гіпромільоза та метилцелюлоза, AQUALON® - етилцелюлоза, BLANOSE® - натрій карбоксиметилцелюлоза NATROSOL® - гідроксиетилцелюлоза.

В даний час широкого розповсюдження набувають покриття фірми BASF. BASF – лідер світової хімічної галузі: The Chemical Company. Одним із напрямків її діяльності є виробництво фармацевтичних інгредієнтів та покриттів. Ці покриття можна поділити на:

1) Покриття із швидким вивільненням:

- Kollicoat® IR
- Kollicoat® Color Coatings
- Kollicoat® Protect

2) Функціональні покриття:

- Kollicoat® Smartseal 30 D
- Kollicoat® MAE 30 DP and MAE 100 P

3) Контролюєме/повільне вивільнення:

- Kollicoat® SR 30 D

Наявні на ринку сорти ГПМЦ відрізняються між собою співвідношенням пропоксильних та метоксильних груп, молекулярними масами та в'язкістю їх водних розчинів. Якісні вимоги до ГПМЦ різних сортів, які можуть бути використані для виготовлення фармацевтичних композицій, більш широко наведені у специфікаціях United States Pharmacopoeia (USP).

Швидкість вивільнення діючої речовини залежить від кількості та типу полімеру. Для захисту від негайного вивільнення необхідна достатня кількість полімеру для утворення гелевого бар'єру. Якщо рівень полімеру низький, захисний гель може не утворитися в достатній кількості. Для оптимального підбору швидкості вивільнення діючих субстанцій з

матричних систем необхідно враховувати співвідношення радикалів-замісників та молекулярну масу (табл.2). Дослідженнями підтверджено, що при збільшенні молекулярної маси полімеру зменшується швидкість вивільнення.

На українському фармацевтичному ринку пролонговані препарати представлені в основному іноземними виробниками. Серед українських виробників розробками технологій виробництва та випуском препаратів пролонгової дії займаються лише декілька підприємств – Дарниця, Концерн Стирол, БХФЗ, Фармак. Отже розробка та виробництво вітчизняних пролонгованих препаратів є перспективним напрямком у діяльності українських фармацевтичних підприємств.

Таблиця 2

Номенклатура продуктів ГПМЦ, які використовуються  
для одержання пролонгованих препаратів

Тип заміщення радикалів згідно USP	Торгова назва	Сорт	Середня молекулярна вага	Кількість метоксильних груп, %	Кількість пропоксильних груп, %	В'язкість 2% водного розчину (сПуаз)
2208	Methocel Metolose	K4M 90SH-400	89000	19-24	7 – 12	4000
	Methocel Metolose	K15M 90SH-15000	125000			15000
	Methocel Metolose	K100M 90SH-100000	215000			100000
2910	Methocel Metolose	E4M 60SH-4000	93000	28-30	7 – 12	4000
	Methocel Metolose	E10M 60SH-10000	113000			10000
2906	Methocel Metolose	F4M 65-SH-4000	90000	27-30	4 – 8	4000

### ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Приготувати капсули індометацину 0,1 г пролонговані дії.
2. Приготувати матричні таблетки індапаміду пролонгової дії
3. Підібрати розмір капсули для мікрогранул ібупрофена масою 0,5 г.
4. Розрахувати кількість ойдрагіту для отримання оболонки із заданими властивостями.

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

**Завдання № 1. Приготування капсул індометацину 0,1 г пролонговані дії**

<i>Склад на одну капсулу:</i>	<i>г</i>	<i>%</i>
Індометацину	0,1000	40
Цукру молочного	0,0850	34
Масла вазелінового	0,0850	10
Ойдрагіту RL	0,0375	15
Кальцію стеарату	0,0025	1
<b>Маса вмісту капсули</b>	<b>0,2500</b>	<b>100</b>

**Описання.** Тверді желатинові капсули з червоною непрозорою кришкою і червоним непрозорим корпусом.

**Використання.** Індометацин є одним з найактивніших нестероїдних протизапальних препаратів. Володіє вираженою анальгетичною активністю. Сильний інгібітор біосинтезу простагландинів.

**Приготування капсул.** Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, отримання гранул, нанесення плівкового покриття, капсулювання, фасування і упакування готової продукції.

Зважену сировину індометацину, цукру молочного, кальцію стеарату просівають через сито з розміром отворів  $0,200 \pm 0,30$  мм.

В якості зволожувача для отримання гранул використовують 20% спиртовий розчин ойдрагіту RL.

В лабораторному змішувачі змішують індометацин, цукор молочний, масло вазелинове. Одержану суміш зволожують 20% спиртовим розчином ойдрагіту RL і перемішують протягом 10-15 хв. до стану, при якому матеріал легко, не прилипаючи до пальців, грудкується.

Зволожену масу протирають на лабораторному грануляторі з отворами діаметром 1 мм і одержаний гранулят сушать на повітряній сушарці при температурі  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  протягом 15-20 хв.

Для отримання однорідних гранул їх повторно просівають крізь капронове сито. Фракцію дрібних гранул, що пройшла через сито, зважують і направляють на вторинну переробку на стадію отримання гранул.

Як плівкоутворювач для нанесення плівкового покриття використовують 10% спиртовий розчин ойдрагіту RL.

Попередньо зважені однорідні гранули, поміщають в лабораторний дражирувальний котел. Для якісного нанесення плівкового покриття встановлюють оптимальні параметри роботи котла: швидкість обертання – 18-20 об/хвил, кут нахилу котла до горизонталі –  $30-45^\circ$ , завантаження – 25-30% від об'єму котла.

З метою рівномірного розподілу полімеру на поверхні гранул плівкоутворюючий розчин ойдрагіту RL наносять за допомогою пневматичної форсунки. Одночасно при обертанні котла проводять сушіння гранул повітрям при температурі  $35^\circ\text{C}$ . У разі утворення конгломератів процес нанесення покриття припиняють, гранули перемішують при вільному

обертанні котла, а потім знову продовжують наносити оболонку.

Після нанесення всієї завданої кількості плівкоутворюючого розчину гранули підсушують в котлі, що обертається, а потім опудрюють кальція стеаратом.

Одержаними гранулами в кількості по 0,25 г заповнюють тверді желатинові капсули. Розмір капсули визначають по місткості гранульованої маси. З цією метою по певному експериментальному значенню об'ємної густини розраховують об'єм, який займають гранули масою 0,25 г, і підбирають необхідний номер капсули.

Всі одержані капсули зважують на терезах для складання матеріального балансу.

**Контроль якості гранул** проводять за наступними показниками:

- зовнішній вигляд;
- однорідність маси капсул;
- однорідність маси вмісту капсули;
- розпадаємість;
- розчинність.

**Завдання № 2.** Приготування капсул натрію диклофенаку 0,05 г

Склад на одну капсулу:

Склад капсули	г	%
Натрію диклофенаку	0,0500	41,7
Сахароза	0,0588	49
Ойдрагіт L	0,0100	8,3
Магнію стеарат	0,0012	1
<b>Всього</b>	<b>0,12</b>	<b>100</b>

**Описання.** Тверді желатинові капсули № 5 з червоною непрозорою кришкою і білим непрозорим корпусом.

**Застосування.** Натрію диклофенак має протизапальну, анальгезуючу і жарознижуючу дію.

**Приготування капсул.** Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, отримання гранул, капсулювання, фасування і упакування готової продукції.

Натрію диклофенак, сахарозу і магнію стеарат просіюють крізь сито з розміром отворів  $0,200 \pm 0,3$  мм.

В лабораторному змішувачі змішують натрію диклофенак і сахарозу. Як зволожувач і плівкоутворювач використовують 30 % водну дисперсію ойдрагіту L. Марка цього полімеру ойдрагіту дозволяє одержати гранули, які стійкі в середовищі шлункового соку.

В лабораторному змішувачі одержану порошкоподібну суміш зволожують 30 % водною дисперсією ойдрагіту L і перемішують протягом 5 хв. до стану, при якому матеріал легко грудкується.

Зволожену масу протирають на лабораторному грануляторі з отворами діаметром 1-1,5 мм і одержаний гранулят сушать на полочній сушарці при температурі 45-50 °С до залишкової вологи (1,5-2,5) %.

Просіяні гранули опудрюють магнію стеаратом і заповнюють в тверді желатинові капсули № 5 масою по 0,12 г.

Контроль капсул проводять за наступними показниками: зовнішній вигляд, однорідність маси, розпадання, розчинність.

### **Завдання № 3. Приготування матричних таблеток індапаміду 0,0015 г пролонгованої дії**

<i>Склад на одну таблетку</i>	<i>г</i>	<i>%</i>
Індапаміду	0,0015	1
Лактози моногідрату	0,094	63
Metolose 90SH-4000SR	0,045	30
ПВП	0,008	5
<u>Кальцію стеарату</u>	<u>0,0015</u>	<u>1,0</u>
Середня маса таблетки	0,15	100,0

**Описання.** Білі або білі з кремуватим відтінком, двоопуклі таблетки.

**Застосування.** Індапамід є тiazидоподібним діуретиком останнього покоління. Має діуретичний та гіпотензивний ефекти.

**Приготування таблеток.** Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, приготування зволожувача, отримання грануляту, таблетування та обезпилення, фасування і упакування готової продукції.

Індапамід, лактози моногідрат, ГПМЦ, ПВП, кальцію стеарат просіюють крізь сито з розміром отворів 0,200±0,3 мм.

В лабораторному змішувачі змішують індапамід та лактози моногідрат.

В лабораторному змішувачі одержану порошкоподібну суміш зволожують 10% водний розчин ПВП і перемішують протягом 10-15 хв. до стану, при якому матеріал легко грудкується.

Зволожену масу протирають на лабораторному грануляторі з отворами діаметром 3 мм і одержаний гранулят додають до ГПМЦ, після чого проводять повторне гранулювання через сито з діаметром отворів 2 мм. На наступному етапі гранули сушать на повітряній сушарці при температурі 45±5°С протягом 20-25 хв. Для отримання однорідних гранул їх повторно протирають крізь гранулятор з розміром отворів 1 мм.

Просіяні гранули опудрюють кальцію стеаратом і пресують на таблетковому пресі «НТМ» виробництва Маріупольського заводу технологічного обладнання з використанням пуансонів діаметром 7 мм..  
Всі одержані таблетки зважують на терезах для складання матеріального балансу.

**Контроль якості таблеток** проводять за наступними показниками:

- зовнішній вигляд,

- середня маса,
- однорідність маси,
- стиранисть,
- розчинення.

#### Завдання № 4. Підібрати розмір капсули для мікрогранул ібупрофену масою 0,5 г

В лабораторних умовах в установці псевдозрідженого шару були одержані мікрогранули ібупрофену пролонгованої дії.

Готові мікрогранули масою по 0,5 г заповнюються в тверді желатинові капсули. За об'ємом вмісту мікрогранул, визначають необхідний розмір капсули.

З цією метою необхідно скористатися даними табл. 2 «Середня місткість твердих желатинових капсул».

Таблиця 2

Середня місткість твердих желатинових капсул

Розмір капсули	Об'єм, мл	Місткість, мг			
		Густина вмісту, г/мл			
		0,6	0,8	1,0	1,2
000	1,37	822	1096	1370	1644
00	0,95	570	760	950	1140
0	0,68	408	544	680	816
1	0,50	300	400	500	600
2	0,37	222	296	370	444
3	0,30	180	240	300	360
4	0,21	126	168	210	252
5	0,13	78	104	130	156

Процес заповнення капсул проводять на лабораторній установці «Фетон».

В промислових умовах процес наповнення капсул проводиться на спеціальних автоматах, що забезпечують підпресування сипкого наповнювача (порошок, гранули, мікрокапсули). У зв'язку з цим при визначенні розміру капсули, необхідно розраховувати об'ємну густину їх вмісту.

**Контроль якості капсул** проводять за наступними показниками:

- зовнішній вигляд;
- однорідність маси капсул;
- однорідність маси вмісту капсули;
- розпадаємість;
- розчинність.

### Завдання № 5. Розрахунок кількості ойдрагіту для отримання оболонки із заданими властивостями.

Цей розрахунок дозволяє теоретично визначити кількість полімеру ойдрагіту, що наноситься у вигляді оболонки для утворення плівкового покриття із заданими властивостями.

Необхідну кількість полімеру визначають у відсотках від маси частинки (таблетки, капсули) або завантаження апарату.

Кількість полімеру для створення на поверхні ядер захисного покриття залежить від загальної площі поверхні частинок, що покриваються, яка у свою чергу, залежить від кількості, розміру і форми цих частинок.

Кількість полімера, необхідна для досягнення тієї або іншої функції покриття, виражають в міліграмах на квадратний сантиметр поверхні або у відсотках по відношенню до маси частинок.

Площу поверхні лікарських форм визначають за спрощеними формулами:

Для таблеток:

$$S = \pi(d \cdot h + 0,5 \cdot d^2),$$

де: S – площа поверхні таблетки, см<sup>2</sup>;

d – діаметр таблетки, см;

h – висота таблетки, см.

Таблиця 3

Площа поверхні лікарських форм

Таблетки										
Висота таблетки, мм	Діаметр таблетки, мм									
	5	6	7	8	9	10	12	14		
2	70	95	120	150						
3	85	115	145	175	210	250	340			
4	100	130	165	200	240	280	380	485		
5			185	225	270	315	415	530		
6						345	505	570		
7								615		
8								660		
Капсули										
Розмір	5	4	3	2	1	0	00	000		
Площа поверхні капсул, мм <sup>2</sup>	175	235	290	350	410	500	610	800		
Мікродраже, гранули										
Діаметр частинок, мм <sup>2</sup>	0,5	0,8	1	2	3	4	5	6	8	10
Площа поверхні частинок, мм <sup>2</sup>	0,8	2	3	13	30	50	80	120	200	320



Для твердих желатинових капсул:

$$S = \pi \cdot d \cdot h$$

Для сферичних частинок (мікродраже, пелети, гранули, мікрокапсули):

$$S = \pi \cdot d^2$$

Значення площі поверхні різних лікарських форм приведені в табл.3.

Кількість полімеру, що наноситься на лікарську форму або утворює оболонку певної товщини, визначають за формулою:

$$g = \frac{S \cdot l}{G},$$

де:  $g$  – кількість полімеру %;

$S$  – площа поверхні лікарської форми,  $\text{мм}^2$ ;

$G$  – маса лікарської форми, мг;

$l$  – кількість полімеру, яка необхідна на  $1 \text{ см}^2$  поверхні лікарської форми, мг.

Якщо розділити площу поверхні  $S$  ( $\text{мм}^2$ ) лікарської форми на її масу  $G$  (мг), то вийде необхідна кількість полімеру в % або кількість полімеру в кг сухої полімерної речовини на  $100,0 \text{ кг}$  матеріалу, що піддається нанесенню, враховуючи, що на  $1 \text{ см}^2$  йде  $1,0 \text{ мг}$  покриття. Якщо необхідне більш товсте або тонке покриття, площу поверхні слід помножити на  $1$  (мг сухого полімеру на  $1 \text{ см}^2$ ).

У формулі величина в  $\text{мм}^2$  співвідноситься з площею поверхні, тоді як величина мг на  $\text{см}^2$  відноситься до кількості покриття, що наноситься. Коефіцієнт  $100$  для обох значень визначає результат у %.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Розрахуйте очікувану кількість упаковок касторової олії по  $1,5 \text{ г}$  № 8, якщо в роботу поступило  $12 \text{ кг}$  масла, а точність дозування автоматом опинилась на нижній межі ( $-5\%$ ) при умові  $K_{\text{розх}} = 1,000$ .

2. Маса мікрокапсул, які були взяті для аналізу, дорівнює  $0,501 \text{ г}$ , маса матеріалу оболонки –  $0,15 \text{ г}$ , щільність масляного розчину ретинолу пальмітату з активністю  $100000 \text{ МЕ/мл}$  –  $0,92 \text{ г/см}^3$ . Визначте, скільки мл ретинолу пальмітату міститься в  $1,0$  мікрокапсул і по скільки г слід розфасувати отриманий продукт, щоб терапевтична доза складала  $50000 \text{ МЕ}$ .

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Визначення лікарських препаратів пролонгованої дії згідно ДФУ.
2. Способи отримання кишково-розчинних оболонок.
3. Технологія отримання капсул пролонгованої дії.
4. Класифікація допоміжних речовин для отримання оболонок.

5. Способи отримання мікрокапсул, що входять до складу перспективних лікарських форм пролонгованої дії.
6. Визначення спансул як лікарської форми.
7. Використання гранул у виробництві капсул пролонгованої дії.
8. Способи одержання таблеток пролонгованої дії.
9. Види та властивості полімерів-матрицеутворювачів.
10. Технологічні вимоги до сипких наповнювачів.
11. Стандартизація твердих лікарських форм з модифікованим вивільненням діючих речовин.

**Література: 21, 26, 27, 31, 36, 60, 98, 106.**

## ЗАНЯТТЯ № 7

### **ТЕМА: ВИРОБНИЦТВО СУЧАСНИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ.**

**МЕТА:** Розглянути основну групу препаратів для профілактики і лікування стоматологічних захворювань. Вивчити технологічні схеми виробництва стоматологічних гелів, лаків, плівок, дисків і оволодіти технологіями їх виробництва. Уміти раціонально підбирати устаткування, проводити контроль якості, упаковку і маркування готового продукту. Скласти технологічні блок-схеми виробництва стоматологічних препаратів.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Захворювання ротової порожнини.
2. Класифікація гелів. Їх переваги та недоліки.
3. Класифікація гелеутворювачів.
4. Процес гелеутворення і чинники, що впливають на нього.
5. Плівкоутворюючі допоміжні речовини. Їх класифікація.
6. Фірми-виробники стоматологічних лаків.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Сучасна стоматологія - це галузь клінічної медицини, яка вивчає захворювання зубів та слизової оболонки ротової порожнини, а також здійснює розробку методів їх діагностики, лікування та профілактики.

Захворювання пародонту (гінгівіти, пародонтити) є однією з найважливіших проблем сучасної стоматології. За даними літератури, в 1 мг зубного нальоту міститься від 5 до 8 млн сапрофітних і патогенних мікроорганізмів. При запальних процесах їх кількість різко збільшується.

Хвороби твердих тканин зубів досить різноманітні. До них відносяться карієс зубів і некаріозні поразки, які супроводжуються виникненням характерних для даного захворювання дефектів твердих тканин та гіперестезією – підвищеною больовою чутливістю до дії температурних, хімічних і механічних подразників.

Введення діючих речовин (ДР) у тверді тканини зубів ускладнено за рахунок значної щільності структури тканини емалі. Тому існуючі способи введення ЛР, такі як полоскання, втирання, аплікації та й самі лікарські форми, такі як порошки, пасти, розчини, обполіскувачі, аерозолі не забезпечують необхідну ступінь проникнення їх складових у тканини зубів, крім того швидко вимиваються слиною та зв'язуються їжею, що значно скорочує час їх фармакологічного впливу, чим і зумовлено їх низьку терапевтичну ефективність.

Для лікування гіперестезії застосовують різні гелі і лаки. Цей метод заснований на дифузії речовин з гелю або лаку в слину і тканини зубів. Вони утворюють на емалі щільну плівку, яка залишається на зубах протягом декількох годин, тобто такі препарати діють пролонговано.

Гелі можна наносити самотійно після чищення зубів. Вміст фториду в

гелях для домашнього використання повинен відповідати як такому в традиційних фторовмісних пастах. Гелі з високим вмістом фторидів повинні застосовуватися тільки в кабінеті у стоматолога. Дана лікарська форма (ЛФ) володіє консистенцією, що характеризується добрим зчепленням, але одночасно і еластичністю. Стоматологічні гелі як ЛФ мають ряд переваг: в'язкість гелів зменшує їх дифузію в порожнину рота, відносно повільне розрідження слиною дозволяє зберегти оптимальну концентрацію активного агента, а більш тісний контакт з поверхнею зубів полегшує пролонговане проникнення в них діючих речовин. Дозволені Комісією з лікарських препаратів й харчових продуктів (FDA) і американською стоматологічною асоціацією (ADA) фтористі гелі містять 1,1% натрію фториду або 0,4% олова фториду, застосування якого обмежено через можливе фарбування зубів.

Гель також є зручною ЛФ для місцевої терапії запальних процесів пародонту, добре всмоктується і розподіляється на слизовій оболонці, що обумовлює високу біодоступність ліків. Тісний зв'язок гелю із слизовою полегшує проникнення ЛР, завдяки в'язкості формують формують наповнювачів зменшується дифузія активного інгредієнту в порожнині рота, а відносно повільне розмивання слиною дозволяє зберегти оптимальну концентрацію діючої речовини на локалізованій частині ясен. З цією метою застосовуються гелі, які втираються в уражені ділянки м'яких тканин і слизової оболонки для лікування запальних захворювань пародонту, наприклад: «Метроцид», «Холісал», «Біодент-гель», «Метрогіл дента», «Мундізал гель», «Калгель», «Камістад-гель», «Сенсигель», «Дентол», «Парагель» та ін.

Стоматологічні гелі можна розглядати як прозорі або напівпрозорі нежирні водні препарати для місцевого застосування, які утворюють при нанесенні на тверді тканини зубів і слизові оболонки несповзаючу плівку.

#### Класифікація гелів:

1. Гідрофобні гелі (олеогелі) – їх основи, як правило, складаються з рідкого парафіну в суміші з поліефірами або жирними маслами, загущеними колоїдними силікатами (аеросил) або цинковим милом (солі жирних кислот).
2. Гідрофільні гелі (гідрогелі) є розчинами ВМС. Ці сполуки при розчиненні утворюють істинні розчини, що є гомогенними системами. Основи цих гелів звичайно складаються з води, гліцерину або пропіленгліколю, загущені відповідними гелеутворювачами (трагакант, крохмаль та ін.). Гідрогелі проявляють унікальну біосумісність зі структурою тканин людини у зв'язку із схожістю їх будови.

Технологія приготування стоматологічних гелів заснована на загальних принципах отримання гелів - для отримання гелеобразної маси (розчину полімеру) необхідно в розрахованій кількості розчинника (води) розчинити речовину – гелеутворювач, який може бути природного походження (полісахариди, поліпептиди), напівсинтетичного (похідні целюлози та ін.) і синтетичного (похідні акриламід, N-вінілпірролідону, поліетиленоксидів та ін.) походження. Останнім часом як носій діючих речовин у вітчизняній і зарубіжній практиці широко використовується рідкозшитий сополімер

акрилової кислоти - карбопол. Для отримання необхідної в'язкості гелів на основі карбопола необхідно додавати нейтралізуючі агенти (луги).

В якості допоміжних речовин при виробництві гелів застосовують: зволожувачі (пропіленгліколь, гліцерин, сорбітол і ін.); активатори всмоктування (спирт, діметилформамід, ефіри етиленгліколю і ін.); пролонгатори (ПВП, ПЕГ); стабілізатори (ЕДТА); консерванти (метиловий і пропіловий ефіри п-оксібензойної кислоти (ніпагин і ніпазол), бензойна кислота та її солі, бензалконію хлорид, сорбінова кислота та її солі, хлорбутанолгідрат, бензиловий спирт та ін.).

Технологія отримання гелів складається з наступних технологічних стадій: підготовка виробництва; підготовка сировини і розчинника; приготування розчину (суспензії, емульсії) або тонкоподрібненого порошку (суміші порошоків) фармацевтичної субстанції; приготування основи гелю змішуванням гелеутворювача і відповідного розчинника (води); введення діючих речовин або розчину в основу гелю, а потім додавання необхідних допоміжних речовин і розчину лугу (нейтралізуючого реагенту) для отримання необхідного ступеню в'язкості; контроль якості; фасування, упакування і маркування готової продукції. Необхідно врахувати, що процес перемішування також впливає на ступінь в'язкості - чим менша кількість обертів мішалки, тим менша втрата в'язкості гелю. Після припинення механічної дії в'язкість гелю відновлюється - даний ефект називається тиксотропністю.

Стандартизацію гелів проводять за наступними показниками: однорідність; прозорість; ступінь дисперсності ЛР; вміст діючих речовин; визначення в'язкості; оцінка адгезійних властивостей (за здатністю утворення стійкої несповзаючої плівки); вологовтрата.

Проте застосування гелів для лікування стоматологічних захворювань має певні складнощі, що пов'язане з їх нетривалою локалізацією на місці дії і необхідністю багаторазового нанесення. Через постійне виділення слини і рідини ясен гідрофобні гелі важко наносяться на зволожену поверхню слизової оболонки порожнини рота.

Перспективним напрямом є розробка аплікаційних форм введення діючих речовин. При цьому важливе значення має прицільне, локалізоване введення препарату, дотримання тривалості дії і концентрації активної речовини. Прикладом аплікаційного введення лікарських форм пролонгованої дії є вживання біополімерних стоматологічних плівок з різними фармакологічними препаратами.

Плівками називають матеріали, що представляють собою суцільні тонкі шари речовини. Вони характеризуються безперервною поверхнею й значно більшим, ніж у компактних тіл, відношенням площі поверхні до об'єму.

Для одержання плівок використовують полімери лінійної будови, макромолекули яких являють собою сукупність однакових (або різних, але щоб правильно чергувалися) ланок мономера, хімічно зв'язаних у довгі ланцюги.

Основними методами виробництва плівок є:

1. *Отримання плівки з розчину полімеру шляхом випаровування летких розчинників (метод поливу).* Поливом з розчину одержують плівки з полімерів, у яких температура розкладання близька до температури плинності або нижча її. Методи отримання плівок з розчинів полімерів застосовуються для тих полімерів, температура в'язкого плинну яких знаходиться нижче за температуру розкладання. До них відносяться ефіри целюлози, ПВХ, ПВС та ін. Технологічна схема даного методу приведена на рис. 1.

2. *Екструзія термопластичних полімерів з подальшим витягуванням плівкової заготовки.* Метод екструзії застосовується у тому випадку, коли інтервал між температурою розкладання і температурою плинності достатньо великий.

3. *Каландрування.* Це процес виготовлення плівкових матеріалів за допомогою каландрів – пристроїв з 3-20 валами, що горизонтально обертаються назустріч один одному, для обробки плівки тиском. Таким методом одержують плівки з полівінілхлориду і поліуретанів.

4. *Пресування* використовують для отримання як одношарових, так і комбінованих плівок. Заготовки плівок з порошкових полімерних матеріалів пресують або вальцюють без нагрівання, а потім спікають в печі.

До складу робочого розчину, що йде на виготовлення плівки, крім плівкоутворюючого полімеру, також входять розчинник (для розчинення полімеру), пластифікатор, фарбники і діючі речовини.

Розчинення полімерів відбувається в дві стадії:

а) набухання полімеру внаслідок проникнення малих частинок розчинника. Вода, що використовується як розчинник для полімеру, сприяє рівномірному розподілу і збільшує міцність зчеплення (адгезію) зв'язуючого матеріалу. Крім того, вода, що має порівняльно високий поверхневий натяг, сама є до певної міри зв'язуючим матеріалом.

б) власне розчинення, яке полягає у взаємодії полімеру і розчинника, що призводить до утворення істинного розчину. Ця стадія може бути прискорена перемішуванням.

Розчин полімеру, що поступає на формування плівки, не повинен містити будь-яких механічних домішок і нерозчинних частинок полімеру, а також пухирців газу, які погіршують якість відливої плівки. Для видалення пухирців газу розчин пропускають крізь вакуум-відсмоктувач, центрифугують або підігрівають.

Сушіння плівки відбувається одночасно з процесом плівкоутворення. Кінетика випаровування розчинників при плівкоутворенні пов'язана з властивостями полімеру утворювати на поверхні плівки більш щільний шар.

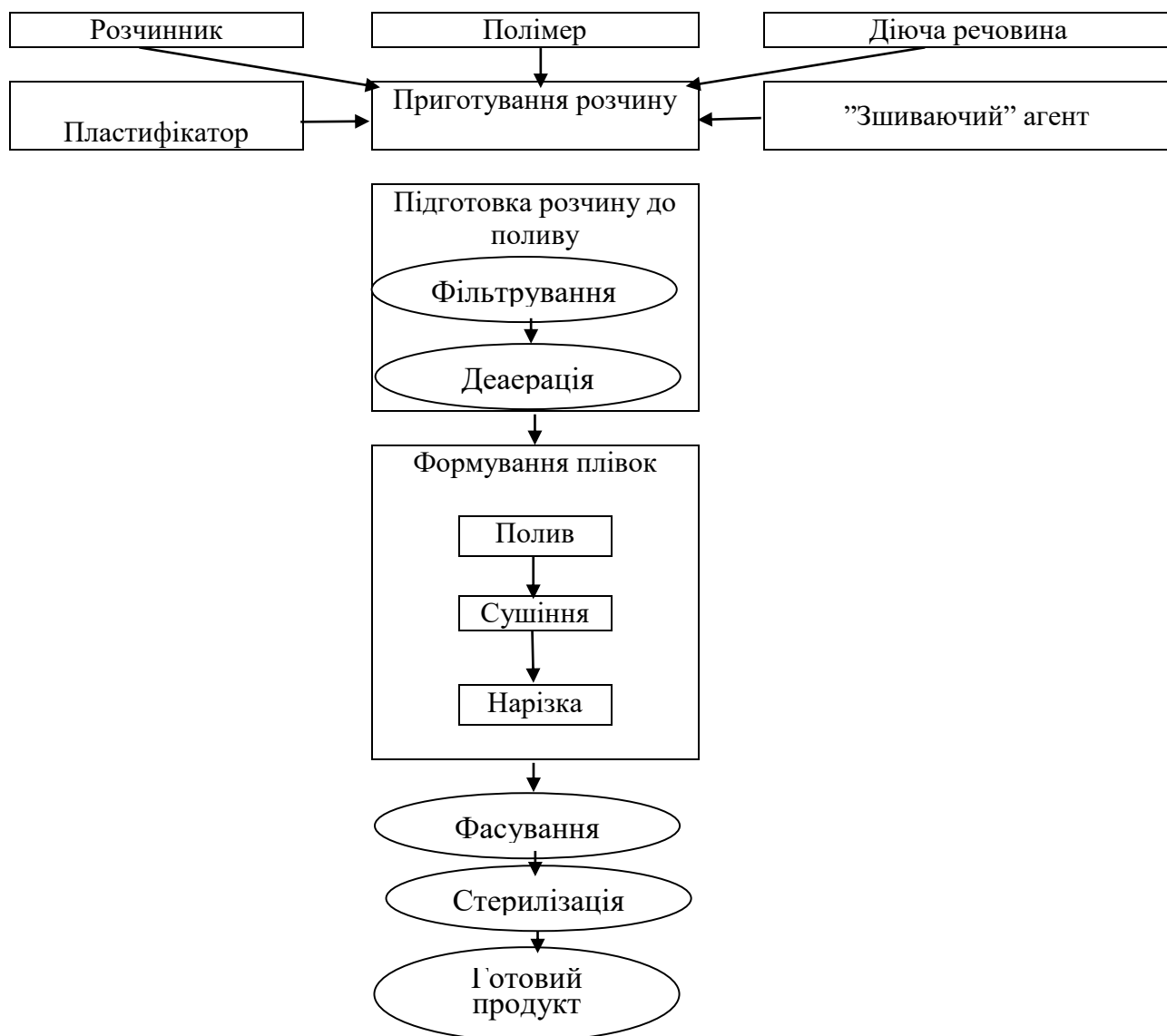


Рис. 1. Схема технологічного процесу отримання лікувальних плівок методом поливу

Плівки, висушені до залишкової вологості 10-15%, легко знімаються з поверхні форми (завдяки невеликій адгезії). Такий високий відсоток вологості необхідний для полегшення процесу розрізання, після чого плівки досушують до залишкової вологості 7-10%.

Російськими розробниками запропоновано принципово новий тип полімерних плівок «Діплен-Дента», в яких добра адгезія до слизової оболонки поєднується з можливістю пролонгованого введення фармацевтичних засобів. Плівки «Діплен-Дента» складаються з двох шарів – гідрофільного і гідрофобного, і залежно від розташування шару розрізняють дві сторони плівки. Гідрофільний шар, або сторона, володіє здатністю приклеюватися до вологої слизової оболонки раневої поверхні. Зовнішній, гідрофобний шар пластичний, добре моделюється на поверхні слизової рота та ізолює уражену ділянку від зовнішніх механічних, хімічних і бактерицидних дій. До складу плівок входять різні антибактеріальні,

протипротозойні, антисептичні, протизапальні, кератопластичні, знеболюючі речовини. Перевага цих плівок полягає в можливості їх застосування самими пацієнтами в домашніх умовах, як у фазі активного лікування, так і на етапі ремісії для профілактики запальних процесів.

Технологічний процес виробництва плівок складається з наступних стадій: підготовка виробництва; підготовка сировини і матеріалів (подрібнення, просіювання, зважування, підготовка розчинника); розчинення полімеру; введення речовин у розчин плівкоутворювача; формування плівок; їх сушіння і нарізка; контроль якості; фасування, упакування і маркування.

Стандартизацію плівок проводять за наступними показниками: органолептичний контроль (колір, прозорість, відсутність механічних частинок, розміри плівок та ін.); визначення середньої маси плівки; розчинність в біологічній рідині; рН водного розчину фармацевтичного препарату; якісний і кількісний вміст діючих речовин; біоадгезія; вологосорбція; ступінь розмивання; біологічна доступність.

Кафедрою ЗТЛ НФаУ була запропонована перспективна лікарська форма для стоматології – стоматологічні лікувальні диски (СЛД). СЛД - тверда лікарська форма, яка застосовується для знеболювання твердих тканин зубів при препаруванні їх під незнімні протези, при лікуванні гіперестезії твердих тканин, захисту препарованих зубів від впливу на них термічних, хімічних, механічних подразників і мікрофлори ротової порожнини, а також для профілактики карієсу. Розроблена лікарська форма дає можливість обробляти тверді тканини зубів за допомогою бормашини. Це дозволяє створити щільний контакт діючих речовин із тканинами зуба й методом притирання та імпрегнації під впливом доцентрових сил активно нагнітати їх у міжмалеві простори та дентинні каналця, де вони й надають свою знеболювальну, лікувальну й профілактичну дію. Це створює можливість локалізованого і цільового введення терапевтично активних агентів у певні ділянки твердих тканин зуба і забезпечення їм пролонгованої дії. Крім того, враховуючи більш м'яку структуру композиції дисків в порівнянні з тканинами зуба, у міру стирання стоматологічних лікувальних дисків на поверхні зубів, утворюється захисна ремінералізуюча мікроплівка, яка створює штучний бар'єр карієсогенним і подразнюючим факторам. Ступінь проникнення діючих речовин може регулюватися шляхом зміни швидкості обертання дисків, сили тиску на зуби і тривалістю обробки поверхні зуба.

Стоматологічні лікувальні диски дозволяють значно підвищити терапевтичну ефективність та механізувати процес введення діючих речовин у тканини зубів, що надає їм переваги над іншими стоматологічними лікарськими формами.

Диски мають наступні розміри: діаметр - 15 мм, висота - 3,5 мм, отвір у центрі - 2 мм. Розміри стоматологічних дисків відповідають розмірам абразивних каменів, які застосовуються при роботі на бормашинах в стоматології. Колір дисків коливається від білого до коричневого і обумовлений властивостями речовин, які входять до складу.



Технологія отримання дисків складається з наступних стадій: підготовка виробництва; підготовка сировини і матеріалів (подрібнення, просіювання); приготування СЛД (приготування основи і введення в неї діючих речовин; гомогенізація маси; виливання дисків); контроль якості; фасування, упакування і маркування готової продукції.

СЛД можуть бути одержані трьома методами: пресуванням (розплавлену суміш інгредієнтів диска після застигання подрібнюють, просіюють, після чого подрібнену масу пресують); штампуванням (розплавлену суміш виливають в спеціальну форму, охолоджують, після чого диски виготовляють спеціальними штамп-інструментами); виливанням (розплавлену суміш перемішують до однорідної маси, після чого заливають в гарячому вигляді у відповідні металеві форми). Після охолодження диски виймають, упаковують по 10 штук в поліетиленові пакети або скляні банки.

На рис. 2 і 3 представлено принципову схему і загальний вид пристрою для отримання стоматологічних лікувальних дисків методом виливання.

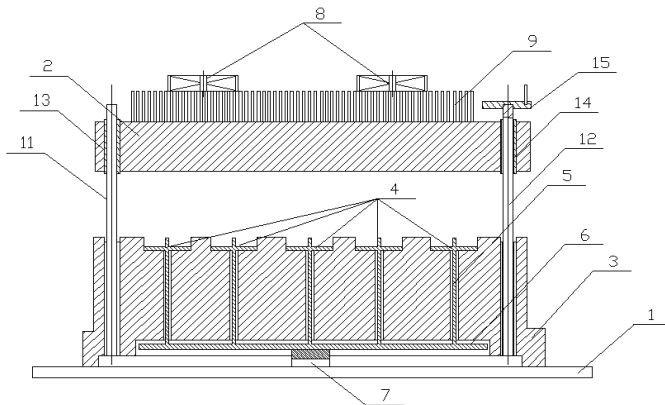


Рис. 2. Принципова схема пристрою для виливання СЛД

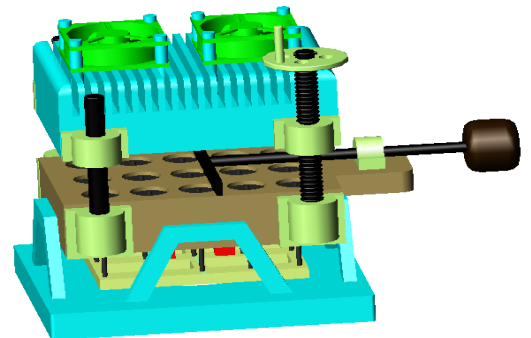


Рис. 3. Загальний вид пристрою для виливання СЛД

Пристрій для виготовлення стоматологічних лікувальних дисків складається із станини 1; верхньої плити матриці 2; нижньої плити матриці 3 з чарунками 4 для формування стоматологічних лікувальних дисків; системи виштовхуючих штоків 5, з'єднаних платформою 6; поршня 7; вентиляторів 8; ребер охолодження 9, що знаходяться у верхній частині верхньої плити матриці 2; нагрівальних елементів 10; направляючих 11; направляючої з різьбленням 12; втулок ковзання 13; втулки з різьбленням 14; воронки 15.

Принцип роботи пристрою нескладний і складається з наступних етапів:

1. Заповнення осередків нижньої матриці розплавом СЛД.
2. Формування дисків.
3. Отримання готових дисків, звільнення матриці.

Стандартизацію стоматологічних дисків проводять за наступними показниками: визначення середньої маси диска; визначення однорідності диска; визначення твердості методом пенетрації; визначення температури плавлення; визначення температури затвердіння; визначення стираємості

диска; хімічний аналіз (якісний і кількісний аналіз діючих речовин); біофармацевтичні дослідження (визначення глибини проникнення і розподілу діючих речовин СЛД в твердих тканинах зубів).

В Україні розроблені наступні препарати у формі дисків під умовними назвами «Нафтатрин», «Фтораїн» на поліетилен-парафіновій основі і «Фторгліфоскаль», «Піростронат» на воско-парафіновій основі, проте їх промисловий випуск відсутній. Вітчизняні підприємства, на жаль, недостатньо інтенсивно розширюють асортимент стоматологічних препаратів.

Значно скорочується кратність нанесення препарату на зуб, якщо використовуються засоби, які довгостроково утримуються на його поверхні. Ефективність застосування лаків доведена широким їх використанням в терапевтичній та відновлювальній стоматології. *Лаками* називаються плівкоутворюючі системи, які являють собою розчин полімерної плівкоутворюючої речовини у леткій рідині, здатні після нанесення та висихання на поверхні природних або штучних зубів (зубних протезів) утворювати плівку. Їх дія заснована на дифузії речовин з лікарської форми у слину і тканини зубів. При цьому діючі речовини діють пролонговано, створюючи на емалі щільну плівку, яка залишається впродовж тривалого часу.

Допоміжні речовини, введені до складу лікарської форми, дозволяють покращити або надати їй необхідних технологічних властивостей, забезпечити біодоступність та одержати форму фармацевтичного препарату, яка відповідає вимогам, що ставляться до неї.

Низькомолекулярні компоненти лаків, які випаровуються при формуванні покриття, називаються розчинниками або розріджувачами. До них відносяться вода, ацетон, спирти, кетони, ефіри та ін. У технології лаків необхідно враховувати властивості розчинників в залежності від природи плівкоутворювача, типу плівкоутворюючої системи та способу нанесення лаків. Основними показниками розчинників є розчинна здатність, леткість, токсичність, а також пожежо- і вибухонебезпечність.

Якісні характеристики стоматологічного лаку визначаються вибором плівкоутворювача – речовини, здатної утворювати плівку при нанесенні на тверду поверхню в комбінації з відповідним розчинником.

Вибір плівкоутворювача пояснюється якістю плівки, що утворюється: зовнішній вигляд, швидкість висихання, можливість контакту з вологою та зміни, які відбуваються при цьому, стабільність у часі, еластичність.

Експериментальним шляхом, створюючи різні комбінації речовин (плівкоутворювачів, розчинників та розріджувачів), можна досягнути утворення плівки необхідної якості.

У теперішній час в якості плівкоутворюючих речовин в технології лаків використовуються як реакційноздатні (незворотні) олігомери - епоксидні, поліефірні, фенолформальдегідні смоли та ін., а також деякі нереакційноздатні (зворотні), порівняно низькомолекулярні полімери - перхлорвінілові смоли, шелак, поліакрилати, полівінілацетати, нітрати целюлози та ін.

В розроблених лаках, рекомендованих до застосування в стоматологічній практиці, у якості плівкоутворювачів були використані природні смоли (піхтова та кедрова), епоксидні смоли, акрилати, альгінат натрію, поліоксієфіри.

Природні смоли являють собою тверді речовини різної прозорості та забарвлення (від безбарвних до темно-коричневих), які містяться у смолоносних рослинах. Вони плавляться при нагріванні, нерозчинні у воді (слині), розчиняються або набрякають в органічних розчинниках. Основними компонентами природних смол є смоляні кислоти, одно- або багатоатомні спирти (резіноли), складні ефіри смоляних кислот та смоляних спиртів або одноатомних фенолів, і являють собою хімічно нейтральні речовини.

Епоксидні смоли - продукт поліконденсації епіхлоргідрину з багатоатомними фенолами, спиртами, поліамінами, багатоосновними кислотами, а також продукти епоксидованих сполук, які містять не менше двох подвійних зв'язків. Найбільш розповсюджені дієнові смоли, котрі являють собою глейкі рідини жовтого кольору з молекулярною масою 350-750 або тверді речовини від жовтого до коричневого кольору з молекулярною масою 800-3500.

Епоксидні лаки утворюють покриття, які характеризуються механічною міцністю, тепло-, водо- та хімічною стійкістю, стійкістю до іонізуючого випромінювання, що робить їх перспективними у сфері розробки лаків для покриття зубних протезів у осіб, які готуються до проведення променевої терапії.

Широке розповсюдження в стоматології одержали прозорі, термопластичні, фізіологічно (біологічно) інертні полімери складних ефірів акрилової та метакрилової кислот - поліакрилати, похідні яких зараз широко застосовуються в стоматології для виготовлення зубних протезів та пломбуєчих матеріалів.

В теперішній час поліакрилати запропоновані для одержання лаків, які характеризуються доброю адгезивною здатністю, світло- та водостійкістю, розчинниками для яких є суміші складних ефірів, кетонів, ароматичних вуглеводів.

Останнім часом багато уваги приділяється використанню у якості плівкоутворювача ацетилцелюлози. Це пов'язано з тим, що покриття, котре утворюється на її основі, відповідає одній з основних вимог, які ставляться до лікувальних лаків, - має властивості напівпроникної мембрани, що досягається шляхом додавання пластифікаторів або гідрофілізаторів.

При виробництві лаків для одержання складів з оптимальними технологічними властивостями та якісними характеристиками в основу повинні вводитись такі речовини, як затверджувачі, сиккативи, пластифікатори.

Затверджувачі - це речовини, котрі зумовлюють твердіння реакційноздатних олігомерів. За характером дії розрізняють затверджувачі, молекули яких, реагуючи з функціональними групами олігомерів, входять до структури полімера що утворюється, а також ініціатори та каталізатори

твердіння. До перших належать ангідриди кислот, ді- та поліаміни, поліаміди, ізоціанати, синтетичні смоли та ін. У якості прискорювачів твердіння застосовують третинні аміни та фосфорні кислоти.

Сиккативами називають речовини, які ініціюють реакції полімеризації ненасичених плівкоутворювачів у процесі формування з них масляних покриттів. Відомо, що масляні лаки, нанесені на підложку тонким шаром, хімічно тверднуть у звичайних умовах за 6-7 діб. Однак, у присутності невеликої кількості сиккатива процес твердіння може закінчитися за 6-8 год. В якості сиккативів використовують солі, утворені металами перемінної валентності (свинець, марганець, кобальт, залізо та ін.) та органічними кислотами. Сиккативи у вигляді 25-30% розчинів у маслі вводять у лакові склади (масляні або модифіковані маслами) при їх виробництві чи перед нанесенням на підложку.

Сиккатив служить ініціатором окислювальної полімеризації плівкоутворювачів, що містять масла, у тому випадку, коли він добре сумісний з ними, тобто коли система гомогенна. З плівкоутворювачами, що містять масла, сумісні солі кислот рослинних олій (лінолеати), кислот каніфолі (резинати), нафтонових (нафтени) та деяких синтетичних жирних кислот.

Пластифікатори дозволяють підвищити пластичність та еластичність лакового покриття. Для цієї мети використовують нелеткі, хімічно інертні продукти, здатні суміщатись з полімерами: ефіри органічних та неорганічних кислот (дібутилфталат, дібутилсебацінат, трибутилфосфат), епоксидовані рослинні олії та ін.

Слід зазначити, що, в залежності від вмісту розчинника або його відсутності, існують два різновиди рідких плівкоутворюючих систем:

1. композиції, котрі не містять летких компонентів та виготовляються на основі рідких мономерів, олігомерів або полімерів; наносяться у стані розплаву;
2. композиції, що містять леткі компоненти і являють собою розчини, водні дисперсії або органодисперсії твердих полімерів та олігомерів.

Леткі компоненти - вода або органічні розчинники, котрі виконують функції "агентів розрідження", суттєво впливають на технологічні прийоми одержання покриттів та їх властивості.

Розчинники дозволяють надати певну в'язкість лаку. У процесі утворення плівкового покриття розчинник має бути якомога повніше видалений з поверхні плівки. Властивості одержуваних розчинів ВМС в більшості випадків залежать від хімічної природи розчинника. Так, наприклад, у високополярних розчинниках добре розчиняються полярні полімери (олігомери, полівінілацетати). Для кожного полімера підбирають свої групи сильних та слабких розчинників. Крім того, при виготовленні лаків необхідні ще й розріджувачі. До них належать речовини, котрі, не розчиняючи полімер, зменшують в'язкість розчину.

У технології стоматологічних лаків в якості розчинників використовують

ацетон, бутанол, бутилацетат, діхлоретан, хлороформ, ефір та ін.

В існуючій літературі лаки класифікують за трьома основними ознаками: в залежності від призначення, природи плівкоутворювача і властивостей утвореної плівки. За призначенням розрізняють покривні та лікувально-профілактичні лаки.

Покривні лаки виготовляються на основі кремнійорганічних смол, які застосовуються при виготовленні незнімних комбінованих містоподібних конструкцій для запобігання просвічування металевих деталей крізь пластмасове облицювання. З точки зору можливого застосування основи покривного лаку з лікувально-профілактичною метою, можна сказати, що вони є перспективною лікарською формою, яка забезпечує низький рівень проникності. Вони можуть бути застосовані для ефективного захисту зубів або зубних протезів у осіб, які працюють на виробництві з агресивними речовинами (кислотами, лугами, кремнієм та ін.). Ця група представлена також лаками на основі акрилатів, альгілату натрію, яким покривають гіпсові моделі щелеп у процесі виготовлення знімних протезів.

Спектр застосування лікувально-профілактичних лаків може бути достатньо великим в залежності від використовуваної основи та введених в них діючих речовин, що володіють різноманітною фармакологічною активністю - протизапальною, антиалергічною, антимікробною, знеболювальною.

З технологічної точки зору велику зацікавленість представляє класифікація, в основу якої покладено природу використовуваних плівкоутворювачів. В залежності від цього виділяють дві великі групи лаків: природні та синтетичні.

Натуральні лаки виготовляють на основі природних смол, таких як піхтова, кедрова, різних копалових смол, шелаку, каніфолі, а також на основі рослинних олій (льняної, конопляної, горіхової та ін.).

Синтетичні лаки являють собою композицію на основі епоксидних, фенол-формальдегідних, полівінілхлоридних смол, ціанакрилу, поліуретану, поліефірів: нітроцелюлози та толуолсульфаміду та ін.

В свою чергу серед натуральних лаків розрізняють олійні та смолисті, а синтетичні включають в себе смолисті, целюлозні, поліефірні та поліуретанові лаки. До смолистих лаків відносяться лаки на основі природних або штучних смол. Олійні смоли являють собою продукти сумісництва розчинних олій та природних або синтетичних смол в органічних розчинниках. Вони утворюють високоеластичні блискучі плівки. Целюлозні лаки виготовляють з нітроцелюлози (нітролаки) та ацетилцелюлози (ацетатні лаки). Вони швидко висихають та утворюють блискучу, стійку до механічного впливу плівку.

Поліефірні лаки складаються з так званих поліефірних смол, розчинних у стиролі. Вони відрізняються добрим гляncем, стійкістю до впливу води та органічних розчинників. Поліуретанові лаки створені на основі речовин, подібних до тих, які застосовуються для синтезу поліуретанів, володіють стійкістю до впливу органічних розчинників та відрізняються високою міцністю.

В залежності від властивостей покриття, що утворюється, розрізняють лаки, які утворюють незворотні плівки, та лаки, що утворюють зворотні плівки. Зворотність плівок зумовлена відсутністю у плівкоутворювача реакційноздатних груп. В цьому випадку відбувається висихання лаку внаслідок леткості розчинника та утворюється зворотня плівка (як правило, розчинна). До таких лаків належать шелачні, нітроцелюлозні, поліакрилові, перхлорвінілові.

У тих випадках, коли випаровування розчинника супроводжується глибоким хімічним перетворенням плівкоутворювача (полімеризацією або поліконденсацією), відбувається утворення незворотніх (нерозчинних) плівок, які більш стійкі до агресивних середовищ, ніж зворотні. Незворотні плівки утворюють масляні, поліефірні, епоксидні, поліуретанові, полівінілацетатні, поліакрилові, фенол-формальдегідні лаки.

Також існує структурна класифікація, введена О.Я. Дрінбергом, за якою всі лакові покриття діляться на 2 групи: неперетворювальні та перетворювальні в трьохвимірний стан. За цією класифікацією можна розрізнити процеси формування покриттів (які одержані без хімічних перетворень або в результаті таких перетворень), а також деякі властивості плівок (розчинність, термопластичність та ін.).

За будовою лакові покриття ділять на одно-, двух- та багат шарові. Для багат шарових різнорідних покриттів обрана відповідна назва шарів. Перший, контактуючий з підложкою шар називається ґрунтуючим, далі йде необхідна кількість проміжних шарів покриття (для пролонгації дії), і потім верхнє покриття. Основна функція ґрунтування – забезпечення адгезії всього покриття до підложки. Верхнє покриття забезпечує отримання відповідної мікрофактури (глянцеві покриття), фізико-механічних характеристик (твердість, гнучкість) та стійкість до зовнішніх впливів.

У стоматології найбільш поширене застосування препаратів фтору, який використовується як для знеболення твердих тканин у ортопедії, так і з метою профілактики карієсу у терапевтичній практиці. Встановлено, що чим довше контакт препарату, який містить фтор, з тканиною зубів, тим ефективніше він діє. У зв'язку з цим, основним недоліком застосування у стоматологічній практиці фторовмісних речовин, паст, порошків, мазей, аерозолів є нетривалий контакт з тканиною зубів та необхідність їх багаточисленного нанесення.

Так, було встановлено, що одноразове нанесення фторовмісного лаку дає такий самий ефект, як безперервне полоскання зубів розчином солей фтору на протязі 12 годин. Це пояснюється високою когезійною здатністю лаків, яка дає можливість забезпечити пролонгований ефект діючих речовин, а фізико-хімічні властивості дозволяють їх наносити на тверді тканини зубів та безпосередньо на протези перед фіксацією останніх у ротовій порожнині. При цьому діючі речовини поволі розсмоктуються та внаслідок депонування забезпечують глибоке проникнення.

В асортименті вітчизняних препаратів існують наступні стоматологічні лаки: Фторлак, Профілак та ін. Серед іноземних препаратів випускаються

Fluocal, Multifluorid, Bifluorid 12, Fluoridin, Duzapbat, Fluor protector, які є фтористими лаками та застосовуються для лікування гіперчутливості зубів та профілактики карієсу.

Співробітниками Центрального НДІ стоматології було розроблено перший вітчизняний фторовмісний лак (3% фтору), який одержав назву "Фторлак", який і на теперішній час має дозвіл до застосування у стоматологічній практиці. Клінічне застосування препарату виявило стійкий карієспрофілактичний ефект.

Наслідком подальших досліджень є розробка Косенко К.Н. рецептури фторовмісного лаку пролонгованої протикарієсної дії, до складу якого входять медичний клей МК-2 (ціакрин) та двофтористе олово. Оптимальна концентрація фтору у складі лаку складає 3%. Ціакриновий фторлак, на відміну від лаків на основі рослинної смоли, набагато довше (30 діб) зберігається у фісурах зубів, сприяє стійкому ефекту, володіє великою плінністю, добре затікає на проксимальні поверхні.

Прохончуков А.А. та співавтори розробили на основі синтетичних смол склад покривного лаку СХ-10, який являє собою співполімерну композицію високомолекулярних епоксидних смол, розчинних у хлороформі. Також були проведені роботи по розробці складу та технології виробництва лаку на основі поліоксифіру, в якому у якості діючого агента виступає 3% розчин фториду натрію у спирті. Розчинником є хлороформ, а в якості затверджувача та зшиваючого агента використовують толуїлендіізоціанат та ортооксифенілметилентилендіамін або дефенілметанолдіізоціанат. Такий лак володіє фізичною стійкістю та механічною міцністю, і в той же час не руйнує органічну основу зуба.

Найбільш відомим у Росії препаратом, що випускається компанією ВОСО для екзогенної профілактики карієсу, є двокомпонентний лак «Біфлюорид 12», який застосовують для профілактики карієсу та лікування гіперестезії зубів. Основними діючими компонентами «Біфлюорида 12» є 6% натрій фторид ( $\text{NaF}$ ) і 6% кальцій фторид ( $\text{CaF}_2$ ).

Широке розповсюдження за кордоном здобули фторовмісні лаки на основі синтетичних смол (на відмінну від "Фторлаку"), такі як "Duzapbat" (ФРН) та "Fluor Protector" (Великобританія). Час утримування їх на поверхні зубів не перевищує 24 години.

Таким чином, з вищевикладеного бачимо, що розроблені склади стоматологічних лаків мають переважно одnobічну направленість - карієспрофілактичну дію.

На кафедрі ЗТЛ було розроблено фармацевтичний препарат комплексної дії у вигляді стоматологічного лаку, дія якого спрямована на лікування та профілактику "протезних" стоматитів, викликаних акриловими протезами. Препарат має протимікробну дію відносно патогенної мікрофлори ротової порожнини, а також репаративну та протизапальну дію.

Розроблений лак «Ферацемін» має наступний склад: ацемін (діюча речовина), феракрил (плівкоутворювач), вода (розчинник), ацетон (розріджувач).

Технологічний процес виробництва лаку складається з наступних стадій: підготовка виробництва; підготовка сировини та матеріалів (подрібнення, просіювання, зважування, підготовка розчинника); приготування розчину діючої речовини; приготування лаку (розчинення плівкоутворювача у розчині, введення розріджувача); фасування, пакування та маркування готової продукції.

Стандартизацію лаку проводять за наступними показниками: органолептичний контроль (колір, прозорість, відсутність механічних включень та ін.); якісний та кількісний вміст діючих речовин; структурно-механічні властивості (реологічні параметри лаку); значення рН лаку; колоїдна стабільність лаку; глейкість; розчинність; водопоглинання; адгезійна міцність лаку (за методом гратчастих надрізів).

Проводять також дослідження лаків на старіння. Під старінням розуміють незворотні зміни властивостей лаку у часі під дією зовнішніх факторів: кисню повітря, тепла, світла, вологи та ін. Ці зміни не завжди закінчуються погіршенням властивостей, іноді властивості можуть і покращуватися у часі.

Старіння лаків внаслідок малої поверхні контакту з киснем повітря, слабого впливу світла, тепла та інших факторів розвивається у багато разів повільніше, ніж старіння плівок, що утворюються. Цей процес супроводжується випаровуванням розчинника, деякою зміною реологічних властивостей, а іноді і утворенням осадів. Утворення осадів відбувається як за рахунок хімічної взаємодії складових лаку, так і за рахунок коагуляційних процесів, які виникають у часі в такій складній колоїдній системі.

Під впливом факторів старіння у полімерному матеріалі може розвиватися декілька процесів: подальша полімеризація та «зшивання» плівкоутворювача («структурування») та його руйнування (деструкція). Якщо превалює процес міжмолекулярної взаємодії, то відбувається збільшення молекулярної маси плівкоутворювача, що призводить до збільшення його жорсткості, крихкості, нерозчинності та інших властивостей. Якщо превалює процес деструкції, то молекулярна маса плівкоутворювача падає, наростає плинність, липкість та інші негативні якості.

Признаками старіння плівок та покриттів є: зменшення або збільшення їх маси і молекулярної маси полімеру, зниження та збільшення розчинності, зміна кольору, щільності, еластичності, твердості, зміна зовнішнього вигляду, поява липкості, тріщин, відшаровування, втрата глянцеу та ін.

З вищенаведеного можна зробити висновок, що лаки мають значну перевагу над іншими лікарськими формами внаслідок великої когезійної властивості, яка дає змогу забезпечити тривалий контакт з поверхнею зубів, а також дозволяє наносити їх на протези безпосередньо перед фіксуванням останніх у ротовій порожнині.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Приготувати стоматологічні лікувальні диски «Нафтатрин».
2. Приготувати стоматологічний лак «Ферацемін».



3. Визначити швидкість розливу лаку на підложку.
4. Визначити адгезійну міцність лаку.

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

### Завдання № 1. Приготування стоматологічних лікувальних дисків «Нафтатрин».

#### *Склад препарату (на один диск):*

Натрію фториду	- 0,1300 г (діюча речовина)
Тримекаїну	- 0,0175 г (діюча речовина)
Поліетилену високого тиску	- 0,1400 г (допоміжна речовина для досягнення необхідної твердості диска)
Моногліцериду дистильованого	- 0,1175 г (емульгатор)
<u>Парафіну твердого</u>	<u>- 0,0950 г (наповнювач)</u>
Всього	- 0,5000 г

**Опис.** Диски мають наступні розміри: діаметр - 15 мм, висота - 3,5 мм, отвір в центрі - 2 мм. Колір дисків коливається від білого до коричневого.



Стоматологічні лікувальні диски «Нафтатрин» застосовуються для знеболювання твердих тканин зубів при препаруванні їх під незнімні протези, при лікуванні гіперестезії твердих тканин, а також для профілактики карієсу.

**Технологія приготування.** Технологія приготування СЛД включає наступні стадії:

- Підготовка сировини (зважування та просіювання).
- Приготування розплаву 1.
- Приготування розплаву 2.
- Приготування та гомогенізація маси для виливання дисків.
- Виливання СЛД.
- Фасування, маркування, упакування.

**Підготовка сировини.** На вагах ВР-20 відважують тримекаїн. На вагах Мора відважують натрію фторид, парафін твердий, поліетилен високого тиску, моногліцерид дистильований.

Порошок натрію фториду просіюють через сито з відповідним діаметром отвору (RDA = 35).

**Приготування розплаву 1.** У порцелянову чашку поміщають попередньо зважені поліетилен високого тиску і натрію фторид, нагрівають до температури 105-110°C при ретельному перемішуванні й розплавляють до одержання однорідного розплаву 1 (ступінь однорідності суміші

спостерігають візуально).

**Приготування розплаву 2.** В іншу порцелянову чашку поміщають МГД і парафін, розплавляють до рідкої консистенції при температурі 55-65°C, після чого додають тримекаїн. Масу перемішують до повного розчинення тримекаїну (контролюють візуально) і одержують розплав 2.

**Приготування та гомогенізація маси для виливання дисків.** Отримані розплави поєднують та перемішують протягом 10 хв. при 250-300 об/хв. і 105-110°C під вакуумом. Після отримання однорідної маси з рівномірним вмістом діючих речовин в усіх шарах, її передають на стадію виготовлення стоматологічних лікувальних дисків.

Гомогенізація та розлив стоматологічних лікувальних дисків у форми повинні проводитися при температурі 105-110°C для досягнення достатньої плинності суміші. Саме в цьому діапазоні температур маса диска має достатню плинність, здатну забезпечити однорідність дозування та рівномірний розподіл діючих речовин в препараті.

**Виливання СЛД.** Прилад для одержання дисків методом виливання та його принцип роботи наведено в інформаційному матеріалі.

**Фасування, маркування, упакування.** Після охолодження і виштовхування дисків з матриць, диски фасують по 10 штук у контурну чарункову упаковку та етикетують.

**Контроль якості.** Контроль якості СЛД проводять за показниками, наведеними у інформаційному матеріалі.

## **Завдання № 2. Приготування стоматологічного лаку «Ферацемін»**

### **Склад препарату:**

Ацеміну	– 4,0 г (діюча речовина)
Феракрилу	– 7,0 г (плівкоутворювач)
Води очищеної	– 59,0 г (розчинник)
<u>Ацетону</u>	<u>– 30,0 г (розріджувач)</u>
Всього	– 100,0 г.

**Опис.** Прозорий безбарвний лак для місцевого застосування. Лак «Ферацемін» призначений для профілактики і лікування стоматитів, викликаних пластмасовими протезами. Препарат має антимікробну дію по відношенню до патогенної мікрофлори ротової порожнини, а також репаративну і протизапальну дію.

Особливістю дії ацеміну є прискорення епітелізації та регенерації тканин, зменшення ексудації, що важливо при терапії стоматитів, які виникають при використанні акрилових протезів, а також антимікробна активність.

Феракрил використовують в якості діючої речовини, як кровоспинний, знеболюючий, антисептичний засіб, та в якості плівкоутворювача. Розчинність феракрила у воді підвищується при додаванні ацетону, який є розріджувачем лаку.

**Технологія приготування.** Технологія приготування лаку включає наступні стадії:

- Підготовка сировини та розчинника.
- Приготування розчину ацетіна.
- Отримання розчину плівкоутворювача.
- Приготування лаку.
- Фасування та пакування.

**Підготовка сировини.** Феракрил і ацетин подрібнюють в ступці і просіюють через сито з діаметром отвору 3 мм. Речовини відважують на технічних вагах. Воду очищену та ацетон відмірюють за допомогою мірного циліндру.

**Приготування розчину ацетіна.** В склянку ємністю 100 мл відмірюють воду очищену, підігріту до 35°C, додають відважену кількість ацетіну та перемішують скляною паличкою до повного його розчинення. Розчин повинен бути прозорим, без нерозчинних частинок речовин (однорідність контролюють візуально).

**Отримання розчину плівкоутворювача.** У фарфорову чашку поміщають відважену кількість феракрилу, заливають водним розчином ацетіну і залишають для набухання на 3,5 год. при температурі 40°C, періодично перемішуючи.

**Приготування лаку.** Після охолодження лакової суміші до 25°C додають ацетон та залишають її на 6 год., періодично перемішуючи, для досягнення необхідної консистенції лаку.

**Фасування та пакування.** Лак фасують у флакони зі скла по 50,0 г, закупорюють пластмасовими кришками, що накручуються, етикетують та здають викладачу.

**Контроль якості.** Контроль якості лаку проводять за наступними показниками:

- органолептичний контроль (колір, прозорість, відсутність механічних включень та ін.);
- якісний та кількісний вміст діючих речовин;
- вивчення структурно-механічних властивостей (реологічних параметрів лаку);
- визначення рН лаку;
- визначення колоїдної стабільності лаку;
- визначення глейкості;
- визначення розчинності;
- визначення водопоглинання;
- визначення адгезійної міцності лаку.

### **Завдання № 3. Визначення швидкості розливу лаку на підложку**

Для випробування використовують диски діаметром (50±1) мм і товщиною (3±0,5) мм.

Продукт, доведений до робочої в'язкості, переноситься на диск пензлем і швидко розподіляється поздовжнім і поперечним його рухом по всій поверхні. Потім пензлем різко проводять риску на середині диску від одного краю до другого. Одночасно з відривом пензля від диска включають

секундомір і визначають час, коли зникнуть риси від пензля і утвориться повністю рівна поверхня. В залежності від часу, потрібного для розливу продукту, розрізняють три оцінки розливу:

- 1) задовільний – лак розливається не пізніше ніж через 10 хв. після нанесення;
- 2) повільний – лак розливається через 10-15 хв. після нанесення;
- 3) незадовільний – лак не розливається по закінченню 15 хв. після нанесення.

#### **Завдання № 4. Визначення адгезійної міцності лаку**

Під адгезією лаків розуміють явище, що полягає у встановленні зв'язку між плівкою та підложкою (протезною ложею), на яку вона нанесена. Адгезію визначають за адгезійною міцністю, тобто за зусиллям, яке треба затратити на руйнування адгезійного зв'язку. Від величини та стабільності адгезії суттєво залежить багато властивостей лаків, в тому числі – захисна спроможність в умовах експлуатації.

Визначення адгезійної міцності покриття проводять за методом ґратчастих надрізів. Сутність методу полягає в оцінюванні ступеню прилипання лакової плівки до пластини за кількістю шматочків, відпавших від пластини при нарізанні плівки. Для випробування використовуються диски діаметром  $(50 \pm 1)$  мм і товщиною  $(3 \pm 0,5)$  мм. Диски покриваються лаком та висушуються. На поверхні лакового покриття лезом бритви роблять не менш 5 паралельних надрізів до пластини на відстані 1 мм один від одного. Стільки ж надрізів роблять перпендикулярно першим. На покритті утворюються ґрати з квадратів однакового розміру. Після нанесення квадратів зверху наліплюють липку смужку (скотч) і звільняють плівку від зразків.

Адгезію оцінюють по стану надрізів на покритті по чотирьохбальній системі відповідно зі шкалою, наведеною нижче:

- 1) краї надрізів повинні бути гладкими, відпавших шматочків не спостерігається (відсутність відставання покриття від субстрату) – 1;
- 2) незначне відставання покриття у вигляді крапок уздовж лінії надрізів чи в місцях їх перетинання – 2;
- 3) часткове відставання уздовж ліній надрізів (до 35% поверхні з кожних ґрат) – 3;
- 4) повне чи часткове відставання покриття смугами чи квадратами уздовж ліній надрізів (більше 35% поверхні з кожних ґрат) – 4.

Тобто найбільш оптимальним слід вважати показник, який дорівнює 1 балу, що свідчить про високу адгезійну міцність лаку.

#### **СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ**

1. При нанесенні на тверду тканину зуба лікарського препарату утворилася плівка, що утримується на емалі протягом 1-2 діб. Назвіть лікарську форму даного стоматологічного препарату.

2. При стандартизації стоматологічного гелю вміст натрію фториду в ньому склав 2,2 %. Чи вірно це? Яка кількість фториду натрію в стоматологічних гелях дозволена FDA та ADA.

3. Стоматологічні плівки із полівінілхлориду отримали методом поливу. Чи вірно це? Поясніть.

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Надайте визначення стоматологічним гелям. Їх класифікація. Номенклатура препаратів у вигляді стоматологічних гелів.

2. Допоміжні речовини, які застосовують при виробництві гелів.

3. Особливості технології одержання гелів. Стандартизація гелів.

4. Що собою представляють стоматологічні плівки? Номенклатура препаратів у вигляді стоматологічних плівок.

5. Методи виробництва плівок, їх особливості.

6. Надайте визначення стоматологічним лікувальним дискам. Номенклатура препаратів у вигляді СЛД.

7. Опишіть технологічний процес одержання дисків. Стандартизація дисків.

8. Надайте визначення стоматологічним лакам.

9. Допоміжні речовини, що застосовуються у виробництві лаків.

10. Роль плівкоутворювачів та їх класифікація.

11. Класифікація лаків.

12. Номенклатура стоматологічних лаків.

13. Опишіть технологічний процес отримання лаків.

14. Контроль якості стоматологічних лаків.

**Література: 1, 5, 7, 8, 14, 16, 18, 19, 20, 46, 17, 48, 51, 70, 71, 102.**

## ЗАНЯТТЯ № 8

### ТЕМА: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ АЕРОЗОЛІВ.

**МЕТА:** Ознайомитися з основними підходами до створення лікарських форм під тиском. Скласти технологічну блок-схему виробництва аерозольних препаратів. На підставі розроблених методів оцінки якості, провести дослідження пінних аерозолів.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Особливості технології двофазних і трифазних лікарських форм під тиском.
2. Пропеленти та їх класифікація.
3. ПАР, які використовуються у виробництві фармацевтичних аерозолів: особливості ПАР пінних і плівкових аерозолів.
4. Гідрофільно-ліпофільний баланс, структурно-механічні характеристики дисперсних систем.
5. Пристрій аерозольного балона.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Секрет «лікування туманами» був відкритий ще Гіппократом і Галеном. Гіппократ запропонував лікування ангіни інгаляціями над гарячою водяною парою, а Гален – лікування бронхіту морським повітрям або сірчистими випарами поблизу вулканів Везувію, Етні. З давніх часів відоме вживання в лікуванні різних захворювань обкурювання бальзамними смолами і здобуття ароматизованої пари з ефіроолійних рослин. Ці методи ефективно використовуються і в наші дні і є основою медичних аерозолів.

Особливостями аерозолів є мала в'язкість газового дисперсійного середовища і великий пробіг молекул газу в порівнянні з розміром часток. Тому, не дивлячись на порівняно великий розмір часток, в аерозолях відбувається інтенсивний броунівський рух.

Існують різні види інгаляцій:

- парові – для прогрівання верхніх дихальних шляхів. Проте парова інгаляція має недоліки: по-перше – дітям часто буває важко вдихнути струмінь гарячого повітря; по-друге – не всі лікарські речовини можна використовувати, при нагріванні частина лікарських речовин, що діють, руйнується;

- сольові: гало- або спелеоінгаляції в умовах соляних копалень. Обумовлені особливостями підземного мікроклімату - постійністю температури, тиску, вологості, газового складу повітря, підвищеним вмістом негативних аероіонів, відсутністю бактерійної флори і алергенів (і ін.). Найбільш значимим чинником є те, що повітря галітових, силвінітових печер є природним аерозольним середовищем, що містить значну кількість респірабельних часток солі (1-5 мкм), що надають лікувальну дію в дихальних шляхах. Саме сухий респірабельний аерозоль природної кам'яної

солі в достатній кількості є головним чинником діючого спелеовпливу в галотерапії і спелеотерапії

- масляні – над підігрітими ефірними маслами. Цей вид інгаляцій використовується в лорпрактиці, при атрофії або сухості слизових оболонок;

- вологі – небулайзерна терапія.

**Небулайзер** – це спеціальний прилад, який перетворює рідину з ліками в аерозоль, – в туман. Термін «небулайзер» походить від латинського «nebula» —туман і вперше був використаний в 1872 р. для назви пристрою, в якому рідина перетворювалася в дрібний аерозоль для інгаляції. Небулайзерна терапія - це введення в бронхи лікарських речовин у вигляді аерозоля – найдрібніших крапельок рідких лікарських засобів, зважених в повітряному середовищі. Перевага небулайзерної терапії полягає в



швидшому створенні високих, необхідних для лікування концентрацій лікарських речовин, саме в осередку ураження. Ліки поступають швидко, інтенсивно діють, при цьому збільшується активна поверхня взаємодії із слизовою оболонкою бронхів і легенів, і зростає ефективність лікування. Аерозолі лікарських препаратів можуть розріджувати мокроту і сприяти її виведенню, зменшувати набряк і запалення слизової оболонки

дихальних доріг, регулювати міру зволоження дихальних доріг. Небулайзери залежно від механізму перетворення рідини в аерозоль або від принципу дії центрального пристрою – розділяють на:

- *Компресорні:* аерозоль створюється за рахунок подачі в камеру повітря під тиском. Компресорна технологія створення аерозолю дозволяє застосовувати в таких небулайзерах чималу кількість лікарських препаратів. Небулайзери стають усе більш доступними і зручними у використанні, технології їх виробництва постійно удосконалюються. Так, наприклад, сучасні компресорні небулайзери японського виробництва відповідають всім



стандартам якості. Вони обладнані технологією віртуальних клапанів, що не лише забезпечує зручність і простоту інгаляції, але й підвищує економічність використання лікарських препаратів, зводячи до мінімуму їх витрати. Апарати, які обладнані віртуальними клапанами, надійніші у використанні і набагато легше піддаються стерилізації, тому що в них немає дрібних деталей силіконових клапанів, які з часом можуть прийти в непридатність. Компресорні небулайзери доступні в ціні і енергоекономічні.

Вони оптимально підходять для стаціонарного використання в медичних і в домашніх умовах. Небулайзери для домашнього використання швидко збираються і дезинфікуються, вони вельми прості у використанні і можуть

стати справжнім родинним доктором. Компресорні небулайзери можуть бути і портативними, працюючими не лише від мережі, але і від акумулятора. Такий апарат можна брати з собою при поїздках на далекі відстані. Завдяки легкості в стерилізації і високій мірі надійності такі апарати можуть використовуватися навіть в машинах швидкої допомоги. До недоліків компресорних небулайзерів можна віднести далеко не компактні розміри апаратів, а також високий рівень шуму, що ускладнює їх використання у немовлят і маленьких дітей.

- *Ультразвукові.* Ті, в яких розпилювання здійснюється за допомогою високочастотної вібрації п'єзоелектричних кристалів приладу. Аерозоль створюється за допомогою високочастотних коливань, що обмежує кількість лікарських препаратів, які можна в них застосовувати. Пояснюється це тим, що висока енергія ультразвуку може привести до руйнування ряду гормонівміщуючих препаратів, антибіотиків і інших активних речовин. В той же час, ці апарати працюють безшумно, вони надійні і володіють високою продуктивністю. Найчастіше їх використовують для ефективного лікування, зволоження дихальних шляхів, а також у комплексі з кисневою терапією.



- *Електронно-сітчасті,* або мембранні інгалятори - меш-небулайзери. Ці апарати називають небулайзерами третього покоління. Вони сконцентрували у собі усі переваги ультразвукових і компресорних небулайзерів. У списку методів лікування респіраторних захворювань меш-небулайзери займають особливе місце. До таких небулайзерів відноситься і кишеньковий Omron, який виробляє аерозоль за допомогою віброуючої металевої мембрани. Рідка лікарська речовина проходить крізь дрібні отвори, утворюючи аерозоль. Зони терапевтичної дії досягають 80% часток. Частота ультразвукових коливань меш-небулайзерів на порядок нижче, ніж у ультразвукових, і становить 180 кГц. Такі ультразвукові коливання використовуються для підняття рідини і проштовхування її через отвори сітки-мембрани. Знижена частота ультразвуку дозволяє використовувати в меш-небулайзерах навіть ті препарати, які протипоказані до використання в ультразвукових. Таким чином, діапазон застосування меш-небулайзерів підвищується. Працюють такі апарати абсолютно безшумно і можуть застосовуватися для інгаляцій навіть сплячій дитині. Апарат можна використовувати в будь-якому положенні. При цьому закрита кришка не дозволяє вилитися розчину, що важливо для дітей і пацієнтів з обмеженими можливостями. Інгаляція проходить в режимі природного дихання з мінімальними втратами препарату. Початковий обсяг ліків може бути всього 0,5 мл, а залишковий не буде перевищувати 0,1 мл.





Швидкість і локальна доступність у вогнище ураження інгаляцій з використанням меш-інгаляторів є важливою перевагою. Розчин лікарського препарату не потребує попередньої обробки, а час інгаляції може бути скорочено до 2-3 хвилин завдяки високій ефективності роботи апарату. Компактні розміри небулайзера і невелика вага цілком дозволяють носити його навіть в дамській сумочці. Працювати небулайзер може або від мережевого адаптера, або від двох пальчикових батарейок. З появою таких небулайзерів настала нова епоха: коли небулайзери можна брати з собою і використовувати не тільки вдома, але і на прогулянці, за кермом, під час активного відпочинку або в офісі. Наприклад, для запобігання нападу людям, які страждають на бронхіальну астму, досить просто натиснути кнопку апарату, наповненого ліками, і швидко провести інгаляцію. А при лікуванні такої категорії пацієнтів як грудні діти, меш-небулайзер не має собі рівних. В даний час меш-небулайзер за вартістю не перевершує недорогий сотовий телефон. Він ідеально підходить практично всім пацієнтам, розрахований на індивідуальне використання, легкий і надійний.

Перевага небулайзерів перед аерозольними лікарськими формами, які застосовуються в пульмунології і в практиці лікувальних інгаляцій, являє незаперечну цінність. Але необхідно зазначити більш широкий спектр терапевтичної дії фармацевтичних аерозолів.

Аерозоль фармацевтичний - готова лікарська форма, що складається з балона, клапанно-розпилювальної системи та вмісту різної консистенції, здатної за допомогою пропеленту виводитися з балона. Аерозольні системи зарекомендували себе практично у всіх сферах медицини. Вони стали її невід'ємною частиною.

За призначенням фармацевтичні аерозолі класифікують на інгаляційні, отоларингологічні, дерматологічні, стоматологічні, проктологічні, гінекологічні, офтальмологічні, спеціального призначення (діагностичні, перев'язувальні, кровоспинні та ін.)

Створенням і виробництвом аерозольних ЛФ в СНД в останні десятиліття займалися вчені ДНЦЛЗ під керівництвом Г. С. Башури в співавторстві з іншими вченими СНД.

Таблиця 1.

Список аерозольних препаратів, що випускаються і дозволені для застосування в Україні

Препарат, НТД	Склад основних інгредієнтів у балоні	Застосування
1	2	3
1. Аерозоль нітазол, ТФС	60г: нітазол, олія оливкова, гліцерин, хладон-12	Антимікробний засіб. Застосовується у хірургії, гінекології

1	2	3
2.Ампровізол ВФС	60г: прополіс, віт. Д, анестезин, ментол	При термічних опіках 1-2 ступеня
3.Аерозоль гентаміцину сульфату, ТФС	60г: гентаміцину сульфат, цинку ацетат, амоній-церій(III) сульфат, ОС-20, спирти фр.С16-С21, вода, хладон-12	Для лікування інфікованих ран і опіків
4.Вінізол, ТФС	60г: вінілін (бальзам Шостаковського), лінетол, цитраль, хладон-11/12	Лікування гранулюючих ран, трофічних виразок, пролежнів та інфікованих ран
5. Гіпозоль, ВФС	60г: масло обліпихи, метилурацил, натрію етазол, тримекаїн, твін-80, спирти фр. С16-С21, вода, хладон-12	Протизапальний і ранозагоювальний засіб для застосування у гінекології, проктології, стоматології та лікування опіків
6. Гіпозоль АН, ТФС	60г: масло обліпихи, нітазол, метилурацил, твін-80, спирти фр. С16-С21, пропіленгліколь, вода, хладон-12	Протизапальний, антимікробний засіб, стимулює репаративні процеси
7. Гіпозоль А, ВФС	60г: аекол, етазол натрію, метилурацил, твін-80 спирти фр. С16-С21, спирт етиловий, вода, хладон-12	Протизапальний, ранозагоювальний засіб для застосування в гінекології, проктології, стоматології і лікування опіків
8. Діоксизоль, ТФС	60г: діоксидін, тримекаїн, 1,2-пропіленгліколь, проксанол-268, вода, хладон-12	Антибактеріальний засіб для лікування ран і опіків у 1-й фазі раневого процесу
9. Інгаліпт, ФС	30 мл: стрептоцид і норсульфазол розчинні, тимол, масла евкаліптове і м'ятне, спирт етил. 95%, цукор, гліцерин, твін-80, вода, азот	Антисептичний і протизапальний засіб

1	2	3
10. Каметон, ФС	30г: хлорбутанолгідрат, камфора, ментол, масла евкалиптове і вазелінове, хладон-12	Гострі і хронічні захворювання носа, глотки і гортані
11. Камфомен, ФС	30г: ментол, масла евкалиптове, камфорне, оливкове і касторове, фурацилін, спирт етил. 95%, хладон-12	Катари верхніх дихальних шляхів, фарингіти
12. Кортонізол, ВФС	60г: гидрокортизон-ацетат, нітазол, пропіленгліколь, твін-80, спирти фр. С16-С21, масло вазелінове, вода, хладон-12	Застосовується в проктології та урології
13. Левовінізол, ФС	60г: левоміцетин, вінілін, лінетол, спирт етил. 95%, цитраль, хладон-11/12 (50:50)	Опіки, трофічні виразки, пролежні
14. Лівіан, ФС	30г: лінетол, риба'чий жир, віт. Е, анестезин, циміналь, масла соняшникове і лавандове, спирт 95%, хладон-12	Для лікування опікових ран
15. Ліоксазол, ВФС	30г: 2-аллілоксиетанол, спирт етил. 95%, хладон-12	Стимулятор процесів репаративної регенерації
16. Лифузол, ФС	Фурацилін, лінетол, спец. смола, ацетон, хладони-11 і 12	Антимікробний засіб для зовнішнього застосування
17. Неотизол, ВФС	65г: неомицина сульфат, етилцелюлоза, масло касторове, спирт етил. абс., хладон-11/12 (50:50)	Для лікування інфікованих ран і опіків
18. Оксициклозол, ФС	70г: окситетрацикліну г/х, преднизолон, пентол, хладон-11/12 (50:50)	Для лікування інфікованих ран і опіків
19. Олазол, ВФС	60г: левоміцетин, анестезин, масло обліпихове, ланолін, триетаноламіностеарат, кислота борна, гліцерин, вода дист., хладон-12	Для лікування інфікованих ран і опіків, трофічних виразок, дерматозів, мікробної екземи

1	2	3
20. Пірозоль, ВФС	30г: піромекаїн, новоіманін, пропіленгліколь, спирт етил. 95%, хладон-12	Знеболюючий і антимікробний препарат для застосування у стоматології
21. Пропосол, ВФС	50г: прополіс, спирт етил., гліцерин, хладон-12	Протизапальний, знеболюючий і дезинфікуючий засіб при запальних захворюваннях слизової оболонки порожнини рота
22. Сальбутамол, ВФС	Сальбутамол, цетилолеат, хладон-11/12	В <sub>2</sub> -адреноміметик, для лікування бронхіальної астми
23. Статизоль, ФС	180г: олія обліпихова, фурацилін, сополімер БМК-5, ацетон, хладон12	При кровотечах у ШКТ і виразковій хворобі шлунку і 12-палої кишки
24. Сульйодовизоль, ВФС	60г: йодовідон, алкілсульфати С10–С13, спирти фр. С16-С21, пропіленгліколь, натрій фосфорнокислий тризаміщений, хладон-12	Застосовується у проктології, гінекології, комбустіології, для лікування опіків
25. Тріакорт аерозоль, ВФС	30г: тріамцінолон ацетонід, цетилолеат, хладон-11/12	Протизапальний і антиалергічний засіб для лікування бронхіальної астми
26. Трентол, ВФС	Трентол, хладони-12 і 14	Бронхолітик, для лікування бронхітів і бронхіальної астми
27. Фенкортозоль, ВФС	55г: фенілсаліцилат, гідрокортизону ацетат, масло оливкове, емульгатор Т-2, препарат ОС-20, гліцерин, етілцелозоль, ніпагин, вода дистил., хладон-12	Фотозахисний засіб, має протизапальну активність
28. Цимезоль, ВФС	60г: тримекаїн, цименаль, окислена целюлоза, препарат ОС-20, спирти синтетич. первинні жирні, діметил, пропіленгліколь	Для профілактики і лікування гнійних ускладнень
29. Ефатин, ВФС	30г: атропіну сульфат, ефедрину г/х, новокаїн, спирт етил. 95%, хладон-12	Для лікування бронхіальної астми

**Аерозоль** – це дисперсна система, в якій дисперсною фазою є одна або кілька лікарських речовин у вигляді твердих або рідких частинок, а дисперсійним середовищем є газ або суміш газів. Розрізняють дво- і трифазні аерозолі. У двофазних системах рідка фаза зазвичай представляє собою розчин діючих речовин (концентрату) в пропеленті або суміші пропеллента із співрозчинником. Трифазні аерозолі складаються з трьох фаз: твердої, рідкої і газоподібної або двох рідких фаз, що змішуються, і газоподібної. До цих систем відносяться аерозолі у вигляді емульсій, суспензій, пін, кремів, які стабілізуються ПАР і ВМС.

Таким чином, аерозолі складаються з нелетких речовин (однієї або декількох), серед яких міститься активний інгредієнт, і летючого пропелента. У зв'язку з цим, в залежності від ступеня спорідненості та змішуваності компонентів основної рецептури (концентрату) з пропелентом аерозолі ділять на аерозолі-розчини, аерозолі-емульсії, аерозолі-суспензії, пінні аерозолі та комбіновані аерозольні системи.

**Аерозолі-розчини** найбільш прості у виготовленні. Активні речовини розчиняють в частині пропелента або співрозчинника і, таким чином, готують концентрат.

Співрозчинник повинен повністю змішуватися з пропелентом і містити активні речовини в розчині при температурі наповнення. Він не повинен викликати корозії металевого балона і взаємодіяти з клапанно-розпилювальною системою.

**Плівкоутворювальні аерозолі** входять до групи аерозолів-розчинів. Їх називають «аерозолі-пов'язки». Вони являють собою склади, при розпиленні яких на поверхні утворюється щільно прилипаюче до шкіри, швидко висихаюче, непроникне для мікроорганізмів покриття.

Плівкоутворення - це процес переходу матеріалу на поверхні підкладки з рідкого або в'язкоплинного стану в твердий із утворенням покриття. Перехід плівкоутворювача в кристалічний, склоподібний або високоеластичний стан пов'язаний з фазовими і фізичними переходами, тобто зі зміною взаємного розташування молекул і термодинамічних властивостей системи. Сучасні плівкоутворювальні матеріали являють собою переважно рідкі композиції на основі розчинів плівкоутворювачів, які є однофазними рівноважними і термодинамічно оборотними системами. При формуванні покриттів з таких систем в тонкій плівці відбувається перехід від розведеного розчину плівкоутворювача до концентрованого в результаті випаровування розчинника. Це зумовлює структуру плівкоутворення і твердіння покриття. По мірі видалення розчинника відбувається утворення однофазного гелю з подальшим переходом його у ксерогель.

Залежно від наявності або відсутності фазового переходу у процесі плівкоутворення утворюються плівки трьох типів: макрординарні (ізотропні), що формуються у відсутності фазового переходу; комірчасті (мікросітчасті), які утворюються з достатньо концентрованих розчинів плівкоутворювачів, які потерпають фазовий перехід; глобулярні, що формуються з розбавлених розчинів при наявності фазового переходу. Плівки з глобулярної структурою,

як правило, характеризуються низькими фізико-механічними показниками високою проникністю, ізотропні в більшості випадків мають порівняно високі фізико-механічні, захисні та інші характеристики. Дрібночарункова структура забезпечує отримання покриттів з підвищеними характеристиками міцності і зниженою газо- і вологопроникністю.

У технології плівкових аерозолів при створенні концентрату використовують розчини плівкоутворювачів у розчинниках, що і забезпечує оптимальні характеристики покриття. За допомогою розчинника визначаються основні параметри створюваної плівкоутворювальної системи: в'язкість, поверхневий натяг, змочуваність підкладки. Ці параметри взаємозалежні. Розчинники, які використовуються в технології плівкових аерозолів: спирт етиловий та ізопропіловий, ацетон, хлороформ, етилацетат.

Плівкоутворювальні основи складаються з полімеру і пластифікатора. Останній надає полімерній плівці необхідну гнучкість і еластичність. У технології лікарських форм використовуються наступні пластифікатори: цетиловий спирт, дибутилфталат, дибутилсебацінат, лінетол, ПЕГ-600, олія рицинова та ін. Як матеріали для плівкоутворюючих складів використовують: ПВП, полівінілбутираль, етилцелюлозу.

Плівкоутворювальні склади можна розділити на дві групи:

1) суміші, що містять в якості плівкоутворювача водорозчинні сополімери типу вінілпіролідону з вінілацетатом. Їх застосовують для першої долікарської допомоги при мікротравмах з метою попередження піодермій і для лікування різних захворювань шкіри;

2) склади, плівкоутворювачів в яких є поліметакрилат і акрилати, не розчинні у воді та біологічних рідини організму. Їх застосування - обробка операційного поля, закриття післяопераційних швів замість накладання ватно-марлевої пов'язки, захист шкіри від виділень, свищів.

Плівкові аерозолі на основі органічних розчинників висихають за термін від 30 сек. до 50 хв., а з водних – до 15 хв.

Розробка плівкоутворюючих аерозольних препаратів включає в себе: вибір вихідних плівкоутворювачів і пластифікаторів, дослідження механічних властивостей плівки, визначення фізико-хімічної сумісності плівкоутворюючих основ і лікарських речовин, дослідження дифузії з плівки, вивчення проникності плівки, дослідження технічних властивостей готової аерозольної упаковки.

#### **Аерозолі-піни, емульсії, креми**

Піни – це колоїдні системи, в яких газоподібна речовина розподілена в рідкому дисперсному середовищі. Вони утворюються при диспергуванні газу і рідини в присутності піноутворювачів. Під стійкістю пін розуміється здатність систем зберігати свій первісний стан. Вона залежить від властивостей плівкового каркасу, що характеризується природою і кількістю піноутворювача.

Агрегативну стійкість пін можна охарактеризувати часом існування стовпів піни – «часом життя піни». Чим еластичніша бульбашка піни, що визначається підбором ПАР та її концентрацією, тим більш стійка піна. Крім

цього стійкість пін залежить від концентрації піноутворювача, наявності електролітів, рН, в'язкості розчину, від концентрації і типу пропелента, наявності добавок, таких як зволожувачі, хімічні стабілізатори. Для характеристики пін в аерозольних упаковках необхідно визначати властивості як концентратів, так і отриманих на їх основі пін. Властивості концентратів оцінюють за такими показниками:

1. В'язкість емульсійних або колоїдних концентратів.
  2. Стабільність емульсій - візуально по розшаруванню фаз після струшування зразків.
  3. Тип видачі. Тип видачі та зовнішній вигляд піни дозволяють вибрати правильне поєднання і співвідношення пропелента і концентрату.
  4. Стабільність і час життя пін. Час життя піни визначається шляхом викидання певної кількості піни з балона на чисту смужку паперу та відмітки часу повного руйнування структури піни.
  5. Пружність піни і здатність її до деформації є функція в'язкості піни, яку вимірюють консистометрами.
  6. Висушувальність піни. Після утворення піни її рідка частина починає випаровуватися. Відсоток випаровування за певний проміжок часу рідкої фази визначається за різницею у фазі піни після видачі з подальшим зважуванням зразка через 30-60 хв.
  7. Змочувальні властивості пін. Швидкість, з якою піна змочує тканину або фільтрувальний папір характеризує її дренажні властивості, швидкість з якою піна стікає по вертикальній поверхні, характеризує її зволожуючі властивості.
  8. В'язкість пін. Цей реологічний параметр вимірюється за допомогою віскозиметрів різного типу.
  9. Дисперсність пін спостерігається під мікроскопом. Найбільш точно дисперсність визначається в дослідах, проведених із замороженою піною.
- Піни в залежності від природи безперервної фази поділяють на три класи: водні-безперервна фаза – вода; водно-спиртові – безперервна фаза – спиртоводна суміш, неводні – безперервна фаза мінеральні масла і гліколі.
- Зберігання.** Всі аерозольні препарати необхідно оберігати від ударів, падінь, впливу прямих сонячних променів, зберігати на відстані 2 метрів від діючих опалювальних приладів, не розпилювати поблизу вогню. По ДФУ, I вид., аерозолі зберігають при температурі від 0 до 35 °С.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Визначити характеристики ПАВ, що застосовуються в створенні пінних аерозолів.
2. Вивчити механічні властивості плівок, які утворюються після розприскування плівкоутворюючих аерозолів.

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

**Завдання №1. Визначення основних характеристик поверхнево-активних речовин, що застосовуються при створенні пінних аерозолів.**

Для дослідження піноутворюючих властивостей неіоногенних (1) і амфотерних (2) ПАР (оксиетильовані спирти жирного ряду - сінтаноли ДС-10(1), препарат ОС-20 (1), оксанол-18 (1), оксиетильовані спирти вовняного воску (ОЕВВ) (1), натрію лаурилсульфат (2)) з метою їх застосування в технології аерозолів Г.С. Башура та І.А. Єгоров розробили експериментально-лабораторні методи. Основними характеристиками піноутворюючих властивостей ПАР є: обсяг піни, стабільність і «час життя» піни.

На занятті необхідно провести порівняльну оцінку функціональних характеристик поверхнево-активних речовин, запропонованих викладачем за наступними показниками.

Завдання 1.1. Визначення піноутворюючої здатності ПАР: 150 мл 1% досліджуваного розчину ПАР помістити в мірний стакан. Провести перемішування протягом 30 сек. Зафіксувати обсяг отриманої піни у склянці. Піноутворюючу здатність розрахувати за формулою:

$$P_c = \frac{V_{\text{п}} - V_{\text{ж}}}{C \cdot 100},$$

де:  $V_{\text{п}}$  - обсяг утвореної піни,  $\text{см}^3$ ;

$V_{\text{ж}}$  - обсяг досліджуваного розчину,  $\text{см}^3$ ;

$C$  - концентрація ПАР в розчині, %

Завдання 1.2. Визначення кратності піни. Кратність піни визначається співвідношенням отриманого обсягу піни до 150 мл досліджуваного розчину.

Завдання 1.3. Визначення стійкості піни. Стійкість піни визначається часом виділення з отриманого обсягу піни 50% (75мл) розчину піноутворювача.

Завдання 1.4. Визначення «Часу життя» піни. «Час життя» піни визначається повним зникненням піни над поверхнею розчину піноутворювача (визначається час).

Завдання 1.5. Визначення водневого показника піни. Визначення провести індикаторним методом за індикаторною шкалою.

Отримані результати лабораторної роботи заносяться в таблицю, представлену нижче.



№	Досліджувані показники	Досліджуваний розчин 1	Досліджуваний розчин 2
1.	Піноутворююча здатність		
2.	Кратність піни		
3.	Стійкість піни		
4.	«Час життя» піни		
5.	pH		

За результатами досліджень робляться висновки.

### **Завдання №2. Вивчення механічних властивостей плівок.**

Міцність і еластичність плівок, які утворюються після розприскування плівкоутворюючих аерозолів, визначається за допомогою шкали гнучкості ШГ-1, яка являє собою набір із шести сталевих стержнів, які закріплені на станині (ГОСТ 6806-53). Сама станина встановлюється на краю стола.

Стержні мають наступні розміри (довжина кожного стержня 35 мм):

Діаметр стержня 1            20 мм

Діаметр стержня 2            15 мм

Діаметр стержня 3            10 мм

Діаметр стержня 4            5 мм

Перетин стержня 4,5x10 мм з радіусом закруглення 2,5 мм

Перетин стержня 5,3x10 мм з радіусом закруглення 1,5 мм

Перетин стержня 6,1x10 мм з радіусом закруглення 0,5 мм

На тонкий папір наносять необхідну кількість аерозолу. Папером з нанесеною висохшою плівкою, щільно притискаючи до стержня, огортають на 180° навколо стержня діаметром 20 мм. Згинання проводять плавно, протягом 2-3 с. Якщо після згинання на плівці при розгляді в лупу з 4-кратним збільшенням непомітні тріщини і плівка не відшаровується, то проводять згинання паперової пластинки у іншому місці довкола стержня 15 мм, потім в новому місці довкола стержня 10 мм і так далі до тих пір, доки на плівці не будуть виявлені вказані вище зміни: тріщини, видимі в лупу з 4-кратним збільшенням або відшарування. Міцність плівки при згинанні виражається мінімальним діаметром стержня, на якому покриття залишилося неушкодженим.

«Міцність при згибі 1 мм» означає, що плівка залишилася неушкодженою при вигинанні довкола всіх стержнів.

«Міцність при згибі 10 мм» означає, що плівка не змінюється при вигинанні довкола стержнем 20, 15 і 10мм, але руйнується (покривається тріщинами або відшаровується) на стержні 5 мм. Іноді адгезію плівки характеризують кількістю днів, на протязі яких плівка знаходиться на шкірі людини без видимих змін.

За даними досліджень робиться висновок.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Складіть робочий пропис для отримання 1000 мл аерозольного концентрату, який виводиться з балона у вигляді піни. Складіть матеріальний баланс, якщо  $K_{\text{росх}} = 1,200$ . Склад піноутворювального препарату «Аерозоль Нітазолу» на одну упаковку, г:

Нітазолу	– 1,0
Емульсійного воску	– 2,5
Олії оливкової	– 6,5
Гліцерину	– 2,5
<u>Води очищеної</u>	<u>– 37,5</u>
Хладону 12	– 10,0

2. Плівковий аерозольний препарат, який містить водорозчинний плівкоутворювач, висихає на протязі 30 хвил. Чи доцільно використовувати воду при виготовленні аерозольного концентрату в даному випадку?

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Дайте визначення небулайзерам, меш-небулайзерам.
2. Які матеріали використовуються для плівкоутворюючих складів?
3. Дайте визначення аерозолям-емульсіям.
4. Що є основними компонентами піноутворюючих аерозолів?
5. Назвіть показники оцінки властивостей концентратів.
6. Перерахуйте функціональні характеристики ПАР.
7. Охарактеризуйте механічні властивості плівок.

**Література: 1, 4, 10, 26, 27, 30, 55.**

## ЗАНЯТТЯ № 9

### **ТЕМА: ПІННІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ.**

**МЕТА:** Освоїти теоретичні основи та практичні навички приготування пінних терапевтичних систем доставки лікарських речовин. Вміти складати технологічну схему виробництва, проводити контроль якості пінних терапевтичних систем.

### **ПИТАННЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Класифікація та значення допоміжних речовин (ПАР), які використовуються у виробництві пінних терапевтичних систем.
2. Пінні аерозолі, їх застосування і види ПАР.
3. Контроль якості пінних аерозолів згідно вимог ДФУ.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Прогрес в галузі фармацевтичної технології та розвиток біофармацевтичних досліджень, особливо у другій половині ХХ і початку ХХІ століть, вносять свої корективи в сучасну характеристику лікарських форм (ЛФ), розподіл їх за класифікаційними групами та призначенням.

За оцінкою вітчизняних і зарубіжних фахівців, на сучасному етапі спостерігається еволюція багатьох ЛФ, яка полягає в тому, що традиційні системи замінюються системами доставки лікарської речовини. При їх створенні широко використовуються фізико-хімічні явища, що протікають на межі розділу фаз: висока міжфазна поверхня дозволяє регулювати процеси вивільнення лікарської речовини і здійснювати його програмований розподіл. Однією з таких систем доставки є: газо-рідинні дисперсії з високим вмістом газової фази - піни. Пінні дисперсні системи знайшли застосування в основному в дерматології, бальнеології, косметології у вигляді пінних аерозолів і пінних ванн. Найбільш відомі роботи таких авторів, як І.А. Муравйов, Г.С. Башура, Т.Г. Красова (1975), І.А. Єгоров (1977), Ю.В. Чернобай (1984), З.Д. Гаджиєва (2007) та інші.

В даний час прогрес в галузі фармацевтичної технології призвів до появи нових ЛФ, які за традиційним принципам неможливо віднести до якої-небудь або певної групи. Це стосується, зокрема, пінних дисперсних систем, таких як пінні аерозолі, пінні фітококтейлі, пінні фітованни для бальнеології, які досі розглядаються не як ЛФ, а як опис зовнішнього вигляду вихідного (кінцевого) продукту або агрегатного стану дисперсії газу в рідині.

Піни - структуровані дисперсні системи у вигляді скупчення бульбашок газу (дисперсна фаза), розділених тонкими прошарками рідкого дисперсійного середовища.

У бальнеології піни у вигляді пінистих ванн описані більше 100 років тому, коли поруч з зарубіжними і вітчизняними дослідниками була обгрунтована цілісна програма водолікування за допомогою застосування різних видів ванн, у тому числі з фітодобавками. Подальші дослідження, особливо в другій половині ХХ століття, дозволили пінні ванни розглядати

вже як окремий вид бальнеологічної процедури. В цей же час, поряд з пінними ваннами, були створені пінні коктейлі для оксигенотерапії. У подальшому номенклатура коктейлів значно розширилася за рахунок того, що коктейлі виступають не тільки як засобів доставки кисню, але і біологічно активних речовин. Виникнення готової ЛФ, представлене піною, пов'язане з появою аерозольної упаковки, яка дозволила забезпечити тривалий термін зберігання препарату. Пізніше з'явилася упаковка з дозуючим струменем рідини у вигляді спрею.

У результаті узагальнення досліджень термінології пінних ЛФ, призначених для медицини і бальнеології, запропоновано термін «пінні терапевтичні системи».

ПТС - це клас лікарських форм з модифікованим вивільненням лікарської речовини (ЛР), що представляють собою структуровану дисперсну систему у вигляді скупчення бульбашок газу (дисперсна фаза), розділених тонкими прошарками рідкого дисперсійного середовища, призначені для доставки ЛР до органів-мішеней (шкіра, слизові оболонки, раньова поверхня, шлунок і т.д.). Для ПТС, застосовуваних у медицині та бальнеології, введена їх первинне групування з урахуванням конструкційних пристроїв для їх отримання у вигляді двох підкласів: піни медичні та піни фармацевтичні.

Пінні коктейлі та пінні ванни отримують за допомогою спеціальних стаціонарних пристроїв - пеногенераторів, і передбачають використання технологічних операцій (збивання, барботування). Ці ПТС виділені в окрему групу: піни медичні.

Пінні аерозолі та спреї відрізняються від медичних пін тим, що конструкція упаковки за рахунок клапанно-розподільчої системи дозволяє формувати піну на виході з балона.

Характеристики ознак, що використовуються для ПТС (табл.1)

*Таблиця 1*

**Характеристика ознак пінних терапевтичних систем**

<b>Ознака</b>	<b>Піни медичні</b>	<b>Піни фармацевтичні</b>
Пристрій для отримання пін	стаціонарні піногенератори (механічне диспергування, барботування)	клапанно-розподільча система (ежекція)
Особливості технології виробництва	виготовляються в медичних закладах або в домашніх умовах	процес виробництва проходить на фармацевтичних заводах
Ступінь готовності до застосування	виготовляється із напівфабрикатів за допомогою спеціальних пристроїв	використовується відразу

Спосіб застосування	загальні ванни, інтрагастральні коктейлі	наноситься на шкіру, слизові оболонки, інтравагінально, ректально
Шлях введення	на шкіру – зовнішньо, внутрішньо – інтрагастрально	зовнішнє застосування: шкіра, ректально, інтравагінально, інтрагастрально
Форма випуска	рідина, сіль, таблетки, порошок, гель для ванн	аерозоль, спрей
Галузь застосування	бальнеологія, валеологія, дієтологія	дерматологія, гінекологія, проктологія, дієтологія

Відмінності характеристик стосуються, насамперед, ступеня готовності до застосування, шляхів введення, форми випуску, способів і області застосування і конструкційних особливостей апаратури.

Розроблено класифікацію ПТС, що застосовуються у практичній фармації та медицині (рис. 1), в якій враховуються особливості технології ПТС, споживчої форми і характеристика параметрів готового продукту.

Відповідно до класифікації ПТС, галузь їх використання визначається фармакологічними властивостями інгредієнтів, що входять до складу ЛФ, і якісною характеристикою самої газорідної дисперсії. Пінні системи доставки ЛВ, застосовувані в гастроентерології, мають ряд особливостей: газова фаза, що входить до їх складу, сама по собі може чинити терапевтичний ефект (кисневоємні коктейлі); дерматологічні піни переважні у вигляді пінних мас, швидко розпадаються і дискретно покривають шкірні покриви і слизові оболонки, а в проктології та гінекології, навпаки, вони повинні бути більш пружними і щільними.

За видом упаковки і агрегатним станом ПТС представлені аерозолями, спреями, рідинами, гелями, порошками для ванн, пігулками і порошками для приготування пінних коктейлів.

У розробленій класифікації враховані способи отримання ПТС, за допомогою яких можна управляти якісними і кількісними ознаками одержуваних пін, при цьому характер проведення технологічного процесу може бути як безперервний (барботування, ежекція), так і періодичний (механічне і хімічне диспергування).

За видом дисперсійного середовища піни поділяють на водні, водно-спиртові або неводні, при цьому піноутворювачі можуть бути як натуральні, так і синтетичні.

Наведені характеристики пов'язані з фармакологічними, технологічними та фізико-хімічними аспектами піноутворення. Останні три характеризують: ступінь дисперсності, стійкість і кратність одержуваної піни, характеризують якість запропонованої нової ЛФ.

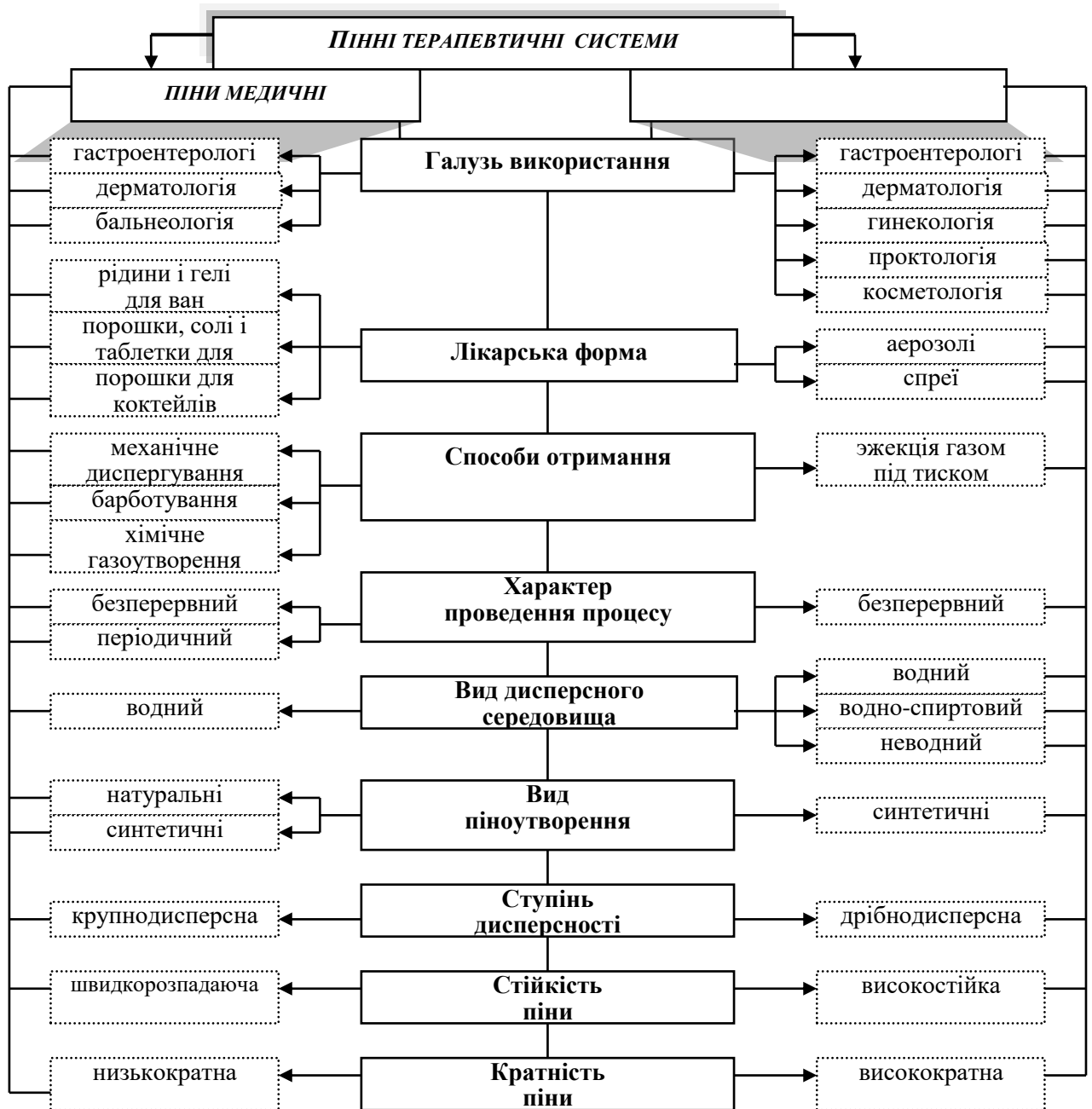


Рис. 1. Класифікація пінних терапевтичних систем

Піни класифікують за 5 рівнями. На першому рівні ПТС поділяються на 2 підкласи - піни фармацевтичні та піни медичні; на наступному другому рівні піни діляться на 4 групи залежно від способів отримання. Третій рівень: поділ виділених груп за областю застосування на підгрупи. На четвертому рівні класифікації представлені 12 видів пін за ознакою способу застосування. П'ятий рівень класифікації є об'єднуючим всі класифікаційні ознаки за здатністю ПТС модифікувати (прискорювати або пролонгувати) вивільнення біологічно активних речовин з ЛФ.

Складність розглянутих явищ, що протікають в пінних дисперсних системах, пов'язана з їх багатокомпонентністю, оскільки вони являють собою багатофазну гетерогенну систему колоїдного розчину ВМС. Складові даної

системи взаємно впливають один на одну, перебуваючи при цьому в динамічній рівновазі. Кожна з підсистем, що бере участь у формуванні пінної дисперсної системи, змінює свої властивості в процесі піноутворення. Для отримання цілісної системи, що включає зовнішні (технологічні) та внутрішні фактори (компонентний склад піноутворювача і його фізико-хімічні властивості), необхідно враховувати мінливість одержуваних пінних мас і різноманіття їх характеристик.

Формування пін відбувається під впливом факторів як зовнішнього, так і внутрішнього середовища (рис. 2).

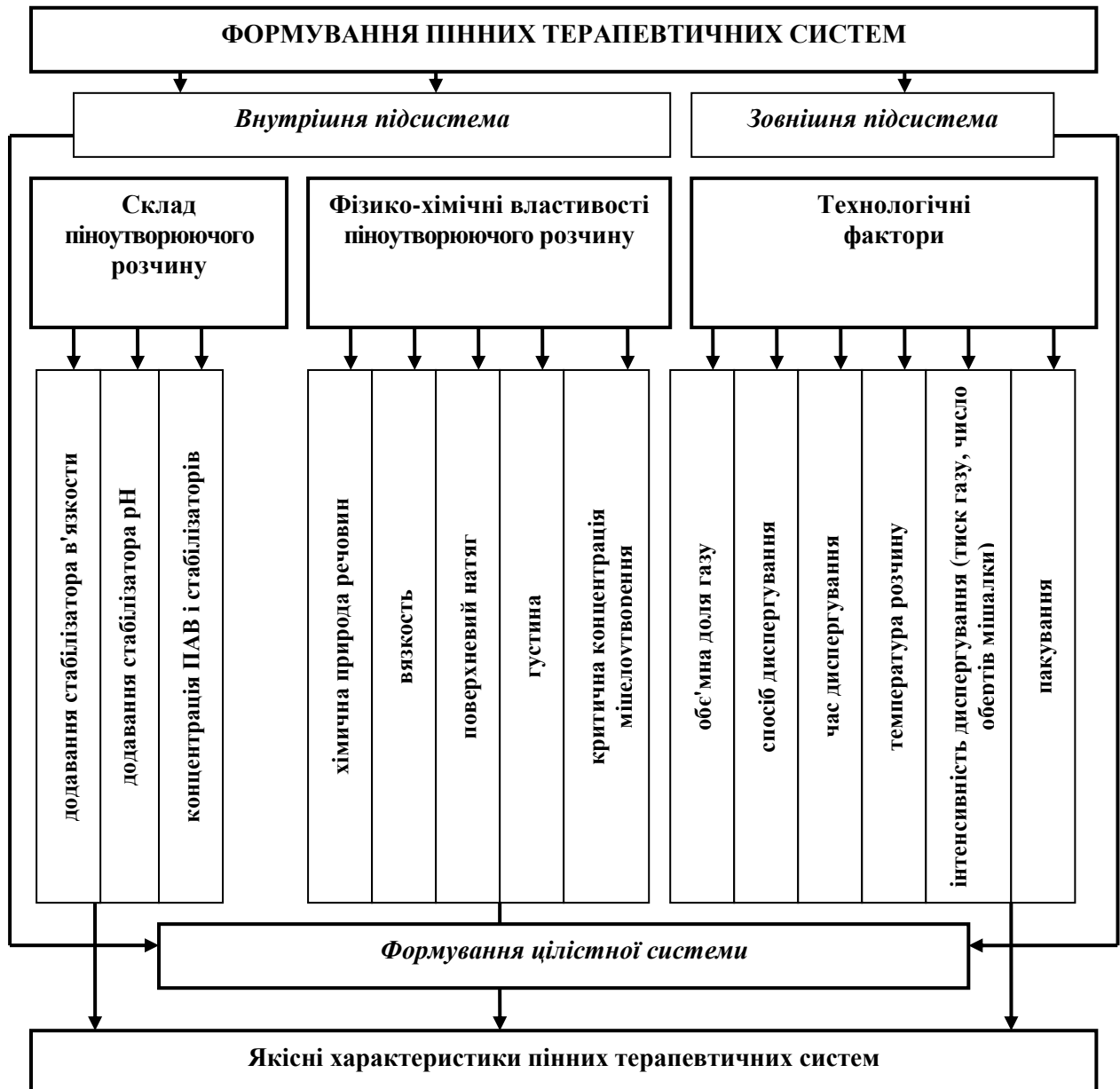


Рис. 2. Концепція формування пінних терапевтичних систем

Наведена схема показує, що на процес піноутворення найбільш впливають внутрішні параметри (вихідний склад піноутворювача і його властивості), а саме: дисперсність (розмір  $d$ ), мм; стабільність (час життя

бульбашки), с; густина, кг/м<sup>3</sup>; швидкість витікання рідини з піни, мл/хв; агрегативна стійкість,%; кратність піни; поверхневий натяг, Н/м; кінетична стійкість,%; період напіврозпаду пінного стовпа, хв.

За дослідженнями вчених, визначальними показниками пінних мас є:

- кінетична стійкість;
- швидкість витікання рідини з каплярів;
- кратність пінного стовпа;
- дисперсність газового середовища.

Всі виділені характеристики піни отримали три рівні оцінки якості: низький, середній і високий.

*Таблиця 2*

Градаційна варіабельність показників  
оцінки якості піни

Назва факторного признака	Рівень показника		
	низький	середній	високий
	оцінка в балах	оцінка в балах	оцінка в балах
1. Дисперсність газової фази, мм	2,0-2,9	3,0-4,0	4,1- 5,0
2. Кратність пінного стовпа	2,0-2,9	3,0-4,0	4,1- 5,0
3. Кінетична стійкість, %	2,0-2,9	3,0-4,0	4,1- 5,0
4. Швидкість витікання рідини із каналів Плато, мл/хв	2,0-2,9	3,0-4,0	4,1- 5,0

### ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Приготувати розчин ПАР і провести дослідження отриманих пін за основними фізико-хімічними показниками.
2. Провести мікроскопічне дослідження пін.
3. На підставі результатів попередніх досліджень пін і користуючись запропонованими складами ЛРС, обґрунтувати склад інтрагастральних коктейлів і розробити технологію створення пінного інтрагастрального коктейля у одноразовому однодозовому пакетику-саше.



## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

**Завдання: № 1. Провести порівняльну характеристику фізико-хімічних показників пін для створення інтрагастральних коктейлів на основі різних піноутворювачів: натрію лаурилсульфату (розчин 1), водного витягу з кореня солодки (розчин 2) і яєчного білка (розчин 3):**

**1. Дослідження піноутворювальної здатності:**

150 мл 1% досліджуваного розчину помістити в градуйований стакан. За допомогою лабораторної мішалки провести перемішування розчинів протягом 30 сек. Зафіксувати обсяг піни, отриманий у склянці. Піноутворюючу здатність розрахувати за формулою:

$$P_c = (V_{п} - V_{ж}) / (C \times 100),$$

де:  $V_{п}$  - об'єм піни, що утворилася,  $см^3$ ,

$V_{ж}$  - об'єм досліджуваного розчину,  $см^3$ ;

C- концентрація піноутворюючого розчину, %.

**2. Дослідження кратності пінного стовпа:** визначається відношенням отриманого стовпа піни до 150 мл досліджуваного розчину;

**3. Визначення водневого показника:** визначається в 10% водному розчині за допомогою індикаторного методу;

**4. «Час життя» піни:** визначається повним зникненням піни над поверхнею розчину піноутворювача;

**5. Визначити кінетичну стійкість:** визначається часом виділення з отриманого обсягу піни 50% (75 мл) розчину піноутворювача.

Результати занести в таблицю:

№	Досліджувані показники	Досліджуваний р-н №1	Досліджуваний р-н №2	Досліджуваний р-н №3
1	Піноутворювальна здатність			
2	Кінетична стійкість			
3	Кратність піни			
4	«Час життя» піни			
5	pH			

**Завдання №2. Провести аналіз дисперсності пін за даними мікроскопічних досліджень.**

Зразки отриманої піни нанести на предметне скло мікроскопа. Визначити дисперсність і дати характеристику густоті піни, спостерігаючи піну під мікроскопом без покриття предметним склом. Потім покрити піну предметним склом і виміряти середній розмір бульбашок: діаметр (мм). Середній розмір визначається спостереженням і вимірюванням діаметра 10-20 бульбашок у полі зору окуляра і визначенням їх середнього розміру.

Оцінку провести за наступними бальними оцінками (за З.Д. Гаджиєвою):

до 2,5 мм - низький рівень дисперсності;

від 2,6 до 3,9 мм - середній рівень дисперсності;  
 від 4,0 до 5,0 мм - високий рівень дисперсності.

**Завдання №3.** До запропонованих складів зборів ЛРС підібрати піноутворювач (користуючись методиками, наведеними у завданні 1) і його кількість для створення інтрагастрального пінного фітококтейля; скласти технологічну схему виробництва інтрагастрального пінного фітококтейля в одноразовому однодозовому пакетику-саше (250 г).

Назва сировини	Од. вим.	I	II	III
1. Пагони чорниці звичайної	г	7,5	–	–
2. Кореневища з коренями елеутерокока	г	7,5	–	–
3. Плоди шипшини	г	15,0	–	–
4. Листя м'яти перцевої	г	–	9,0	7,5
5. Листя мат-и-мачухи	г	–	9,0	7,5
6. Квітки ромашки	г	–	6,0	–
7. Корінь алтея	г	–	7,8	3,9
8. Трава деревію	г	–	–	4,5
9. Квітки календули	г	–	–	7,5
10. Корінь солодки	г			
12. Вода очищена	мл	до 250,0	до 250,0	до 250,0
* I – Протидіабетичний фітококтейль				
* II – Відхаркуючий фітококтейль				
* III – Жовчогінний фітококтейль				

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Отримано пінну систему з високим рівнем дисперсності: розміром бульбашок піни від 4,0 до 5,0 мм та з низьким рівнем кінетичної стійкості – 2 бали. Чи можливе використання даної пінної системи для створення пінного аерозолу прологованої дії?

2. Для сворення пінного емульсійного аерозолу використали емульгатори зі значенням ГЛБ – 3,0 у концентрації 1%. Чи заемульгується система?

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Призначення і застосування пінних терапевтичних систем (ПТС).
2. Класифікація ПТС.
3. Допоміжні речовини, які використовуються у виробництві ПТС.
4. Основні фізико-хімічні показники пін і методи їх дослідження.
5. Особливості виробництва ПТС:
  - Лікувально-профілатичних пін для ванн і шампунів;

- Пінних аерозолів;
- Інтрагастральних коктейлів.

**Література: 3, 6, 10, 12, 17, 34, 43, 77, 123.**

## ЗАНЯТТЯ № 10

### ТЕМА: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ГРАНУЛ, СИРОПІВ І ПАСТИЛОК ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ПЕДІАТРІЇ.

**МЕТА:** Ознайомитись з основними підходами до одержання препаратів для дітей у формі гранул, сиропів, пастилок. Скласти блок-схему одержання вказаних препаратів. Провести контроль якості гранул, сиропів, пастилок.

#### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Особливості технології лікарських форм для дітей.
2. Використання сиропів у терапії дитячих захворювань.
3. Використання коригуючих речовин у виробництві дитячих лікувальних засобів.
4. Методи оцінки коригуючих речовин.

#### ІНФОРМАЦІЙНІ МАТЕРІАЛИ

До дитячих лікарських форм (ДЛФ) відносять лікувальні засоби, що мають відповідну призначену форму, яка забезпечує вікове дозування діючої речовини, необхідну ефективність, зручність застосування. Необхідність створення ДЛФ обумовлена тим, що зростаючий дитячий організм відрізняється від дорослого незавершеністю розвитку ряду систем, своєрідним плином біохімічних процесів та чутливістю до ліків.

Відповідно до цього фармакологічне вивчення створюваних ДЛФ проводиться на молодих тваринах, а фармацевтичні субстанції рекомендуються тільки ті, які пройшли клінічні випробування й дозволені до застосування для дорослих.

ДЛФ можна виділити в окрему групу, тому що цьому сприяє безліч факторів:

- зміна майже всіх параметрів фармакокінетики ліків у немовлят і дітей першого року життя;
- необхідність точного дозування діючих речовин, особливо сильнодіючих;
- наявність анатомо-фізіологічних особливостей у дітей різних вікових груп;
- вибір оптимального шляху введення й агрегатного стану ліків, що сприяють досягненню високої біодоступності;
- максимальне задоволення потреби в фармацевтичних засобах при мінімальних витратах на розробку.

Випуск ДЛФ не вимагає розширення виробництва фармацевтичних субстанцій. Витрата субстанцій у дитячих лікарських формах знижується в 2-5 разів, що дає резерв для підвищення об'єму випуску препаратів.

Спосіб вживання ліків повинен бути простим і природним.

Цілеспрямоване введення в ДЛФ консистентих, смакових та

стабілізуючих добавок виправдано не тільки з фізико-хімічної, технологічної сторін, але й з фармакологічної, що забезпечує найбільшу біодоступність, специфічну активність, підвищує нешкідливість і мікробну чистоту, при необхідності пролонгує дію субстанції. Ці фактори сприяють найвищому рівню ефективності, якості й конкурентоспроможності в порівнянні з ліками-аналогами для дорослих.

Для лікування дітей різних вікових груп найчастіше використовуються лікарські форми з приємним смаком, зручні для вживання, такі, як, наприклад:

- гранули;
- сиропи;
- пастилки.

**Гранули** – це лікарська форма, що складається з твердих сухих, достатньо міцних агрегатів частинок порошку неправильної форми й призначена для внутрішнього застосування за допомогою розчинення, диспергування у воді або в іншій рідині перед вживанням.

Державна Фармакопея України передбачає таку класифікацію гранул:

- гранули « шипучі »;
- гранули, вкриті оболонкою;
- гранули кишково-розчинні;
- гранули з модифікованим вивільненням діючих речовин.

До складу гранул можуть входити одна або декілька діючих речовин, які виконують певну функцію й належать до різних груп та класів хімічних сполук. Тому вони за своїм складом поділяються на прості та складні.

Гранульовані лікарські форми за ступенем зв'язування твердих частинок можна віднести до частково зв'язаних. Вони містять структуровані суміші діючих та допоміжних речовин.

Агрегація частинок у певну форму відбувається за рахунок допоміжних речовин (розчинників, зв'язувачів), а також в результаті використання механічних або фізико-хімічних дій.

Скріплення порошкоподібних частинок відбувається за допомогою зв'язуючих засобів таким чином, що при попаданні в ШКТ частинки діючої речовини розпадаються, а потім вивільняються з конгломерату за досить невеликий проміжок часу. Це є однією з основних вимог до гранул. Також необхідно враховувати фізико-хімічні властивості активних і допоміжних речовин.

У виробництві гранульованих лікарських форм використовуються допоміжні речовини синтетичного, напівсинтетичного та природного походження. Для досягнення високого фармакотерапевтичного ефекту у технології одержання гранул застосовуються: стабілізатори-згущувачі, солюбілізатори, розпушувачі, поверхнево-активні речовини, тощо. Допоміжні речовини повинні бути індиферентними, не токсичними, дешевими, мати доступну сировинну базу.

Гранули, як лікарська форма, використовуються переважно для тих субстанцій, в яких сума діючих та допоміжних речовин в одній дозі має масу

більше одного грама.

Гранульована лікарська форма дозволяє збільшити стабільність діючої речовини до дії вологи, поліпшити смак ліків, прискорити розпадання або розчинність. Найчастіше у технології одержання гранул використовуються субстанції, виготовлені з природної сировини, які вимагають введення великих кількостей допоміжних речовин, що неможливо, наприклад, ввести в таблетку.

При грануляції досягається збільшення насипної маси, поліпшення об'ємних характеристик (густини) і однорідності маси, збільшення точності дозування, особливо багатокомпонентних сумішей.

В теперішній час в технології одержання фармацевтичних препаратів широке розповсюдження набула механохімія. Механохімія вивчає зміни фізичних та хімічних властивостей речовин, що відбуваються в результаті дії на них механічних сил в процесі здрібнення, ультразвукової обробки, тощо.

Для здрібнення діючих і допоміжних речовин використовуються високошвидкісні молоткові, вібраційні, струменеві здрібнювачі.

Процеси здрібнення можуть призводити до змін швидкості теплоти розчинення, температури і теплоти плавлення, підвищення реакційної спроможності.

Після механічного здрібнення підвищується швидкість розчинення речовин, що пояснюється слабкістю міжмолекулярної взаємодії і розривом валентних зв'язків основних полімерних ланцюгів, зменшенням розміру часток та зміною структури молекули.

При механічному здрібненні високомолекулярних сполук може відбуватися руйнування слабких міжмолекулярних взаємодій та розрив валентних зв'язків основних полімерних ланцюгів. Механічні впливи спроможні спричинити руйнування не тільки міжмолекулярних зв'язків але й відносно міцних валентних. В результаті утворюються вільні радикали, тобто реакційно-спроможні частки.

Хімічна взаємодія їх з молекулами самої речовини сприяє зміні властивостей речовини. Зміни, що відбуваються в процесі механічної обробки активної речовини, можуть призводити до зниження кількості допоміжних речовин у лікарській формі, а, іноді, і кількості діючої речовини.

Так, наприклад, використання діючих речовин антацидної дії (кальцію карбонату осадженого і магнію карбонату основного та їх сумішей) сприяє підвищенню седиментаційної стійкості утворених на їх основі суспензій в 1,5-2 рази.

Сучасні технологічні розробки та технічне оснащення фармацевтичного виробництва дозволяють отримувати лікарські форми у вигляді гранул шляхом удосконалення технології з використанням сучасного технологічного устаткування – змішувачів-грануляторів. Технологія одержання гранул у змішувачах-грануляторах відбувається з одночасним змішуванням, зволоженням і вологим гранулюванням. Вона відрізняється високою продуктивністю, сприяє скороченню часу технологічного процесу та обслуговуючого персоналу, звільненню виробничих площ, тощо.

Традиційний спосіб одержання гранул включає наступні стадії: здрібнення, просіювання, змішування і зволоження інгредієнтів, вологу грануляцію, сушіння вологих гранул, фракціонування, фасування, пакування та маркування.

Фасування та пакування гранул, як правило, здійснюється в однодозові і в багаторазові упаковки.

Для фасування гранул на автоматі для однодозової фасовки порошків в однодозові парні по 2 штуки пакети; як пакувальний матеріал, широко використовують папір з одношаровим поліетиленовим покриттям або цифлен.

Фасування в багаторазові упаковки здійснюють в полімерні флакони або банки ємністю 100 мл, у комплект до яких додається пластмасова ложка з рисками 2,5 і 5 мл або стаканчик ємністю 20 мл з рисками. В деяких препаратах, як наприклад, антибіотики макролідного ряду, використовують дозуючий шприц на 5 мл.

Контроль якості гранул проводять у відповідності з ДФУ: опис, ідентифікація, розмір гранул, втрата в масі при висушуванні, вміст тальку й аеросилу, рН, розпадання, розчинення, однорідність маси або однорідність вмісту діючої речовини для гранул в однодозових контейнерах, маса вмісту контейнера і однорідність маси доз (для гранул у багаторазових контейнерах), мікробіологічна чистота, супутні домішки, кількісний вміст.

Однією з лікарських форм, що найбільше заслуговує уваги педіатрів є сиропи.

**Сиропи** – це густі прозорі рідини, що містять одну або більше діючих речовин, розчинених у концентрованому водному розчині цукрози або в інших підсолоджувачах.

Створення дитячих фармацевтичних препаратів у рідкому стані є складною проблемою. Дитячий організм відрізняється від дорослого протіканням фізіологічних і біохімічних процесів. Для дітей новонароджених та ранніх вікових груп найкращими є рідкі лікарські форми.

Рідкі лікарські форми повинні володіти високою біодоступністю, зручністю використання, стабільністю при тривалому зберіганні, приємними смаковими властивостями, що в меншому ступені травмує психіку дитини, сприяє підвищенню швидкості терапевтичного ефекту. Створення пероральних готових фармацевтичних засобів обумовлено переважними труднощами, тобто при попаданні в шлунково-кишковий тракт ліки підлягають значним змінам. У той же час, пероральні фармацевтичні препарати для дітей потребують більш високого вмісту наповнювачів: коригентів смаку, кольору, запаху, консервантів, стабілізаторів, тощо.

При розробці технології дитячих готових фармацевтичних засобів, технологи повинні враховувати специфіку фармакокінетики рідких лікарських форм, розвиток небажаних реакцій в організмі дитини, які обумовлені не тільки активними субстанціями але й взаємним впливом біологічних факторів:

- віковою (тимчасовою) недорозвиненістю або відсутністю

ферментних і гормональних систем, відповідальних за обмін речовин в організмі;

- високою проникненістю мембранних бар'єрів;
- специфічністю всмоктування;
- особливістю імунного стану;
- морфо-функціональною незрілістю нирок, зниженим кліренсом (очищенням);
- схильністю до алергій та аутоалергій і т.д.

В склад сиропів може входити одна або дві діючих і допоміжні речовини. Сиропи класифікують на лікувальні і харчові (смакові).

Основами для приготування лікувальних сиропів виступають різні допоміжні речовини: природні та синтетичні коригенти смаку, запаху, кольору, стабілізатори, що підтримують рН розчину, співрозчинники, консерванти.

В якості основи для приготування сиропів широко використовуються синтетичні інгредієнти: низькоатомні спирти (гліцерин, сорбіт, ксиліт, пропиленгліколь); підсолоджувачі (мальтитол, фруктоза, глюкоза, сахарин і т.д.); консерванти (сорбінова кислота, натрію бензоат, суміш ніпагіну з ніпазолом і т.д.); барвники (понсо, еритрозин, тартразин, тропеолін 00 та ін.); стабілізатори (натрію фосфат двохзаміщений, кислота лимонна).

Для приготування лікувальних сиропів у деяких випадках використовується цукроза в концентрації 64%. Цукровий сироп в концентрації 64% використовується як консистентна добавка, коригент смаку. Він сприяє підвищенню осмотичного тиску. При цьому повністю пригнічує ріст і розвиток мікрофлори в лікарській формі.

Проте, введення цукрози у великих кількостях не завжди виправдано. В деяких випадках може спостерігатися зниження всмоктування і активності діючої речовини, підвищення токсичності. Великі концентрації цукрози протипоказані дітям хворим на цукровий діабет і дітям, які страждають діатезом.

Додавання синтетичних фруктових та харчових коригентів запаху дозволяє одержати сиропи з різноманітною імітацією фруктового присмаку - малини, апельсина, яблука, банана, тощо.

Фізико-хімічні методи дослідження лікувальних сиропів включають такі показники: поверхневий натяг, показник заломлення (індекс рефракції), рН, відносна густина, в'язкість.

До харчових сиропів відносять цукровий, інвертний, цукрово-патоковий, цукрово – інвертно-патоковий та інші. Харчові сиропи, у деяких випадках, можна застосовувати як смакові добавки до діючих речовин при екстемпоральному виготовленні.

На стабільність сиропів при тривалому зберіганні впливають наповнювачі, температура, рН середовища, домішки, остаточні розчини, тощо.

Технологія одержання лікувальних сиропів складається з таких стадій: підготовка приміщення, підготовка сировини і матеріалів, одержання сиропу,



фасування, пакування, маркування.

Сиропа фасують на автоматі для розливу рідин у скляні або пластикові флакони місткістю 100-125 мл. Для дозування сиропів додаються дозуючі пристрої (мірні ложки, стаканчики), призначені для вимірювання прописаного об'єму в залежності від віку дитини.

Контроль якості сиропів проводять за наступними показниками: описання, ідентифікація, вміст гліцерину, пропиленгліколю, вміст домішок, рН, в'язкість, густина, об'єм вмісту контейнера, кількісний вміст діючих речовин, мікробіологічна чистота. В сиробах обов'язково проводять контроль ефективності антимікробних консервантів. На етикетці зазначають назву і концентрацію спирту або підсолоджувача.

**Пастилки** – це тверда лікарська форма у вигляді карамелі (льодяників), яка призначена для розжовування або розсмоктування у ротовій порожнині.

Пастилки використовуються в лікувально-профілактичних цілях і діють, переважно, місцево. Діючими речовинами є природні і синтетичні субстанції, наприклад, тимол, ментол, амінокрезол, симетикон.

Пастилки одержують із карамелі кондитерської та з природних згущувачів-гідроколоїдів (гуміарабіка, желатина тощо). Пастилки, виготовлені на основі гідроколоїдів, носять назву гумі-пастилки.

Для приготування пастилок із карамелі основою є кондитерська карамель. Карамель в залежності від рецептури й способу її виготовлення поділяють на харчову і лікувально-профілактичну.

Карамельна маса - це аморфна маса, яку одержують варінням висококонцентрованих розчинів сахарози в суміші з іншими вуглеводами до концентрації сухих речовин 96-99 %. До складу карамельної маси входять редуціюючі речовини: сахароза, мальтоза, глюкоза, фруктоза, декстрини та інші моноцукри. В якості сировини для виготовлення карамелі використовують цукор-пісок і патоку. Крім патоки використовують інвертний сироп, який повністю або частково може її замінити.

Інвертний сироп (ІС) одержують шляхом додавання до цукрового сиропу водних розчинів кислоти хлористоводневої в концентрації 25 і 10% або кислоти молочної. У процесі інверсії в сиропі необхідно контролювати рівень редуціюючих речовин (РР) кожні 15 хв. Одержують освітлений сироп зі стабільним вмістом РР, який використовується як антикристалізатор для цукрового сиропу.

Для надання пастилкам приємного смаку та кольору використовують синтетичні й природні допоміжні інгредієнти: барвники, підкислювачі та ін.

Технологія одержання пастилок складається з таких стадій: санітарної підготовки виробництва, підготовки сировини й матеріалів, одержання карамельної маси, обробленні в проминальній та тягнульній машинах, формуванні, фасуванні та пакуванні карамелі.

Для одержання карамельної маси в реактор завантажують розраховану кількість складових компонентів: воду, патоку і цукор або інвертний сироп. Його кількість визначають дослідним шляхом у залежності від кількості редуціюючих речовин. Приготування цукрово-патокового сироба

здійснюють протягом 2 хв. при постійно обертаючій мішалці зі швидкістю 60об/хв., температурі 65-70°C і тиску пари 0,2-0,25 МПа до вологості маси 17-20%.

Далі варіння суміші проводять у змієвиковій колоні протягом 3,5 хв. при температурі 120-140°C і тиску пари 0,5-0,6 МПа, постійно перемішуючи масу. Вміст редуціюючих речовин складає 10-16%, вологість сиропу - 14-17%. Карамельний сироп уварюють до одержання карамельної маси з вмістом сухих речовин 96-96,5%, що є характерним для карамелі льодяникової формованої (пастилок). Одержану карамель охолоджують в охолоджувальній машині до температури 68-70°C і додають різні рецептурні добавки: ароматизатори, барвники, коригенти смаку та інші.

Після введення у склад карамельної маси діючих речовин та смакових добавок проводять операції обробки карамельної маси. У проминальній машині проводять операцію проминки карамельної маси. Процес заключається в багаторазовому перевертанні карамельного пласта. Проминання маси необхідно для повного розм'якшення введених відходів, видалення пухирців повітря, рівномірного розподілу добавок у масі.

Операцію витягування маси здійснюють на тягнульній машині протягом 1,5 хв., де відбувається зниження її температури на 3-5°C. В процесі витягування маси зменшується густина, змінюється колір, маса набуває шовковистості. Карамельну масу формують у жгут, який далі піддають формуванню.

Одержання карамелі (пастилок) здійснюють на ротаційній карамелеформуючій машині. Температура відформованої карамелі складає 70-75°C, яку необхідно охолодити до температури 35-40°C.

Готові вироби фасують на автоматичних лініях для фасовки пастилок у промаркований цифлен, поміщають у групову тару, відправляють на карантинний склад. Після одержання сертифікатів якості готовий продукт відгружають на склад готової продукції.

Гумі-пастилки виготовляються з природних та синтетичних компонентів і застосовуються для розсмоктування у ротовій порожнині з утворенням розчинів.

Гумі – пастилки відрізняються більш однорідним розподілом біологічно активної речовини в пастилці, точністю та зручністю дозування, приємними смаковими властивостями.

Сировиною для одержання гідроколоїдів є гуміарабік, желатин, трагакант тощо. Додатково вводяться гідрировані жири, парафін, кислота стеаринова, коригенти смаку, кольору та запаху, ефірні олії. Найчастіше у виготовленні пастилок використовується гуміарабік, який забезпечує рівномірне таяння пастилок в ротовій порожнині. Звідси походить назва пастилок «гумі- пастилки».

Спосіб їх приготування заключається у розчиненні водорозчинних природних та синтетичних полімерів, як наприклад, гуміарабіка, желатина та інших у воді, з утворенням висококонцентрованих гелів або високов'язких розчинів. В реакторі готують розчин гідроколоїда з коригентами і

барвниками та іншими добавками. Далі розчин емульгують або диспергують разом з діючою речовиною за допомогою мішалки зі швидкістю 120 об/хв. протягом 5-10 хв.

Одержану масу заливають в спеціальні «опудрювальні» прийомники різних форм, що виготовлені штампованою дошкою шляхом видавлювання отворів на підготовленій поверхні з цукрової пудри. При виливанні з наступним затвердінням маса не з'єднується з цукровою пудрою. Виготовлені таким чином пастилки сушать при температурі 30-40°C протягом 3-4 діб до остаточної вологості 10%. Готові пастилки очищують від пудри і фасують в цифлен або пергаментний папір.

Контроль якості пастилок на основі карамелі льодяникової здійснюють за наступними показниками: описання, ідентифікація, однорідність вмісту, стиранність, визначення домішок, геометричні розміри, середня маса пастилки, кількісний вміст діючої речовини в пастилці, мікробна контамінація.

Контроль якості гумі-пастилок визначають за такими показниками: розчинність, однорідність вмісту в одній пастилці, кількісний вміст діючої речовини, мікробіологічна чистота.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Приготувати гранули антациду на основі мінеральних субстанцій, подрібнених у високошвидкісному центробіжно-планетарному дискретному млині.
2. Приготувати гранули на основі рослинної субстанції мукалтину з подрібненням порошку мукалтину у високошвидкісному центробіжно-планетарному дискретному млині.
3. Приготувати сироп парацетамолу на основі сорбіту.
4. Приготувати сироп алейний на основі цукрози.
5. Приготувати антисептичні пастилки з ментолом.

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

**Завдання № 1. Приготування гранул антациду на основі мінеральних субстанцій, подрібнених у високошвидкісному центробіжно-планетарному дискретному млині.**

**Склад (г):**

Кальцію карбонату осадженого	- 3,0
Магнію карбонату основного	- 2,5
Натрію карбоксиметилцелюлози	- 0,2
Ароматизатора яблучного	- 0,003
Цукру (цукрової пудри)	- до 15,0

**Опис.** Гранули білого кольору, із специфічним запахом яблука.

**Технологія приготування гранул антациду.** Технологія приготування гранул антациду складається з наступних стадій:

- підготовка сировини та матеріалів;

- одержання гранул;
- фасування й пакування.

**Підготовка сировини та матеріалів.** Стадія підготовки сировини включає зважування, подрібнення і просіювання сировини, приготування зволожувача.

Магнію карбонат основний і кальцію карбонат осаджений подрібнюють у висошвидкісному центробіжно-планетарному дискретному млині протягом 60-120 хв. Цукрову пудру просіюють крізь сито №32 з діаметром отворів 0,2 мм.

**Приготування зволожувача.** Для зволоження маси використовують 5% розчин натрій карбоксиметилцелюлози.

В стакан з рискою ємкістю 100 мл відміряють 20 мл води очищеної і додають відважену кількість натрій карбоксиметилцелюлози (5,0 г). Розчин ретельно перемішують, додаючи воду очищену до ріски 100 мл. Приготовлений розчин зволожувача поміщають у холодильник на 3-4 год. до повного розчинення натрій карбоксиметилцелюлози. Для зволоження 100,0 г порошку необхідно відважити 8,0-10,0 г зволожувача і додати ароматизатор яблучний (0,003 г).

**Приготування гранул.** Відважені і просіяні інгредієнти: цукрова пудра, магній карбонат основний і кальцій карбонат осаджений поміщають в ступку і додають розчин натрій карбоксиметилцелюлози з ароматизатором яблучним, ретельно перемішують пестиком до одержання однорідної маси. При стисненні в руці маса повинна злегка грудкуватись.

Вологу масу протирають крізь сито №20 з розміром отворів 3,0 мм. Вологий гранулят сушать в сушильній шафі при температурі 40-45 °С протягом 10-20 хв. Залишкова вологість гранул складає 2,0±0,5%. Висушений гранулят фракціонують: спочатку протирають крізь сито № 20, діаметр отворів якого складає 3,0 мм, потім – крізь сито №32 з діаметром отворів 0,2 мм.

**Контроль якості гранул.** Описання, розмір гранул, розпадання, рН, насипна маса, плинність, насипний об'єм.

**Фасування, пакування, маркування.** Готові гранули фасують в скляні банки ємкістю 100 мл або в пластикову упаковку ємкістю 100 мл по 15,0 г. На упаковку наклеюють етикетку.

**Завдання № 2. Приготування гранул на основі рослинної субстанції мукалтину з подрібненням порошку мукалтину у високошвидкісному центробіжно-планетарному дискретному млині.**

**Склад (г):**

Мукалтину	- 0,5
Кислоти лимонної	- 0,3
Пектину яблучного	- 0,05
Ароматизатора яблучного	- 0,001
Кислоти сорбінової	- 0,02
Спирту етилового 95%	- 5,2 мл
Цукру (цукрової пудри)	- до 10,0

**Опис.** Гранули мукалтину сірувато-бурого кольору із специфічним запахом яблука, розпадаємість до 15 хв. Відхаркувальний засіб.

**Технологія приготування гранул мукалтину.** Технологія приготування гранул мукалтину складається з наступних стадій:

- підготовка сировини та матеріалів;
- одержання гранул;
- фасування й пакування.

**Підготовка сировини та матеріалів.** Стадія підготовки сировини включає зважування, подрібнення і просіювання сировини, приготування зволожувача. Кислоту лимонну і цукрову пудру подрібнюють у шаровому млині. Мукалтин подрібнюють у високошвидкісному центробіжно-планетарному дискретному млині протягом 60-120 хв.

Кислоту лимонну, пектин яблучний і цукрову пудру просіюють крізь сито №32 з діаметром отворів 0,2 мм.

**Приготування зволожувача.** Приготування 50% водно-спиртової суміші етанолу проводять згідно ДФУ. В мірний циліндр відміряють 10 мл 50% водно-спиртової суміші, додають кислоту сорбінову і ароматизатор, розчин підігрівують до температури 40-50°C, перемішують скляною паличкою до повного розчинення кислоти сорбінової і ароматизатора.

**Приготування гранул.** Відважені і просіяні речовини поміщають в окремі ємкості. В ступку по черзі додають цукрову пудру, пектин яблучний, мукалтин, кислоту лимонну і ретельно перемішують пестиком. Суміш порошків зволожують приготуванним розчином і перемішують протягом 3-5 хв. до рівномірного розподілу зволожувача у масі. При стисненні в руці маса повинна злегка грудкуватись.

Зволожену масу протирають крізь сито №20 з розміром отворів 3,0 мм. Вологий гранулят сушать в сушильній шафі при температурі 40-45°C протягом 15-20 хв. до залишкової вологості 2,0±0,5%. З метою отримання кондиційних гранул висушений гранулят фракціонують. Протирають крізь сито №20, діаметр отворів якого складає 3,0 мм, та крізь сито №32 з діаметром отворів 0,2 мм.

**Контроль якості.** Описання, розмір гранул, розпадання, рН, насипна маса, плинність, насипний об'єм.

**Фасування, маркування.** Після отримання позитивних результатів контролю якості, готові гранули фасують в скляні банки місткістю 150 мл з міткою 100 мл або в пластикову упаковку місткістю 100 мл по 10,0 г. На упаковку наклеюють етикетку.

### **Завдання 3. Приготування сиропу парацетамолу на основі сорбіту.**

#### **Склад (г):**

Парацетамолу	- 2,4
Пропиленгліколю	- 20,0
Гліцерину	- 5,0
Спирту етилового 96%	- 5 мл

Сорбіту харчового	- 35,0
Ніпагіну	- 0,077
Ніпазолу	- 0,035
Барвнику жовтого	- 0,001
Ароматизатора апельсинового	- 0,005
Води очищеної	- до 100 мл

**Опис.** Сироп жовтого кольору, із присмаком апельсина, прозорий, рН 3,8-4,6. Сироп парацетамолу - жарознижуючий препарат. Використовується для лікування гострих респіраторних захворювань, бронхітів, бронхопневмонії, тощо.

**Технологія приготування сиропу парацетамолу.** Технологія приготування сиропу парацетамолу складається з наступних стадій:

- приготування розчину барвника і ароматизатора;
- приготування розчину консервантів;
- приготування сиропу парацетамолу.

**Приготування розчину барвника і ароматизатора.** В окрему ємкість 50 мл відміряють мірним циліндром 10 мл води і додають відважену кількість барвника 0,001 г та ароматизатора 0,005 г. Суміш ретельно перемішують за допомогою скляної палички (розчин 1).

**Приготування розчину консервантів.** Зважені кількості ніпагіну (0,077 г) і ніпазолу (0,035 г) розчиняють у 5 мл спирту 96% у мірному стаканчику ємкістю 25 мл, при перемішуванні за допомогою скляної палички (розчин 2).

**Приготування сиропу парацетамолу.** В ємкість об'ємом 100 мл за допомогою мірного циліндра відміряють 50 мл води й розчиняють відважену кількість парацетамолу – 2,4 г, підігрівачи на водяній бані до повного його розчинення (температура 40-50°C) (розчин 3).

До даного розчину (розчин 3) при постійному перемішуванні за допомогою пропелерної мішалки додають тонкою цівкою відважену кількість гліцерину 5,0 г і пропиленгліколю 20,0 г. Потім, невеликими порціями, по мірі розчинення, шпателем додають сорбіт харчовий у кількості 35,0 г, ретельно перемішуючи до повного розчинення, і в останню чергу, додають розчини (1, 2, 3). Вміст колби доводять підігрітою водою очищеною до об'єму 100 мл і перемішують за допомогою пропелерної мішалки протягом 5-10 хв. Охолоджують сироп до кімнатної температури 20±2°C.

Готовий сироп розливають у флакони місткістю 100 мл.

**Контроль якості** проводять за наступними показниками: органолептичний контроль, в'язкість, густина, рН, об'єм вмісту упаковки.

**Фасування, пакування та маркування.** Готовий сироп розливають у флакони темного скла ємкістю 100 мл, закупорюють та нагвинчують кришку із стаканчиком-дозатором, або в коробку з флаконом додають дозуючу ложечку на 5 мл. Наклеюють етикетку з найменуванням сиропу.

**Завдання 4. Приготування сиропу алтейного на основі цукрози.****Склад (г):**

Екстракту кореня алтеї сухого ( у перерахунку на 18 % вміст полісахаридів )	- 1,5
Цукру-рафінаду	- 64,0
Ніпагіну	- 0,077
Ніпазолу	- 0,032
Спирту етилового 96%	- 5 мл
Води очищеної	- до 100 мл

**Опис.** Густа рідина коричневого кольору, солодкого смаку зі специфічним присмаком алтеї лікарської. Застосовується як відхаркувальний засіб.

**Технологія приготування сиропу алтейного.** Технологія приготування сиропу кореню алтеї складається з наступних стадій:

- приготування розчину консервантів;
- приготування цукрового сиропу;
- приготування сиропу алтейного.

**Приготування розчину консервантів.** Зважені кількості ніпагіну (0,077 г) і ніпазолу (0,035 г) розчиняють у 5 мл 96% спирту у мірному стаканчику ємкістю 25 мл, при перемішуванні за допомогою скляної палички (розчин 1).

**Приготування цукрового і алтейного сиропу.** В емальовану ємкість об'ємом 300 мл з міткою 100 мл наливають близько 36 мл води і розчиняють відважену кількість цукру (64,0 г), ретельно перемішуючи скляною паличкою при нагріванні до 60-70°C. Після розчинення цукру сироп кип'ятять двократно протягом 20 хв., постійно перемішуючи скляною паличкою і збираючи піну, яка утворюється. Сироп вважається готовим, коли не спостерігається утворення піни на його поверхні. Потім його охолоджують до температури 30-35°C, додають при постійному перемішуванні розчин 1 і відважену кількість екстракту кореня алтеї сухого.

Після додавання всіх інгредієнтів, сироп перемішують протягом 5-10 хв. за допомогою пропелерної мішалки та охолоджують до кімнатної температури.

Готовий сироп розливають у флакони ємкістю 100 мл і проводять контроль якості.

**Контроль якості сиропу** (див. завдання № 1).

**Фасування пакування та маркування** (див. завдання № 1)

**Завдання № 5. Приготування антисептичних пастилок з ментолом****Склад (г):**

Ментолу	- 0,001
Кислоти лимонної	- 0,5
Барвника червоного	- 0,002,0
Ароматизатора малини	- 0,001
Цукру-піску	- до 30,0

**Технологія приготування пастилок.** В ємкість з неіржавіючої сталі відважують 30,0 г цукру. Додають підфарбовану й ароматизовану воду, кислоту лимонну, ментол. Суміш ретельно перемішують і варять при температурі 140°C протягом 3-5 хв. постійно помішуючи дерев'яною паличкою до загустіння і появи коричневатого відтінку (колера).

Гарячу однорідну карамельну масу відразу виливають у спеціальну форму, використовуючи при цьому рукавиці й щипці. Маса карамелізується при охолодженні в умовах кімнатної температури.

**Контроль якості.** Готові пастилки перевіряють на вологість, смакові якості.

**Фасування, маркування, пакування.** Пастилки формовані загортають у фольгу або в цифлен і наклеюють етикетку.

**ЗАСТЕРЕЖЕННЯ:** При виливанні маси у форму необхідно дотримуватись техніки безпеки. Температура гарячої карамельної маси досягає 140°C, тому треба з обережністю виливати карамельну масу у форму. У жодному разі не можна торкатися до маси руками і необхідно захищати одяг і взуття.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Отримано 50,0 кг 61 % цукрового сиропу. Скільки кг цукру необхідно додати для доведення концентрації до 64 % і скільки кг сиропу буде отримано ( $K_{\text{роcx}} = 1,000$ )?
2. Яку кількість (кг) 96 % спирту слід додати до суміші 61,5 кг цукрового сиропу, 9,0 кг екстракту чабрецю рідкого при виробництві пертусину? Скільки кг продукту повинно бути отримано при умові відсутності матеріальних втрат?

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Проблеми створення препаратів для дітей.
  2. Гранули. Характеристика і класифікація гранул.
  3. Механохімія. Способи обробки діючої і допоміжної сировини.
  4. Сиропи. Фізико-хімічні методи дослідження сиропів.
  5. Технологічні підходи щодо одержання сиропів.
  6. Пастилки. Технологія одержання пастилок.
  7. Контроль якості гранул, сиропів, пастилок.
  8. Роль консервантів у сучасному виробництві гранул, сиропів.
- Мікробіологічна чистота.
9. Пакувальні матеріали для гранул. Умови зберігання гранул.
  10. Біофармацевтичні аспекти створення рідких лікарських форм для дітей.
  11. Сучасне обладнання, що використовується в технології одержання сиропів у промислових умовах.
  12. Характеристика обладнання, що використовується у виробництві пастилок.
  13. Вибір і характеристика пакувального матеріалу для пастилок.



14. Вимоги до природних та синтетичних коригентів смаку, запаху і кольору, згущувачів.

**Література: 22, 25, 26, 27, 28, 29, 39, 40, 50, 79.**

## ЗАНЯТТЯ № 11

### **ТЕМА: ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ПРОЦЕСУ ЕКСТРАГУВАННЯ.**

**МЕТА:** Ознайомитись з основними методами інтенсифікації процесу екстрагування біологічно-активних речовин (БАР) з лікарської рослинної сировини. Навчитись складати технологічну блок-схему отримання екстракційних препаратів з використанням сучасного обладнання. Провести порівняльний аналіз екстрагування БАР новітніми та традиційними методами.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Сутність теорії екстрагування.
2. Чинники, які впливають на процес екстрагування.
3. Традиційні методи процесу екстрагування та їх недоліки.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

В останні десятиріччя у всьому світі спостерігається підвищений інтерес практичної медицини до лікарських препаратів, отриманих із рослинної сировини. Збільшення попиту на лікарські засоби рослинного походження викликає необхідність удосконалення технології, інтенсифікації виробничих процесів, заміни застарілих видів технологічного обладнання.

Однією з основних стадій в технології препаратів рослинного походження є процес екстрагування. Ефективність виробництва істотно залежить від рівню апаратурно-технологічного рішення даного процесу, який повинен забезпечити повноту витягання діючих речовин з рослинної сировини.

Найбільш поширеним способом екстрагування є настаювання в апаратах з перемішувачами або в перколяторах з нерухомим шаром твердих частинок з рециркуляцією або без рециркуляції екстрагента. Обидва способи екстракції мало ефективні через тривалий час процесу і недостатньо повне витягання сполук, що екстрагуються.

Враховуючи важливість стадії екстрагування у виробництві рослинних лікарських засобів, проводяться дослідження, направлені на інтенсифікацію процесів витягання та збільшення отримання діючих речовин, а також на створення прогресивнішого обладнання.

Значно збільшити швидкість і повноту екстрагування БАР з сировини дозволяє використання методів, в яких мають місце пульсації, подрібнення і деформація в середовищі екстрагента.

Найбільш перспективними в цьому відношенні є екстрактори з вібраційною системою перемішування, які, на відміну від традиційних, забезпечують інтенсивні гідродинамічні умови протікання процесу, сприяють зменшенню зовнішнього дифузійного опору та наближають активну поверхню взаємодіючих фаз до 100%. Разом з тим, слід зазначити, що широке використання віброекстракторів в різних галузях харчової, фармацевтичної та хімічної промисловості стримується складністю

гідродинаміки та недостатньою вивченістю їх масообмінних характеристик, що ускладнює конструювання і масштабування нових апаратів.

В результаті появи турбулентного перемішування як всередині, так і зовні кліток молекулярно-кінетичний рух замінюється конвективним, що дозволяє підтримувати різницю концентрацій в зоні зіткнення фаз на високому рівні.

*Екстракція із застосуванням електроімпульсних разрядів* - спосіб інтенсифікації процесу екстракції, заснований на тому, що коливальний рух рідини формується при створенні в ній високовольтного розряду внаслідок накопичення (акумуляції) електричної енергії та її подальшого вивільнення в дуже короткі інтервали часу. Високе значення миттєвої потужності, яка виділяється в імпульсному електричному пробі рідини при разряді конденсатора, створює в іскровому каналі, що швидко розширюється, ряд явищ, які зумовлюють електрогідралічний ефект. Серед них імпульсне електромагнітне випромінювання, яке супроводжує разряд, високий імпульсний тиск, що виникає в середовищі внаслідок утворення ударних хвиль, досягає десятків тисяч атмосфер і викликає переміщення рідини зі швидкістю сотень метрів за секунду; полідисперсне ультразвукове випромінювання, що створює пульсації газових включень і порожнин, імпульсну кавітацію у великому об'ємі середовища; дія іскрової плазми, яка несе у своєму спектрі широкий діапазон ІЧ, УФ та жорсткого випромінювання. Усі ці фактори, за винятком останнього, не тільки збільшують швидкість обтікання часток твердої фази і знижують зовнішній дифузійний опір (дія великих амплітуд, знакозмінного тиску, низьких частот коливань), а й прискорюють екстрагування часток з різними домішками (ВЧ). Фактично електрогідралічний удар іскрового розряду слід відносити до типу мікрориву, а механізм його дії у сфері гідродинаміки слід розглядати з цих позицій.

*Вплив мікрохвильового поля інверторної та імпульсної дії на інтенсифікацію екстрагування* використовується для підвищення ефективності багатьох традиційних виробництв, в тому числі й процесу екстрагування для інтенсифікування при видобуванні цільового компоненту із олійної сировини і отриманні продукції. За допомогою інтенсифікування екстрагування мікрохвильовим нагрівом вдалося отримати позитивні результати при виробництві харчових барвників з буряку, плодово-ягідної сировини, в схемі прискореного дозрівання кон'ячних спиртів, при вилученні кедрової олії із насіння сосни сибірської, в лабораторних умовах для прискорення вилучення фунгіцидів із деревного матеріалу, при отриманні соєвої олії, при вилученні олій із листя м'яти, розмарину, чайного дерева і інших рослин, при екстрагуванні нікотину із тютюнової сировини.

Мікрохвильове підведення енергії має унікальні здібності, які створюють передумови для отримання нових технологічних ефектів - об'ємний і селективний характер поглинання енергії.

Можливість варіювання імпульсного підведення енергії дає додаткову можливість домогтися деструкції мембран клітин без значного зростання

температури, а, отже, максимально зберегти фізіологічні активні, поживні та вітамінні групи нативного продукту.

*Сверхкритична екстракція* - технологія, заснована на використанні надкритичних флюїдів (СКФ), не дивлячись на достатньо молодий вік, успішно і активно використовує в багатьох галузях промислового виробництва. У ряді випадків вона є основним способом промислового виробництва.

Однією із перших звернулася до нової технології фармацевтична промисловість, оскільки СКФ дозволяли якнайповніше виділяти біологічно активні речовини з рослинної сировини, зберігаючи незмінним їх склад. Нова технологія повністю відповідала сучасним санітарно-гігієнічним нормам виробництва лікарських препаратів. Крім того, виключалася стадія відгонки екстрагуючого розчинника і подальшого його очищення для повторних циклів. В даний час організовано виробництво деяких вітамінів, стероїдів, інших препаратів за такою технологією.

Застосування новітньої технології екстрагування ефірних масел рідким двоокисом вуглецю ( $\text{CO}_2$ -екстракція) дозволяє витягнути з рослинної сировини практично повний комплекс запашних речовин в їх природній збалансованості і високій концентрації. Використання  $\text{CO}_2$ -екстрагування ефірних масел, як м'якорезимної, менш трудомісткої і швидкої технології обробки рослинної сировини, є необхідною умовою отримання природних екологічно чистих ефірних масел високої якості. У них зберігається кількість, природне співвідношення всіх компонентів і, отже, біохімічний склад і фізіологічна активність.

*Гідродинамічна екстракція* - дозволяє інтенсифікувати процес екстракції, зменшити її час, збільшити кількість витягнутої речовини і зменшити енерговитрати. Екстрагування речовин з рослинної сировини методом гідродинамічної екстракції застосовують в харчовій, хімічній, фармацевтичній і інших галузях промисловості.

Принцип роботи полягає в тому, що оброблюваний продукт поміщають в завантажувальну ємність з якірною мішалкою, додають екстрагент. Згідно технологічного процесу проводиться рециркуляція екстрагента через гідродинамічний генератор (багатоступінчатий роторно-кавітаційний гомогенізатор спеціальної конструкції).

Інтенсифікація процесу екстракції досягається за рахунок пульсуючої дії екстрагента на межі розподілу "тверда речовина - рідина". При використанні даної установки у декілька разів ( в порівнянні із звичайними способами) скорочується час екстракції, а також збільшується в 2-2,5 рази вихід екстрактивних речовин (фармакологічно активного препарату).

У *фармації ультразвук* знаходить застосування в екстракції, при розчиненні, отриманні емульсій, суспензій, виготовленні мікрогранул, стерилізації і фонофорезе, виробництві ампул, тобто там, де ультразвук безпосередньо контактує через рідку фазу з молекулою речовини. Враховуючи це, ряд авторів визначали стійкість лікарських засобів до дії

частотних коливань. Хімічна стабільність молекул визначалася шляхом порівняння ІК-, УФ-спектрів озвучених і початкових зразків.

На швидкість процесу екстрагування біологічно активних речовин з рослинної сировини за допомогою ультразвука впливають чинники, залежні як від фізико-механічного стану сировини і природи розчинника, так і від параметрів озвучування. Якщо, наприклад, початковою сировиною є трава рослин, що має тонку рихлу листову пластинку з м'якими оболонками клітин і великим числом путепроводних тканин, міжклітинних просторів, то розмір частинок, як правило, не грає істотної ролі і може коливатися від 2 до 8 мм.

З сировини природного походження ультразвуком можливо витягувати практично всі відомі сполуки, що продукуються рослинами. При використанні ультразвука спостерігається не тільки значне прискорення виробничого процесу, але і збільшення в порівнянні з іншими способами екстрагування виходу основного продукту. Так, озвучування мезги сирої капусти дозволяє додатково на 33 % збільшити вихід тартронової кислоти - ефективного засобу, гальмуючого перетворення в організмі вуглеводів в жири; на 18 % - вихід інуліна з коріння лопуха, з бульб топінамбура - важливого джерела отримання фруктози; на 15 % - вихід алкалоїду платифіліну - ефективного М-холінолітичного засобу. Відмічено збільшення виходу деяких ефірних і жирних масел, зокрема рожевого і обліпихи. Трава конвалії і полину гіркою, листя м'яти перцевої, звіробою, красавки, наперстянки, горицвіту, цельнолистника, деревію, квіти ромашки аптечної і ін. Така сировина швидко набухає, клітини тургоризуються протягом декількох десятків хвилин.

Якщо ж озвучувана сировина є групами клітин щільної структури, що сильно одеревіли, то для процесу екстракції визначальним параметром стає число зруйнованих клітин. Із збільшенням ступеня дисперсності частинок сировини коефіцієнт віддзеркалення звукової енергії на межі розділу фаз, зважаючи на швидке просочення в дрібноподрібнену сировину екстрагента, буде мінімальним, інтенсивніше відбувається розчинення і вимивання вмісту із зруйнованих клітин. Отже, при озвучуванні час екстрагування скорочується.

*При електроплазмолізі* обробка сировини проходить за допомогою електричного струма низької і високої частоти. При цьому порушуються білково-ліпідні мембрани рослинних тканин із збереженням цілісності клітинних оболонок, збільшується вихід соку, збагаченого діючими речовинами, що містить мінімум супутніх речовин.

*Електродіаліз* відбувається за рахунок різниці концентрацій екстрагуємих речовин по обидві сторони напівпроникної перегородки (оболонки кліток); при цьому під дією електричного струму змінюються електричні потенціали поверхні матеріалу, поліпшується його змочуваність, прискорюється рух іонів БАР в порожнині клітин, збільшується коефіцієнт внутрішньої дифузії.

При безперервному режимі час екстракції в два рази менший в порівнянні з іншими методами.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Одержати 70 мл екстракту кропиви рідкого методами – віхрової екстракції, з використанням перемішування, з використанням імпульсного разряду.

2. Одержати екстракт ромашки аптечної методами мацерації і надкритичної екстракції CO<sub>2</sub> (СК-CO<sub>2</sub>).

3. Одержати арабіногалактани з деревини модрини методами екстракції гарячою водою, екстракцією водою з подрібненої деревини, при одночасній мікрохвильовій обробці в СВЧ печі, при використанні ударно-акустичної дії на процес екстракції та механохімічної активації деревини.

4. Провести порівняльний аналіз якості екстрактів одержаних різними методами.

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

**Завдання № 1. Одержати 70 мл екстракту кропиви рідкого методами – віхрової екстракції, з використанням перемішування, з використанням імпульсного разряду**

**Опис.** Рідина бурого кольору, зі слабким ароматом, слабогіркою смаку. Сухий залишок – не менше 7%. Вміст спирту – не менше 41%. Важкі метали – не більше 0,01%.

**Зберігання** – в прохолодному, захищеному від світла місці.

**Термін придатності** – 3 роки.

**Застосування:** кровоспинний засіб.

*Короткий опис технології отримання екстракту кропиви рідкого 1:1 у флаконах по 10 мл*

**Робочий пропис:**

Листя кропиви подрібнені – 50,0 г

Спирт етиловий 50% – до отримання 50 мл екстракту

**Отримання витягу.**

а) *Отримання екстракту кропиви рідкого з використанням перемішування.*

**Приготування.** Сировину поміщають в екстрактор з мішалкою, заливають невеликою кількістю екстрагента і залишають набухати протягом 30 хв. Потім додають кількість екстрагента, що залишилася, закривають екстрактор і включають мішалку. Екстракцію проводять протягом 30 хв. При швидкості обертів мішалки 60 об/хв.

Витяг зливають в циліндр, сировину віджимають і відвантажують, рідину додають до витягання; заміряють об'єм витягу. У разі отримання екстракту менше, ніж 50 мл, сировину промивають спиртом, віджимають і додають до екстракту.

Очищення витягу проводять фільтруванням через сухий складчастий фільтр. Фасують по 10 мл у флакони темного скла з пластмасовою пробкою і ковпачком, що нагвинчується.

б) *Отримання екстракту кропиви рідкого методом віхрової екстракції.*

50,0 г подрібненого листа кропиви поміщають у стакан апарату «Мікроподрібнювач тканин РТ-2» і заливають 50% етанолом. Екстрагують сировину зі швидкістю обертання мішалки 3000-5000 об/хв протягом 10 хв і залишають на 15 хв. Екстрагування повторюють ще 3 рази. Витяги об'єднують, перемішують і відстоюють при температурі 10°C протягом 3 діб.

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва згідно зі специфікаціями. Контроль якості готової продукції – згідно з НД.

З відпрацьованої сировини рекуперують спирт витисненням за допомогою води.

*в) Отримання екстракту калини рідкого з використанням імпульсного разряда.*

50 г подрібненої кропиви поміщають в екстракційну ємність. Заливають розрахованою кількістю 50% спирту етилового і залишають на 30 хв. для набухання. Потім в ємність екстракції, занурюють електроди, закривають кришкою і вмикають установку. Екстрагування проводять протягом 10 хв. при відстані між електродами 20 мм і частоті разрядів 70 разів/хв.

Після закінчення процесу екстракції установку вимикають, розряджають полусфери розрядника і від'єднують електроди. Витяг зливають в циліндр, сировину віджимають, і віджату рідину додають до витягу; заміряють його об'єм. У разі отримання екстракту менше, ніж 50 мл, сировину промивають 50 % спиртом, віджимають і додають до екстракту.

## **Завдання № 2. Одержати екстракт ромашки аптечної методами мацерації і надкритичної екстракції CO<sub>2</sub> (СК-CO<sub>2</sub>)**

*Короткий опис технології отримання масляного екстракту ромашки рідкого 1:10 у флаконах по 100 мл*

### **Робочий пропис:**

Квітки ромашки подрібнені – 10,0 г

Жиру або нейтрального масла – до отримання 100 мл екстракту

### **Отримання витягу.**

*а) Отримання екстракту ромашки методом мацерації.*

Подрібнену сировину перемішують з жиром або нейтральним маслом, розігрітим до 60-70°C. Одержану суміш, періодично помішуючи, витримують протягом семи днів при кімнатній температурі. Ефірні масла переходять з рослини в жир. На одному і тому ж жирі отримують нові порції сировини, заміну сировини проводять до 10-15 разів.

*б) Отримання екстракту ромашки методом CO<sub>2</sub> екстракції.*

Матеріал ароматичної рослини (квітки ромашки) витягується вуглекислим газом, що знаходиться в рідкому вигляді. CO<sub>2</sub> подається під тиском і розчиняє ароматичні молекули. Масла, одержані даним методом, мають перевагу в порівнянні з маслами, що дистилують при атмосферному тиску, оскільки не піддаються тепловій обробці, а процес ведеться при

кімнатних температурах. Вуглекислий газ повністю випаровується при зниженні тиску в апаратах до атмосферного.

**Опис.** Екстракт є маслянистою масою з воскоподібними включеннями, зеленувато-коричневого кольору з яскраво-вираженим характерним запахом.

Вміст речовин в екстрактах оцінюється по їх процентному співвідношенню в хроматограмі. За сто відсотків береться загальна кількість хімічних сполук, виявлених в досліджуваному зразку.

**Визначення БАР.** Частка біологічно активних речовин в СК-СО<sub>2</sub> екстракті була представлена 49 сполуками, без яких або домішок, за винятком води. У хроматограмі СК-СО<sub>2</sub> екстракту ромашки широко представлена ароматична фракція, яка склала 50,05%. У даному екстракті спостерігався високий вміст бісаболола (13,9%) і хамазулена (0,3%).

У масляному екстракті ромашки було виявлено 41 сполука, з них 3 сполуки небажаних домішок фталатів. Ароматична фракція представлена чотирма сесквитерпенами: фарензеном (0,32%), бісабололом (1,41%), метоксікумарином (0,6%) і дициклоєфіром (1,23%) і склала невеликий відсоток (3,56%) від всіх певних речовин. Фракція полиненасичених жирів представлена кислотами і солями цих кислот, такими, як пальмітинова, ліноленова, олеїнова, стеаринова і склала 56,27%. Не було виявлено високомолекулярних спиртів, що входять до складу воску. Відмічено значний вміст токоферолів - 24,37% і стеролів-17,95%.

У складі масляного екстракту не представлена група легких ефірів, і дуже мізерна фракція тритерпенів, відсутні високоатомні спирти. Основна масова частка масляного екстракту представлена жирними кислотами і їх солями, а так само токоферолами (24,37%). Відмічено відносно високий вміст стероїдних з'єднань.

Таким чином при використанні як розчинника СО<sub>2</sub> не утворюється ніяких органічних домішок, на відміну від використання інших розчинників, спостерігається різноманітний склад терпеноїдних з'єднань, що виражається в ширшій гаммі ароматичних складових, вищих антиоксидантних властивостях екстракту і у високій концентрації і різноманітності терпенів, терпеноїдів, стеролів і інших БАР.

**Завдання № 3. Одержати арабіногалактани з деревини модрини методами екстракції гарячою водою, екстракцією водою з подрібненої деревини, при одночасній мікрохвильовій обробці в СВЧ печі, при використанні ударно-акустичної дії на процес екстракції та механохімічної активації деревини**

*Короткий опис технології отримання арабіногалактану з деревини модрини 1:4*

**Робочий пропис:**

Стружка деревини модрини	– 25,0 г
Води	– 100,0 г



### **Отримання витягу.**

**Методика проведення.** Як початкову сировину використовують деревину модрина сибірської у вигляді стружки розміром 30x 10x 1 мм, а також у вигляді тирси (фракції 2-5 мм і 0,5-2 мм). У ряді експериментів дані фракції сировини піддаються механохімічній активації у вібротліні протягом від 1 до 10 хв..

*Хімічний склад початкової деревини* (% мас. до абсолютно сухої деревини): целюлоза - 34,5; лігнін - 26,1; геміцелюлози - 27,2; екстрактивні речовини - 13,0.

*а) Виділення арабіногалактану (АГ) екстракцією гарячою водою.* Параметри процесу екстракції варіюють в наступних інтервалах: температура від 25 до 95 °С, тривалість екстракції від 1 до 360 хв., гідромодуль від 4 до 15. Водний екстракт відокремлюють фільтрацією від деревного залишку, потім з водного екстракту виділяють АГ шляхом випаровування частини екстракту і осаджують АГ в етиловому спирті з подальшою перекристалізацією.

*б) Екстракція АГ водою з подрібненої деревини модрина, здійснюваний при одночасній мікрохвильовій обробці в СВЧ печі.*

Наважку деревної тирси масою 10 г заливають 80 мл дистильованої води (гідромодуль 8) і ставлять в СВЧ-піч, де екстракують при мікрохвильовому випромінюванні потужністю 800 Вт протягом 0,5 хв. Потім фільтрують тирсу, екстракт упарюють до 1/4 об'єму, охолоджують і виливають при перемішуванні в 120 мл спиртового розчину. Арабіногалактан, що випав в осад, фільтрують, відокремлюють від спирту, висушують і зважують.

*в) Вплив ударно-акустичної дії (УАД) на процес екстракції АГ.*

Проводять водою з подрібненої деревини модрина сибірської за допомогою встановленої під еластичним днищем робочої камери пружної металеві пластини, яка сполучена з електродвигуном за допомогою кривошипно-шатунного механізму і є джерелом ударних хвиль. При проведенні експериментів в реактор засипають 10 г деревини, подрібненої до фракції менше 2 мм, заливають 80 мл дистильованої води і піддають ударно-акустичній дії при кімнатній температурі протягом 1 хв. Потім фільтрують тирсу, екстракт упарюють до 1/4 об'єму, охолоджують і виливають при перемішуванні в 120 мл спиртового розчину. Арабіногалактан, що випав в осад фільтрують, відокремлюють від спирту, висушують і зважують.

*г) Механохімічну активацію деревини* проводять у вібраційному млині СВУ-2, в якому подрібнення матеріалу відбувається в камері, заповненій тілами (сталеві стрижні діаметром 25 мм і заввишки 165 мм), що мелють, в результаті ударів, стирання і роздавлювання. Тривалість обробки складає від 1 до 5 хв.

Активацію деревини модрина водяною парою здійснюють при температурах 200-240 °С і тиску 1,2-3,4 МПа протягом 3-10 хв в металевому реакторі об'ємом 0,8 л по методиці.

Аналіз хімічного складу деревини проводять по загальноприйнятих в хімії деревини методиках.

**Завдання № 4. Проведення порівняльного аналізу одержаних екстрактів різними методами.**

На підставі завдань 1, 2, 3 провести порівняльний аналіз вмісту екстрактивних речовин у витягах, одержаних вищевказаними методами. Для цього необхідно заміряти щільність витягів за допомогою ареометра. Результати оформити у вигляді таблиці. Зробити висновки.

**СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ**

1. Необхідно приготувати 200 л екстрагенту для виробництва рідкого екстракту кропиви. Скільки 96,3% спирту необхідно відміряти при температурі: а) +20°C, б) +25°C та в) -2,5°C?

2. Розрахуйте кількість готового продукту, наповнювача і вологи, яку треба удалити, необхідних для стандартизації 85 кг напівфабрикату екстракту красавки густого, що містить алкалоїдів 1,195%, вологи - 22%. В якості наповнювача використовується декстрин з вологою 6,8%. Готовий продукт повинен містити алкалоїдів 1,5%, вологи – 18%.

**КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ**

1. Переваги методів інтенсифікації екстрагування перед традиційними методами.
2. Сверхкритична екстракція та її сутність.
3. Ультразвукова екстракція та її переваги.
4. Сутність електроплазмолізу та електродіалізу.
5. Гідродінамічна екстракція та її принцип дії.
6. Вплив мікрохвильового поля інверторної та імпульсної дії на інтенсифікування екстрагування.
7. Екстракція із застосуванням електроімпульсних разрядів.

**Література: 7, 13, 53, 54, 58, 74, 84, 88, 101, 105.**

## ЗАНЯТТЯ № 12

### ТЕМА: ЗАСТОСУВАННЯ СУБЛІМАЦІЙНОГО СУШІННЯ ПРИ ОТРИМАННІ ФІТОСУБСТАНЦІЙ.

**МЕТА:** Засвоїти технологію одержання фітосубстанцій із застосуванням сублімаційного сушіння; вивчити вплив структуроутворювачів (кріопротекторів) на фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості одержаних ліофілізованих порошків. Навчитись складати технологічні схеми отримання сублімованих рослинних порошків. Одержати таблетки на основі кріопорошків.

### ПИТАННЯ ДО САМОПІДГОТОВКИ

1. Традиційні методи одержання лікарських субстанцій на основі рослин та їх недоліки.
2. Сучасні методи отримання фітосубстанцій.
3. Способи сушіння, що використовуються у фармації, обладнання для сушіння.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Одним із самих надійних методів повного збереження фармакологічної дії рослинних БАР та отримання фітозасобів з новими властивостями є використання сублімації або ліофілізації. Сучасні світові тенденції сублімаційного сушіння направлені, перш за все, на зменшення енерговитрат на промислове виробництво, отримання нових лікарських, косметичних засобів, функціональних харчових добавок, хімічних речовин з новими, іноді унікальними властивостями, наукове обґрунтування режимів заморожування, сублімації, десублімації кожного окремого продукту, що дозволить значно скоротити процес проведення експериментальних досліджень щодо підбору виду і концентрації допоміжних речовин, які здатні впливати на якість сублімованого продукту та тривалість процесу тощо.

Особливої уваги заслуговують наукові дослідження з метою використання сублімаційного сушіння для отримання речовин із новими властивостями, стабільних дрібнодисперсних продуктів, зокрема матеріалів із нанорозмірами, які мають підвищену біологічну доступність.

Низькі температури є надзвичайно ефективними в технології при отриманні як звичайних, так і унікальних продуктів лікарських засобів.

Значна кількість наукових досліджень присвячена питанням оптимізації процесу сублімації, визначенню раціональних параметрів сушіння під вакуумом, дослідженню апаратурного оснащення контролю режимів сублімації, зменшенню енерговитрат.

Так поєднання низьких температур і вакууму використовують для виробництва лікарських препаратів, хімічних реактивів (фенолу, кислоти саліцилової, нафталіну, барвників), ферментів, п'єзоматеріалів, вирощування монокристалів, композитів, твердих електролітів, електродів, каталізаторів, пористої кераміки, магнітних напівпровідників, пігментів, сорбентів, тощо.

На сучасному етапі застосування сублімація виходить за межі початкової мети – збереження препаратів крові, мікробних культур, вакцин тощо. Сублімаційну сушку тепер часто використовують як проміжну стадію при виробництві соків, антибіотиків, ферментів, лікарських субстанцій, альбумінів, хімічно чистих речовин. Саме за допомогою сублімаційного сушіння отримують стабільні препарати різних штамів лактобактерій, гормонів тощо, зустрічаються дані про отримання ліофілізованих гелів різних лікарських препаратів.

Вченими проводяться широкомасштабні дослідження по впливу ліофілізації на фізичну, хімічну і механічну стабільність сублімованих лікарських препаратів, пошуку нових допоміжних речовин: структуроутворювачів, кріопротекторів, тонус-регуляторів для забезпечення максимальної стабільності та біологічної активності та нешкідливості засобів. Сформульовані загальні вимоги до ліофілізованих продуктів: вони повинні мати довгострокову стабільність, короткий час відновлення своїх вихідних властивостей після розчинення, задовільні органолептичні характеристики, однорідність, ізотонічність (для лікарських засобів парентерального введення).

З метою надання ліофілізованій формі достатніх механічних та технологічних властивостей використовують наповнювачі.

До наповнювачів відносяться манітол, сахароза або інші дисахариди. Ці наповнювачі – аморфні дисахариди виявилися найбільш ефективними в стабілізації більшості продуктів, все залежить від концентрації, властивостей, методу введення. Сахароза, трегалоза, глюкоза, лактоза і мальтоза є інертними і були використані у стабілізації ліпосом, білків і вакцин. Для надання певної ізотонічності, стабільності продукту, а також для попередження критичних температур в процесі сублімаційного сушіння використовуються тонус-регулятори. З цією метою світовими розробниками сублімованих препаратів використовують маніт, сахарозу, гліцин, гліцерин, натрію хлорид. Введення цих речовин доцільно до стадії заморожування для отримання стабільної структури і зменшення тривалості процесу сублімаційного сушіння.

Широкомасштабні роботи з питань створення ефективних стабільних сублімованих лікарських препаратів проводяться в Національному фармацевтичному університеті. Колективом авторів (Тихонов О.І., Тихонова С.О., Сокурєнко І.А., Мартинюк Т.В., Мурашко А.М. та ін.) були розроблені енергозберігаючі технології переробки і отримання сублімованих порошків і розчинів для ін'єкцій меду натурального і отрути зміїної, які дозволили створити на їх основі лікарські препарати із доведеною фармакологічною активністю.

На базі Науково-дослідного інституту біомедичної хімії РАМН разом зі співробітниками ЗАТ «Біофіт» ЛТД одержано і досліджено кріопорошок листків аронії чорноплідної з подальшою його екстракцією. Отриманий екстракт листків аронії чорноплідної має антиоксидантну активність і проявляє інгібуючу дію на всіх етапах перекисного окислення ліпідів в

тканинах печінки. При подальшій роботі співробітниками компанії «Біофіт» одержано кріопорошки із ряду овочево-плодових культур, а саме буряка, шипшини, м'яти, агрусу, вівса, земляної груші, малини, чорної смородини, вишні.

Результатом спільної роботи Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України і ЗАТ «Інститут кріогенних технологій» стало створення об'єднаного виробничого комплексу для комбінованої кріогенної переробки рослинної (троянда, ромашка, лаванда) і тваринної сировини (плаценти). Потужність виробничого комплексу — 200 тонн сировини на рік. Завдяки спільній співпраці створено декілька розробок: вода кріосублімаційна лаванди, троянди і ромашки, які отримані методом комбінованої кріогенної переробки свіжої квіткової ефіроолійної сировини — це унікальні і високоякісні суміші міжклітинної і внутрішньоклітинної рідин рослин. При данному методі переробки вдається повністю зберегти складний ароматичний спектр рослин і отримати внутрішньоклітинну і міжклітинну рідини рослини (ліпофільні фракції).

Можливості сублімаційного сушіння є безмежними. Процеси отримання ліофільних лікарських і косметичних препаратів, харчових і хімічних продуктів — це далеко не альфа і омега потужностей сублімаційного сушіння. Неймовірно, але факт: для спасіння обгорілих і залитих водою рукописів, манускриптів і папірусів, які постраждали від пожежі у фундаментальній бібліотеці Російської Академії Наук, використали сублімаційне сушіння — низькотемпературний процес випаровування замороженої води у вакуумі. Тому можна вважати сублімацію одним із методів збереження не тільки живого (фізичного), але і духовного.

Результати сучасних наукових досліджень закордонних і вітчизняних вчених свідчать, що сублімаційне сушіння дозволяє отримати стерильні продукти із стабільним кількісним і якісним складом діючих речовин, що є дуже важливим при створенні нових високоефективних лікарських препаратів і функціональних харчових продуктів, зокрема на основі рослинної сировини.

Проте, існують деякі проблеми, які потребують розв'язання. Це зокрема: зменшення енерговитрат на виробництво шляхом включення в цикл сублімації нового сучасного обладнання - мембранних насосів, безолійних вакуумних насосів, тощо; наукове обґрунтування режимів заморожування, сублімації, десублімації кожного окремого продукту, що дозволить значно скоротити процес; проведення експериментальних досліджень щодо підбору виду і концентрації допоміжних речовин, які здатні напряму впливати на якість сублімованого продукту та тривалість процесу; наукове обґрунтування виду і типу обладнання для проведення сублімації при створенні продуктивної лінії циклу сушіння; дослідження щодо режиму підготовки матеріалу перед заморожуванням, температури і часу заморожування, кількості води в матеріалі для проведення швидкого, ефективного, відтворюваного сушіння.

З метою збереження цілісності структури клітин і тканин при їх заморожуванні та сублімації використовують спеціальні речовини, які володіють кріопротекторною дією, причому ця дія – це єдина ознака, яка їх об'єднує. Спектр та механізм їх дії, хімічна природа, асортимент і назва цих речовин досить суперечлива і неоднозначна. В сучасних наукових працях зустрічаються наступні назви: кріофілактики, структуроутворювачі, кріопротектори, наповнювачі, стабілізатори, тонус-регулятори. Незважаючи на різні назви, більшість науковців визнає, що додавання допоміжних речовин із кріозахисними властивостями є необхідним для попередження кріодеструкції біологічних об'єктів, з метою певної структуризації, для покращення технологічних властивостей, для попередження критичних температур в процесі сублімаційного сушіння.

Структуроутворювачі або кріопротектори створюють центр кристалізації, надають певні структурно-механічні властивості та сприяють захисту від дії низьких температур.

Кріозахисними властивостями володіють різні відновлюючі цукри, високомолекулярні полімери, речовини із достатньою кристалічністю: натрію хлорид, сорбіт, лактоза, полівініловий спирт, глюкоза, кислота аскорбінова та полівінілпіролідон, які використовують світові розробники сублімованих препаратів.

Кристалографічними дослідженнями встановлено, що форма часток сублімованих порошків рослин безпосередньо залежить від природи структуроутворювача. Доведено, що всі без винятку структуроутворювачі зменшують ступінь карамелізації, гігроскопічність, попереджають агрегацію.

Проведені комплексні кристалографічні, фармако-технологічні і хімічні дослідження дозволили експериментально обґрунтувати оптимальні кріопротектори, які необхідні для отримання стабільної структури, збереження БАР від кріодеструктивної дії, покращення технологічних властивостей, зменшення тривалості процесу сублімаційного сушіння.

Таким чином, сублімаційне сушіння сприяє утворенню структур із розвиненою наноструктурою та сприяє ліофільності (тобто утворюються порошки із покращеною здатністю до розчинення у гідрофільних рідинах). Отримання рослинних порошків методом сублімаційного сушіння із експериментально обґрунтованими і відпрацьованими режимами заморожування та сублімації дозволяє одержати молекули з рідкокристалічними властивостями, яким притаманне повторне заломлення світлових променів. Утворення мезофази (рідких кристалів) при сублімаційному сушінні буде сприяти кращій біологічній доступності ліофілізованих порошків рослин в різних лікарських формах. Сублімаційне сушіння дозволяє отримати фітосубстанції із невисоким вологовмістом, але із значним вологопоглинанням, тобто покращуються гідрофільні властивості всіх без винятку фітопорошків, що має можливість поліпшувати їх біологічну доступність. Процес сублімаційного сушіння із кріопротекторами дозволяє зберегти в ліофілізованих порошках стабільну кількість мінеральних

речовин. Обґрунтовано доцільність використання ліофілізованих порошків рослин як субстанцій, які сприяють сповільненню процесів старіння.

### ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Визначити вплив типу та концентрацію структуроутворювача на розчинність та кристалографічну характеристику сублімованих порошків.
2. Вивчити фармакотехнологічні властивості сублімованих порошків рослин із кріопротекторами (структуроутворювачами).
3. Скласти технологічну схему отримання сублімованих порошків аронії, артишока, кавуна.
4. Одержати таблетки із кріопорошку аронії.

**Завдання 1.** Визначення впливу типу та концентрації структуроутворювача на розчинність та кристалографічну характеристику сублімованих порошків.

В якості об'єктів дослідження пропонуються сублімовані рослинні порошки кавуна, артишока та аронії чорноплідної. В якості структуроутворювачів – натрію хлорид, сорбіт, лактоза та полівініловий спирт в кількості від 1 % до 4 %, які необхідно вводити шляхом розчинення в соках, одержаних з сублімованих порошків (натрію хлорид та лактоза), або у вигляді попередньо виготовлених розчинів-концентратів (сорбіт та полівініловий спирт), які додаються в перерахунку на масу чистого кріопротектора.

Визначені критерії якості отриманих сублімованих порошків необхідно занести у таблицю.

Таблиця 1

Результати визначення фізико-хімічних показників рослинних кріопорошків зі структуроутворювачами та без них

Назва рослинного порошку	Структуроутворювач, концентрація, %	Розчинність у воді	Розмір часток	Форма часток	Характер поверхні кристалів

Визначення кристалографічних характеристик ліофілізованих порошків (ЛП) спостерігається під мікроскопом. Результати досліджень необхідно

представити у вигляді рисунків часток ЛП з різними структуроутворювачами та без них.

Зробити висновок щодо впливу структуроутворювачів на розчинність та кристалографічну характеристику рослинних сублімованих порошків.

**Завдання 2.** Вивчення фармако-технологічних властивостей сублімованих порошків рослин із кріопротекторами (структуроутворювачами) та без них.

Фармако - технологічні властивості як сублімованих порошків рослин, так і з різними кріопротекторами, що використовуються у вищевказаних концентраціях в завданні 1, визначаються за методикамиДФУ.

Результати досліджень необхідно внести у таблицю 2.

Зробіть висновок щодо обґрунтування вибору ефективного кріопротектору до рослинних сублімованих порошків.



Фармако - технологічні властивості сублімованих порошків рослин із різними структуроутворювачами та без них

№	Найменування показника	Сублімовані порошки рослин:											
		Кавуна із структуроутворювачем:				Артишоку із структуроутворювачем:				Аронії із структуроутворювачем:			
		Лактоза	Сорбіт	Натрію хлорид	ПВС	Лактоза	Сорбіт	Натрію хлорид	ПВС	Лактоза	Сорбіт	Натрію хлорид	ПВС
	Плинність, (сек/100 г)												
1.	Кут природного укосу, град.												
2.	Насипний об'єм, (V <sub>0</sub> ), мл												

**Завдання №3.** Складання технологічної схеми отримання сублімованих порошків аронії, артишока, кавуна.

Технологічний процес отримання сублімованих порошків рослин має загальні принципи і стадійність, тому надалі наводиться узагальнений варіант технології.

Технологія виробництва в загальному вигляді вкладається в існуючу схему одержання сублімованих порошків і складається з наступних стадій:

*Стадія 1.*

Подрібнення свіжої сировини і отримання соку.

*Стадія 2.*

Приготування розчину структуроутворювача.

*Стадія 3.*

Одержання маси для ліофілізації.

*Стадія 4.*

Наповнення флаконів.

*Стадія 5.*

Заморожування маси для ліофілізації у флаконах.

*Стадія 6.*

Одержання сублімованого порошку.

*Стадія 7.*

Герметизація сублімованого порошку у флаконах.

*Стадія 8.*

Пакування флаконів у пачки.

Користуючись загальною схемою, складіть технологічну схему отримання сублімованих порошків аронії, артишока, кавуна згідно вимог GMP.

**Завдання 4.** Виробництво таблеток з кріопорошку аронії.

Останнім часом перспектива створення лікарських препаратів на основі аронії, яка володіє багатовекторним впливом на організм і має достатню сировинну базу в Україні, набуває все більшої значущості.

Пропонується використання кріогенно подрібненого порошку плодів аронії, що виготовляється ТОВ НВП «Кріас-1» (м. Харків). Враховуючи малу розчинність субстанції у воді, з метою максимального збереження комплексу діючих компонентів рослини була розроблена таблетована форма препарату.

Кріопорошок представлено аморфними частками ізометричної форми, що мають шорстку поверхню розміром 25-500 мкм.

Виходячи з ключової ролі залишкової вологості субстанції в технології таблеток була визначена необхідність підсушування субстанції на початкових етапах технологічного процесу.

Метод прямого пресування дозволяє отримувати таблетки, які відповідають фармакотехнологічним вимогам.

Отримані дані при вивченні фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанції свідчать, що отримання таблеток методом прямого пресування без додавання допоміжних речовин неможливе. Вищезазначене

обумовлено насамперед поганою плинністю (47,3 с/100 г) та низьким значенням пресуємості кріопорошку (29,3 Н).

Запропоновано наступний склад лікарського засобу під умовною назвою «Арофіт» при такому співвідношенні компонентів:

Склад таблетки	г	%
Кріопорошок аронії	0,250	50
МКЦ 112	0,130	26
Натрію кроскармелоза	0,060	12
Сорбіт	0,050	10
Аеросил	0,005	1
Натрію стеарилфумарат	0,005	1
<b>Всього</b>	<b>0,5</b>	<b>100</b>

Обґрунтуйте значення кожної допоміжної речовини у складі лікарського засобу; складіть загальну схему технологічного процесу та приготуйте таблетки з кріопорошку аронії згідно наведеного складу.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Необхідно довести до стандарту (6% похідних антрацену, вологістю 4%) 50 кг напівпродукту сухого екстракту крушини, який містить антраглікозидів 11% та води 3%, використовуючи при цьому декстрин вологістю 1,5%. Скільки кг готового продукту буде при цьому отримано, скільки води повинно бути введено?

2. Яку кількість 3% розчину МКЦ 112 необхідно використати для приготування 50,0 кг таблеток з кріопорошку аронії згідно завдання 4?

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

- Сушіння. Сутність процесу. Вибір умов сушіння.
- Сучасні способи сушіння. Переваги та недоліки.
- Сутність сублімаційного (ліофільного) сушіння. Його переваги.
- Основні етапи сублімаційного висушування рослинних продуктів. Характеристика одержаних сублімованих порошків.
- Використання структуроутворювачів (кріопротекторів) при отриманні ліофілізованих порошків рослин.
- Основні методи постадійного контролю якості сублімованих рослинних порошків при їх одержанні. Контроль якості готового продукту.
- Вплив сублімаційного висушування на фармакологічну активність рослинних порошків.

**Література: 53, 58, 64, 65, 78, 85.**

## ЗАНЯТТЯ № 13

### **ТЕМА: ВИРОБНИЦТВО МАКСИМАЛЬНО ОЧИЩЕНИХ (НОВОГАЛЕНОВИХ) СУБСТАНЦІЙ.**

**МЕТА:** Вивчити основні методи очищення первинних витягів з рослинної сировини, освоїти технологію виробництва новогаленових субстанцій на основі суми алкалоїдів, серцевих глікозидів, флавоноїдів, сапонинів, кумаринів. Уміти раціонально обґрунтовувати вибір екстрагентів або їх сумішей, способів очищення і устаткування у виробництві максимально очищених субстанцій. Навчитися складати технологічні блок-схеми і проводити контроль якості готового продукту згідно до вимог нормативної документації.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Сутність теорії екстрагування.
2. Класифікація екстрагентів і вимоги до них.
3. Способи очищення екстракційних препаратів.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

**Максимально очищена (новогаленова) субстанція** – це сума діючих речовин, виділена з певного виду рослинної сировини (РС), яка володіє фармакологічною активністю, специфічною для даної сировини.

Максимально очищені субстанції (МОС) мають істотні переваги в порівнянні з галеновими фітопрепаратами (настоянками, екстрактами та ін.):

- випускаються стандартизованими за фармакологічно активними речовинами;

- характеризуються практично повною відсутністю супутніх речовин, у зв'язку з чим за фармакологічним ефектом перевершують галенові препарати з аналогічної сировини;

- можуть використовуватися для виробництва будь-яких лікарських форм, у тому числі і парентеральних.

В 70-90-і роки ХХ ст. співробітники ДНЦЛЗ і НФаУ розробили і упродували у вітчизняне виробництво ряд технологій новогаленових субстанцій і препаратів на їх основі.

Технологія виробництва МОС звичайно складається з наступних стадій: підготовка сировини, екстрагування, концентрування первинних витягів, очищення, стандартизація.

Перші три стадії здійснюються аналогічно виробництву галенових препаратів.

При екстрагуванні сировини використовують розчинники або їх суміші, що володіють підвищеною селективністю по відношенню до груп БАР, що екстрагуються, тобто які максимально розчиняють діючі речовини і мінімально – супутні. Так, наприклад, для екстрагування кардіоглікозидів використовують системи етанол (метанол) та хлороформ (метиленхлорид) в різних співвідношеннях, для екстракції флавоноїдів – системи етилацетат та

етанол (метанол) і т.д. Проте, навіть використання вказаних систем викликає необхідність подальшого очищення.

Очищення первинного витягу від супутніх речовин здійснюється наступними методами.

**Денатурація** – це втрата білками їх природних властивостей (розчинності, гідрофільності та ін.) унаслідок порушення просторової структури їх молекул. Процес денатурації необоротний. Цією властивістю користуються для очищення рослинних витягів від білків. Якщо витяг кип'ятити, то денатурований білок виділиться у вигляді осаду, який відокремлюють фільтрацією. Кип'ячення дозволяє звільнитися тільки від білків.

**Висолювання** полягає в тому, що під дією значних кількостей насиченого розчину сильного електроліту високомолекулярні природні сполуки (білки, камеді, слизи, пектини) випадають з витягів в осад. Здатність електролітів до висолювання залежить в основному від аніонів.

**Спиртоочищення** має механізм, аналогічний механізму висолювання. При додаванні до витягів, обтяжених біополімерами, спирту, утворюється осад біополімерів. Спиртоочищення знаходить широке застосування при отриманні галенових препаратів, причому ефект часткового очищення від біополімерів досягається вже в процесі екстракції сировини, якщо застосовується як екстрагент спирт концентрації не нижче 70%.

**Діаліз і електродіаліз** знаходять деяке застосування при очищенні рослинних витягів. Діаліз заснований на властивостях молекул біополімерів, що мають великі розміри, не проходити через напівпроникні мембрани, тоді як речовини з меншими розмірами молекул проходять через них досить вільно. Для діалізу використовують плівки з желатину, целофану, колодія, нітроцелюлози. Електродіаліз - процес зміни концентрації електроліту в розчині під дією електричного струму.

**Сорбцією** взагалі називається процес поглинання газів, пари, розчинених речовин твердими і рідкими поглиначами. Розрізняють декілька видів сорбції.

**Адсорбція** - поглинання речовини на поверхні сорбенту. В якості адсорбентів широко застосовується активоване вугілля, окисел алюмінію, який отримують з солей алюмінію при дії лугів. У ряді випадків використовують різні глинисті мінерали (наприклад, бентоніти).

**Абсорбція** - поглинання речовини всім об'ємом твердої або рідкої фази. Абсорбцію використовують, наприклад, при отриманні ефірних масел. При отриманні ефірних масел анфлеражем квіти поміщають в закриту судину над жиром, який всією своєю масою абсорбує ефірне масло.

**Хемосорбція** - поглинання речовин з утворенням хімічних сполук. До хемосорбції відноситься іонний обмін. У основі іонного обміну лежить реакція обміну іонами між нерухомим твердим іонообмінним сорбентом і розчиненою в розчиннику речовиною.

**Рідинна екстракція** є дифузійним процесом, при якому одна або декілька розчинених речовин витягуються з однієї рідини за допомогою

іншої нерозчинної або обмежено розчинною в першій. При рідинній екстракції є завжди дві фази. Перехід з однієї фази в іншу підкоряється законам масопередачі, розчинності і міжфазної рівноваги. Рідинна екстракція може йти ступінчасто і безперервно.

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

**Використання специфічних екстрагентів.** При виробництві новогаленових препаратів (коли лікувальна дія розрахована на чисті речовини і все, що їх супроводжує, повинно бути видалено) екстрагенти мають бути з максимально вузьким спектром і витягувати якомога менше баластних речовин або, навпаки, витягувати тільки їх з тим, щоб потім витягувати з сировини потрібні діючі речовини. У зв'язку з цим при виробництві новогаленових препаратів знайшов застосування круг органічних екстрагентів і розчинників, послідовність використання яких залежить від особливостей сировини і природи комплексу діючих речовин.

Нижче розглянуті приватні технології виробництва деяких новогаленових субстанцій.

#### **Отримання субстанцій алкалоїдів**

Алкалоїди виділяють частіше у формі солей. В цьому випадку сировину екстрагують водними або водно-спиртовими розчинами кислот (оцтової, хлоридної, сірчаної, винної, лимонної та ін.), проте при цьому в первинний екстракт переходить велика кількість гідрофільних супутніх речовин (білки, смоли, дубильні речовини, слизи та ін.), які ускладнюють подальше очищення витягів. До кислотних витягів додають луг і проводять рідинну екстракцію органічним розчинником, що не змішується з водою.

При екстракції основ алкалоїдів сировину заздалегідь обробляють лужними розчинами (аміаку, натрій гідрокарбонатом, натрій гідроксидом), а потім екстрагують органічними розчинниками – хлороформом, діхлоретаном, метиленхлоридом, інколи ефіром, толуолом. З метою очищення від ліпофільних домішок їх переводять в солі рідинною екстракцією розчинами кислот.

Виділені напівпродукти (суми солей або основ) додатково очищають перекристалізацією, адсорбцією або іонним обміном.

Наведемо як приклад технологію *виробництва раунатину*.

Подрібнену сировину (корені з кореневищами раувольфії зміїної) екстрагують 10% розчином кислотою оцтовою протягом 24 год. Витяг злужують 25% розчином амоніаку до рН 9,0 і екстрагують хлороформом 2-3 рази по 30 хв. Органічну фазу згущують під вакуумом до 1/6 маси завантаженої сировини.

Кубовий залишок підкислюють кислотою оцтовою і проводять рідинну

екстракцію 5% розчином кислоти оцтової (2-3 рази). Кислотний витяг знов злужують 25% розчином амоніаку і проводять екстрагування хлороформом. Розчинник видаляють до отримання кубового залишку, який тонким струменем вливають при інтенсивному помішуванні в ємність з бензином. Осад алкалоїдів, що випав, фільтрують і сушать при температурі не вище 40°C.

Традиційна схема *виробництва ерготалу* включає наступні стадії: екстракція алкалоїдів із сировини (ріжки споринні) кислотою хлористоводневою (рН 1,7-1,9) при температурі 10°C; адсорбуєть алкалоїди з кислого водного екстракту на кизельгурі або іншому сорбенті, який містить силіціум; десорбція алкалоїдів з кизельгуру метиленхлоридом або хлороформом у присутності лужного агента і упарювання елюатів до мінімального об'єму; змішування упарених елюатів із алюмінію оксидом для хроматографії і висушування цієї суміші; елюїрування алкалоїдів з алюмінію оксиду сумішшю бензолу і хлороформу (1:1) і упарювання елюата до сухого стану; розчинення кубового залишку в ацетоні і осадження ерготалу спиртовим розчином кислоти фосфорної.

В 2006 р. було запатентовано новий спосіб отримання алкалоїдів споринні, що включає екстракцію сировини сумішшю толуол/етанол (5:1), очищення первинного витягу водно-спиртовим розчином кислоти хлористоводневої, злуження водної фази, реекстракцію лугів толуолом, упарювання органічної фази і додавання до неї аліфатичного вуглеводню (гексана) з метою кристалізації кінцевого продукту.

#### **Отримання субстанцій кардіоглікозидів**

Технологія виробництва МОС серцевих глікозидів ґрунтується на їх розчинності у воді, спирті і хлороформі. Тому при отриманні первинного витягу як екстрагент використовують спирто-водні або спирто-хлороформні суміші. Очищення витягів проводять частіше рідинною екстракцією, осадженням супутніх речовин певними реагентами (плюмбуму ацетатом) або зміною розчинника. В останньому випадку витяги заздалегідь упарюють до мінімального об'єму, а до кубового залишку додають розчинник, відмінний за гідрофільністю від первинного екстрагента (див. табл. 1).

Залежно від необхідного ступеня очищення готового продукту (МОС), деякі з вищезазначених технологічних операцій можуть здійснюватися неодноразово або послідовно. Так, наприклад, при отриманні високоочищеної субстанції корглікону, призначеної для виробництва ін'єкційних препаратів, застосовують комбіновані методи очищення: зміна розчинника (двічі), рідинна екстракція (двічі), адсорбція (двічі), перекристалізація (див. табл. 1).

Екстрагенти і способи очищення у виробництві субстанцій  
кардіоглікозидів

Субстанція	Екстрагент при отриманні первинного витягу	Спосіб очищення первинного витягу, екстрагенти	Спосіб очищення (2-й ступінь), екстрагенти
Адонізід	Хлороформ + етанол (95:5)	Зміна розчинника (додавання води), фільтрація	–
Лантозід	24% етанол	Осадження супутніх речовин плюмбум ацетатом	Рідинна екстракція сумішшю хлороформу і спирту (3:1)
Корглікон	80% етанол	Зміна розчинника (додавання води), осадження супутніх речовин алюмокалієвими галунами, очищення водного фільтрату на адсорбційній колонці	Рідинна екстракція сумішшю хлороформу і спирту етилового (3:1), зміна розчинника (додавання води), очищення водного фільтрату на адсорбційній колонці, повторна рідинна екстракція і перекристалізація з ацетону

### Отримання субстанцій флавоноїдів

Екстракцію флавоноїдів із рослинної сировини здійснюють частіше водними розчинами спиртів (метанолу, етанолу) різної концентрації: 20-70% – для екстрагування глікозидних форм, 40-90% – агліконових. Крім того, слід враховувати розчинність багатьох флавоноїдних сполук в етилацетаті і ацетоні, що використовується при їх очищенні від гідрофільних домішок. Низька розчинність флавоноїдів в бензині, петролейному ефірі, тетрахлоретані, дає можливість очистити їх від ліпофільних домішок.

Класична технологія отримання флавоноїдів наведена на прикладі *фламіну*, який є одним з МОС, що випускаються в даний час вітчизняними підприємствами.

Фламін є максимально очищеною субстанцією з квіток цміну піскового, що містить суму флавоноїдних сполук, в якій біля 15% складає флавоноглікозид кемпферол.

Технологія виробництва фламіну полягає в наступному. Подрібнену сировину екстрагують 50% спиртом в батареї з 4 перколяторів методом протитечії. Витяг упарюють під вакуумом при температурі 65-70°C. Водний



залишок, що становить біля 40% відвантаженого витягу, охолоджують розчином натрій хлориду до 0°C протягом 4 год. при перемішуванні. Смоли, що випали, відділяють центрифугуванням. Після цього діючі речовини з водного залишку 3-4-кратно екстрагують етилацетатно-спиртовою сумішшю (9:1). Органічні фази об'єднують, висушують натрію сульфатом, після чого фільтрат подають у вакуум-апарат і випарюють спочатку без вакууму (при 70-74°C), а потім, коли на стінках починає з'являтися осад, під вакуумом до повного видалення екстрагента. Залишок досушують у вакуум-сушильній шафі.

Фламін – жовтий аморфний порошок гіркий на смак, легкорозчинний в гарячій воді (55-56°C).

Згідно запатентованого способу останніми роками в Росії, флавоноїди також послідовно екстрагують водно-етанольними сумішами різної концентрації з метою одержання глікозидних і агліконових форм, з подальшим упарюванням спиртових екстрактів, їх охолодженням і відділенням осаду. Флавоноїди з кубового залишку екстрагують етилацетатом, органічну фазу згущують, розчиняють у підігрітому 95% етанолі і очищають на поліамідному сорбенті.

Вихід флавоноїдів з деяких видів РС можна помітно підвищити після попереднього екстрагування ліпофільних сполук із сировини зрідженими газами (хладонами), гексаном, вуглецем чотирьоххлористим.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Одержати максимально-очищений препарат – адонізид.
2. Одержати максимально-очищену субстанцію сангвінарин - суму алкалоїдів чистотілу.
3. Приготувати і дослідити гранули плантаглюциду.

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

### Завдання № 1. Отримання адонізиду

#### *Робочий пропис для отримання адонізиду - 20 мл:*

Трави горицвіту весняного (з активністю 60 ЖОД)	- 8,3 г
Спирто-хлороформної суміші (5:95) для наповнення екстрактора апарату Сокслета до верхньої петлі сифона – 250 мл, у випарну колбу – 50 мл	- 300 мл

**Опис.** Адонізид – прозора рідина жовтуватого кольору, гіркуватого смаку специфічного запаху. 1 мл адонізиду має активність 23-27 ЖОД (або 2,7-3,5 КОД). Адонізид містить серцеві глікозиди, в числі яких основним є адонітоксин, що гідролізується на адонітоксигенин і L-рамнозу. Список Б. Серцевий (кардіотонічний) засіб.

**Приготування.** 10,0 г сухої трави горицвіту весняного подрібнюють на кавомолці, просіюють крізь сито з діаметром отворів 2 мм.

Відважують 8,3 г просіву, поміщають в патрон з фільтрувального

паперу і завантажують в екстрактор апарату Сокслета, заливають до сифонової петлі спирто-хлороформну суміш (5:95). 50 мл екстрагенту поміщають у випарну колбу.

Апарат герметично з'єднують. Включають подачу холодної води в зворотний холодильник і нагрівають колбу-випарник на водяній бані до початку кипіння екстрагенту. Циркуляційне екстрагування проводять до знебарвлення витягів, що зливаються через сифон. Після цього апарат охолоджують і вивантажують сировину. Апарат знову збирають, з колби максимально відгоняють екстрагент, не допускаючи його зливу через сифон. При наповненні екстрактора чистим розчинником апарат демонтують, зливають екстрагент в порожню тару з метою його повторного використання.

До упареного витягу додають воду в кількості, рівній масі сировини, і продовжують відгонку залишків хлороформу і спирту. Водний розчин глікозидів відстоюють, після чого декантують і фільтрують крізь нутч-фільтр або фільтрувальну бумагу з шаром алюміній оксиду висотою 1-1,5 см.

Після стандартизації і доведення активності препарату до 23-27 ЖОД (або 2,7-3,5 КОД) в 1 мл, фасують у флакон з темного скла по 20 мл, додають 20% спирту і 0,5% хлоретону, укупорюють і маркують.

**Контроль якості.** Стандартизацію проводять за органолептичними ознаками, біологічній активності (23-27 ЖОД в 1 мл). Препарат випробовують на граничний вміст залишку розчинників.

## **Завдання № 2. Отримання суми алкалоїдів чистотілу (сангвінаріну)**

### **Робочий пропис для отримання сангвінаріну - 0,1 г:**

Трави чистотілу (зі вмістом суми алкалоїдів 0,5%)	- 19,0 г
Екстрагенту (суміш етанолу, р-ну амоніаку і метиленхлориду)	- 228 мл

**Опис.** Сангвінарін – кристалічний порошок помаранчево-червоного кольору, дуже гіркого смаку. Вміст суми алкалоїдів в перерахунку на хелідонин – не менше 95 %.

**Приготування.** Відважують розраховану кількість сировини, подрібнюють до розміру частинок, що проходять крізь сито з отворами діаметром 1 мм.

В мірну колбу на 250 мл вносять 40 мл етанолу, 10 мл 25 % розчину амоніаку і доводять до мітки метиленхлоридом.

Подрібнену сировину поміщають в конічну колбу місткістю 500 мл, заливають 228 мл екстрагенту і настоюють протягом 60 хв. Витяг фільтрують через паперовий фільтр. Фільтрат переносять в ділільну лійку об'ємом 500 мл, алкалоїди екстрагують трьома порціями по 50 мл 5% розчину кислоти сірчаної.

Органічну фазу передають на стадію регенерації в апарат Сокслета. Відгони метиленхлориду зливають в ємність, герметично укупорюють.

До з'єднаних сірчаноокислих витягів додають 30 мл 40% розчину натрій гідроксиду і алкалоїди виділяють трьома порціями по 100 мл

метиленхлориду. З'єднані органічні фази упарюють в апараті Сокслета до об'єму 20 мл. Залишок переносять в хімічний стакан і упарюють струменем повітря. Субстанцію сангвінаріну висушують під вакуумом, зважують, переносять у флакон, укупорюють і маркують.

Розраховують вихід, витратний коефіцієнт і технологічну втрату, складають матеріальний баланс за вмістом алкалоїдів.

**Контроль якості.** Стандартизацію проводять за органолептичними ознаками, кількісному вмісту суми алкалоїдів в субстанції (не менше 95%). Препарат має витримувати випробування на граничний вміст залишку розчинників.

### **Завдання № 3. Приготування і дослідження гранул плантаглюциду.**

#### **Робочий пропис.**

Листя подорожника 100,0г

Води очищеної q.s.

Спирта етилового (70%) q.s.

**Метод виробництва:** дробна мацерація в поєднанні з кип'ятінням

**Опис.** Порошок сірого кольору, гіркуватого смаку, розчинний у воді з утворенням слизу. Для одержання плантаглюциду використовують листя подорожника великого, який має у складі суміш полісахаридів, відновлюючих сахарів та галактуранову кислоту.

**Приготування.** Сировину в екстракторі спочатку обробляють гострою парою протягом 20-22 хв (при використанні свіжої сировини дана операція не потрібна). Потім додають гарячу воду (87-90°C), кип'ятять 35-40 хв (в лабораторних умовах 10 хв), залишають для настоювання на 3-4 години (в лабораторних умовах 25 хв) та зливають (перший злив). Сировину повторно заливають гарячою водою, кип'ятять 30-35 хв (в лабораторних умовах 10-20 хв). Отриманий витяг (другий злив) обеднують з першим. Об'єднані витяги фільтрують та подають у плівковий випарний апарат. Упарювання витягу проводять при температурі 52-55°C (в умовах вакууму) до 1/10 вихідного об'єму.

До упареного витягу додають при перемішуванні 3х-кратну кількість етанолу (70%), відстоюють 30 хв (в лабораторних умовах 10 хв). Рідину над осадом відсмоктують в збірник за допомогою вакууму, а суспензію, що залишилась фільтрують на фільт-пресі та висушують у вакуум сушильній шафі при температурі 50-60°C до залишкової вологи не більше 10%.

Висушений корж подрібнюють до розміру гранул, просіюють у пакети або банки заздалегідь промарковані.

**Контроль якості.** Отриманий препарат підлягає контролю якості згідно вимог ДФУ до гранул.

**Зберігання.** У склянках жовтогогарячого скла, в захищеному від світла місці.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Розрахуйте кількість готового продукту, об'єм розбавлювача, кількість спирту 96 % і хлорбутанолгідрату при доведенні до стандарту 50 л концентрату адонізиду з активність 95 ЖОД.
2. Яку кількість екстрагенту для приготування лантозиду отримається при використанні 120 л рекуперату (концентрація спирту 46 %, температура рідини +24 °С) та достатньої кількості 96 % спирту тієїж температури?

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Визначення «Максимально очищені субстанції».
2. Переваги максимально очищених субстанцій перед галеновими препаратами.
3. Класи БАР і новогаленові субстанції, розроблені в ДНЦЛЗ і НФаУ.
4. Теоретичні підходи до вибору екстрагентів при отриманні МОС.
5. Основні способи очищення первинних витягів у виробництві МОС.
6. Механізм іонного обміну і сорбції.
7. Адсорбенти, які застосовуються для очищення МОС.
8. Традиційні технології отримання субстанцій алкалоїдів.
9. Технологічний процес виробництва МОС серцевих глікозидів.
10. Технологія виробництва МОС на основі флавоноїдів.
11. Контроль якості субстанцій МОС.

**Література: 15, 23, 26, 64, 66, 91.**

## ЗАНЯТТЯ № 14

### ТЕМА: КОМПЛЕКСНА ПЕРЕРОБКА РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ. ВИРОБНИЦТВО ВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ.

**МЕТА:** Освоїти теоретичні основи комплексної переробки рослинної сировини (РС), вивчити технології екстракції різних груп БАР з одного виду сировини, зокрема, у виробництві вітамінних препаратів. Уміти раціонально підбирати устаткування і скласти технологічні блок-схеми виробництва фітохімічних препаратів, проводити контроль їх якості, пакування і маркування відповідно до вимог нормативної документації.

#### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Класифікація і вимоги до екстрагентів, що використовуються для виробництва фітопрепаратів.
2. Інтенсифікація методів екстрагування.
3. Сутність методу екстрагування за допомогою зріджених газів.

#### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

**Комплексна переробка рослинної сировини** – це сукупність технологічних процесів, направлених на отримання з одного виду рослинної сировини декількох субстанцій, різних за хімічним складом і фармакологічною активністю.

В даний час проблема комплексної переробки РС набуває величезної актуальності, що обумовлене, з одного боку, наявністю в більшості РС ряду груп біологічно активних речовин (БАР) різного хімічного складу, а з другого боку, необхідністю підвищення рентабельності фітохімічного виробництва, яка на сьогоднішній день знаходиться на неналежному рівні. Крім того, заповнення українського ринку імпортованими фітопрепаратами і субстанціями вказує на гостроту даної проблеми для всієї вітчизняної фармацевтичної промисловості.

В останні десятиріччя (1980-2009 рр.) співробітниками НФаУ і ДНЦЛЗ розроблено і впроваджено у виробництво ряд технологій комплексної переробки різних видів РС. Деякі з них представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Рослинна сировина, що комплексно переробляється

Найменування сировини	Екстрагенти, що використовуються у виробництві	Групи БАР (препарати)	Фармакологічна дія
Конвалія (надземна частина)	Хлороформ/спирт	Серцеві глікозиди (Корглікон)	Кардіотонічна
	Водно-спиртові розчини	Флавоноїди (Конвафлавін)	Жовчогінна, спазмолітична

1	2	3	4
Льняне сім'я	Бензин, гексан, зріджені гази	Жирна олія (Лінетол)	Ранозагоююча, антиоксидантна
	Вода	Слиз	Обволікаюча, проносна
Мак снодійний	Підлужена вода при нагріванні	Алкалоїди (Морфіну г/х)	Наркотична, анальгезуюча
	Органічні розчинники (хлороформ, метиленхлорид)	Алкалоїди (Папаверину г/х)	Спазмолітична
Плоди горобини чорноплідної	Бензин, гексан, зріджені гази	Каротиноїди, токоферолі (Сорбілін)	Ранозагоююча, антиоксидантна
	Водно-спиртові розчини	Вітаміни С, Р (Фламікар)	Антиоксидантна, капіляротропна
Плоди шипшини собачої	Вода	Органічні кислоти (Холосас)	Жовчогінна
	Дихлоретан, метиленхлорид, рослинна олія, зріджені гази	Каротиноїди (Каротолін, Ліпохромін), жирна олія	Протизапальна, ранозагоююча, антиоксидантна
Плоди коричних видів шипшини	Вода	Вітаміни С, Р (Сироп шипшини, концентрат вітаміну Р)	Антиоксидантна, капіляротропна
	Дихлоретан, метиленхлорид, рослинна олія, зріджені гази	Каротиноїди (Каротолін, Ліпохромін), жирна олія	Протизапальна, ранозагоююча, антиоксидантна
Корінь солодки	Аміачна вода	Сапоніни (Гліцирам)	Відхаркувальна, протизапальна
	Водно-спиртові розчини	Флавоноїди (Ліквірітон)	Спазмолітична, антисекреторна
	Гідрофобні органіч. розчинники	Фітоестрогени	Естрогенна
Плоди лимону	Метиленхлорид, петролейний ефір, зріджені гази	Ефірна олія	Протизапальна, антимікробна

1	2	3	4
	Водно-спиртові розчини	Вітаміни С, Р, флавоноїди	Антиоксидантна, капіляротропна
Плоди розторопші	Метиленхлорид, тетрахлорметан, зріджені гази	Жирна олія, токофероли (Силіцетин)	Протизапальна, ранозагоююча, антиоксидантна
	70-80% етанол	Флаволігнани (Силібор, Карсил)	Гепатопротекторна

У більшості випадків традиційна технологія комплексної переробки РС базується на послідовній екстракції сировини розчинниками різної полярності. Найбільш раціонально застосовувати спочатку малополярні екстрагенти з низькою температурою кипіння (бензин, гексан, метиленхлорид, хлороформ), а потім, після їх видалення, – більш гідрофільні (ацетон, спирти різної концентрації, воду). При цьому на першій стадії екстракції одержують переважно ліпофільні субстанції: жирні і ефірні олії, каротиноїди, токофероли, фітостерини, віск, терпеноїди, деякі алкалоїди, а на подальших стадіях – середньо- і високогідрофільні речовини. Вказана послідовність екстрагування дозволяє значно знизити енерговитрати на стадії відгону екстрагента зі шроту.

В сучасних технологіях на стадії екстракції ліпофільних речовин передбачається заміна органічних розчинників зрідженими газами: пропан-бутановими сумішами, вуглецю діоксидом і хладонами (фреонами). Останні розрізняються за своїми фізико-хімічними властивостями, розчинювальною здатністю і селективністю екстрагування. Внаслідок цього хладони є перспективними екстрагентами для фітохімічного виробництва.

Вітамінні концентрати також можна одержувати шляхом екстракції РС двофазними системами, наприклад, жирна олія та етанол різної концентрації, в певних співвідношеннях, частіше всього 1:1. Зливи з перколяторів переносять в ділильні лійки, де відбувається розшарування витягу на дві фази – ліпофільну і водно-спиртову. Дана технологія дозволяє одночасно витягувати жирно- і водорозчинні вітаміни за одну стадію. Недоліком є необхідність проведення процесу при підвищених температурах (60-80°C) з метою зниження в'язкості олії-екстрагенту.

Найперспективнішим методом комплексної переробки РС, у тому числі вітаміновмісної, є екстракція надкритичними флюїдами (НКФ), що володіють одночасно властивостями рідини (густина, розчинювальна здатність) і газу (дифузійні властивості, проникаюча здатність). Крім того, їх унікальність полягає в тому, що, залежно від температури і тиску, один і той же НКФ може розчиняти різні групи БАР, іноді діаметрально протилежні за полярністю. На сьогодні достатньо вивченим і популярним є надкритичний вуглецю діоксид, який широко використовується за рубежем для екстракції ефірних, жирних олій, вітамінів, алкалоїдів та ін. Існує також ряд газів, які

переходять в стан НКФ в прийнятному для фітохімії діапазоні температур і тиску.

Таким чином, змінюючи параметри температури і тиску НКФ, що подається в екстрактор, з одного виду РС можна фракційно витягувати групи БАР різного складу і фармакологічної активності. Крім того, одержані субстанції вільні від залишкових органічних розчинників, неминучих при традиційній переробці, і в більшості випадків є стерильними, що вирішує першочергову проблему фітохімії.

Нижче розглянуті особливості технологій комплексної переробки деяких видів РС: плодів шипшини і плодів розторопші.

### **Промислова переробка плодів шипшини**

Особливості технології переробки плодів шипшини, існуючої в даний час, залежать від вмісту в сировині кислоти аскорбінової.

**З плодів із вмістом вітаміну С менше 1%** (шипшина собача) одержують: 1) холосас; 2) олію м'якоті (каротиноїдні препарати); 3) олію насіння шипшини (концентрат вітаміну Е).

#### *Виробництво холосаса*

Подрібнені плоди шипшини собачої екстрагують водою в батареї з 12 екстракторів, що працюють за принципом протитечії. Витяг фільтрують і піддають ферментації, потім його упарюють до необхідної консистенції, фільтрують, подають в реактор, в який завантажують розраховану кількість цукру, і варять сироп. Після цього його фільтрують, стандартизують і фасують. Холосас повинен містити не менше 1,85 % органічних кислот (в перерахунку на кислоту яблучну).

#### *Виробництво ліпофільних препаратів шипшини*

Шрот після водної екстракції сушать до залишкової вологості 7%, відділяють м'якоть плодів від насіння в сепараторі.

Суху м'якоть екстрагують одним з трьох способів:

1) рослинною олією, одержуючи субстанцію каротоліну (Carotolinum), що містить не менше 120 мг%  $\beta$ -каротину;

2) органічними розчинниками (діхлоретаном, метиленхлоридом) з подальшою відгонкою екстрагента і отриманням субстанції ліпохроміну, яка містить 800 мг%  $\beta$ -каротину. При необхідності її купажують соняшниковою олією;

3) зрідженими газами (хладонами) з одночасною відгонкою і регенерацією екстрагента, виділяючи при цьому каротиноїдний комплекс (див. п.2).

Сухе насіння шипшини екстрагують органічними розчинниками (діхлоретаном, метиленхлоридом) або зрідженими газами, відгоняють екстрагент і одержують ліпофільний екстракт. Для видалення стеринів його витримують при температурі 10-12°C протягом 10 год. і центрифугують. Потім для видалення слідів метиленхлориду (діхлоретану) додають спирт етиловий, який повністю відгоняють. При використанні зріджених газів ця операція відсутня.



В результаті одержують олію шипшини (*Oleum Rosae pinguae*), що містить насичені і ненасичені жирні кислоти, 120-170 мг% суми токоферолів, не менше 60 мг% каротиноїдів. Препарат повинен витримувати випробування на залишкові кількості розчинників.

**З плодів із вмістом аскорбінової кислоти більше 1%** (види шипшини секції коричні) одержують: 1) препарати вітаміну С; 2) концентрат вітамінів групи Р; 3) олію м'якоті (каротиноїдні препарати); 4) олію насіння шипшини (концентрат вітаміну Е).

*Виробництво препаратів кислоти аскорбінової*

Цілі сухі плоди шипшини екстрагують гарячою водою протягом 60 хв. при 70-75°C в батареї перколяторів, що працює за принципом протитечії, або в апараті Гузенко. Одержують 10-кратну кількість витяжки, в яку додають сухий фермент пектиназу (*Aspergillus niger*) в кількості 1-1,2% для видалення пектинових речовин. Потім екстракт фільтрують і упарюють до 50-55% сухого залишку і 3-5% кислоти аскорбінової.

Із вказаного водного концентрату одержують:

1) сухий концентрат шляхом висушування в розпилювальній сушарці. Субстанція містить не менше 2,2% кислоти аскорбінової, вологість не більше 7%. Використовується для отримання таблеток;

2) спиртоочищений рідкий концентрат шляхом додавання 96% спирту етилового (1:2) при температурі 60-65°C з подальшою фільтрацією, упарюванням, охолодженням. Субстанція є рідиною, що містить не менше 2,2% кислоти аскорбінової і не менше 65% сухого залишку;

3) сироп шипшини шляхом перемішування з інвертним цукровим сиропом, для приготування якого цукор-пісок, воду і кислоту лимонну варять при температурі 90°C протягом 30-40 хв. в емальованому реакторі з паровим обігрівом і фільтрують. Препарат є червонувато-коричневою рідиною, солодкою на смак із запахом плодів шипшини. Сухого залишку 71-73%, кислоти аскорбінової не менше 1 мг/мл, цукру не менше 50%, густина 1,37.

*Виробництво концентрату вітамінів групи Р*

Шрот після отримання концентрату вітаміну С екстрагують в апараті Гузенко водою (98-99°C) протягом 1,5-2 год. Одержану витяжку фільтрують і згущують до 30-40% сухого залишку, потім сушать у вакуум-вальцовій сушарці. Одержана субстанція містить 20-22% речовин, що володіють Р-вітамінною активністю. Використовується для виробництва таблеток по 0,5 г із вмістом 25 мг вітаміну Р.

*Виробництво ліпофільних препаратів шипшини*

Шрот після отримання концентрату вітамінів Р висушують в барабанній сушарці до залишкової вологості 6-8%. Подальший технологічний процес здійснюється аналогічно переробці плодів шипшини собачої (див. вище).

Слід зазначити, що традиційний процес комплексної переробки плодів шипшини недостатньо технологічний. Зокрема, первинна екстракція сировини водою, подальше сушіння шроту, розділення його на насіння і м'якоть є нераціональними, оскільки включають ряд додаткових операцій у

технологічному процесі, призводять до необґрунтованої перевитрати енергетичних і трудових ресурсів.

В 2006 р. співробітниками НФаУ був розроблений новий спосіб отримання ліпофільного комплексу з плодів шипшини. Запропонована технологія полягає в наступному: подрібнену стандартну сировину без розділення на насіння і м'якоть екстрагують зрідженим хладоном-22 (діфторхлорметаном) протягом 30-60 хв. при температурі 20°C з одночасним упарюванням витяжки і конденсацією екстрагенту. Одержана субстанція містить 500-550 мг% каротиноїдів, 400 мг% токоферолів і значну кількість поліненасичених жирних кислот. Знежирений і сухий шрот може безпосередньо використовуватися для отримання водорозчинних вітамінів.

### **Промислова переробка плодів розторопші**

Плоди розторопші плямистої (ТУ 64-4-30-81, ТУ 64-4-97-93) містять до 32% жирної олії і не менше 2,7% суми флаволігнанів.

Олія є цінною фармацевтичною субстанцією завдяки високому вмісту поліненасичених жирних кислот (80-85%), токоферолів (350-400 мг%), каротиноїдів (100-120 мг%), які обусловлюють її ранозагоюючу, антиоксидантну і гепатопротекторну дію.

Сума флаволігнанів є діючою речовиною в препаратах «Силібор», «Карсил» і т.п., що застосовуються при гострих і хронічних захворюваннях печінки і жовчних шляхів.

#### *Виробництво жирної олії розторопші*

Традиційним способом отримання олії розторопші є холодне пресування насіння. Проте, її вихід за даною технологією не перевищує 15%. Крім того, супутні речовини, які переходять із сировини і підвищена мікробна контамінація значно знижують стабільність пресованої олії при зберіганні. Шрот після віджимання містить велику кількість олії, що знижує ефективність спиртової екстракції флаволігнанів.

Сучасні виробництва переходять на нові технології – екстракцію масла з сировини зрідженими газами (вуглецю діоксидом, хладами) або надкритичними флюїдами. При цьому досягається повне витягання олії, знежирення сировини і висока якість олії. Вихід флаволігнанів із одержаного шроту збільшується в 1,2-1,5 рази.

#### *Отримання суми флаволігнанів*

Традиційна технологія отримання флаволігнанових сполук із плодів розторопші полягає в наступному.

Подрібнену сировину знежирюють вуглецем чотирьоххлористим. Витяги зливають в збірник, екстрагент регенерують, а жирну олію використовують в технічних цілях (тобто вона є відходом виробництва).

Знежирений шрот екстрагують 80% етанолом при температурі 25-30°C в батареї з шести перколяторів методом протитечії (згідно Чулкову). Час настоювання – 15-17 год. Витяги упарюють в циркуляційному вакуум-випарному апараті.

Кубовий залишок розчиняють в 50% спирті у співвідношенні 1:4,

охолоджують до температури 19-20°C і відстоюють.

Для одержання суми флаволігнанів з очищеного водно-спиртового розчину проводять рідинну екстракцію метиленхлоридо-спиртовою сумішшю (2:1). Через 40-50 хв. після розділення фаз органічну фазу зливають і знов відстоюють, після цього фільтрують і упарюють в циркуляційному апараті. Упарений витяг розчиняють в десятикратній кількості 70% спирту етилового, відстоюють 11 год., потім фільтрують.

Спиртовий розчин флаволігнанів упарюють до консистенції густого екстракту, який сушать під вакуумом. Одержаний корж подрібнюють в кульовому млині.

Таким чином, одержують субстанцію флаволігнанів ("Силібор").

Описана традиційна технологія має ряд недоліків: використання високотоксичного розчинника ( $CCl_4$ ), залишкові кількості якого можуть забруднювати спиртовий екстракт; перетворення цінної субстанції (жирної олії) у відходи виробництва.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Одержати субстанцію ліпохроміну.
2. Одержати сироп «Холосас».
3. Одержати олію розторопші.

### ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

#### Завдання № 1. Отримання субстанції ліпохроміну

##### *Робочий пропис для отримання 2 г готової продукції:*

М'якоті плодів шипшини	-
(зі вмістом каротиноїдів 100 мг%)	16,0 г
Метиленхлориду (або хладону-142)	-
(для наповнення екстрактора апарату Сокслета до верхньої петлі сифона 250мл, у випарну колбу 50мл)	300 мл

**Опис.** Субстанція ліпохроміну – масляниста рідина бурого кольору, гіркуватого смаку зі специфічним запахом. Кислотне число не більше 5,5. Вміст суми каротиноїдів в перерахунку на  $\beta$ -каротин не менше 800 мг%, вміст  $\alpha$ - і  $\beta$ - токоферолів не менше 0,4 г/л (40 мг%).

**Приготування.** 100,0 г сухих плодів шипшини подрібнюють на млині «ексцельсіор», а потім на кавомлині, просіюють крізь сито з діаметром отворів 0,5 мм, відділяючи таким чином м'якоть від насіння.

Відважують 16,0 г м'якоті (просіву), поміщають в патрон з фільтрувального паперу і завантажують в екстрактор апарату Сокслета. Туди ж заливають до сифонової петлі метиленхлорид або хладон-142 (температура кипіння 26°C). 50 мл розчинника поміщають у випарну колбу.

Апарат герметично з'єднують на шліфтах. Включають подачу холодної води в зворотний холодильник і нагрівають колбу-випарник на водяній бані до початку кипіння екстрагенту. Циркуляційне екстрагування проводять до

знебарвлення витягів, що зливаються крізь сифон. Після цього охолоджують апарат, вивантажують сировину. Знов збирають апарат, з колби максимально відгоняють екстрагент, не допускаючи його зливу через сифон. При наповненні екстрактора чистим розчинником апарат розбирають і зливають екстрагент в порожню тару з метою його подальшого використання.

В колбу-випарник до порцій витягу, що залишилися, додають 10-15 мл 96% спирту етилового і відгоняють екстрагент під вакуумом. Охолоджують готовий продукт і проводять стандартизацію. При відповідності всім показникам НД ліпохромін фільтрують на друк-фільтрі, фасують у флакон, укупорюють і маркують.

**Контроль якості.** Стандартизацію проводять за органолептичними ознаками, вмістом токоферолів (не менше 40 мг%), каротиноїдів (не менше 800 мг% в перерахунку на  $\beta$ -каротин). Кислотне число повинне бути не вище 5,5. Препарат повинен витримувати випробування на граничний вміст залишкових розчинників.

## **Завдання № 2. Отримання сиропу «Холосас»**

### **Склад:**

Екстракту шипшини водного	- 4,0 г
Цукру	- 6,0 г

### **Робочий пропис для отримання 10 г готового продукту:**

Плодів шипшини	- 5,0 г
Води очищеної	- 75 мл
Цукру	- 6,0 г

**Опис.** Холосас є густою сиропоподібною рідиною темно-коричневого кольору, кисло-солодкого смаку, зі своєрідним запахом. Сушого залишку – не менше 70%, цукру – не менше 60%, органічних кислот в перерахунку на яблучну - не менше 1,85%.

**Приготування.** 10,0 г сухих плодів шипшини подрібнюють на кавомлині.

Відважують 5,0 г подрібненої сировини, завантажують у перколятор, заливають 20 мл води очищеної. Після закінчення процесу набухання проводять перколяцію екстрагентом, що залишився. Одержаний витяг фільтрують і залишають в теплому місці для ферментації (бродиння). Після цього знову фільтрують і упарюють під вакуумом до залишкової маси 4,0 г. Згущений екстракт змішують із розрахованою кількістю цукру і варять сироп до необхідної консистенції. Одержаний сироп «Холосас» фільтрують, охолоджують, розфасовують, укупорюють і маркують.

**Контроль якості.** Стандартизацію проводять за органолептичними ознаками, сухим залишком (не менше 70%), вмістом цукру (не менше 60%), органічних кислот (не менше 1,85%).

### Завдання № 3. Отримання олії розторопші

#### Робочий пропис для отримання 5 г готового продукту:

Плодів розторопші (з вмістом жирної олії 25%)	- 20,0 г
Метиленхлориду (або хладону-142) (для наповнення екстрактора апарату Сокслета до верхньої петлі сифона 250 мл, у випарну колбу 50 мл)	- 300 мл

**Опис.** Олія розторопші – жовта прозора рідина, в якій допускається легке помутніння або наявність осаду. Кислотне число не більше 10,0, перекисне число не більше 5,0. Вміст суми токоферолів – не менше 300 мг%, каротиноїдів в перерахунку на  $\beta$ -каротин не менше 100 мг%.

**Приготування.** 30,0 г плодів розторопші подрібнюють на кавомлині до розміру частинок 1-2 мм, просіюють крізь сито з діаметром отворів 2 мм.

Відважують 20,0 г подрібненої сировини, поміщають в патрон з фільтрувального паперу і завантажують в екстрактор апарату Сокслета, заливають до сифонової петлі метиленхлорид або хладон-142 (температура кипіння 26°C). 50 мл розчинника поміщають у випарну колбу.

Екстракцію проводять, як описано в завданні 1.

Готовий продукт фільтрують і стандартизують. При відповідності всім показникам НД олію фасують у флакон, укупувають і маркують.

**Контроль якості.** Стандартизацію проводять за органолептичними ознаками, вмістом токоферолів (не менше 300 мг%), каротиноїдів (не менше 100 мг% в перерахунку на  $\beta$ -каротин). Кислотне число не більше 10,0, перекисне число не більше 5,0. Препарат повинен витримувати випробування на граничний вміст залишкових розчинників.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Розрахуйте, скільки необхідно сировини (м'якоті плодів шипшини із вмістом каротиноїдів 100 мг%) для отримання 2,0 г субстанції ліпохроміну. Готовий продукт повинен містити не менше 800 мг% вказаних БАР.

2. Розрахуйте, скільки необхідно сировини (плодів шипшини із вмістом 20 % екстрактивних речовин) і екстракту для отримання 10,0 г препарату «Холосас». Сировина утримує 3 об'єми екстрагенту; для повного виснаження сировини необхідно 12 об'ємів екстракту по відношенню до маси сировини. Готовий продукт повинен містити не менше 10 % БАР.

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Актуальність проблеми комплексної переробки РС.
2. Комплексно перероблена сировина і субстанції (препарати), технології яких розроблені в НФаУ і ДНЦЛЗ.
3. Теоретичні основи комплексної переробки РС.
4. Сучасні технології у виробництві вітамінних препаратів.
5. Основні принципи надкритичної екстракції, її переваги і недоліки.

6. Принцип роботи устаткування для екстракції зрідженими газами.
7. Традиційна технологія переробки плодів шипшини собачої.
8. Технологічний процес виробництва ліпофільних препаратів шипшини.
9. Технологія переробки плодів шипшини з високим вмістом кислоти аскорбінової .
10. Сучасні тенденції в технології субстанцій з плодів шипшини.
11. Технологія комплексної переробки плодів розторопші.
12. Технологія виробництва субстанції флаволигнанів.
13. Контроль якості ліпофільних субстанцій з плодів шипшини і розторопші.
14. Контроль якості водорозчинних вітамінних субстанцій з плодів шипшини.

**Література: 14, 15, 23, 25, 27, 64, 65, 75, 89.**

## ЗАНЯТТЯ № 15

### **ТЕМА: ВИРОБНИЦТВО ЛІКУВАЛЬНИХ БАЛЬЗАМІВ ТА ЕЛІКСИРІВ.**

**МЕТА:** Навчитися готувати лікувальні бальзами та еліксири, оцінювати їх якість на підставі теоретичних положень, складу і властивостей лікарської форми, а також відповідно до вимог нормативної документації. Уміти раціонально підбирати устаткування для виробництва лікувальних бальзамів та еліксирів.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Вимоги до рослинної сировини, яка використовується для виробництва екстракційних препаратів.
2. Способи отримання рідких екстрактів.
3. Контроль якості фармацевтичних препаратів, які містять спирт, згідно ДФУ.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

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

Походження слова «еліксир» пов'язують з терміном «життєвий еліксир», яким в середні століття алхіміки називали фантастичний напій, що надає вічну молодість, продовжує життя. У фармації до еліксирів спочатку відносили спиртові витяги або відгони витягів з рослинних матеріалів з добавкою різних діючих речовин, цукру, в деяких випадках — сірки, кислот і лугів. Пізніше еліксиром називали міцний спиртовий або винний настій. В першій половині ХХ ст. еліксири стали вважатися застарілою лікарською формою, проте в даний час розвиток фітотехнології і збільшений інтерес населення до рослинних фармацевтичних препаратів сприяють поверненню цієї лікарської форми в аптечний асортимент.

Першою особливістю еліксирів і бальзамів є те, що ці лікарські форми не є фармакопейними, для них поки не створені єдині стандарти якості.

Виключенням є загальна стаття в Японській Фармакопеї 14-го видання, згідно якої еліксири є прозорою, підсолодженою, ароматизованою рідкою лікарською формою, що містить етанол, і яка призначена для перорального вживання. Технологія їх приготування передбачає екстрагування рослинної сировини етанолом різної міцності або розчинення сухих екстрактів в спирті, додавання в одержані витяги (розчини) сахарози або інших підсолоджувачів, а також ароматизаторів із подальшою фільтрацією одержаного напівпродукту.

Деякі автори дають схоже визначення: еліксири (латинське “elixirium”, “elixir” від арабського “эль’иксир” — камінь, “філософський камінь”) — рідка лікарська форма для перорального вживання, у вигляді прозорої, часто забарвленої, суміші спирто-водних витягів з рослинної сировини з додаванням діючих речовин, цукрів і ароматизаторів.

В даний час розроблені приватні фармакопейні статті на деякі бальзами

і еліксири, виробництво яких опановано фармацевтичними підприємствами України і Росії: бальзам Гастровітол (ВФС 42У-6/159-519-97), еліксири Демідовській (ФС 42-3446-97), Алтайський (ВФС 42-2598-95), Кедровіт (ВФС 42-2871-97), Кліофіт (ВФС 42-3151-98). Провідними методами якісного і кількісного аналізу для подібних багатокомпонентних препаратів є високоєфективна рідинна і газо-рідинна хроматографія (ВЕРХ і ГРХ), а також УФ-спектрофотометрія.

Друга особливість бальзамів і еліксирів полягає в різному трактуванні цих понять, що ускладнює їх розмежування між собою і з такими офіційними лікарськими формами, як настоянки і екстракти. У зв'язку з цим, деякі фахівці висувають сумніви в доцільності виділення бальзамів та еліксирів у самостійні групи.

Нарешті, третя особливість обумовлена характером самих назв «бальзам» та «еліксир», які не тільки є фармацевтичними термінами, але і входять у загальноживану, літературну лексику. В останньому випадку вони мають яскраво виражене емоційне забарвлення, що відображає винятковість, перевагу цілющих властивостей, приписуваних будь-якому засобу.

Вивчення існуючих трактувань фармацевтичних понять «бальзами» та «еліксири» дозволило переконатися в тому, що існують відмінності між цими лікарськими формами і, отже, вони можуть розглядатися поза залежністю один від одного.

Бальзами можна розглядати як субстанцію і як готову лікарську форму.

Найбільш коректним визначенням для бальзамів-субстанцій можна вважати наступне: бальзами – це природні речовини, що містять головним чином ефірні масла і смоли, у вигляді густих, смолянистих рідин із сильним специфічним ароматом, витікаючих при пошкодженнях кори дерев або чагарників, швидко густіючих і висихаючих на повітрі.

Бальзами як готова лікарська форма можуть застосовуватися зовнішньо і перорально. Відповідно, слід сформулювати наступні визначення для даної продукції.

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

Бальзами для внутрішнього вживання – екстракційні композиції, одержувані з пряно-ефірноолійної і смоловмісної рослинної сировини. Дані препарати є густими рідинами з достатньо високим вмістом спирту (40-50%), ароматичним запахом і пекучим пряним смаком. Дискусійним може показатися 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, бальзами — ні.

Можна сказати, що бальзами є найбільш стародавнім лікувальним засобом. Бальзамічні смоли із давнини застосовувалися з лікувальною метою як зовнішньо, так і внутрішньо. Авіценна використовував сандарак при «виразках, прищах в легенях» і застарілому кашлі, а також при сонливості і



розширенні вен (внутрішньо і зовнішньо). В своїй класичній праці «Канон лікарської науки» вчений дає характеристику бальзаму: «сильний засіб для заспокоєння головного болю, якщо їм змащувати віскі, у вигляді крапель у вуха позбавляє від дзвону і шуму у вухах, заспокоює зубний біль, загострює зір, розсмоктує пухлини і усуває в мигдалинах біль».

Бальзамом також називали знамениту мірру (по-арабски «гіркий») - смолу рослини комміфори, яке росте в засушливих районах Північно-східної Африки; камеді деяких видів молочаю; бензойну смолу, що здобувається з кори дерева стиракс на островах Ява, Суматра, Борнео і в Індії, що застосовувалася в різних релігійних культурах. Смолу мастиці в усохлому вигляді вживали як жуйку для зміцнення ясен і усунення неприємного запаху з рота. Бальзамічну смолу сандарак з північноафриканського сандаракowego дерева застосовували в стоматологічній практиці як матеріал для пломб, а також при дизентерії.

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. Вони широко використовувалися для обкурювання повітря і з метою зробити «шляхетними» ліки, що мають неприємний запах і смак.

В даний час перуанський і толутанський бальзами внесені в Європейську Фармакопею.

Згідно фармакопейній монографії перуанський бальзам - це темно-коричнева в'язка рідина, виділена з обпалених надрізаних стовбурів рослини *Myroxylon balsatum* (L), нерозчинна у воді і жирних оліях, легко розчинна в етанолі, містить від 45 до 70% складних ефірів, в основному бензилбензоат і коричнобензиловий ефір.

Толутанській бальзам - живиця, одержана з непошкоджених стовбурів рослини *Myroxylon balsatum*, є твердою, крихкою масою червоно-коричневого кольору з ванільним запахом, нерозчинна у воді і петролейному ефірі, легкорозчинна в спирті. Містить від 25 до 50% вільних або зв'язаних ароматичних кислот (переважно коричну).

В наші дні асортимент лікувальних бальзамів постійно розширюється завдяки впровадженню в медичну практику раніше відомих складів (бальзами Бітгнера, Маурера, Караваєва, Вишневського та ін.) і у зв'язку з розробкою нових («Гастровітол», «Флора», «Фітулвент», «Грааль», бальзамічні екстракційні масла та ін.). За період 2000-2009 рр. вітчизняними розробниками було одержано більше 20 патентів на нові засоби у формі бальзамів або еліксирів.

Бальзами та еліксири завдяки їх багатокомпонентному складу володіють широким спектром фармакологічної дії: протизапальна, загальнозміцнююча, загальнотонізуюча, седативна, аналгетична, спазмолітична та ін.

Фахівці відзначають перспективність вживання сумарних фітопрепаратів, у тому числі бальзамів та еліксирів, для профілактики і

лікування ряду захворювань. Комплекси біологічно активних і супутніх (але не баластних) речовин, що входять до складу таких препаратів, здатні нормалізувати функціонування багатьох органів і систем організму хворого.

Беручи до уваги адаптогенну, імуностимулюючу, антиоксидантну дію бальзамів та еліксирів, можна говорити про загальну спрямованість їхньої дії на підвищення захисних сил організму в цілому і про перспективність їх використання з профілактичною метою. Поширеними є також гепато- і гастропротекторна, аналгетична, спазмолітична, ранозагоювальна активність. Кожний препарат володіє не одним, а кількома фармакологічними властивостями різного характеру.

Далі наведено приклади нових вітчизняних розробок бальзамів та еліксирів, запатентованих у 2000-2009 рр.

### *ЕЛІКСИРИ*

**Композиція інгредієнтів для отримання лікувального еліксиру «Доктор Петров».** Запропонована композиція інгредієнтів, що містять водно-спиртові екстракти сухих плодів аронії (горобини) чорноплідної, плодів шипшини, квіток липи, трави полину гіркої, чаги, перцю чорного, горіху мускатного, листя кропиви, плодів чорносливу, коренів женьшеню, трави ехінацеї пурпурної, трави материнки, плодів глоду, кореневищ бадану, трави звіробою, винограду, а також прополіс, сік алое або екстракт листя алое, мед бджолиний, цукровий колер або цукор і спирт етиловий 40%. Еліксир володіє адаптогенною і загальнозміцнюючою дією при інтенсивних і тривалих нервово-психічних і фізичних навантаженнях. Еліксир також показаний з профілактичною метою при перших ознаках простудних захворювань.

**Еліксир, який володіє седативною і загальнозміцнюючою дією,** є водно-спиртовим витягом з насіння сосни кедрової сибірської, кореневищ і коренів елеутерококу, квіток і плодів глоду, плодів аронії чорноплідної і бруньок березових. Додатково містить мед, цукровий сироп, спирт етиловий (95%) і воду при наступному співвідношенні компонентів (мл):

- |                         |            |
|-------------------------|------------|
| - водно-спиртовий витяг | — 550-600; |
| - мед натуральний       | — 45-50;   |
| - цукровий сироп        | — 30-35;   |
| - спирт етиловий 95 %   | — 100-110; |
| - вода очищена          | — до 1000. |

**Еліксир, який володіє седативною і загальнозміцнюючою дією.** Інший еліксир (з тією ж назвою) є водно-спиртовим витягом із плодів анісу звичайного, глоду, коріандру, кмину звичайного і шипшини, трави зніту, кропиви собачої, деревію звичайного і череди, квіток календули і ромашки аптечної; насіння сосни кедрової сибірської, листя м'яти перцевої і подорожника великого, коренів солодки голої, кореневищ і коренів елеутерококу, шишок хмелю звичайного і чаги. До одержаного витягу додаються мед натуральний, еліксирний колер, цукор, спирт етиловий 95% і вода до отримання 1000 мл цільового продукту при наступному співвідношенні компонентів (мл і/або г):

- водно-спиртовий витяг, мл	— 250-300;
- мед натуральний	— 33-35;
- еліксир колерний	— 30-35;
- цукор	— 18-20;
- спирт етиловий 95%, мл	— 70;
- вода очищена, мл	— до 1000.

**Лікувально-профілактичний засіб «Еліксир Евалар»** може використовуватись як загальнозміцнюючий засіб в комплексній терапії при астеничних станах, в період одужання після перенесених захворювань, при підвищених фізичних і розумових навантаженнях. Засіб містить узяті в певних співвідношеннях плоди шипшини коричневої, горобини звичайної, журавлини болотної, насіння сосни кедрової сибірської, кореневища і корені родіоли рожевої, листя м'яти перцевої, траву звіробою перфорованого, корені солодки голої, кореневища з коренями левзеї сафлоровидної, квітки ромашки аптечної, траву деревію звичайного, кореневища і корені елеутерокока колючого, листя подорожника великого, слоевище ламінарії, квітки безсмертника піщаного, плоди глоду криваво-червоного, плоди коріандру посівного, плоди каштана кінського звичайного, пантокрин, еліксирний колер, мед натуральний, цукор, спирт етиловий 50%, воду очищену — в об'ємі, необхідному для отримання 1000 мл препарату. Засіб добре переноситься пацієнтами, покращує загальний стан, працездатність, настрій, активність.

**Засіб, який має седативну, спазмолітичну, протизапальну, жовчогінну, загальнозміцнюючу і відхаркувальну дію.** Еліксир містить у складі наступні рослини: квітки календули, листя кропиви, плоди шипшини, траву чабрецю, траву меліси, траву материнки, спирт етиловий, цукор, колер і воду при наступному вмісті компонентів (г і/або мл):

- квітки календули	— 1,0-3,0;
- листя кропиви	— 2,7-4,5;
- плоди шипшини	— 8,0-14,0;
- трава чабрецю	— 2,7-4,5;
- трава меліси	— 2,7-4,5;
- трава материнки	— 3,0-50,0;
- спирт етиловий 96%	— 230,0-250,0;
- цукор	— 150,0-160,0;
- колер	— 30,0-32,0;
- вода очищена	— до 1000 мл.

#### БАЛЬЗАМИ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОГО ВЖИВАННЯ

**Бальзам «Вігор».** Препарат є водно-спиртовим екстрактом із 9 рослин: кореневищ лепехи болотного, листя вахти трилистої, трави деревію звичайного, кори дуба звичайного, плодів кропу запашного, кореневищ з коренями левзеї сафлоровидної, квіток липи серцеподібної, листя м'яти перцевої і трави полину гіркої. Містить ефірні олії, смоли, дубильні речовини, флавоноїди і т.д. Міцність спирту - не менше 35%.

**Водохресний бальзам.** Може бути використаний як антивірусний, рано- і виразкозагоюючий і загальнозміцнюючий засіб. Сутність винаходу: для приготування бальзаму використовують компоненти, заготовлені взимку: бруньки верби, що розпустилися в січні, і джерельна вода, набрана у водохресну ніч. Бальзам готують при наступному співвідношенні компонентів: на 1 л водно-спиртової суміші 100,0 г бруньок верби (при виготовленні бальзаму для зовнішнього застосування використовують 40% водно-спиртову суміш, а для внутрішнього вживання — 48%). Водохресний бальзам володіє широким терапевтичним спектром дії, впливає на організм в цілому, посилює власні захисні сили організму, зручний у використанні, не має побічних дій. Вживання водохресного бальзаму сприяє швидкому одужанню хворих. Багатогранність дії бальзаму дозволяє успішно застосовувати його при лікуванні різних вірусних інфекцій, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, геморою та ін.

**Лікувально-косметичні бальзами.** Лікувально-косметичний бальзам - це екстракт, одержаний шляхом обробки ялицевою олією трави звіробою, трави кропиви, трави деревію, квітів календули, сесквітерпенів ялиці, шкаралупи кедрового горіха, узятих при співвідношенні «сировина/екстрагент» в масових частках 1÷10:90÷99.

Бальзам для підвищення тонусу шкіри, розсмоктування підшкірних ущільнень, містить екстракт квіток календули в масових частках 98:2.

Бальзам для живлення, пом'якшення, зняття подразнення і запалення на шкірі містить екстракт трави звіробою в масових частках 98:2.

Бальзам для прояву ранозагоюючої дії містить ефірну олію деревію в масових частках 98:2.

Бальзам із бактерицидною і антимікробною дією містить екстракт кропиви і екстракт деревію в масових частках 96:2:2.

Бальзам для знеболання при артритах, радикулітах, при розтягуванні зв'язок містить сесквітерпени ялиці в масових частках 98:2.

Запропонований бальзам для лікування серцево-судинних захворювань і невралгії трійчастого нерва, що містить спиртові екстракти буркуну, конвалії, багна (колер), гармали (насіння), родіоли рожевої, майнику (колер) і ефедри хвощової. Компоненти беруть в однаковій кількості. Засіб не володіє побічною дією.

Бальзам для лікування імпотенції, простатиту і аденоми передміхурової залози містить спиртові екстракти родіоли рожевої, левзеї сафлоровидної, елеутерококу, ефедри хвощової, конвалії, валеріани (корінь) і пантокрину. Всі компоненти беруть в однаковій кількості. Не має побічного ефекту, володіє загальнозміцнюючою, тонізуючою, протизапальною, антибактеріальною дією та іншими позитивними фармакологічними властивостями.

#### ***БАЛЬЗАМИ ДЛЯ ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ***

**Бальзам «Червоний слон».** Препарат є прозорою рідиною червоного кольору з характерним запахом. Містить 60 мл ефірної олії м'яти польової, 15,0 г ментолу, 10,0 г ефірної олії лавра камфорного, 5,0 г ефірної олії базиліка евгенольного, спирта етилового - до 100 мл.

**Бальзам «Золота зірка».** Препарат мазеподібної консистенції, що містить ментол, камфору, ефірні олії м'яти, гвоздики, волошок, кориці. Як основа використовується сплав парафіну, воску білого, вазеліну і масла парафінового.

### ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Приготувати бальзам «Гастровітол».
2. Приготувати бальзам «Золота зірка».

### ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

#### Завдання 1. Приготування бальзаму «Гастровітол»

##### Робочий пропис:

Кореня цикорію (РСТ УРСР 1855-89)	- 14,0 г
Трави материнки (ГФ XI, вип. 2, ст.55)	- 14,0 г
Цукру-піску (ДСТУ 2213-93)	- 162,0 г
Води очищеної (ФС 42-2619-89)	- 630 мл
Спирту етилового 96% (ВФС 429-001-97)	- до 1 л

**Опис.** Бальзам «Гастровітол» - прозора червонувато-коричневого кольору рідина з ароматним запахом, допускається наявність осаду. Препарат призначений для лікування і профілактики захворювань органів травлення.

**Приготування.** Відважують 1,4 г коренів цикорію, 1,4 г трави материнки. Подрібнення сировини проводиться в міксері з ножовою насадкою.

В реактор завантажують сировину і заливають 63 мл води очищеної. Екстракцію проводять при температурі 95°C на водяній бані при працюючій мішалці протягом 1 год. Потім припиняють нагрівання і продовжують перемішування ще протягом години.

Через нижній зливний кран екстракт (близько 50 мл) зливають в збірник, далі фільтрують через нутч-фільтр. Як фільтруючий матеріал використовують бязь, фільтрувальний папір.

Профільтрований витяг подають в реактор з мішалкою, додають порціями 16,2 г цукру-піску і проводять купажування при температурі 40°C протягом 45 хв. при постійному перемішуванні.

Після розчинення цукру знижують температуру до 20°C і поступово, при працюючій мішалці, протягом 45 хв. заливають 30 мл 96% спирту етилового. Одержаний розчин є червонувато-коричневою рідиною, яка має густину 1,02 г/см<sup>3</sup> і вміст спирту 35,5%.

Бальзам фасують у флакон місткістю 100 мл, укупорюють і маркують.

**Контроль якості.** Бальзам «Гастровітол» - прозора червонувато-коричневого кольору рідина з ароматним запахом; допускається наявність осаду.

Препарат повинен відповідати ВФС 42У-6/159-519-97.

*Вміст спирту.* Не менше 35 %.

*Густина.* Не менше 1,015 г/см<sup>3</sup>.

*Сухий залишок.* Не менше 15,7 %.

*Важкі метали.* Не більше 0,001 %.

## Завдання 2. Приготування бальзаму «Золота зірка»

### Склад, %:

Ментолу	2,0
Камфори	1,0
Ефірної олії м'яти	0,5 (15 к.)
Олії гвоздики	0,5 (16 к.)
Асколу	5,0
Парафіну	40,0
Масла вазелінового	20,0
Вазеліну	до 100,0

**Опис.** Препарат мазеподібної консистенції з характерним запахом.

**Приготування.** Відважують усі речовини, вказані в робочому пропису.

У фарфоровій чашці розплавляють парафін, додають масло вазелінове і у теплому сплаві розчиняють ментол і камфору.

До ще рідкого сплаву додають ефірні олії, ретельно перемішують і все переносять в ступку до відваженого вазеліну. Усю масу ретельно гомогенізують, фасують у баночки по 5,0-10,0 г і маркують.

**Контроль якості.** Бальзам «Золота зірка» – препарат мазеподібної консистенції з характерним запахом.

Препарат повинен відповідати ВФС 42У-6/156-321-80.

Реологічні параметри, кислотне число та інші показники повинні відповідати вимогам НД.

**Важкі метали.** Не більше 0,001%.

## СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Розрахуйте кількості готового продукту, розбавлювача та вологи, що видаляється, які необхідні для стандартизації 85 кг напівфабрикату екстракту беладони густого, який містить алкалоїдів 1,95 %, вологи 22 %. В якості розбавлювача пропонується декстрин із вологістю 6,8 %. Готовий продукт повинен містити алкалоїдів 1,5 %, вологи – 18 %.

2. Слід виготовити 200 л екстрагенту для виробництва рідкого екстракту кропиви. Скільки 96,3 % спирту слід відміряти при температурі: а) + 20 °С; б) + 25 °С; в) – 2,5 °С?

## КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

- Визначення бальзамів і еліксирів як лікарських форм.
- Номенклатура фармакопейних бальзамів і еліксирів.
- Способи екстракції ефірноолійної і пряно-ароматичної рослинної сировини.
- Основна органолептична відмінність бальзамів від еліксирів, їх відмінності від інших фітохімічних препаратів. Особливості складу бальзамів і еліксирів.
- Технологічний процес виробництва бальзамів.
- Особливості технології виробництва еліксирів.
- Контроль якості бальзамів та еліксирів.

**Література: 23,26,41,58,64,78.**

## ЗАНЯТТЯ № 16

### ТЕМА: ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ. ВИРОБНИЦТВО СУЧАСНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ.

**МЕТА:** Вивчити сучасну класифікацію і технологічний процес виробництва інфузійних лікарських препаратів. Вміти раціонально проводити контроль якості, пакування та маркування готової продукції.

#### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Характеристика інфузійних розчинів. Їх використання в практичній медицині.
2. Вимоги, що пред'являються до інфузійних розчинів.
3. Ізотонування інфузійних розчинів.
4. Ізогідричність й ізоіонічність інфузійних розчинів.

#### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Суть інфузійної терапії полягає в корекції порушень гомеостазу з метою:

- поповнення обсягу циркулюючої крові та ліквідації гіповолемії;
- відновлення водно-електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги;
- поліпшення мікроциркуляції крові;
- усунення порушень реологічних і коагуляційних властивостей крові;
- ліквідації розладів обміну речовин;
- забезпечення ефективного транспорту кисню;
- дезінтоксикації.

У табл. 1 наведена класифікація препаратів інфузійної терапії в залежності від їх фізико-хімічних властивостей.

Таблиця 1

Класифікація препаратів інфузійної терапії в залежності від їх фізико-хімічних властивостей

Групи	Підгрупи	Препарати
1	2	3
Кристаліди	Сольові розчини без органічних аніонів	Ізотонічний розчин натрію хлориду; розчин Рінгера; розчин Рінгера-Локка; трисоль
	Сольові розчини, що містять органічні аніони	Рінгера-лактат; складний лактат; лактосол; диполь; ацесоль; хлосоль; кварт соль; іоностеріл та ін.
	Вуглеводи	Розчини глюкози

Групи	Підгрупи		Препарати
1	2		3
	Препарати на основі багатоатомних спиртів	Шестиатомні спирти	Манітол; сорбітом; манітол+сорбітом; реосорбілакт; сорбілакт
		П'ятиатомні спирти	Лактосил; ксиліт; глюксил
	Речовини, що містять аміногрупу		Трісамін Трометамол композитум
	Амінокислоти	Білкові гідролізати	Гідролізат казеїну; амінокровін; гідролізін; гідролізін-2; фібріносол; амікін та ін.
		Суміші синтетичних кристалічних амінокислот	Амінол; аміносол; амінон; інфезол; полі амін; панамін; левамін; аміноплазмоль та ін.
Колоїди	Препарати на основі полівінілпіролідону		Гемодез; гемодез Н; неогемодез; перістон-Н; неокомпенсан
	Препарати на основі поліспиртів		Полідез; поліоксидін
	Декстрини	Середньомолекулярні	Поліглюкін; неорондекс; макродекс; інтрадекс; декстрин; плазмодекс; лонгастеріл-70
		Низькомолекулярні	Реополіглюкін; реомакродекс; ломодекс; лонгастеріл 40; декстран-40000; гемодекс
		Інші препарати на основі декстранів	Антиглюкін; декстран-1000; гаптен-декстран; лонгастеріл 70 з електролітами; поліглюсол; рондеферрін; рондекс; рондекс-М; полімер; реоглюман
	Препарати на основі гідроксіетил-	Тетракрохмалі	Волютенз; волю вен; волекам
		Пентакрохмалі	Гекоdez рефортан Рефортан Плюс



Групи	Підгрупи		Препарати
1	2		3
	крохмалю		Хаес-Стерил Инфукол 6-НЕС Полігідроксіетилкрохмаль
Колоїди	Препарати на основі гідроксіетил-крохмалю	Хетакрохмалі	Плазмастерил Стабізол Гемохес
	Білкові препарати	Препарати желатину	Геможель; Желатіноль; плазможель; желатіноль декальцінований; геліфундол; желофузал; желофузін; фізіожель та ін.
		Нативні білки	Протеїн; альбумін
		Препарати на основі гемоглобіну	Ерігем; геленпол
Емульсії	Емульсії перфторвуглеців		«Fluosol-DA» Перфторан
	Жирові емульсії		Інтраліпід; ліповеноз; веноліпід; ліпому; емульсан

**Інфузійні лікарські препарати** представляють собою стерильні ін'єкційні розчини або емульсії, які вводять в організм людини або тварини в обсязі 100 мл і більше.

При виробництві інфузійних розчинів до вихідних матеріалів, лікарських речовин, умов приготування і готового продукту висуваються особливі **вимоги**: висока чистота, апірогенність, відсутність механічних включень, стабільність, стерильність, а також ізотонічність, ізоіонічність, ізогідрічність, реактогенність, певна іонна сила і в'язкість, відповідна в'язкості крові.

Для пакування інфузійних розчинів використовується різна споживча тара (скляна і полімерна) й укупорочні засоби (пробки гумові з натурального і синтетичного каучука, алюмінієві кришки).

Одним з основних вимог, яким повинні відповідати інфузійні розчини - їх стабільність в процесі приготування і зберігання на протязі усього терміну зберігання.

Основну роль у стабільності препаратів визначає природа лікарських речовин, якість розчинника та пакування, зовнішні фізико-хімічні фактори: кисень, світло, температура, допустима кількість домішок, в тому числі й іони важких металів.

У залежності від природи, фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, в процесі їх руйнування можуть утворюватися отруйні продукти чи фармакологічно не активні сполуки, змінюватися колір, випадати осад і т.д.

Процесами деструкції лікарських речовин можуть бути:

- окислення;
- гідроліз;
- декарбоксілювання;
- рацемізація;
- полімеризація;
- кристалізація та інші процеси.

При зберіганні інфузійних розчинів у флаконах можливий контакт самого розчину з гумовою пробкою, що може сприяти переходу з'єднань сірки, цинку, барію та інших хімічних речовин, що входять до складу композиції та закупорювальних засобів, в розчини і приводити до невідповідності препаратів вимогам НД.

Якість пробок найчастіше оцінюють за величиною зміни рН, сухого залишку, окислення та іншими показниками.

До складу гумової суміші входять каталізатори (солі і оксиди металів), барвники, стабілізатори, наповнювачі, здатні при переході в розчини викликати зміну якості препаратів і мати побічну дію на організм людини. Так, при переході цинку з пробок в розчини глюкози відбувається взаємодія його з кислими продуктами розпаду глюкози з утворенням сполук, які при введенні препарату денатурують білок плазми крові і є носіями піретичного ефекту, а іони інших елементів (зокрема важких металів) надають токсичну дію на організм.

Основними речовинами, що викликають зміни органолептичних показників розчинів (запах, колір, смак), появу каламутності, опалесценції, вважають речовини білкової природи, які утворюються при термоокислювальній деструкції натурального каучуку і вступають у взаємодію із з'єднаннями сірки.

Вивчення хімічної стійкості пробок гумових проводять з використанням води для ін'єкцій (або очищеної), сумішей етанолу з водою, кислотою оцтовою 3%, розчином натрію гідрокарбонату 5%, розчином натрію хлориду 0,9% та іншими розчинниками.

Вважається, що особливо ефективним є використання розчину натрію хлориду 0,9%, тому що при його застосуванні досягають найбільш повне екстрагування перерахованих речовин (каталізаторів процесу розкладання розчинів) з пробок.

В останні роки широке поширення у фармацевтичній практиці отримали синтетичні полімери.

На сьогоднішній день для максимального задоволення потреб пацієнтів і лікарів, продукція компаній-виробників, в т.ч. і українських представлена в різних інноваційних видах упаковки, включаючи такі прогресивні як:

наповнені шприці, небули, пакети для іригаційних розчинів, м'які пакети з полівінілхлориду, жорсткі поліпропіленові контейнери.

Дотримуючись сучасних вимог до якості препаратів, матеріалом для упаковки обрана вільна від хлору багатошарова плівка на основі поліпропілена Propyflex® фірми «Kobusch - Sengewald», Німеччина, і на основі поліетилену Nexcel компанії «SealedAir», США.

Новітньою розробкою є м'які пакети з багатошарової плівки на основі поліпропілену та поліетилену.

Використовувані для виробництва контейнерів матеріали Propyflex® і Nexcel, мають безліч переваг перед ПВХ, не містять пластифікаторів і хлористих компонентів. Контейнери з плівки Propyflex® і Nexcel відповідають всім медичним вимогам, що робить їх не тільки ідеальною альтернативою звичайних пакетів з м'якого ПВХ, але і зручною заміною скляних або пластикових контейнерів для інфузійних розчинів.

Ще одним інноваційним видом упаковки для стерильних лікарських форм є флакони та ампули отримані з використанням технології Bottlepack.

Інноваційне обладнання компанії Rommelag® дозволяє на 100% автоматизувати процес виробництва на всіх стадіях, виключаючи повністю вплив людського фактора і контакт, як флакона / ампули, так і інфузійних / ін'єкційних розчинів з навколишнім середовищем. Це забезпечує високий ступінь стерильності готового продукту, високий рівень безпеки для пацієнтів і економічну вигоду для клієнтів компанії. Завдяки використанню у виробництві продукції новітнього обладнання, унікальних технологій і матеріалів, поліетиленові флакони та ампули мають ряд незаперечних переваг:

- повністю закритий виробничий процес забезпечує найвищий рівень стерильності;
  - зручність зберігання і транспортування;
  - легка вага упаковок;
  - відсутність необхідності в додатковій голці для забору препарату з поліетиленових ампул, на увазі наявності у них головки Luer, що зводить до мінімуму ризик мікробного зараження при наборі лікарського препарату шприцом;
  - відсутність ризику травматизму, при використанні флаконів і ампул;
  - економія коштів на відшкодування розбитих ампул і флаконів.
- суворе дотримання правил GMP в технології;
- високоавтоматизований процес виробництва мінімізує вплив людського фактора;
  - процес виключає використання попередньо виготовлених контейнерів або плівки, які вимагають складування, миття і стерилізації перед процесом розливу.
  - дозволяє підвищити ефективність виробництва за допомогою швидкого налаштування і короткого часу підготовки.

Пропонує знизити потенційні витрати за рахунок незначних розмірів приміщень, високого рівня автоматизації, ефективності самого пакувального матеріалу.

Технологію BFS («Blow-Full-Seal" -видування/наповнення/запаивание) системи Bottlepack ® реалізовано на машинах компанії Rommelag ®, застосовують у виробництві лікарських препаратів фармацевтичні компанії - FreseniusKabiGmbH, B.BraunMelsungen AG та інші.

На сьогоднішній день компанія Нікофарм, є єдиним вітчизняним підприємством, що виробляє інфузійні, ін'єкційні розчини з використанням технології BFS («Blow-Full-Seal" - видування / наповнення / запаювання) системи Bottlepack ® Rommelag ®.

Технологія ClosedVial націлена на надання більш надійного і простого рішення для асептичного наповнення лікарських препаратів у порівнянні з класичною технологією використання скляних флаконів.

Процес поділяється на три основних етапи:

- виливання і збірка флакона,
- стерилізація флакона,
- заповнення флакона.

Перевагами даного виду упаковки є:

1. Підвищення якості продукту для пацієнта. Поліпшення якості спостерігається як щодо стерильності продукту, так і в скороченні присутності сторонніх часток.

2. Спрощення процесу наповнення флаконів.

3. Відсутня необхідність в обладнанні для:

- мийки флаконів;
- подачі води для ін'єкцій на лінію з наповнення;
- стерилізації;
- закупорювання;
- обтиску флаконів алюмінієвими кришками.

Даний вид флаконів використовується при отриманні стерильних розчинів, ліофілізованих порошків.

Основні розчинники, що застосовуються для відновлення ліофілізованих (сублімованих) продуктів: NaCl і вода для ін'єкцій. В даний час більшість цих розчинників пакуються і поставляються в ампулах. Потім, щоб витягти розчинник з ампули і змішати його з ліофілізованим препаратом, що знаходяться у флаконі, потрібно використовувати стерильний шприц.

Ці дії можна зробити більш простими і безпечними, якщо розчинник буде упакований в заздалегідь наповнені шприци, на які спостерігається тенденція до підвищення попиту. Працівники охорони здоров'я використовують даний вид шприців, так як визнають їх найбільш вигідними в силу низки переваг:

- вони дозволяють знизити рівень переповнення, що дозволяє зменшити витрати.

- їх застосування визначає різко позитивне ставлення хворих до використання даного продукту.
- прості в застосуванні, як для медпрацівників, так і для пацієнтів.
- їх застосування знижує ризик контамінації і помилки дозування.
- утилізація даних шприців зменшує можливість повторного використання, а, отже, перехресного інфікування.

На сьогоднішній день кілька виробників розробили і здійснюють промисловий випуск наповнених шприців різних обсягів, форм, виготовлених з різних матеріалів, що забезпечують широкий спектр функціональних можливостей.

### ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Вивчити хімічний вплив пробок на розчин глюкози для інфузій.
2. Вивчити основні стадії виробництва інфузійних розчинів в ПВХ контейнерах.
3. Розгляньте виробництво флаконів та ампул технології Bottlepack (видування, наповнення, запаювання).
4. Розгляньте виробництво лікарських препаратів у переднаповнених шприцах.

### ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

#### Завдання № 1. Вивчення хімічного впливу пробок на розчин глюкози для інфузій

*1.1. Приготування 500 мл 40% розчину глюкози для ін'єкцій у флаконах.*

##### **Склад:**

Глюкози безводної	– 200,0 г
Розчину кислоти хлороводневої 0,1 М	– до рН 3,0-4,0
Натрію хлориду	– 0,13 г
Води для ін'єкцій	– до 500 мл

**Примітка.** Пробки використовують без попередньої обробки речовинами, що підвищують їх хімічну стійкість.

**Приготування.** У свіжопркип'яченій воді для ін'єкцій розчиняють розраховану кількість глюкози безводної і натрію хлориду. Концентрація в цьому випадку повинна бути на 0,5-1% вище від розрахунків, так як розчин потім піддається очищенню активованим вугіллям. Розчин охолоджують до 60°C. Вносять вугілля активоване марки «А» (з розрахунку 20-40 г на 1 л води) і перемішують протягом 30 хв., потім вугілля відфільтровують на вакуум-фільтрі. Фільтрат підкисляють кислотою хлороводневою 0,1 М до рН 3,0-4,0. При необхідності проводять повторну фільтрацію крізь фільтр ХНІХФІ.

У разі відсутності глюкози класу чистоти «для ін'єкцій» розчин готують за наступною методикою з свідомо завищеною концентрацією (на 0,5-1%). Розчин очищують від фарбованих речовин і пірогенів додаванням вугілля активованого марки «А».

Необхідну кількість глюкози поміщають в стерильний посуд, нагрівають і кип'ятять 15 хв., потім охолоджують до 60°C, додають розраховану кількість вугілля активованого марки «А» (0,4% від об'єму) і перемішують протягом 30 хв. Вугілля активоване відфільтровують під вакуумом. Профільтрований розчин стабілізують, визначають вміст глюкози, рН і розливають у флакони, які закупорюють пробками і обжимають ковпачками алюмінієвими.

Розчин розливають у пляшки з гладкою або гвинтовою горловиною, закупорюють пробками гумовими, закатують або закручують алюмінієвими кришками і стерилізують.

Після стерилізації проводять дослідження тотожності, кількісного визначення, зовнішнього вигляду (наявність осаду, помутніння), рН.

На підставі проведених досліджень роблять висновок про відповідність розчину глюкози вимогам НД. Проводять маркування готового продукту.

### *1.2. Вивчення хімічної стійкості пробок гумових.*

Для підвищення хімічної стійкості пробок їх попередньо промивають водою, нагрітою до 50-60°C, для видалення з їх поверхні слідів сірки, цинку, механічних включень. Потім двічі (по 30 хв.) кип'ятять в розчині натрію гідрокарбонату 1%, після охолодження промивають водою очищеною і знову кип'ятять у воді очищеній протягом 30 хв. Після цього пробки заливають водою і автоклавують при 120°C протягом 30 хв., потім промивають водою очищеною до негативної реакції на хлорид-іон у промивних водах. Підготовлені таким чином пробки використовують для закупорювання флаконів з 40% розчином глюкози, приготовленої при виконанні завдання 2.1. Закупорені флакони стерилізують, після чого порівнюють якість розчинів, закупорених підготовленими і непідготовленими пробками, відповідно до вимог НД.

Випробування на хлориди. Розчини хлоридів у залежності від концентрації утворюють з розчином срібла нітрату білий творожистий осад, білу каламуть або опалесценцію, які не зникають при додаванні розчину аміаку.

Визначення проводять наступним чином. До 10 мл дослідного розчину, доведеного, при необхідності, до нейтральної реакції кислотою азотною або розчином аміаку, додають 0,5 мл кислоти азотної, 0,5 мл розчину срібла нітрату, перемішують і через 5 хв. порівнюють з еталоном, що складається з 10 мл розчину хлорид-іонів і такої ж кількості реактивів, доданих до дослідного розчину. Опалесценція, що з'явилася у випробуваному розчині, не повинна перевищувати еталон.

## **Завдання № 2. Вивчити основні стадії виробництва інфузійних розчинів в ПВХ контейнерах.**

Основні стадії виробництва інфузійних розчинів в ПВХ-контейнерах.

1. Стадія водопідготовки.
2. Ділянка приготування розчинів.

### 3. Ділянка виготовлення ПВХ-контейнерів. \

Виробництво забезпечує повний цикл виробництва ПВХ-контейнера з ПВХ-грануляту медичної якості, включаючи "TWIST OFF". ПВХ-гранулят через пневмосистему подачі грануляту подається на два екструдери: один для виробництва ПВХ-рукава, другий для виробництва ПВХ-трубки. Готовий ПВХ-рукав поставляється на ділянку виготовлення ПВХ-контейнерів в бобінах. Бобіна встановлюється в автоматичну машину для розмотування ПВХ-рукава. Розкатаний ПВХ-рукав нарізається на необхідну довжину і пробивається на автоматичному пристрої для різання і пробивання отворів. В автоматичній машині для різання ПВХ-трубка для заповнення нарізається з бобіни на необхідну довжину. Нарізані заготовки автоматично підводять на укладальник для подальшої обробки. Заварка контейнера, а також порту типу "TWIST OFF" виробляється високочастотним генератором на зварювальній установці з двома зсувними столами. Заготівля ПВХ-контейнера укладається на обидва зсувних столу установки. Нарізаний по довжині шматок трубки для заповнення надівається на зварювальний стрижень, який потім вводиться в заготовку. Після цього зсувний стіл пересувається під зварної прес, де автоматично протікає процес заварки - заварка контуру ПВХ-контейнера, а також вварюванням трубки для наповнення і порту типу "TWIST OFF". Після процесу зварювання готові ПВХ-контейнери упаковуються в захисну ПЕ-плівку і укладаються для проміжного храніння. Після отримання дозволу від відділу контролю якості ПВХ-контейнери подаються на установку для нанесення маркування методом гарячого тиснення, а потім - на встановлення розливу.

Ділянка розливу розчинів. Процес розливу проводиться за допомогою напівавтоматичного розливної машини з використанням лінії «ламінарного потоку». Після заповнення ПВХ-контейнера трубка для наповнення заварюється високочастотною зварювальною установкою. ПВХ-контейнер вкладається в машину розливу, процес розливу протікає автоматично

Ділянка стерилізації. Заповнені ПВХ-контейнерами візки переміщуються по рейках в камеру для стерилізації чистим паром при температурі 121° С. Стерилізація здійснюється у відповідності з програмою «температура-час» і відбувається автоматично в промисловому стерилізаторі прохідного типу. Після стерилізації навантажені візки витягуються з стерилізатора і ставляться на тимчасове зберігання (близько 8 годин), поки ПВХ-контейнер не досягне температури, яка дозволить провести оптичний контроль

Ділянка упаковки. Простерилізовані наповнені ПВХ-контейнери на візках автоклава транспортуються з майданчика для охолодження ПВХ-контейнерів у відділення оптичного контролю і упаковки. ПВХ-контейнери по конвеєру подаються на візуальний контроль, де контейнери перевіряються на наявність вмісту, зовнішню цілісність, якість зварних швів, формостійкість, точність посадки і якість порту типу "TWIST OFF", а також правильність виконання маркування та на механічні включення. Перевірка герметичності мішка проводиться вибірково. ПВХ-контейнери упаковуються

в поліетиленовий захисний мішок, який служить для захисту від пилу. Для цього використовується горизонтальна пакувальна машина для упаковки в поліетиленову плівку. Готові мішки упаковуються в коробки з гофрованого картону.

### **Завдання №3. Аналіз виробництва флаконів та ампул за технологією Bottlepack (видування, наповнення, запаювання).**

Виробничий процес інфузійних та ін'єкційних препаратів з використанням Bottlepack складається з наступних стадій:

- підготовка сировини, води, грануляту поліетилену для первинного пакування;
- приготування і фільтрація розчину;
- виготовлення, наповнення, герметизація флаконів і ампул з розчином на машині розливу Bottlepack ® Rommelag ®;
- наварювання ковпачка на машині з наварки KSM-тіп964-2 Rommelag ®.;
- стерилізація флаконів (ампул) з розчином;
- перевірка флаконів (ампул) на герметичність;
- маркування і упаковка готового продукту.

Технологія "blow-fill-seal" об'єднує в одній машині такі процеси як:

- Екструзія - розплавлення поліетилену і видув рукава - пластиковий шланг, екструдований з полімерного матеріалу, захоплється формуючими матрицями і обрізається після головки видування.

- Формування - з рукава формується флакон - основна матриця закривається, і одночасно відбувається запаювання дна. Спеціальний сердечник проникає в верхню частину контейнера і формує його за допомогою стиснутого повітря. Маленькі контейнери формуються за допомогою вакууму.

- Наповнення - після охолодження флакон негайно наповнюється розчином з допомогою сердечника розливу. Продукт точно дозується в контейнер. Щоб уникнути окислення продукту, простір над рідиною можна заповнити інертним газом (азотом, вуглекислим газом).

- Запаювання - флакон герметизується - сердечник витягується з контейнера, верхня частина закривається і доводиться до необхідної форми за допомогою вакууму.

Відкриття матриці - при відкритті формуючих елементів матриці контейнери витягуються з машини, і цикл повторюється. Просування контейнерів для подальших операцій здійснюється по конвеєру.

Ця процедура виконується за один робочий цикл на машині розливу Bottlepack ® Rommelag ®.

Далі на флакон наварюється ковпачок, при цьому продукт не контактує з гумовою прокладкою ковпачка, так як повністю ізольований у флаконі на етапі видув / наповнення / запаювання. Простір між ковпачком і флаконом стерилізується в процесі виробництва.

При виготовленні флаконів і ампул використовується поліетилен Purell. Марка поліетилену Purell має високу жорсткість і відмінний опір хімічному



впливу і рекомендований до використання у фармації для виготовлення упаковки, ковпачків і герметизуючих ущільнювачів.

#### **Завдання № 4. Аналіз виробництва лікарських препаратів наповнених у шприці.**

На сьогоднішній день кілька виробників розробили і здійснюють промисловий випуск заздалегідь наповнених шприців різних обсягів, форм, виготовлених з різних матеріалів, що забезпечують широкий спектр функціональних можливостей. Розрізняють скляні шприци та шприци виготовлені з полімерних матеріалів.

Виробництво лікарських препаратів у скляних шприцах складається з декількох основних стадій

##### I. Виробництво шприців

1. Формування склодроту (склотрубок)
2. Формування шприців

##### II Підготовка до наповнення

3. Мийка
4. Силіконізація
5. Закупорювання
6. Стерилізація

##### III Наповнення шприців

- 7 Наповнення
- 8 Контроль наповнення

##### IV Установка пробок

1. Вироблення склодроту.

Технологія отримання склодроту для формування шприців не відрізняється від процесу отримання склодроту при виробництві ампул.

2. Формування шприців

Зі склотрубок шприци формуються шляхом нагрівання (близько 1200 °С), що призводить до зниження в'язкості, яке сприяє наданню будь-якої форми. Оберткові вальці зі сталі видавлюють зі скляної маси відповідну форму. Формування здійснюється тільки в горизонтальному положенні на скляних заготовках. Розігріта скляна маса стискається вальцями, а пуансон (сплав вольфраму) створює конусний отвір. Подальша термообробка з 650 °С з пониженням до ~ 300 °С знижує залишкову напругу і підвищує міцність.

Вклеювання канюлі. У конусному отворі фіксується канюля допомогою клею, що затвердіває від ультрафіолету. Фіксація проводиться за допомогою ксенонової лампи

3. Мийка шприців

Шприци мають бути попередньо вимиті водою в ультразвукової ванні. Процес миття складається з декількох етапів мийки та сушки. Шприци багаторазово миються за допомогою форсунок, потім висушуються обдувом повітря. Вид застосовуваних форсунок і кількість води, а також тиск води визначається результатом мийки (від двох до чотирьох обробок).

4. Силіконізація

Всі скляні шприци і більшість пластикових силіконізуються всередині. При цьому на внутрішню поверхню наноситься тонкий шар силікону. Створюється шар від 300 до 1 000 мкм з вільного силікону. Силікон (у вигляді масла або емульсії) вприскується за допомогою фіксованої або занурювальної форсунки або наноситься на канюлю за допомогою прямого контакту. Завдяки силіконізації маскуються можливі місця з'єднань, усуваються мікротріщини, підвищується міцність скла та внутрішня поверхня стає ковзкою (зусилля, що прикладається для видавлювання ліків зі шприца, значно зменшується).

#### 5. Закупорювання шприців

Після мийки, силіконізації готових шприців і при необхідності канюлі, шприц закривається за допомогою ковпачка.

#### 6. Стерилізація

У даному випадку процеси (розсипом або в касетах) значно різняться, залежно від того, упаковуються шприци після стерилізації у касету або відразу подаються на наповнення.

##### *Попередньо стерилізовані шприци в пакетах.*

Силіконізовані шприци упаковуються в гнізда, закриваються вкладишем та поміщаються в лоток. Лотки закриваються газопроникним вкладишем і упаковуються в один або навіть два пакети. Потім вони складаються в картонні коробки або акрилові ящики. Всі коробки або ящики обробляються етиленоксидом протягом близько трьох днів.

Якщо шприци зроблені з пластику, в більшості випадків вони стерилізуються гамма-променями. Далі попередньо стерилізовані шприци подаються на машину наповнення, де упаковка спочатку зовні дезінфікується (спирт, перекис водню, електронний промінь і т. д.), а потім розкривається в асептичній зоні вручну або автоматично. Після цього шприци наповнюються.

Стерилізація в ході процесу проводиться, якщо силіконізовані шприци не оснащені прикріпленими пластиковими деталями або вклеєними канюлями, вони можуть стерилізуватися і депірогенізуватися в ході процесу в стерилізаційному тунелі сухим нагріванням при температурі близько 300 °С. Якщо комплектуючі монтуються, в більшості випадків застосовується тільки стерилізація в автоклавах. Депірогенізація не потрібна

Наповнення шприців здійснюється 2 методами з лазерним контролем рівня розчину:

- Шприцевий
- Вакуумний

Установка пробок Залежно від галузі застосування пропонуються дві принципово різні опції:

Механічна установка: пробка встановлюється у шприц допомогою усадочної трубки або за допомогою вакууму і штовкачика. Усадкова трубка занурюється у шприц, пробка вдавлюється допомогою штовкачика.

Установка під вакуумом: верхня частина шприца ущільнюється і вакумується. Пробка вдавлюється в шприц за допомогою тиску повітря навколишнього середовища

Усього за кілька секунд на одній машині виконуються всі виробничі етапи для виготовлення наповненого і укупореного шприца.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Складіть робочий пропис на отримання 1000 ампул ємністю 50 мл 40 % розчину глюкози, якщо  $K_{\text{росх}} = 1,030$ , вологість глюкози 10 %.

2. Складіть робочий пропис для отримання 500 флаконів ємністю 100 мл ізотонічного розчину Неогемодезу, якщо  $K_{\text{росх}} = 1,015$ .  $K_{\text{росх}}$  умовно вважати однаковим для всіх інгредієнтів пропису (див. табл. 5).

Таблиця 5.

№ п/п	Вихідні речовини та матеріали	Маса компонентів згідно з робочим прописом, г або мл
1.	Полівінілпіролідон низькомолекулярний М.м. $8000 \pm 2000$	60,0
2.	Натрію хлорид	5,50
3.	Калію хлорид	0,50
4.	Кальцію хлорид	0,42
5.	Магнію хлорид	0,005
6.	Натрій гідрокарбонат	0,23
7.	Вода для ін'єкцій	до 1000

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Сучасна класифікація лікарських препаратів для інфузійної терапії.

2. Білкові препарати; препарати на основі гемоглобіну.

3. Розчинники і співрозчинники, що використовуються для приготування інфузійних розчинів.

4. Охарактеризуйте основні стадії виробництва інфузійних розчинів в ПВХ контейнерах.

5. Використання багатошарової плівки на основі поліпропілену і поліетилену та її переваги перед ПВХ.

6. Виробництво упаковок для стерильних лікарських засобів для використання технології Bottlepack.

7. Виробництво лікарських препаратів в переднаповнених скляних та полімерних шприцах.

**Література: 4, 26, 32, 40, 45, 52, 104.**

## ЗАНЯТТЯ № 17

### ТЕМА: КАРПУЛИ – СУЧАСНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА.

**МЕТА:** Вивчити особливості промислового виробництва карпул на прикладі отримання карпул артикаїну з епінефрином, як місцевого анестетика для стоматології, і ознайомитися з основними показниками якості цієї лікарської форми.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Позитивні і негативні сторони препаратів для ін'єкцій.
2. Вимоги ДФУ щодо препаратів для ін'єкцій.
3. Вимоги GMP щодо приміщень і технологічного процесу виробництва препаратів для ін'єкцій.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

*Карпула* (картридж, спеціальна ампула) являє собою циліндричну трубку із спеціального скла, один кінець якої закритий гумовою мембраною і утримується алюмінієвим ковпачком, а інший закритий гумовою пробкою – поршнем (плунжером), який легко рухається при натисканні на нього поршнем карпульного шприца.

Сучасний процес виробництва карпул повністю автоматизований і контролюється на всіх етапах, починаючи з очищення води і закінчуючи розведенням вазоконстрикторів. Завдяки цьому лікар може бути повністю упевнений при використанні місцевоанестезуючих засобів.

Карпульна технологія складається з наступних основних напрямків:

- стандартизація діючої речовини (місцевоанестезуючого препарату);
- виробництво в заводських умовах препарату у вигляді, готовому до використання;
- техніка ін'єкції препарату із застосуванням спеціальних інструментів (шприців, голки) і порядок їх використання.

Перші карпули були створені в 1917 р. під час першої світової війни американським військовим хірургом Харвеем Куком. В 1912 р. в його лабораторії був розроблений перший металевий карпульний шприц.

Карпульна система для ін'єкцій включає спеціальний шприц, карпулу, голку з двома гострими кінцями в пластмасовому контейнері (рис. 1, 2).

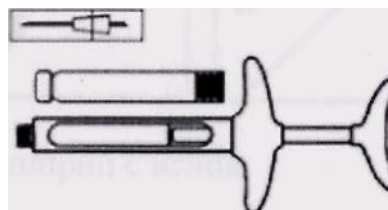


Рис. 1. Карпульна ін'єкційна система: голка в контейнері, карпула, шприц з упорами для пальців і долоні

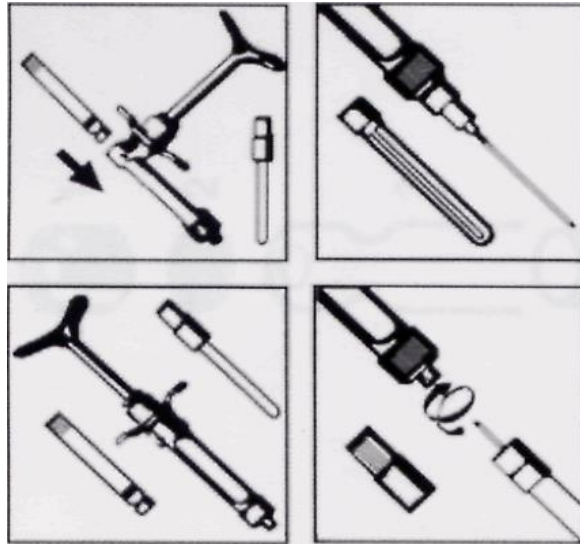


Рис 2. Карпульний шприц з голкою

Карпула має ряд переваг перед іншими видами препаратів для парентерального застосування, а саме:

- безпека і безболісність введення діючої речовини;
- максимальна чистота;
- стерильність розчину;
- точність дозування препарату;
- зручність використання;
- ефективність і якість лікування.

При проведенні ін'єкцій карпулами травмуюча дія мінімальна, оскільки використовується спеціальний карпульний шприц з тонкою голкою.

Корпус карпули виготовлений зі скла і покритий силіконом, що дає можливість плунжеру вільно ковзати по стінках корпусу карпули, створюючи плавність і рівномірність введення препарату через тонку голку карпульного шприца. Силіконове покриття є бар'єром між розчином і склом для запобігання процесу вилужування.

Карпули використовують у стоматології і терапевтичній практиці для введення фармацевтичних препаратів.

В даний час на українському фармацевтичному ринку присутні близько 20-ти торгових марок фармацевтичних препаратів у формі ін'єкційних розчинів, що містять діючу речовину в якості місцевого анестетика.

Щорічно на Україні в хірургії, акушерстві і гінекології, дерматовенерології і стоматології використовується порядка 40–45 млн. ампул і 15-20 млн. карпул місцевих анестетиків.

На сьогоднішній день артикаїн є самим оптимальним препаратом для проведення місцевої анестезії в стоматології (табл. 1). Препарати на основі артикаїну, які в даний час випускаються в розчинах, містять вазоконстриктор: 4% розчин артикаїну з адреналіном (або епінефріном) в концентрації 1:100000 або 1:200000, які є найефективнішими і безпечними.

Додавання вазоконстриктора в розчин місцевого анестетика, що викликає розширення судин, збільшує глибину і тривалість анестезії, дозволяє зменшити дозу анестетика, необхідну для блокади нервових закінчень і волокон, і підтримувати максимальну концентрацію препарату в плазмі крові, знижуючи його токсичність.

Крім місцевоанестезуючої речовини і вазоконстриктора в певних концентраціях розчини в карпулах містять і інші компоненти. Використовується вода для ін'єкцій з додаванням натрію хлориду для створення осмотичної рівноваги: рН розчину від 3,0 до 6,0. Для запобігання окислення вазоконстриктора (адреналіну) додається антиоксидант – розчин натрій метабісульфіту. Наявність вазоконстриктора і антиоксиданта знижують рН розчину.

Для консервації розчину анестетика використовується метилпарабен (ніпагін), який володіє бактеріостатичними, протигрибковими і антиоксидантними властивостями. Проте він є алергеном. Останнім часом більшість фірм перейшла на нові технології, що дозволяють випускати карпульовані розчини без метилпарабену. Відсутність парабенів значно розширила показання до застосування карпул.

Таблиця 1

Місцевоанестезуючі розчини на основі артикаїну

Препарат	Ультракаїн DS	Ультракаїн DS - Forte
Анестетик	Артикаїн гідрохлорид 40 мг	Артикаїн гідрохлорид 40 мг
Вазоконстриктор	Епінефрін гідрохлорид 0,005 мг	Епінефрін гідрохлорид 0,001 мг
Ізотонізуючий компонент	Натрій хлорид 1,0 мг	Натрій хлорид 1,0 мг
Антиоксидант	Натрій метабісульфіт 0,5 мг	Натрій метабісульфіт 0,5 мг
Консервант	Не має	Не має
ЕТДА	Не має	Не має
Вода для ін'єкцій	1,7 мг	1,7 мг

Розчини артикаїну, які випускаються різними фірмами на основі карпульних технологій, не містять парабенів, що значно знижує можливість розвитку алергічних реакцій на ці препарати. Препарати ультракаїну не містять також натрію ЕДТА, завдяки високій якості скла і гумових частин, що використовуються для виготовлення карпул.

Виробництво розчинів в карпулах проводиться в асептичних умовах відповідно до вимог GMP.

Так, для забезпечення якості розчину артикаїну з епінефріном на ТОВ «ФК “Здоров'я”» (м. Харків) виробничі приміщення повинні відповідати наступним класам чистоти, які наведені в табл. 2.

## Класи чистоти виробничих приміщень

Найменування виробничих приміщень	Клас чистоти
Приміщення приготування розчину	В
Приміщення наповнення і закупорювання карпул	В із зоною А
Приміщення миття касет, стерилізації карпул	С
Приміщення упаковки карпул, перевірки на герметичність, огляд карпул	С
Приміщення підготовки персоналу, одягу	D, С і В
Підготовка води	С

Принципова технологія виробництва фармацевтичних препаратів (ФП) в карпулах включає такі основні стадії, як підготовка виробництва, приготування і стерильна фільтрація розчину, наповнення і закупорювання карпул, контроль якості, маркування і упаковання готової продукції (рис. 3).

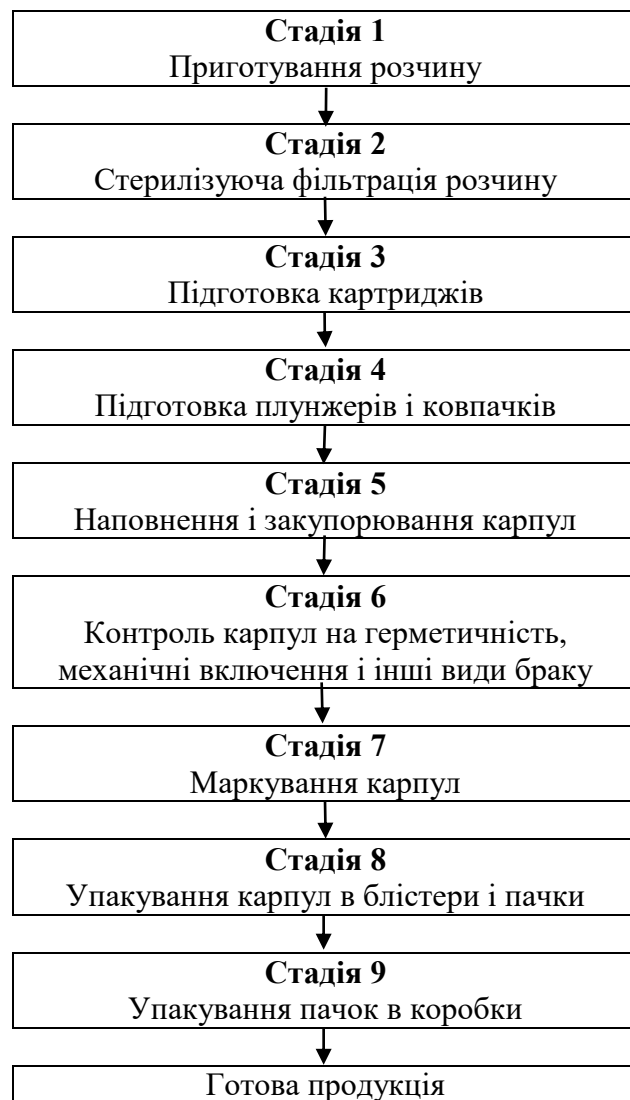


Рис. 3. Принципова технологія виробництва ФП в карпулах

Таким чином, карпульна технологія дає кожному лікарю-стоматологу

можливість застосування місцевої анестезії хворому на своєму робочому місці. Вона дозволяє значно підвищити ефективність і безпеку знеболення, скоротити термін і поліпшити якість лікування.

Окрім карпульних розчинів артикаїну для місцевої анестезії в Україні випускають препарати інсуліну в карпулах на фармацевтичній фірмі «Індар» (м. Київ).

На фармацевтичному ринку представлені також і інші препарати в карпулах: «Scandonest», що використовується для локальної анестезії в стоматології (компанія «Septodont»), «Мепідонт» (похідний мепивокаїну) – для інфільтраційної і провідникової анестезії, «Флаксіпарін» (містить гепарин низькомолекулярний).

Компанія «ROESCH AG» (Німеччина) спробувала вирішити проблему болі при введенні анестетиків і розробила для ін'єкцій безголкового систему пістолетного типу (jetinjector). Dental INJEX™ - безголкова ін'єкційна система, що використовується для інфільтрації фронтальній області зубного ряду. Система складається з багаторазового ін'єктора, пристрою перезарядки і стерильних ампул. Конструкція дозволяє використовувати звичайні картриджі 1,5 мл і 3,0 мл. Лікарський препарат впорскується в тканину під високим тиском, що забезпечується пружиною вбудованою в ін'єктор. Таким чином, анестетик вводиться без голки через отвір розміром з людську пору, розташований в торці шприца. Основні переваги системи:

- абсолютна відсутність стресу, так як ін'єкція миттєва і безболісна;
- висока ефективність і швидкість анестезії;
- просте і безпечне застосування;
- можливість індивідуального дозування медикаменту;
- точне попадання в необхідну область;
- захист від зараження через голку.

До переваг системи «INJEX™» можна віднести можливість локального введення лікувальних засобів, які при внутрішньом'язовому введенні не змогли б дати необхідного ефекта. Немаловажною перевагою шприца є його універсальність і наявність у комплекті адаптера для набору анестетика з будь-якої ємності (карпули, ампули та ін.). При використанні шприца слід звернути увагу на необхідність більш ретельної обробки місця ін'єкції: крім очищення спиртом потрібне підсушування.

## **ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ**

1. Розглянути технологічний процес виробництва розчину для ін'єкцій артикаїну в карпулах для місцевої анестезії в стоматології на ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».
2. Вивчити вплив технологічного процесу на якість напівпродукту.
3. Вивчити способи стабілізації розчину для ін'єкції артикаїну в карпулах.



## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

**Завдання № 1. Розглянути технологічний процес виробництва розчину для ін'єкцій артикаїну в карпулах для місцевої анестезії в стоматології на ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»**

Вода для ін'єкцій, що використовується для приготування розчину, повинна відповідати вимогам НД.

Для фільтрації води для ін'єкцій використовують систему, що складається з проміжного мірника, фільтрів для попередньої фільтрації і фільтрів для фінішної фільтрації. Після фільтрації вода поступає в реактор.

Фільтрацію води здійснюють за схемою через попередній фільтр Kleenpac HDC з розміром пор 0,6 мкм. Фільтруючий матеріал – поліпропіленові волокна уніфікованого діаметру по всій товщині фільтруючого шару, забезпечують високу утримуючу здатність і тривалий термін служби. Фінішний (стерилізуючий) фільтр Ultipor N 66 з розміром пор 0,2 мкм; фільтруючий елемент - мембрана двошарова нейлонова 66 з модифікованим позитивним зарядом. Загальна швидкість потоку 1,23 л/хв. при  $\square P = 100$  Мбар.

Фільтрована вода для ін'єкцій після контролю поступає на операцію приготування розчину.

Приготування розчину проводять в реакторі з нержавіючої сталі з фторопластовим покриттям внутрішньої поверхні, місткістю 30 л. На реактор наклеюють етикетку з вказівкою найменування препарату, номера серії і дати виготовлення.

Сировина проходить контроль ВКЯ на відповідність НД за всіма показниками. Після отримання результатів аналізів ВКЯ і дозволу на використання, сировина передається на ділянку приготування ін'єкційних препаратів. Забороняється використання сировини без аналізу і дозволу ВКЯ.

Перед завантаженням сировини проводять попередню обробку субстанції натрію хлориду. Субстанцію натрію хлориду поміщають у спеціальний лоток і прожарюють в сушильній шафі при температурі 180°C протягом 120 хв. (контроль температури).

В реактор, який забезпечений мішалкою і рубашкою, заливають 30 л води для ін'єкцій з температурою 65 $\square$ 5°C. Потім подачею в рубашку холодної питної води охолоджують воду для ін'єкцій в реакторі до температури 19 $\pm$ 1°C (контроль температури). Після чого підключають до реактора подачу азоту кваліфікації «особливої чистоти». Насичення води азотом ведуть під тиском 0,03 МПа (контроль манометром) протягом 20 хв. Зливають в ємність місткістю 20 л воду для ін'єкцій після насичення азотом, залишивши в реакторі близько 20 л води.

Потім включають мішалку реактора і вручну через завантажувальний люк завантажують динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, попередньо прожарений натрію хлорид, потім розчин перемішують протягом 10 хв.

В реактор через люк завантажують артикаїну гідрохлорид і перемішують до повного розчинення протягом 15 хв.

В окрему ємкість зі скла об'ємом 1 л заливають 900 мл води для ін'єкцій кімнатної температури, попередньо насиченою азотом в реакторі, додають кислоту хлористоводневу і епінефрін.

Розчин перемішують до повного розчинення епінефрину протягом 10 хв.

Одержаний розчин епінефрину гідрохлорид переносять в реактор, перемішують протягом 10 хв.

Після закінчення процесу приготування проводять відбір проби розчину на аналіз згідно методик постадійного контролю: зовнішній вигляд, рН розчину 3,2-3,5, вміст артикаїну гідрохлориду в 1 мл розчину від 0,038 до 0,042 г, вміст епінефрину в 1 мл розчину від 0,0000048 до 0,0000072 г (від 4,8 до 7,2 мкг), вміст дінатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти в 1 мл розчину від 0,00009 до 0,00011 г.

У разі відхилення від вказаного вмісту в розчин додають за розрахунком субстанцію або воду для ін'єкцій, попередньо насичену азотом. Розчин перемішують до повного розчинення субстанції не менше 15 хв. і відбирають середню пробу на повторний хімічний аналіз.

Після отримання позитивних результатів аналізу, розчин з реактора за допомогою насоса поступає на фільтрацію.

Фільтрацію розчину артикаїну з епінефріном здійснюють за схемою: насос, фільтри для попередньої фільтрації, попередній фільтр Kleenpac HDC.

Розчин артикаїну з епінефріном із реактора за допомогою насоса потрапляє на попередній фільтр.

Потім розчин поступає на стадію для наповнення і укупорювання карпул.

Спочатку проводять підготовку карпул до наповнення, яка включає наступні операції: мийка, сушіння і стерилізація карпул.

Сушіння і стерилізація карпул здійснюється в тунелі стерилізації.

Наповнення карпул розчином і укупорювання здійснюється на напівавтоматі CFV AA Blatt 1 для наповнення і укупорювання, фірми H.STRUNCK +Co. Устаткування складається із вхідного пристрою, пристрою подачі плунжера в карпулу, пристрою заміщення повітря в карпулі інертним газом, вузла подачі розчину, вузла для укупорювання.

Стерильні карпули з препаратом складаються в зоні карантинного зберігання на ділянці до отримання результатів контролю на стерильність, пірогенність і токсичність.

Контроль препарату проводять за наступними показниками: якість укупорювання, точність дозування, контроль препарату на механічні включення, якість запаювання ковпачка і закупорювання плунжера.

Готові карпули з препаратом «Артикаїн з епінефріном» передають на операцію маркування, упакування карпул в ПВХ плівку, упакування в пачки.

## **Завдання № 2. Вивчення впливу технологічного процесу на якість напівпродукту**

Вплив параметрів технологічного процесу на якість напівпродукту

представлено в табл. 3.

Таблиця 3

## Вплив параметрів технологічного процесу на якість напівпродукту

Стадія технологічного процесу	Критичні параметри технологічного процесу (причини)	Характеристика напівпродукту
Приготування розчину	<ul style="list-style-type: none"> <li>- якість води для ін'єкцій (відповідно до вимог НД);</li> <li>- якість субстанції і допоміжних речовин (відповідно до вимог НД);</li> <li>- режим розчинення компонентів (температура, час, порядок змішування);</li> <li>- об'єм завантаження і тривалість зберігання на операції.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- кольоровість розчину;</li> <li>- прозорість;</li> <li>- кількісний вміст діючих речовин;</li> <li>- рН середовища.</li> </ul>
Стерилізуюча фільтрація розчину	<ul style="list-style-type: none"> <li>- підготовка фільтру до роботи (мийка і стерилізація) відповідно до стандартної робочої методики GPM;</li> <li>- контроль цілісності мембран;</li> <li>- герметичність і стерильність фільтру;</li> <li>- тиск і швидкість потоку рідини;</li> <li>- правильний вибір матеріалу фільтру</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- відсутність механічних включень;</li> <li>- зовнішній вигляд;</li> <li>- кольоровість і прозорість розчину;</li> <li>- стерильність розчину.</li> </ul>
Підготовка первинного пакувального матеріалу (карпул, плунжерів, пробок)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- якість води для миття (правильний підбір фільтрів для води);</li> <li>- правильний вибір і контроль режиму миття і стерилізації матеріалів;</li> <li>- валідація процесу стерилізації.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- чистота поверхні карпул, плунжерів і пробок (відсутність механічних включень в промивних водах);</li> <li>- стерильність матеріалу.</li> </ul>
Розлив і закупорювання карпул	<ul style="list-style-type: none"> <li>- дотримання режиму експлуатації і підготовки карпульної машини згідно GPM;</li> <li>- стерилізуюча фільтрація азотом;</li> <li>- режим продування карпул інертним газом;</li> <li>- постійний контроль дозування і якості закупорювання карпул з розчином;</li> <li>- відбір карпул для контролю на стерильність і пирогенність.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- герметичність упаковки;</li> <li>- номінальний об'єм розчину в карпулі.</li> </ul>
Маркування і упакування карпул з розчином	<ul style="list-style-type: none"> <li>- контроль герметичності упакування карпул з розчином;</li> <li>- контроль на відсутність механічних включень;</li> <li>- контроль маркування і упакування.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- якість закупорювання карпул з розчином;</li> <li>- відсутність механічних і мікробних забруднень в розчині;</li> <li>- якість маркування і упакування в блістери.</li> </ul>

Проаналізувати і обґрунтувати вплив технологічного процесу на якість напівпродукту і зробити висновок.

### **Завдання № 3. Способи стабілізації розчину для ін'єкції артикаїну в карпулах**

1. Введення в розчин стабілізаторів і зменшення кисню в розчині (насичення інертним газом).
  2. Створення оптимальних меж рН.
  3. Використання стерилізуючої фільтрації, що забезпечує мікробіологічну стабільність (виключення теплової дії на лікувальний засіб).
  4. Використання як первинного пакувального матеріалу карпули з покриттям силікону, що запобігає контакту скла з розчином.
- Проаналізувати і обґрунтувати способи стабілізації розчину для ін'єкції артикаїну в карпулах.

### **СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ**

1. Перед вживанням карпулу для знезараження необхідно автоклавувати або поміщати в дезінфікуючий розчин хлоргексидину. Ви згодні з цим твердженням? Чому? Який альтернативний спосіб дезінфекції карпул Ви можете запропонувати?
2. При зберіганні карпул в їх вмісті спостерігаються бульбашки невеликого розміру (менше 2 мм). Яке їх походження? Чи можна використовувати такі карпули?

### **КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ**

1. Переваги і недоліки карпул як лікарської форми і системи для зберігання і використання ін'єкційних розчинів.
2. Будова карпул і принцип їх використання.
3. Склад карпульованих розчинів анестетиків.
4. Розчини для ін'єкцій в карпулах, що випускаються фармацевтичною промисловістю України.
5. Технологічна блок-схема виробництва фармацевтичного препарату в карпулах.
6. Контроль якості препаратів у вигляді карпул.

**Література: 4, 26, 32, 40, 45, 46, 51, 52, 104.**

## ЗАНЯТТЯ № 18

### ТЕМА: ЕМУЛЬСІЇ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

**МЕТА:** Вивчити технологічну схему виробництва емульсій для парентерального застосування та освоїти технологію їх приготування; проводити їх гомогенізацію і стандартизацію; знати призначення емульгаторів і стабілізаторів; принцип роботи апаратури, що використовується.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Характеристика емульсій.
2. Фізична, хімічна та мікробіологічна стабільність емульсій.
3. Класифікація, асортимент емульгаторів і стабілізаторів, що використовуються для приготування фармацевтичних емульсій. Взаємозв'язок між властивостями емульгаторів і типом емульсій.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

У наш час увагу вчених усього світу все більше звертають на себе фармацевтичні емульсії, які, крім перорального застосування, стали використовуватися також для парентерального харчування і як кровозамінники.

Парентеральне застосування фармацевтичних емульсій:

- жирові емульсії для парентерального харчування;
- емульсії перфторвуглеців, що виступають у ролі кровозамінників.

#### *Емульсії для парентерального харчування (Жирові емульсії)*

Жирові емульсії застосовуються в клінічній практиці парентерального харчування (ПХ) ще з 1957 р. Першою комерційною жировою емульсією був препарат «Інтраліпід» шведської фірми «Vitrum». Головним компонентом цієї емульсії були рослинні олії з жирними кислотами з досить довгим ланцюгом атомів вуглецю. Надалі їх стали позначати як LCT-емульсії (Long Chain Triglycerides).

У 60-х роках минулого століття з'явилися повідомлення про дослідження метаболізму жирів з жирними кислотами з середньою довжиною вуглецевого ланцюга (MCT – Medium Chain Triglycerides) в організмі людини. Метаболічні дослідження показали добре засвоєння жирів з MCT, відсутність патологічних і побічних ефектів їх застосування при лікувальному харчуванні природним шляхом, що спіткало на думку про можливість застосування їх і в ПХ.

Першим ввели середньоланцюгові тригліцериди до складу жирових емульсій дослідники фірми В. Braun (Melsungen, ФРН) близько 40 років тому. Позитивні результати експериментів і клінічних випробувань привели до створення першого комерційного продукту – 10% жирової емульсії MCT / LCT і дали початок практичного застосування жирових емульсій такого типу в ПХ хворих. Препарат являє собою фізичну суміш емульсій LCT і MCT.

Компонент LCT представляє собою 50 г/л соєвої олії, а MCT - 50 г/л тригліцеридів з 60% (близько 30 г/л) каприлової (трікапрілат) і 40% (близько 20 г/л) капронової (трікапронат) кислот. При клінічних випробуваннях і тривалому практичному застосуванні вивчався вплив MCT / LCT-емульсій на різні показники стану організму.

Жирові емульсії є найвигіднішим джерелом енергії: енергетична цінність 1 грама – 9,3 ккал.

Серед жирових емульсій застосовуються різні закордонні середовища у вигляді 10 і 20% розчинів з калорійністю 1 ккал/мл і 2 ккал/мл. Найбільш перспективною і безпечною на сьогодні є жирова емульсія, яка містить тригліцериди з середньою довжиною ланцюга - Ліпофундін MCT / LCT. За рахунок даної молекулярної структури ця жирова емульсія підвищує швидкість енергоутворення і синтез білка.

Існує три покоління жирових емульсій:

**1 покоління:** довголанцюгові жирові емульсії (LCT - Інтраліпід, Ліповеноз, Ліпофундін S, Ліпозан), створені в 1957 р.

**2 покоління:** жирові емульсії з тригліцеридами з середньою довжиною ланцюга MCT / LCT 50% -50% (Ліпофундін MCT / LCT), створені в 1985 р.

**3 покоління:** структуровані ліпіди і емульсії з додаванням 3 омега жирних кислот MCT/LCT/3 омегаЖК (ЛіпоПлюс)

Очевидними сьогодні є суттєві переваги жирових емульсій 2-го покоління MCT / LCT (Ліпофундін MCT / LCT) перед жировими емульсіями 1-го покоління (LCT-емульсіями):

- ✓ більш ефективно джерело енергії;
- ✓ більший протеїн-зберігаючий ефект;
- ✓ висока швидкість утилізації тригліцеридів (в 1,8 рази вище, ніж у LCT-емульсій);
- ✓ запобігання ліпідного перевантаження;
- ✓ відсутність пригнічення імунної системи;
- ✓ сприятливий вплив на газообмін і легеневу гемодинаміку;
- ✓ зниження викиду протизапальних простагландинів.

Асортимент жирових емульсій великий; основними їх представниками є Інтраліпід і Ліпофундін MCT / LCT.

**Інтраліпід** – емульсія для парентерального харчування, являється джерелом енергії та есенціальних жирних кислот:

- емульсія для інфузії 10% у флаконах по 500 мл в упаковці по 12 шт.;
- емульсія для інфузії 20% у флаконах по 100 мл і 500 мл в упаковці по 12 шт.;
- емульсія для інфузії 30% у флаконах по 330 мл в упаковці по 12 шт.

*1 л 10% емульсії містить:*

фракціонованої соєвої олії	– 100,0 г
фракціонованих яєчних фосфоліпідів	– 12,0 г
гліцеролу	– 22,0 г
води для ін'єкцій	– до 1 л

*1 л 20% емульсії містить:*

фракціонованої соєвої олії	– 200,0 г
фракціонованих яєчних фосфоліпідів	– 12,0 г
гліцеролу	– 22,0 г
води для ін'єкцій	– до 1 л

*1 л 30% емульсії містить:*

фракціонованої соєвої олії	– 300,0 г
фракціонованих яєчних фосфоліпідів	– 12,0 г
гліцеролу	– 16,7 г
води для ін'єкцій	– до 1 л.

**Ліпофундін** - жирова емульсія (значно однорідна найдрібніша завись жирів у нерозчинній їх рідині) для парентерального харчування. Жирова емульсія для внутрішньовенного введення у флаконах по 100, 200 і 500 мл.

*1 л 10% емульсії містить:*

соєвої олії	– 50,0 г
середньоланцюгових тригліцеридів	– 50,0 г
фосфатидів яєчного жовтка	– 12,0 г
гліцерину	– 25,0 г
води для ін'єкцій	– до 1 л.

*1 л 20% емульсії містить:*

соєвої олії	– 100,0 г
середньоланцюгових тригліцеридів	– 100,0 г
фосфатидів яєчного жовтка	– 12,0 г
гліцерину	– 25,0 г
води для ін'єкцій	– до 1 л.

### ***Емульсії для кровезаміщення***

Альтернативу донорської крові можуть скласти штучні замінники, що володіють здатністю транспортувати гази крові, перш за все, кисень і вуглекислий газ. У порівнянні з донорською кров'ю кровозамінники мають ряд переваг:

- ✓ вони не вимагають групової сумісності;
- ✓ вільні від інфекцій;
- ✓ мають тривалий термін придатності, що дозволяє запасати їх у великих кількостях і при необхідності використовувати негайно.

В даний час створення кровозамінників - переносників кисню ведеться в двох основних напрямках:

- ✓ на основі модифікованого гемоглобіну;
- ✓ на основі емульсій перфторвуглеців.

У кожному з цих напрямків є свої досягнення і свої проблеми.

Створення кровозамінників на основі модифікованого гемоглобіну реалізує ідею моделювання природного транспорту кисню еритроцитами. Інший напрямок розробки кровозамінників - переносників кисню – створення

газотранспортних середовищ на базі емульсій перфторвуглеців (повністю фторованих сполук вуглецю). Виробництво перфторвуглеців є порівняно недорогим. Вони можуть бути вироблені для медичного застосування в значних кількостях, що робить кровозамінники на їх основі досить привабливими в комерційному відношенні. В основі використання перфторвуглеців в якості газотранспортних середовищ лежить їх унікальна здатність розчиняти великі об'єми газів ( $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $NO$ ,  $CO$ ), яка поєднується з абсолютною хімічною інертністю цих сполук і, відповідно, з безпекою для людини. В теперішній час синтезовано безліч перфторорганічних з'єднань, проте в чистому вигляді вони не можуть бути введені в кров'яне русло, оскільки не змішуються з водою, мають високу густину та в'язкість. При створенні інфузійних середовищ перфторвуглеці диспергують з використанням нанотехнологій до створення тонкодисперсних емульсій, які стабілізують за допомогою поверхнево-активних речовин – емульгаторів (Проксанол-268, Плюронік F-68, фосфоліпіди з сої або яєчного жовтка). У результаті емульсії перфторвуглеців набувають форму двошарової кулі, ядром якої є перфторвуглецева фаза, яка розчиняє в собі гази крові, а поверхня утворює тонкий шар емульгатора.

Розробка кровозамінників на основі емульсій перфторвуглеців у різних країнах світу ведеться з другої половини минулого сторіччя. Для конструювання кровозамінних емульсій використовують такі перфторуглецеві з'єднання: перфтордекалін, перфтортріпропіламін, перфтортрібутіламін, перфторметілціклогексилпіперідін, перфтороктілбромід і ряд інших. Вибір перфторвуглеців визначається співвідношенням їх кисневої ємності, періодом напіввиведення з організму і ступенем затримки в тканинах.

Таким чином, парентеральне харчування, що включає амінокислоти, жирові емульсії і розчини глюкози, займає одне з провідних місць. Найбільш перспективним, економічно виправданим способом проведення парентерального харчування в даний час є застосування препаратів «три в одному», які містять в одному пакеті амінокислоти, жирові емульсії і розчини глюкози. Технології «три в одному» – це новий підхід до реалізації парентерального харчування для України: тільки в 2005 р. завершилася реєстрація вищевказаного препарату.

#### **Технологія «три в одному»**

В даний час готові до використання препарати «три в одному» в трикамерному пакеті вважаються стандартом для тимчасового та тривалого парентерального харчування дорослих пацієнтів. Найбільш часто вживаним трикомпонентним препаратом у Європі є «Кабівен», що представляє собою пакет, який складається з трьох камер, що містять розчин амінокислот (амін 18), жирову емульсію Intralipid і розчин глюкози. Камери розділені перегородками, які перед застосуванням розкриваються, і вміст пакетів змішується. Препарат «Кабівен» містить добре відомі компоненти, безпека яких підтверджена для дорослих і дітей різного віку.

Переваги застосування технології «три в одному» («Кабівен») перед ізольованим введенням розчину амінокислот, жирових емульсій і розчину



ГЛЮКОЗИ:

- ✓ висока технологічність, зручність і простота застосування;
- ✓ оптимально збалансований склад. Не потрібно спеціально розраховувати співвідношення амінокислот, що вводяться, та енергії і, відповідно, глюкози і жирів;
- ✓ зниження ризику інфекційних ускладнень. При застосуванні трикамерного пакета знижена кількість маніпуляцій, необхідних для проведення повноцінного парентерального харчування, мінімізований ризик мікробної контамінації;
- ✓ економічно менш витратна технологія. Застосування «Кабівена» дозволяє полегшити і прискорити роботу медичного персоналу, скоротити кількість витратних матеріалів та обладнання (системи, інфузійні насоси та ін.), знизити частоту метаболічних та інфекційних ускладнень, які потребують дорогого лікування.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Отримати масляну емульсію для парентерального харчування.
2. Вивчити вплив часу процесу диспергування на ступінь дисперсності емульсії.

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

**Завдання №1. Отримання масляної емульсії для парентерального харчування**

**Склад:**

Олії соняшникової фракціонованої рафінованої	- 10%	- 10,0 г
Масляного розчину лецитину соєвого	- 5%	- 5,0 г
Глюкози	- 5%	- 5,0 г
Води апірогенної	- 80%	- 80 мл
	100%	100 мл

**Технологія отримання.** Отримання масляної емульсії методом диспергування проводили в мішалці лабораторного типу при 1000 об/хв. (можна використовувати блендер). Відмірюють необхідну кількість води апірогенної і розчиняють в ній глюкозу. Відважують (краще в металеву ємкість) 10,0 г соняшникової олії і додають до неї олійний розчин лецитину. Обидва розчини одночасно поміщають в термостійкий посуд (кожен окремо!) і нагрівають на водяній бані до температури  $\approx 70^{\circ}\text{C}$ . Потім обидва розчини зливають разом у металеву чашу блендера і диспергують 1-2 хв. без охолодження суміші, а потім – до повного її охолодження на водяній бані до температури  $30^{\circ}\text{C}$ . Приготовлену емульсію поміщають у флакон для відпуску, упаковують і маркують.

**Контроль якості.** Рідкі лікарські засоби для парентерального застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис,

ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, супровідні домішки, об'єм, що витягається, стерильність, пірогени або бактеріальні ендотоксини, аномальна токсичність, механічні включення, кількісне визначення. Для рідких лікарських засобів для парентерального застосування у вигляді в'язких рідин додатково контролюють густину, стабільність емульсії і розмір мікрочастинок олії.

### **Завдання №2. Вплив часу процесу диспергування на ступінь дисперсності емульсії**

Виконуючи лабораторну роботу з приготування масляної емульсії, після змішування всіх інгредієнтів і диспергування протягом 2 хв. (див. технологію приготування олійної емульсії) на предметне скло мікроскопа наносять краплю емульсії, краплю жиророзчинного барвника судану-III і відзначають ступінь її дисперсності. Потім проводять диспергування емульсії за допомогою мішалки протягом ще 2 хв. і знову пробу аналізують під мікроскопом.

На підставі отриманих даних роблять висновок про вплив часу диспергування на ступінь дисперсності емульсії.

### **СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ**

1. До розроблюваного складу емульсії для парентерального харчування запропоновано додати високоочищену вазелінову олію. Як ви оцінюєте цей вчинок?

2. Визначено, що розмір часток диспергованого масла в емульсії для парентерального вживання знаходиться в межах 10-12 мкм. Зробіть висновок щодо якості цієї емульсії.

### **КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ**

1. Роль і місце емульсій для парентерального застосування в інфузійній терапії.

2. Загальна характеристика і класифікація емульсій для парентерального застосування.

3. Наведіть механізм дії та застосування основних представників емульсій перфторвуглеців.

4. Склад та особливості технології препаратів перфторвуглеців.

5. Значення препаратів жирових емульсій в інфузійній терапії.

6. Дайте характеристику LCT-і MCT-емульсіям. Які препарати створені на їх основі?

7. Охарактеризуйте основний склад та особливості технології жирових емульсій для парентерального харчування.

8. У чому сутність сучасної технології створення препаратів для парентерального застосування «три в одному»?

**Література: 1, 9, 26, 40, 41, 44, 49, 67, 100.**

## ЗАНЯТТЯ № 19

### ТЕМА: ТЕХНОЛОГІЯ SWOR-ЕМУЛЬСІЙ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ У ФАРМАЦІЇ.

**МЕТА:** Практично вивчити технологію swor-емульсій; за допомогою мікроскопічного аналізу визначати вплив емульгаторів на емульгування емульсій; навчитись визначати сенсорні характеристики емульсій.

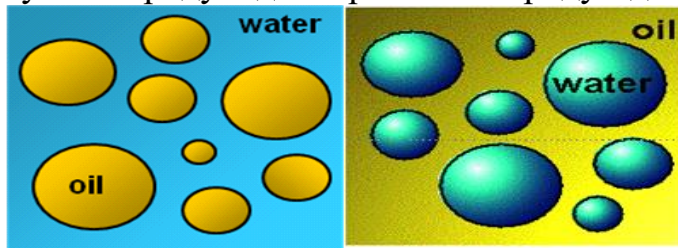
#### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Визначення емульсії як лікарської форми.
2. Типи емульсій; асортимент емульгаторів, що використовуються для їх приготування.
3. Промислове обладнання для виробництва емульсій.

#### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Емульсіями називають гетерогенні системи, що складаються з рідин які не змішуються між собою, одна з яких знаходиться в дрібнодисперсному стані (дисперсна фаза) розподілена в неперервному дисперсному середовищі. Емульсійні системи використовуються для створення м'яких лікарських форм, а саме емульсій, емульгелів, мазей, аерозолів та ін.

Розрізняють емульсії I роду – дисперсії о/в і II роду - дисперсії в/о.



O/W

W/O

Емульсійні системи в останній час використовуються більше ніж мазі. Це пояснюється перш за все особливостями сенсорних характеристик.

Перевагами емульсій I роду є:

- рівномірне розподілення на шкірі;
- швидка всмоктуваність;
- легка, не жирна текстура;
- освіжаючий ефект;
- масляна фаза живить і зволожує шкіру.

До недоліків відносяться: менш ефективна для попередження сухості шкіри, слабка захисна функція, змивається водою.

Перевагами емульсій II роду є:

- сильні водозахисні властивості;
- стійкий зволожуючий ефект;
- більш глибоке проникнення в шкіру;
- захист від негативних природних і хімічних факторів;

- подібні натуральному захисному ліпідному шару шкіри.

До недоліків відносяться: «відчуття жирності» на шкірі, важкість видалення зі шкіри, незначний час дії (декілька годин).

Необхідно відмітити, що за рівнем проникнення емульсії поділяються на епідермальні, які проникають крізь 2-3 шари епідермісу, і трансепідермальні, які проникають крізь епідерміс до дерми. Відповідно емульсії 1 роду відносяться до епідермальних, а емульсії 2 роду – до трансепідермальних.

Трансепідермальні емульсії в/о мають здатність глибше проникати у шкіру і, таким чином, мають більш ефективну фармакологічну дію. Але, як було зазначено вище, їх недоліком є неприємне «відчуття жирності»: вміст олій у емульсіях в/о більше 50%.

Тому споживачі віддають перевагу емульсіям о/в за їх легке нанесення і відчуття свіжості після нанесення.

У технології емульсій центральною є проблема їх нестабільності. Емульсіям властива нестійкість, як дисперсійним системам зі значною поверхнею розділу фаз, що мають надлишок вільної енергії.

Розрізняють такі види нестабільності:

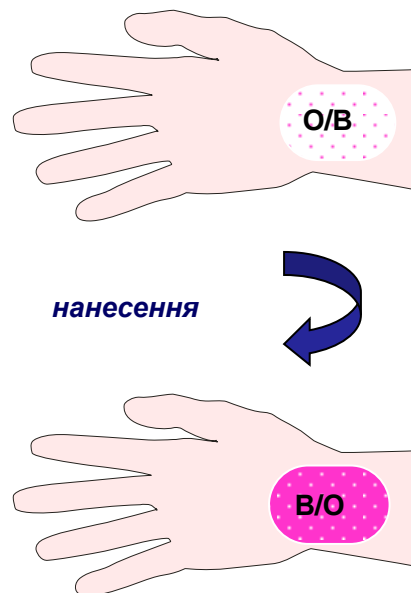
- термодинамічна, або агрегативна, що проявляється у вигляді коалесценції (злиття) часток дисперсної фази. Коалесценція проходить в дві стадії: перша – флокуляція (злипання), коли частки дисперсної фази утворюють агрегати, друга - власне коалесценція, коли агреговані частки з'єднуються в одну велику;

- кінетична (седиментаційна), проявляється в осадженні (седиментації) або злипанні (кремаж) часток дисперсійної фази під дією сили тяжіння згідно із законом Стоксу.

- обертання фаз (інверсія) - зміна типу емульсії від в/о до о/в і навпаки. На інверсію впливають об'ємне співвідношення фаз, природа, концентрація і гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) емульгаторів, спосіб приготування емульсій.

Нестабільність емульсій – негативне явище у їх технології. Але саме зміна типу емульсії або інверсія фаз поклали початок відкриттю Switch-Oil-Phase технології, яка є запатентованою. Вивчаючи утворення емульсій різних типів було визначено коло емульгаторів які спроможні утворювати Switch-Oil-Phase емульсії або swor-емульсії. Особливістю технології є проведення процесу емульгування при температурі 50-60°C (тоді, коли одержання звичайних емульсій здійснюється при температурі 70-80°C). Зниження температури емульгування забезпечує у подальшому бажану інверсію фаз для одержання swor-емульсії

Такі емульсії об'єднують кращі якості обох типів емульсій завдяки Switch-Oil-Phase технології, що створює метастабільну swor – емульсію. Це досягнення у галузі створення фармацевтичних композицій, які є емульсіями о/в, а при механічному впливі інвертують у емульсії в/о. Тобто, створена емульсія 1 роду, при втиранні у шкіру, обертається у емульсію 2 роду і набуває її властивостей (рис.1).



- Крок 1: нанесення емульсії «О/В»  
 - система не стійка до води -
- Крок 2: процес обертання фаз під час розподілення на шкірі  
 - «О/В» обертається у «В/О»-
- Крок 3: утворення емульсії «В/О»  
 - водостійка система

Рис.1. Процес обертання фаз при нанесенні swor-емульсії на шкіру

Такі емульсії сприяють тривалому зволожуючому ефекту за рахунок утворення оклюзивної плівки і підсилюють проникнення активних інгредієнтів через роговий шар епідермісу. Ефект утворення оклюзивної плівки забезпечує, наприклад, високий УФ-захист або застосування емульсії при лікуванні пролежнів або пітниць.

Отже, *емульсії о/в, отримані за технологією приготування емульсії 1 роду, які при нанесенні на шкіру (при температурі 34°C) інвертують у емульсію в/о, мають назву swor – емульсії.*

Swor–емульсії мають ряд вимог:

- достатньо низька в'язкість(за віскозиметром Brookfield менше 3000 МПа (20 ° С, шпindel 5, 10 мин));
- довготривалий зволожуючий ефект;
- тривала непроникність для води;
- посилений УФ-захист;
- посилення ефективності активних речовин;
- стабільність при нормальних умовах зберігання;
- обертання у в/о емульсію при нанесенні на шкіру.

За європейським патентом EP 1174180 B1 (Clariant) такі емульсії відносять до тонких емульсій (розмір часток від 0,1 до 10 мкм), в рецептурі яких є олія, емульгатор 2 роду, наприклад: етери полігліцерина (МСГ, МГД), етери жирних кислот, етери сорбіта, диметикони і т.д. Також у їх склад

повинен входити аніонний ПАР для здійснення інверсії при нанесенні на шкіру, наприклад натрія лаурил сульфат, натрія лауреат сульфат, магнія лаурил сульфат і т.д. Також, активні речовини, полімерні стабілізатори.

Склад стабільної swor – емульсії:

Олії 10-30%

Емульгатора 2го рода 2-5%

ПАР 0,5-3,5%

БАР 0,5-8%

Полім. стаб-р 0,1-1,0%

Води очищ. до 100,0

У теперішній час swor-емульсії входять до складів лікувально-профілактичних препаратів, що застосовуються у дерматології: сонцезахисних лосьйонів, лосьйонів-спреїв, кремів та ін.

Таким чином, використання swor-емульсій у фармації є досить перспективним, особливо у галузі створення м'яких лікарських засобів.

### ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Приготувати модельні зразки swor – емульсій з використанням різних концентрацій емульгаторів запропонованих для створення фармацевтичних емульсій.
2. Визначити сенсорні характеристики одержаних у завд. 1 модельних зразків swor – емульсій.
3. Приготувати swor – емульсію з вітамінами А і Е для використання в якості протизапального засобу.

### ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

***Завдання 1. Приготувати модельні зразки swor – емульсій з використанням різних концентрацій емульгаторів запропонованих для створення фармацевтичних емульсій та зробити висновок щодо можливості їх емульгування за допомогою мікроскопа.***

Приготувати по 10,0 г модельних зразків swor-емульсій.

Зробити висновок щодо можливості емульгування вказаних зразків та якості одержаних емульсій.

*Основа 1*

Олія вазелінова -5

Емульгатор МСГ -0,4

Натрію лаурилсульфат– 0,5

*Основа 6*

Олія персикова – 10

Емульгатор естер – 3

На л/с–1,5

*Основа 2*

Олія вазелінова - 10

Емульгатор МСГ -4

Натрію лаурилсульфат – 1,0

*Основа 7*

Олія персикова – 15

Емульгатор МСГ -2

На л/с – 1,0

Основа 3  
 Олія вазелінова - 10  
 Емульгатор МСГ -2  
 На л/с – 1,0

Основа 4  
 Олія вазелінова – 10  
 Емульгатор МСГ -2  
 На л/с – 1,0

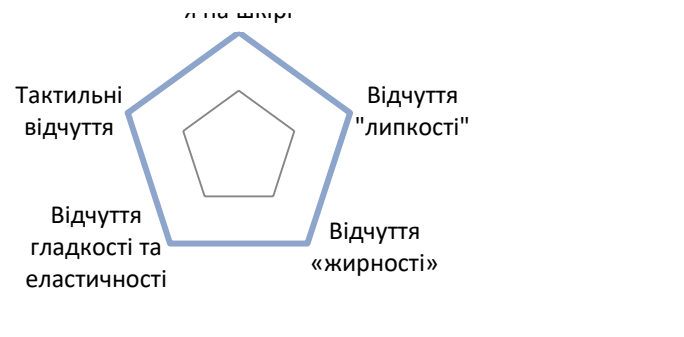
Основа 5  
 Олія персикова – 10  
 Емульгатор МСГ -2  
 На л/с – 1,0

Основа 8  
 Олія персикова – 15  
 Емульгатор естер – 4  
 На л/с – 2,0

Основа 9  
 Олія персикова – 10  
 Емульгатор МСГ -1  
 На л/с – 1,5

Основа 10  
 Олія персикова – 10  
 Емульгатор МСГ -4  
 На л/с – 2,0

**Завдання № 2.** Визначити сенсорні характеристики одержаних у завданні № 1 модельних зразків swor – емульсій: розподіл по шкірі, відчуття гладкості та еластичності, жирності, липкості, тактильні відчуття. За одержаними результатами досліджень скласти діаграму сенсорних характеристик модельних зразків swor – емульсій за нище наведеним зразком:



(оцінку якості кожного зразка визначити за 5ти бальною шкалою: 5 – відмінно; 4 – дуже добре; 3 - добре; 2 – задовільно; 1 – незадовільно).

**Завдання № 3.** Приготувати swor – емульсію з вітамінами А і Е для використання в якості протизапального засобу згідно пропису:

Олія персикова	20,0
МСГ	4,0
Натрія лаурил сульфат	1,2
Віт. А	1,0
Віт. Е	1,0
Води очищеної	до 100,0

## ТЕХНОЛОГІЯ

Технологія складається з приготування 2х фаз: масляної фази та водного середовища.

1 фаза. У фарфоровій чашці на водяній бані до 60°C нагріти олію персикову, додати емульгатор МСГ і

2 фаза. У пластмасовий стакан від міксера налити розраховану кількість нагрітої до 60-70°C води очищеної, розчинити у ній натрія лаурил сульфат.

Після розплавлення емульгаторів, у водне середовище додати масляну фазу і швидко перемішати міксером на швидкості 1200 об/хв.

Отриману swor-емульсію охолодити до температури 35°C; додати вітаміни А і Е.

## СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. У промислових умовах одержано різними способами дві емульсії. Гомогенізацію першої емульсії проведено за допомогою турбінної мішалки; другої – методом ультразвукового диспергування. Назвіть відмінні особливості одержаних препаратів.

2. При виробництві 10% емульсії соняшникової олії технолог запропонував стадію фільтрування. Поясніть дію технолога.

## КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Дати визначення та характеристику swor-емульсій.
2. Переваги swor-емульсій перед звичайними емульсіями.
3. Технологія swor-емульсій та промислова обладнання для їх отримання.
4. Контроль якості swor-емульсій.
5. Асортимент вітчизняних та закордонних препаратів, що випускаються у вигляді swor-емульсій.
6. Можливості використання swor-емульсій у фармації.

**ЛІТЕРАТУРА: 16, 18, 40, 41, 49, 67, 123.**



## ЗАНЯТТЯ № 20

### ТЕМА: ТЕХНОЛОГІЯ ГЕЛІВ. ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ЖЕЛЕ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОГО ВЖИВАННЯ.

**МЕТА:** Вивчити сучасні технологічні підходи щодо отримання гелевих лікарських форм. Вміти раціонально підбирати допоміжні речовини, обладнання для виробництва і для визначення фізико-хімічних показників якості гелів. Вивчити особливості виробництва желе як лікарської форми, його складові компоненти і основні показники якості. Навчитися складати технологічні блок-схеми виробництва гелів та желе, проводити контроль якості.

#### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Класифікація м'яких лікарських форм згідно ДФУ.
2. Сучасна класифікація мазевих основ.
3. Гідрофільні мазеві основи. Їх переваги та недоліки.
4. Механізм процесу гелеутворення.
5. Класифікація допоміжних речовин, що входять до складу гелів. Їх призначення.
6. Контроль якості гелів.

#### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

**Гелі** – м'які лікарські засоби для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатofазні дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, реологічні властивості яких обумовлені наявністю гелеутворювачів в порівняно невеликих концентраціях.

Вони являють собою розчини ВМС, макромолекули яких об'єднані в просторові сітки молекулярними силами різної природи. Студні відрізняються від гелів будовою просторової сітки, яка має в перетині молекулярні розміри, тому їх можна розглядати як гомогенні системи. Студні, утворені полімерами, не володіють пластичними властивостями, але по пружності і еластичності нагадують гелі.

#### Класифікація гелів

В залежності від основи:

- *гідрофобні гелі (олеогелі)*. Готують на основах, що складаються з гідрофобного розчинника (вазелінове або рослинне масло) і ліпофільного гелеутворювача (поліетилен низькомолекулярний, кремнію діоксид колоїдний);

- *гідрофільні гелі (гідрогелі)*. Готують на основах, які складаються з води, неводних розчинників (гліцерин, пропіленгліколь, етанол) і гідрофільного гелеутворювача (карбомери, похідні целюлози).

В залежності від природи речовин:

- *крихкі* – структуровані двофазні системи;
- *еластичні* - структуровані однофазні системи.

По типу системи:

- *однофазні* – складаються з органічних макромолекул, рівномірно розподілених по всьому об'єму рідини так, що не існує чітких меж між диспергованими макромолекулами і рідиною;
- *двофазні* – складаються з мережі невеликих частинок; зчеплення частинок в цьому випадку відбувається в окремих точках під впливом Ван-дер-Ваальсових сил тяжіння.

По кількості зв'язків:

- *концентровані* – характеризуються сильною взаємодією між ділянками ланцюгів, що призводить до великих періодів релаксації;
- *розбавлені* – характеризуються невеликою кількістю локальних зв'язків – вузлів сітки, що призводить до малих періодів релаксації.

### Гелеутворення

Процес гелеутворення пов'язаний з виникненням локальних зв'язків між окремими молекулами або між надмолекулярними структурами гелеутворювача по всьому об'єму системи з виникненням сітчастої структури.

Гелеутворення протікає впродовж визначеного часу, що необхідний для перерозподілу часток дисперсної фази і утворення в системі пухких сітчастих структур. Структурування в деяких системах продовжується і після того, як утворюється гель. Це підтверджується поступовим збільшенням міцності отриманого геля.

Гелеутворення залежить від багатьох факторів, найбільш суттєвими з яких є:

- будова полімеру (форма і розмір макромолекул);
- розмір і форма часток;
- концентрація: при однакових умовах більш концентровані колоїдні системи утворюють гель.

**Гелеутворювачі** – речовини, розчинення яких у певному розчиннику призводить до отримання гелеподібної маси (основи).

В якості гелеутворювачів використовують природні полімери: декстран, трагакант, натрію альгінат, пектини, крохмаль, желатин, агар-агар, а також синтетичні полімери: похідні целюлози (натрію – карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, оксипропілметилцелюлоза), полівініловий спирт, полімери акрилової кислоти (карбополи), бентоніт, фітостерин.

На сьогодні широке застосування у виробництві гелів знайшли полімери акрилової кислоти – карбополи.

Гелі на основі карбополу мають високий вміст водної фази, що зумовлює цілий ряд переваг перед традиційними засобами на жировій основі, а саме: тривалий зволожувальний ефект, підвищена проникаюча здатність біологічно активних речовин крізь поверхневі шари шкіри, збереження її ліпідного балансу, відсутність жирного блиску.

Карбополи – це група універсальних полімерів, які легко диспергуються у воді і утворюють складну матрицю хрестоподібних зв'язків акрилової кислоти і поліфункціональних зшиваючих агентів, що

забезпечують ефективне утримання та вивільнення лікарських речовин. Карбополи виявляють високу загущуючу здатність у широкому діапазоні рН. Для одержання прозорого гелю до водної дисперсії карбополу додають нейтралізуючі агенти, в ролі яких можуть бути використані різні аміни, гідроксиди лужних і лужноземельних металів, органічні луки – триетаноламін, трометамол.

Карбомери представлені різними марками: Carbopol ETD 2020, 934, 974, 940, 941, 1342, 980, 981, Ultrez 10. Зазначені марки карбополу мають різні реологічні властивості утворення гелів і широкий спектр застосування (табл.1).

Таблиця 1

## Номенклатура рідкозшитих акрилових полімерів

Назва карбополу	Тип та фармакопейна назва (USP/NF)	В'язкість, Па·с (USP/NF)
1	2	3
71 G NF	A, 941, монополімер	4,0-11,0
971P NF	A, 941, монополімер	4,0-11,0
974P NF	B, 934P, монополімер	25,0-45,0
980 NF	C, 940, монополімер	40,0-60,0
981 NF	A, 941, монополімер	4,0-11,0
5984 EP	B, 934, монополімер	25,0-45,0
934 NF	B, 934, монополімер	25,0-45,0
934P NF	B, 934P, монополімер	25,0-45,0
940 NF	C, 940, монополімер	40,0-60,0
941 NF	A, 941, монополімер	4,0-11,0
1342 NF	B, 1342, полімер	10,0-29,0
ETD 2020 NF	B, інтерполімер	47,0-77,0
Ultrez 10 NF	A, інтерполімер	45,0-65,0

Типова належність карбомерів має різницю в значеннях в'язкості. У більшості марок карбомерів час набухання становить більше 50 хв. (табл. 2). Ultrez 10 значно відрізняється від них, його показник часу набухання – 5 хв.

Таблиця 2

## Час набухання карбомерів

Назва карбомеру	Час набухання, хв.
1	2
C 940, 941, 934, 1342	> 50
ETD 2020	15
Ultrez 10	5

Відповідно до свого типу кожна група карбомерів має свої технологічні властивості, які наведені у табл. 3.

Порівняльна характеристика технологічних властивостей карбомерів

Назва карбомеру	1342, ETD 2020	941, 981	Ultrez 10	940, 980	934
1	2	3	4	5	6
Текучість	довга	довга	коротка	коротка	коротка
Стійкість до розчинних солей	висока	середня	низька	середня	низька
Стійкість до деформації	висока	низька	висока	висока	висока
Стійкість до окислення	стійкий	стійкий	стійкий	стійкий	стійкий
Стійкість до температури	нестійкий	стійкий	стійкий	стійкий	стійкий
В'язкість 0,5% гелевих основ після нейтралізації, Па·с	9,5–26,0	4,0–10,0	45,0– 65,0	40,0– 60,0	30,5– 39,4
Прозорість гелів	+	+	+	+	–

При виборі складових основи важливо враховувати біофармацевтичні аспекти. Суттєвий вплив на вивільнення діючих речовин виявляє концентрація карбомеру. Чим вище концентрація, тим нижчий ступінь вивільнення. Доведено, що для отримання стійких гелів використовуються концентрації карбомерів від 0,5% до 3%. На цей показник впливає нейтралізація водних дисперсій. З підвищенням рН в'язкість гелів теж змінюється.

При розробці промислової технології гелів необхідно враховувати наявність допоміжних речовин. Останні обумовлюють не лише основні фізико-хімічні властивості, але й активно впливають на проведення технологічних операцій, на прояв їх терапевтичної дії. У складі гелів використовуються різні групи допоміжних речовин:

**1. Зволожуючі речовини.** Гелі спроможні втрачати вологу, що призводить до їх висихання на поверхні теплої шкіри. У зв'язку з цим є необхідним введення до їх складу вологоутримуючих компонентів (пропіленгліколь, гліцерин, сорбітол).

**2. Активатори всмоктування.** Резорбція лікарських речовин з гелю суттєво зростає при додаванні до основи спирту етилового, димексиду, діметилформаміду, ефірів етиленгліколю.

**3. Пролонгатори.** До них відносяться речовини, що спроможні до взаємодії з лікарськими речовинами і пролонгують дію останніх (полівінілпіролідон, поліетиленоксид).

**4. Консерванти.** Антимікробні речовини, що перешкоджають мікробному забрудненню лікарської форми: ніпагін і ніпазол (метиловий та пропіловий ефіри п-оксибензойної кислоти), бензалконію хлорид, кислота сорбінова та ін.

#### Введення лікарських речовин в гелі

В технологічному процесі виробництва гелів спочатку отримують гелеву основу (до відповідного розчинника додають гелеутворювач), готують розчин (суспензію, емульсію) лікарської субстанції та змішують з гелевою

основою. Додають необхідні допоміжні речовини та нейтралізуючий агент для отримання необхідної в'язкості.

**Контроль якості гелів** здійснюється за наступними параметрами: рН водного витягу, структурно–механічні показники, маса вмісту та герметичність контейнеру, кількісний вміст лікарських речовин, мікробна контамінація. Після отримання позитивних результатів аналізу проводять фасування, пакування і маркування готової продукції.

Дитячі дієтологи вважають, що в даний час на першому місці в списку дозволених солодошів знаходяться жувальний мармелад і желейні цукерки. Як свідчать дослідження, продажі жувальних цукерок на ринку України в 2008 р. збільшилися на 60%.

Готують желейно-жувальні солодоші на основі цукрово-патокового сиропу, желатину і пектину. Фахівці вважають, що желатин, який одержують із сполучної тканини тварин, корисний для м'язів, шкіри, волосся і судин. А пектин, що складається з харчових волокон фруктів і ягід, виводить шлаки і токсини, очищає кишечник, перешкоджає накопиченню холестерину, корисний для серця. Додавання до желе біодобавок із рослинної сировини дозволило створити препарати з направленим лікувальним ефектом.

Зовні желе – це прозорий продукт, що має натуральний колір, властивий забарвленню основної і допоміжної рослинної сировини, з якої воно виготовлено.

Основна ознака желейних виробів - їх гелеподібна структура, яка обумовлюється введенням до рецептури високомолекулярних речовин, здатних в певних умовах утворювати желе.

Сировину, що використовується у виробництві желе, можна розділити на основну і допоміжну. Основна сировина формує певну структуру желе з необхідними механічними і реологічними властивостями. Основною сировиною є цукор, патока, фруктові-ягідні напівфабрикати, пшенична мука, крохмаль і жири, на частку яких припадає 90% всієї сировини, що застосовується.

Допоміжна сировина, не змінюючи основних реологічних властивостей желе, надає йому естетичного зовнішнього вигляду, покращує структуру, подовжує термін зберігання. До допоміжної сировини відносяться гелеутворювачі, харчові кислоти і барвники, ароматизатори, емульгатори, піноутворювачі, вологоутримуючі речовини та ін.

Загусники та гелеутворювачі — це речовини, які використовуються в малих кількостях, утворюють желеподібну структуру, збільшують в'язкість желе, а також стабілізують його структуру. Чітке розділення на загусники і гелеутворювачі не завжди можливе, оскільки є речовини, що володіють в рівній мірі як властивостями загусників, так і властивостями гелеутворювачів.

До загусників відносять: модифікований крохмаль, камідь ріжкового дерева E410, карбоксиметилцелюлозу E466, гуарову камідь E412, ксантанову камідь E415, аравійську камідь E414. Ці продукти є речовинами з дуже високим ступенем зв'язування води, гідроколоїдами із великою загущуючою

дією і різним рівнем стабілізуючої активності. Желюючі речовини – це агар-агар E406, тваринний желатин, карагінан E407, пектин E440, натрію альгінат E401. Вони є гідролоїдами з довгим ланцюгом полімеру, володіють високою желюючою активністю, що перевищує їх загущуючу активність, а також мають різний рівень стабілізуючої активності.

Більшість загущувачів і гелеутворювачів відносяться до полісахаридів. Виключення складає гелеутворювач желатин, що має білкову природу.

**Пектини** E440 - це група високомолекулярних полісахаридів, що входять до складу клітинних стінок і міжклітинних утворень рослин сумісно з целюлозою, геміцелюлозою та лігніном. Пектини — харчові рослинні волокна, які сорбують і виводять з організму токсичні продукти обміну, радіонукліїди, важкі метали, шлаки; нормалізують роботу шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи; знижують рівень глюкози в крові.

Найбільша кількість пектину міститься в плодах і коренеплодах. В харчовій промисловості пектин одержують з яблучних вичавок, з бурякового жому і кошиків соняшнику. Цитрусові пектини виробляють з вичавок цитрусових плодів: апельсинів, лимонів і т.п.

Гелеутворююча здатність пектину залежить від молекулярної маси (20 тис.–50 тис.), а також від кількості метильних груп, що входять до складу молекули, вмісту вільних карбоксильних груп і заміщення їх металами. Залежно від ступеня етерифікації карбоксильних груп розрізняють низькоетерифіковані і високоетерифіковані пектини, одержані з вихідної сировини кислотною або лужною екстракцією, чи шляхом ферментативного розщеплювання. Кращі пектини одержують зі шкірки цитрусових і яблук, а пектини із бурякового жому мають більш низьку якість.

У порівнянні з іншими желюючими агентами пектин вимагає чіткого дотримання рецептурних та виробничих параметрів. З іншого боку, пектин має такі переваги, як дуже добра текстура і смакові відчуття в роті; крім того, його через відносно швидке і регульоване гелеутворення вигідно використовувати в сучасному безперервному технологічному процесі.

**Желатин** (від лат. gelatus - замерзлий, застиглий) — білковий продукт, що є сумішшю лінійних поліпептидів із різною молекулярною масою тваринного походження. Желатин виготовляють із кісток, сухожиль, хрящів та іншої тваринної сировини шляхом тривалого кип'ятіння з водою. При цьому колаген, що входить до складу сполучної тканини, переходить в глютин.

Готовий сухий желатин — без смаку, запаху, прозорий, майже безбарвний або жовтуватий. В холодній воді і розбавлених кислотах він значно набухає, але не розчиняється. Набряклий желатин при нагріванні розчиняється, утворюючи клейкий розчин, який застигає в желе.

Звичайна кількість желатину при виробництві желе складає 0,5–8% від маси продукту.

Переваги і технологічні функції желатину:

- утворює легкоплавкі гелі, які плавляться вже в роті;
- варіюючи марку і кількість можна одержувати пастоподібний, м'який гумоподібний продукт;

- не вимагає присутності певних речовин, іонів металів для утворення желе;
- не вимагає певного рівня рН;
- функція вологоутримуючого агента – оберігає продукти від висихання;
- можливе комбінування з пектином.

**Модифікований крохмаль.** Процес желеутворення крохмалю достатньо тривалий. Модифікований крохмаль застосовується на малотонажних підприємствах, оскільки для утворення желе він вимагає великої кількості води (10–12-кратного), яку потім необхідно видалити.

**Карбоксиметицелюлоза (КМЦ), або натрієва сіль КМЦ,** використовується як стабілізатор консистенції желе. Чистий продукт є білими чи кремовими волокнистими гранулами або порошком, які гігроскопічні, не мають запаху, стійкі, розчинні у воді і нерозчинні в кислоті, метиловому спирті, етанолі, бензолі, хлороформі та інших органічних розчинниках. На КМЦ не впливає дія тваринних або рослинних масел, яскравого світла.

Переваги КМЦ перед іншими стабілізаторами — це її ефективність при незначних концентраціях, здатність значно поліпшити консистенцію, істотно понизити вплив термічних перепадів, повна сумісність зі всіма компонентами продуктів, у тому числі і з іншими гідроколоїдами.

КМЦ має характерні властивості:

- легко розчиняється у воді, сприяє загущенню всіх водних розчинів;
- в'язкість розчину не змінюється протягом тривалого часу;
- утримує воду;
- володіє стійкими стабілізуючими і зв'язуючими властивостями;
- проявляє ефект синергізму з біополімерами білкової природи (казеїн, соєвий протеїн);
- утворює прозору і міцну плівку;
- не розчиняється в органічних розчинниках, маслах і жирах; не має запаху і смаку, фізіологічно нешкідлива і визнана безпечною.

**Екстракти з водоростей.** В червоних водоростях головними вуглеводами є полісахариди, аналогічні за будовою амілопектину. Полісахариди, що містять залишки тільки D-галактози, мають назву карагінани, а ті, в яких є і L-галактоза, — агарани. Якщо один із залишків галактози заміщений в полісахариді на залишок 3,6-ангідрогалактози, то назви замінюються на «карагіноза» і «агароза» відповідно. До агароз відносяться агар-агар і агароїд.

*Агар* — найсильніший желеутворювач. Здатність агару утворювати желе зменшується при його нагріванні у присутності кислот. Водний розчин агару утворює желе при охолодженні до 45°C. Температура плавлення водного желе — 80-90°C. Желе, які виготовлені на основі агар-агару, на відміну від всіх інших желеутворювачів, характеризуються склоподібним

зламом.

Орієнтовне дозування в желейних виробках складає 1-1,2% відносно маси готового продукту.

*Агароїд* (чорноморський агар) одержують з водоростей філофлори Чорного моря. Як і агар, агароїд у холодній воді слабо розчинний, в гарячій утворює колоїдний розчин, при охолодженні якого утворюється желе зтяжистої консистенції. Гелеутворююча здатність агароїда в 2-3 рази нижча по відношенню до агару.

*Карагінани* одержують екстрагуванням водою з декількох видів червоних морських водоростей. Вид водорості впливає на тип і властивості одержуваного карагінану, який залежить від вмісту полісахаридів.

Карагінан, одержаний з червоної водорості *Eucheuma cottonii*, призначений для використання в якості желуючої речовини. Даний вид карагінану утворює чистий колоїдний розчин, формує прозорий гель.

Агар-агар, карагінани і пектини - схожі за призначенням добавки, але вони обмежено взаємозамінні через більш низьку желуючу здатність карагінанів і пектинів.

*Альгінати*. Серед всіх одержуваних полісахаридів з морських водоростей більша частина - це альгінати - натрієві, калієві, кальцієві солі альгінової кислоти, що екстрагуються з бурих водоростей. Висока потреба в альгінатах пояснюється тим, що вони дуже широко застосовуються в цілому ряду виробництв і галузей промисловості. Альгінати – це полісахариди, що складаються із залишків D-мануронової і L-гулууронової кислот. Основною властивістю альгінатів є здатність утворювати особливо міцні колоїдні розчини, що відрізняються кислотостійкістю. Розчини альгінатів позбавлені смаку, майже без кольору і запаху. Вони не коагулюють при нагріванні і зберігають свої властивості при охолодженні, при заморожуванні і подальшій дефростації.

**Камеді.** Камеді, або гуммі (від греч. *kommidion, kommi*) - це розчинні у воді або такі, що набрякають в ній, полімери моносахаридів, таких як глюкоза, галактоза, арабіноза, манноза, рамноза, кислота глюкуронова.

Камеді можна умовно розділити на три види залежно від походження:

1. Ексудати (смоли, що виділяються рослинами).
2. Гідроколоїди різного насіння;
3. Біосинтетичні колоїди — полісахариди мікроорганізмів, зокрема накопичувані в культуральній рідині, похідні, одержувані модифікацією полісахаридів природного походження (наприклад, клітковини крохмалю).

**Технологія одержання желе.** Процес отримання желе складається з наступних стадій: підготовка сировини, підготовка рецептурної суміші, варка і обробка желейної маси, оброблення маси, відливання у форми (у разі формового желе), сушіння (у разі формового желе), упакування.

Желе готують уваруванням у вакуум-апаратах розчину гелеутворюючих речовин із цукром і патокою. Після охолодження увареної маси до 85°C в неї вводять діючі речовини і добавки (смакові і ароматичні речовини, есенції, вітаміни, харчові фарбники, харчові кислоти та ін.). Одержана маса з



температурою 80-85°C формується на відливальній машині, охолоджується при кімнатній температурі, при цьому відбувається процес гелеутворення. Вироби витягують з форм, сушать, охолоджують, поверхню обробляють і упаковують.

Формове желе випускають різної форми і забарвлення (в 1 кг – 60-70 шт.). Фігурне желе має форму зайчиків, ведмежат, ягід, плодів та ін.

Пат–желе випускають у вигляді дрібних коржиків, півкуль або горошин. Основою при його виробництві є пектин абрикосового пюре.

Желе–гель виробляють на желюючій основі, що складається з агару, агароїду або фурцелларану із додаванням вітамінів, ароматичних речовин і барвників. Якщо в якості гелеутворювача використовують агар, то желе - прозоре із склоподібним зламом, а якщо пектин, агароїд або фурцелларан - желе без склоподібного зламу, злегка мутнувате. Деякі сорти желе виробляють із застосуванням в якості гелеутворювача модифікованого крохмалю.

Гелеутворююча здатність желе обумовлюється в значній мірі якістю і кількістю пектину, що міститься в ньому. Для утворення якісного желе в ньому повинно міститися 0,8-1,2% пектину, 65-70% цукру і 0,8-1% кислоти (в перерахунку на яблучну). Ці співвідношення можуть дещо змінюватися залежно від якості пектину, що встановлюється дослідним шляхом.

В рецептурну суміш окрім основних видів сировини вводять солі-модифікатори: натрію лактат або дінатрійфосфат, можливе вживання і інших солей, наприклад натрію цитрату і натрію тартрату. При введенні цих солей знижуються швидкість і температура застигання желевної маси, в'язкість маси при уварюванні. Внаслідок цього при внесенні солей-модифікаторів можливе уварювання до більш високого вмісту сухих речовин, що обумовлює значне скорочення тривалості сушіння. В результаті тривалість всього виробничого циклу виготовлення желе суттєво скорочується. Солі-модифікатори, крім того, надають позитивну дію, значно знижуючи інтенсивність процесу гідролізу сахарози і в деякій мірі пектину і інших речовин. При введенні солей-модифікаторів процес утворення редуціюючих речовин під впливом кислоти, що міститься в желе, істотно сповільнюється. Оптимальне дозування солей-модифікаторів, що вводяться в рецептурну суміш, залежить від кислотності желе, що використовується. Чим вища кислотність, тим більша необхідність введення солей-модифікаторів. Солі-модифікатори вносять в рецептурну суміш безпосередньо в желе до введення цукру. Рецептурну суміш готують періодичним способом в ємностях, обладнаних мішалками. Після введення всіх компонентів масу ретельно перемішують і подають на уварювання.

Желейну масу уварюють в змієвикових апаратах, у вакуум-апаратах періодичної дії (сферичних апаратах), а також в універсальних варочних апаратах.

Універсальний варочний апарат складається з двох казанів, розташованих один над другим. Верхній котел обладнаний мішалкою і паровим обігрівачем. В нижній частині котла є отвір, що з'єднує верхній котел з нижнім. Нижній котел не має парового обігріву і сполучений з

конденсаційною установкою.

Рецептурну суміш завантажують у верхній котел і варять протягом 6-8 хв. при тиску пари 4-5 ат. і безперервному перемішуванні до вологості 31-33%, а потім відкривають клапан і випускають масу в нижній котел. При розрідженні маса додатково концентрується. Сюди ж додаються смакові і ароматичні речовини і, якщо необхідно, цукор. Готова желейна маса містить 30-32% води і 13-17% редуційуючих речовин.

Всі кондитерські маси, що містять гелеутворюючі речовини, піддаються без зволікання формованню. Желейні маси метастабільні, тобто нестійкі, і в зв'язку з цим змінюють при стоянні майже всі структурно-механічні характеристики, перетворюються із плинних рідких мас в напівтверді і повинні негайно формуватися, щоб уникнути механічного руйнування структури.

Вироби формуються відливанням гарячих мас, що містять гелеутворюючі речовини, в жорсткі або м'які форми, в лотки або на конвейерні стрічки з подальшим їх різанням.

Для розливу желе застосовується желейно-розливна машина, яка проводить відливання желе у форми і виймання його з форм після застигання.

Температура повітря в приміщенні повинна бути в межах 15-20°C, причому циркуляція повітря сприяє кращому охолодженню маси і прискорює застигання.

Для отримання желе в готовому вигляді, тобто у вигляді стійкого, транспортабельного продукту, який привабливий зовні, необхідно вийняти сирий напівфабрикат з форм і висушити. Желе, виготовлене на агарі, сушиться при підвищених температурах, а виготовлене на агароїді лише вистояється протягом декількох годин при кімнатній температурі, оскільки з виробів, які містять агароїд, легше видаляється вода в порівнянні з виробами, приготовленими на агарі.

Пат, маса якого уварюється до меншої залишкової вологості, ніж маса решти желеподібних виробів, після формовання не вимагає сушіння.

Упаковують формоване желе розфасованим в пластмасові контейнери з кришкою, що загвинчується. Желе-гель випускають в алюмінієвих тубах по 25,0 г. Одноразовий гель-желе випускають в цефленових пакетах по 5,0 г.

Зберігають желе при температурі 18°C і відносній вологості повітря 75-80% протягом гарантійних термінів з дня вироблення (1-2 роки).

За якістю желе повинне відповідати вимогам діючого стандарту. Форма желе повинна бути правильною, контури чіткими, без деформації. Допускається легка деформація виробів в одиниці упаковки - не більш 6%. Поверхня повинна бути сухою, не липкою.

З фізико-хімічних показників нормуються наступні:

1. Вологість желе впливає на його зберігання. Чим менша кількість води, тим краще желе зберігається. Желе не повинне містити більше 23% і менше 15% води.

2. Масова частка редуційуючих речовин в желе (у відсотках) не більше: у формованому - 28, в желейному - 20, в желе на пектині або з

глюкозою - 28.

3. Загальна кислотність формованого желе – 6,0-22,50, желейного – 7,5-22,50.

4. Масова частка золи, нерозчинної в 10%-вом розчині кислоти хлористоводневої не повинна перевищувати 0,05%.

НД передбачає залишкову кількість консервантів в желе: масова частка загальної кислоти сірчистої - до 0,01%, кислоти бензойної - до 0,07%. Вміст токсичних елементів не повинен перевищувати затверджені санітарні норми.

З вищенаведеного можна зробити висновок, що желейні вироби містять різноманітні корисні для організму людини речовини. Серед них такі цінні, як вуглеводні, ефірні олії, вітаміни, амінокислоти, мінеральні речовини. Хімічний склад желе обумовлює його високу енергетичну цінність (1200-2300 ккал); пектин здатний виводити з організму людини солі важких металів, зв'язуючи значну кількість шкідливих сполук, а також продукти іонізації.

### ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Приготувати гель кетопрофену.
2. Приготувати гель троксерутину.
3. Приготувати желе горобини чорноплідної.
4. Приготувати желе «Жівіталь №3».

### ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

#### Завдання № 1. Приготування гелю кетопрофену (Gelum Ketoprofeni)

*Склад, г:*

Кетопрофену	0,0025
Метилцелюлози	4,0000
Гліцерину	6,0000
Пропіленгліколю	7,0000
Спирту етилового 96%	8,0000
Ніпагіну	0,1200
Ніпазолу	0,0300
Води очищеної	до 100,0

*Опис.* Препарат уявляє собою прозорий гель однорідної консистенції зі слабким специфічним запахом.

*Технологія.* В скляний стакан поміщають відміряну за прописом кількість води і повільно порціями додають метилцелюлозу. Проводять розчинення впродовж 1 години при кімнатній температурі, перемішують до утворення однорідної прозорої гелевої основи.

Перевіряють рН гелевої основи (4,0-6,0). Паралельно готують розчини кетопрофену і консервантів. В скляному стакані в спирті етилового розчиняють кетопрофен і консерванти. До отриманого розчину додають пропіленгліколь і гліцерин. Розчин кетопрофену і консервантів вводять в

гелеву основу. Перемішують впродовж 10 хв.

**Контроль якості гелю** здійснюють за наступними технологічними параметрами: рН водного витягу, структурно-механічні показники, маса вмісту та герметичність контейнеру. Після отримання позитивних результатів аналізу проводять фасування, пакування і маркування готової продукції. Гель фасують в туби по 25,0 г.

## **Завдання № 2. Приготування гелю троксерутину (Gelum troxerutini)**

### **Склад, г:**

Троксерутину	2,0
Карбополу 974, 934, 940	0,6
Ніпагіну	0,05
Триетаноламіну	0,6
Дінатрієвої солі етилендіамінотетраоцтової кислоти (трилон Б)	0,05
Води очищеної	96,70

**Опис.** Препарат являє собою гель світло-жовтого кольору однорідної консистенції, зі слабким специфічним запахом.

**Технологія.** В скляну ємкість №1 об'ємом 150 мл поміщають частину відміряної за прописом кількості води і додають відважену кількість трилону Б. Вміст перемішують скляною паличкою протягом 20 хвилин до отримання прозорого розчину. Після розчинення трилону Б порціями додають відважений карбопол і перемішують масу. Залишають на 15 хв. для вилучення бульбашок повітря.

Приготування розчину триетаноламіну проводять у скляній ємкості №2 об'ємом 30 мл. Точно відважену кількість триетаноламіну поміщають в ємкість, додають воду очищену (10% від її загальної кількості) та перемішують протягом 2 хв. до отримання прозорого розчину жовтого або темно-жовтого кольору.

У ємкості №3 (скляний стакан на 100 мл) у воді очищеній (37% від загальної кількості), яку нагрівають до температури 60°C, розчиняють ніпагін. В охолодженій до 25°C розчин ніпагіну порціями додають троксерутин, перемішуючи скляною паличкою протягом 20 хв. до отримання прозорого розчину темно-жовтого кольору.

В ємкість №1 (в якій міститься основа) при кімнатній температурі додають концентрат троксерутину і перемішують. Залишком води очищеної (близько 10%) споліскують ємкість №3 та додають в основу у ємкість №1. В кінці додають розчин триетаноламіну (ємкість №2) та гомогенізують до отримання однорідного світло-жовтого гелю.

**Контроль якості гелю** здійснюють за наступними показниками: органолептичні показники, структурно-механічні властивості, рН, кількісний вміст троксерутину, маса вмісту та герметичність контейнеру. Після отримання позитивних результатів аналізу проводять фасування, пакування

та маркування готової продукції. Гель фасують в туби по 25,0 г.

### **Завдання № 3. Приготування желе горобини чорноплідної**

#### **Склад (г):**

Порошку горобини чорноплодої	25,0
Пектину цитрусового або яблучного	4,3
Натрію карбоксиметилцелюлози	1,5
Кислоти лимонної	1,0
Гліцерину	5,3
Пропіленгліколю	4,1
Сахарину	0,05
Ароматизатору чорної смородини	0,005
Води очищеної	до 75,0

**Опис.** Желеподібна маса темно-бурого кольору, кисло-солодкого смаку, із слабким запахом ароматизатора. Желе чорноплодої горобини на основі порошку горобини чорноплодої містить у своєму складі антоціани, вітаміни, органічні кислоти та ін. Препарат не токсичний, при тривалому застосуванні добре переноситься організмом і не викликає ніяких побічних дій. Пропонується використовувати як вітамінний і адаптогенний засіб в педіатрії і геріатрії.

Пектини яблучний або цитрусовий, натрію карбоксиметилцелюлоза виконують функції гелеутворювачів і загусників. Крім того, пектини володіють радіопротекторними властивостями. Кислота лимонна є стабілізатором системи і коригентом смаку. Сахарин і ароматизатор чорної смородини виконують функції коригентів смаку і запаху. Гліцерин і пропіленгліколь надають желе такі властивості, як еластичність, пластичність, а також запобігають висиханню.

**Технологія приготування.** Технологія приготування желе на основі порошку горобини чорноплодої включає стадії:

- приготування основи;
- приготування суспензії порошку горобини чорноплодої;
- приготування желе.

**Приготування основи.** На технічних вагах відважують пектин яблучний або цитрусовий, просіюють крізь сито №32 з розміром отворів 0,2 мм. В стакан місткістю 200 мл з міткою 100 мл відміряють невелику кількість води очищеної (30 мл), додають відважену кількість натрію КМЦ і пектину, ретельно перемішують за допомогою якірної мішалки протягом 5-10 хв. до отримання однорідної маси і залишають набухати протягом 2-3 год. при кімнатній температурі. Потім при постійно працюючій мішалці в масу додають кислоту лимонну і сахарин, ретельно перемішують до отримання однорідної основи.

**Приготування суспензії порошку горобини чорноплідної.** В окремій ємності відважують на технічних вагах порошок горобини чорноплодої, пропіленгліколь і гліцерин. Порошок горобини суспендують в суміші

гліцерину і пропіленгліколю при нагріванні на водяній бані при температурі 60°C, постійно перемішуючи скляною паличкою до отримання однорідної суспензії.

**Приготування желе.** Ємність зі свіжоприготованою основою поміщають на водяну баню, температура якої повинна складати 60-70°C. При працюючій мішалці додають невеликими порціями приготовану суспензію порошку горобини, ароматизатор чорної смородини, воду очищену до 75,0 г і перемішують до однорідного розподілу інгредієнтів в масі. Желе повинно бути еластичним, пластичним, не мати крапель.

**Контроль якості.** В готовому желе визначають однорідність, рН, масу вмісту контейнера. Для визначення однорідності беруть дві проби близько 0,02 г і поміщають на предметне скло, прикриваючи його покривним склом. За допомогою мікроскопа з певною ціною ділення вимірюють величину частинок порошку горобини. Розмір частинок не повинен перевищувати 80 мкм.

**Фасування і упакування.** Готове желе розфасовують по 25,0 г за допомогою кондитерського шприца в туби алюмінієві з двошаровим лаковим покриттям, завальцовують та наклеюють етикетку.

#### **Завдання № 4. Приготування гелю «Жівіталь №3» для внутрішнього вживання**

##### **Склад (г):**

Вітамінного преміксу № 735/3 (кислота аскорбінова, ретинолу ацетат, холекальциферол, токоферолу ацетат, тіаміну мононітрат, тіаміну гідрохлорид, рибофлавін, філохінон (вітамін К), ціанокобаламін, кислота фолієва, кальцію пантотенат, нікотинамід, біотин)	0,2
Пектину яблучного	7,0
Натрію двовуглекислого	0,35
Натрію бензоату	0,5
Висушеного концентрату персика	0,2
Ароматизатору «Абрикос»	0,15
Цукру	21,0
Води очищеної	до 100,0

**Опис.** Прозорий гель для внутрішнього вживання, світло-коричневого кольору із запахом абрикоси. Полівітамінний премікс № 735/3 (кислота аскорбінова, ретинолу ацетат, холекальциферол, токоферолу ацетат, тіаміну мононітрат, тіаміну гідрохлорид, рибофлавін, філохінон (вітамін К), ціанокобаламін, кислота фолієва, кальцій пантотенат, нікотинамід, біотин) для дорослих, який пропонується як біологічно активна добавка до їжі. Використовується при профілактиці та лікуванні гіпо- і авітамінозів, при неповноцінному і незбалансованому харчуванні, перевтомі організму, стимуляції розумової діяльності, для підвищення імунітету, забезпечує енергоємність і сприяє виведенню метаболітів.

**Технологія приготування.** Технологія приготування гелю на основі вітамінного преміксу включає такі стадії:

- приготування водної суспензії вітамінного преміксу і консерванту;
- приготування основи;
- приготування желе.

**Приготування водної суспензії вітамінного преміксу і консерванту.**

В мірну склянку місткістю 50 мл відміряють 15 мл води очищеної, додають відважену кількість (0,2 г) вітамінного преміксу, суспендують за допомогою мішалки, поступово додаючи відважену кількість натрію бензоату.

**Приготування основи.** На технічних вагах відважують пектин яблучний в кількості 7,0 г, просіюють крізь сито №32 з розміром отворів 0,2 мм. В ємкість місткістю 100 мл відміряють 50 мл води очищеної, додають просіяний пектин, ретельно перемішують за допомогою якірної мішалки протягом 5-10 хв. до отримання однорідної маси і залишають набухати протягом 2-3 год. при кімнатній температурі. В свіжоприготований гель пектину, при постійно працюючій мішалці, додають натрій двовуглекислий, висушений концентрат персика, ароматизатор «Абрикос», цукор-рафінад. Основу додатково перемішують протягом 3-5 хв. до отримання гомогенної маси.

**Приготування желе.** В свіжоприготовану основу, при постійно працюючій якірній мішалці, додають невеликими порціями суспензію вітамінного преміксу з натрій бензоатом, воду очищену до 100,0 г, перемішують до отримання гомогенного гелю.

**Контроль якості.** В готовому гелі для внутрішнього вживання визначають однорідність, рН, масу вмісту контейнера. Для визначення однорідності беруть дві проби близько 0,02 г і поміщають на предметне скло, прикриваючи його покривним склом. За допомогою мікроскопа з певною ціною ділення визначають однорідність гелю.

**Фасування і упакування.** Гель фасують по 25,0г за допомогою кондитерського шприца в туби алюмінієві з двошаровим лаковим покриттям, завальцовують та наклеюють етикетку.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. При уварюванні желевної маси відбулося передчасне утворення пектинового холодцю. Поясніть причину. Як цього можна уникнути?
2. У готовому формовому желе спостерігаються напливи і задирки. Поясніть причину їх утворення.
3. Желейні вироби характеризуються цукристою, малопружною консистенцією. З чим це пов'язано? Поясніть причину.
4. При визначенні основних показників гелевої основи значення рН дорівнювало 3-4. Чи буде якість гелю на даній основі задовільною?

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Визначення та класифікація гелів.
2. Переваги та недоліки гелів як лікарської форми.

3. Процес гелеутворення і фактори, що на нього впливають.
4. Допоміжні речовини у виробництві гелів та їх роль.
5. Особливості технологічного процесу отримання гелів.
6. Контроль якості лікарської форми.
7. Визначення желе як лікарської форми. Переваги і недоліки.

Використання желе в педіатрії.

8. Основна і допоміжна сировина для приготування желе.
9. Класифікація гелеутворювачів і загусників.
10. Технологія виробництва желе і устаткування, що використовується.
11. Контроль якості желе згідно діючої НД.
12. Вимоги до упакування і зберігання желе.

**Література: 9, 16, 18, 26, 27, 41, 49, 77, 96.**



## ЗАНЯТТЯ № 21

### ТЕМА: СТРУКТУРНО-МЕХАНІЧНІ (РЕОЛОГІЧНІ) ХАРАКТЕРИСТИКИ МАЗЕЙ.

**МЕТА:** Вивчити основну термінологію і значення реологічних параметрів мазей, їх практичне значення при проведенні контролю якості мазей на етапах створення, виробництва, зберігання та вживання.

#### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Класифікація м'яких фармацевтичних препаратів згідно ДФУ.
2. Асортимент і характеристика допоміжних речовин, що використовуються в технології м'яких фармацевтичних засобів згідно ДФУ.
3. Основні групи мазевих основ та біофармацевтичні аспекти їх використання.

#### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Друга половина ХХ сторіччя характеризується широким використанням реологічних методів дослідження у фармацевтичній науці і практиці. Результати наукових досліджень, одержані за допомогою цих методів, використовувалися як для вирішення практичних інженерних задач (вибір оптимальних режимів у виробництві фармацевтичної продукції, проектування устаткування), так і для контролю якості початкової сировини (носіїв), напівфабрикатів і готової продукції.

Мазі, гелі, креми і інші подібні їм ліки відносяться до структурованих дисперсних систем, які характеризуються рядом реологічних параметрів (пластичність, еластичність, структурна в'язкість, ступінь тиксотропності і т.д.). ДФУ вимагає, щоб мазі мали завжди постійні реологічні характеристики, оскільки останні відображають як лікувальні, так і споживацькі властивості готових фармацевтичних препаратів.

Звідси стає зрозумілим, що термін «консистенція» є сумарним виразом сукупності реологічних властивостей ліків в умовах його виробництва і використання. Заміна в ліках одних допоміжних речовин іншими або зміна технологічних параметрів і часу обробки компонентів або умов може привести до зміни реологічних властивостей готового фармацевтичного препарату. Звідси витікає, що отримання м'яких ліків з постійними властивостями можливе лише при вживанні сучасної високомеханізованої технології, що гарантує стандартні умови виробництва цих складних структурованих систем (мазей, гелів, кремів і т.д.) і наявності об'єктивних методів вимірювання їх основних реологічних властивостей (пластичності, пружності, в'язкості і міцності).

*Реологія* (греч. *rew* – течу) – наука про деформацію і плинність різних тіл. Під *деформацією* розуміють відносний зсув частинок матеріального тіла, при якому не порушується безперервність самого тіла.

Деформацію ділять на два загальні види: *оборотну* (пружну, яка зникає після припинення дії сили), і *необоротну* (в'язку і пластичну), яка не зникає

після зняття навантаження (при цій деформації частина механічної енергії переходить в тіло).

Необоротна деформація – це в'язка і пластична плинність матеріалу. При в'язкій течії деформація пропорційна напрузі (за законом Ньютона) і після зняття навантаження не відновлюється. Пластична деформація виникає при напрузі, що перевищує граничну величину (межа плинності), до досягнення якої матеріал поводить себе як пружний.

*Напруга* є мірою інтенсивності опору внутрішніх сил пружності. Якщо при всесторонньому рівномірному тиску змінюється тільки об'єм тіла, а форма залишається незмінною, то при зсуві змінюється форма тіла при постійному об'ємі.

Специфічною властивістю полімерів і їхніх розчинів у фармації є їх висока в'язкість. Навіть їх розбавлені розчини, наприклад, 0,6% розчин карбопола, є мало плинним у порівнянні з чистим розчинником (водою, гліцерином і ін.), тому в'язкість розглядають як найважливішу реологічну характеристику, що визначає стан системи.

*В'язкістю* (або внутрішнім тертям) називається міра опору рідини пересуванню одного її шару щодо іншого під дією зовнішніх сил.

Мазі, пасти, гелі, креми, суппозиторії володіють, як правило, невеликою міцністю, пластичністю, еластичністю і відносяться до систем, які характеризуються коагуляційним типом структур. З урахуванням цих властивостей їх можна розбити на дві обширні групи: системи з реологічними характеристиками, які не залежать від часу, і системи, реологічні властивості яких залежать від часу. У свою чергу неньютонівські рідини з реологічними властивостями, не залежними від часу, підрозділяються на три групи:

- псевдопластичні або квазіпластичні рідини;
- ділатантні рідини;
- бінгамовські рідини.

Умови, при яких мазі, як пластичні тіла, можуть текти, відрізняються від умов плинності рідин і не підкоряються закону Ньютона. Внутрішнє тертя мазей не є їх фізичною константою подібно в'язкості нормальних рідин, а змінюється в широких межах із зміною умов, в яких відбувається їх плин. В'язкість змінюється із зміною деформуючої сили (напруга зсуву), швидкості течії (градієнт швидкості зсуву) і інших змінних чинників.

Пластичну в'язкість мазі можна визначити таким чином:

$$\eta = \tau - \frac{\tau'}{D_r},$$

де:  $\tau'$  – динамічна межа напруги зсуву, що надає за фізичним значенням силу, необхідну для подолання статичного опору, після чого тіло набуває постійної в'язкості і починає текти.

Залежність швидкості деформації ( $D_r$ ) від прикладеної напруги ( $\tau$ ) є найбільш важливою характеристикою реологічної властивості мазі і може

бути зміряна за допомогою різних приладів (вискозиметрів, пластометрів і т.п.).

До систем із пластичною плинністю відноситься більшість м'яких ліків. Реологічні властивості цих складних дисперсних систем і багатьох ВМС залежать від часу, а тому визначаються не тільки швидкістю зсуву, але і його тривалістю. Такі системи відносяться до групи *тиксотропних систем*.

Явище, що характеризується зворотним руйнуванням і відновленням колишнього зв'язку між частинками і макромолекулами в системі (структурі), було назване *тиксотропією*.

Іншими словами, тиксотропні властивості мазі можна розглядати як зміну її структури під впливом механічної дії і прагнення відновити попередню структуру при припиненні цієї дії. При графічному відображенні цих процесів в координатах  $D - \tau$  «низхідна» крива відрізняється від «висхідної» кривої з причини збереження залишкової деформації після сильного ослаблення структури під впливом раніше прикладеної напруги. Таку поведінку тиксотропної системи прийнято називати *гістерезисом*, а реограму, що відображає цей процес, – *петлею гістерезису* (рис. 1).

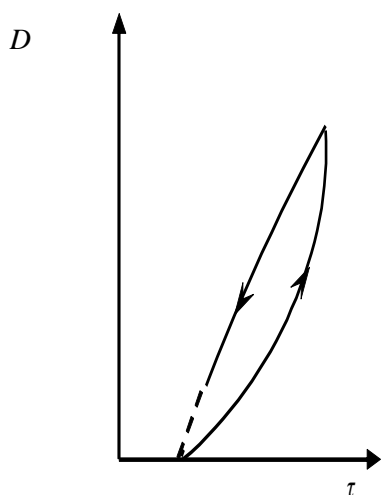


Рис. 1. Реограма  
(петля гістерезису)  
тиксотропної системи

Останнім часом експериментальні дослідження були направлені на розробку методик, які дозволяють прогнозувати бажані реологічні властивості складів м'яких фармацевтичних препаратів, що розробляються, із стандартними споживацькими властивостями: намазуваність, рівномірний розподіл на поверхні, фіксація на поверхні і інших показників, якими вони володіють.

А.О. Аркушей і І.М. Перцевим (1983) була розроблена методика оцінки контролю консистентних властивостей мазей, заснована на кореляції даних інструментального і органолептичного методів оцінки споживацьких властивостей із використанням мазеподібних модельних систем. Експериментально був

встановлений діапазон основних реологічних характеристик (статистична межа плинності, ефективна і пластична в'язкість), що визначає оптимум консистентних властивостей мазей, які використовуються в медичній практиці.

Як приклад, коли на етапі розробки нового комбінованого складу разом із вивченням специфічної дії контролювалися структурно-механічні властивості і здібність до намазування, може служити мазь «Ліповіт». Встановлено, що оптимум намазуваності гідрофільних мазей характеризується швидкостями зсуву ( $Dr$ ) від 125 до 275  $\text{с}^{-1}$  і напругою зсуву що розвивається при цих швидкостях ( $\tau$ ) від 87 до 250 Па. На рис. 2 графічно

зображений модельований *реологічний оптимум намазуваності* (площа, обмежена АБВГДЕКЛМ) гідрофільних мазей на шкіряний покрив, в який повністю укладається емульсійна основа (1) і мазь «Ліповіт» (2).

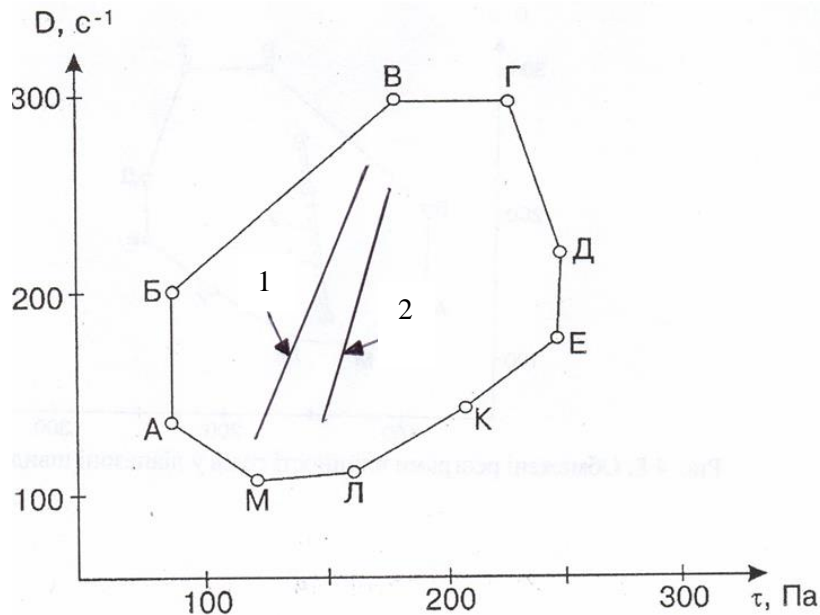


Рис. 2. Модельований оптимум намазуваності для гідрофільних мазей АБВГДЕКЛМ. Консистентні властивості емульсійної мазі «Ліповіт»: емульсійної основи (1) і мазі (2)

Аналізуючи результати численних досліджень тиксотропних властивостей мазей можна зробити наступні висновки:

- структура дисперсної системи змінюється під впливом механічної дії;
- вслід за припиненням цієї дії система прагне відновити свою попередню структуру. Ці процеси в координатах: швидкість зсуву – напруження зсуву можна виразити кривою перебігу системи у вигляді гістерезисної петлі;
- одні й ті ж системи, які піддаються різним по інтенсивності механічним діям (перемішуванню, вальцюванню і т.д.), володіють різною здатністю до відновлення структури в часі. Відновлення структури мазі закінчується приблизно після 20 діб;
- процеси відновлення структури дисперсної системи залежать від її властивостей;
- міцність зруйнованої структури системи, як правило, не відновлюється до початкового рівня;
- ширина петель гістерезису може служити відносною оцінкою ступеню руйнування і відновлення структури системи;
- на процеси структуроутворення мазей можуть впливати: інтенсивність руйнування структури, природа і концентрація допоміжних речовин, наявність фармацевтичних субстанцій, температура і інші чинники.

Таким чином, всебічне вивчення реологічних характеристик мазей має як теоретичний, так і практичний інтерес, оскільки вони є ефективним і об'єктивним контролем якості на етапах створення, виробництва, зберігання і застосування м'яких лікарських форм.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Встановити залежність швидкості зсуву від напруги зсуву для тіл різних структур.
2. Вивчити реологічні властивості мазевих основ з метою вибору оптимальної.
3. Визначити структурно-механічні властивості й побудувати реограми плинності мазей промислового виробництва.

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

**Завдання № 1. Встановлення залежності швидкості зсуву тіла від напруги зсуву для тіл різних структур.**

Структурно-механічні властивості мазевих основ та мазей визначаються за допомогою ротаційного віскозиметру «Реотест-2» із коаксіальними циліндрами.

«Реотест-2» - ротаційний віскозиметр, придатний як для визначення динамічної в'язкості ньютонівських рідин, так і для проведення реологічних досліджень неньютонівських рідин. За допомогою приладу «Реотест-2» можна вимірювати такі параметри: структурну в'язкість, пластичність (межа плинності), тиксотропію.

Прилад характеризується науково-обґрунтованим принципом вимірів, широким діапазоном змін напруги зсуву, швидкості зсуву, в'язкості.

«Реотест-2» є двохсистемним пристроєм, у якому передбачені коаксіально-циліндричне і конусно-пластикові вимірювальні устаткування. Величини, що вимірюються, подаються у зазначеннях міжнародної системи одиниць (СІ):

- динамічна в'язкість ( $\eta$ ) – в Паскаль-секундах (Па·сек.);
- напруга зсуву ( $\tau$ ) – в Паскалях (Па) або Ньютонах на м<sup>2</sup> (н/м<sup>2</sup>);
- швидкість зсуву ( $D\dot{\gamma}$ ) – в одиницях на секунду (с<sup>-1</sup>).

Температуру вимірів можна підтримувати постійною в широкому діапазоні за допомогою термостату.

Для визначення ефективної в'язкості наважку мазі чи маzewої основи (30,0 г) вміщують в середину зовнішнього нерухомого циліндру, внаслідок чого мазь заповнює кільцеву щілину циліндричної системи. Після цього змушують обертатися внутрішній циліндр і величину моменту відраховують за відхиленням індикатору приладу, показники якого пропорційні напрузі зсуву. Вимірювання починають з низьких швидкостей деформації. На кожному ступені відповідної швидкості деформації фіксують показники віскозиметра.

Дотикову напругу зсуву розраховують за формулою:

$$\tau = Z \times a,$$

де:  $\tau$  – дотикова напруга зсуву,  $10^{-1}$  Па;  
 $Z$  – константа циліндру,  $10^{-1}$  Па;  
 $a$  – показання індикаторного приладу.

Константа циліндру зазначена в паспорті приладу.

Ефективну в'язкість розраховують за величиною дотичного напруження зсуву за формулою:

$$\eta = \tau/Dr,$$

де:  $\eta$  – ефективна в'язкість,  $10^{-1}$  Па;  
 $\tau$  – дотикова напруга зсуву,  $10^{-1}$  Па;  
 $Dr$  – швидкість зсуву,  $c^{-1}$ .

Пропонується побудувати графіки залежності швидкості зсуву від напруги зсуву для тіл різних структур з метою одержання кривих їх плинину. В якості вивчаємих тіл пропонуються наступні:

- а) вода, вазелінове масло (та інші низькомолекулярні розчинники);
- б) водний розчин будь-якої речовини, 0,5% розчин МЦ (або інші слабо концентровані колоїдні системи, гелі та ін.);
- в) мазеві основи, що використовуються в завданні 2.

Охарактеризувати отримані криві плинину тіл, що вивчались. Зробити висновки.

## **Завдання № 2. Вивчення реологічних властивостей мазевих основ з метою вибору оптимальної.**

Споживчі властивості мазей і мазевих основ та їх терапевтична активність значною мірою залежать від структурно-механічних властивостей. Основними з них є гранична напруга зсуву та тиксотропність, які характеризують стан системи у статичних умовах, а також пластична в'язкість, що характеризує стан системи в динамічних умовах.

Напруга зсуву – це напруга, з якої починається плинність структури. Межа напруги зсуву характеризує можливість основ та мазей чинити деякий опір при намазуванні. Чим більша величина граничної напруги зсуву, тим міцніша внутрішня структура системи.

Пропонується вивчити реологічні властивості зразків мазевих основ, склади яких приведені в табл. 1.

Вимір реологічних параметрів дослідних зразків мазевих основ необхідно проводити (за допомогою ротаційного віскозиметра «Реотест-2») при температурі  $20^{\circ}\text{C}$  (передбачувана температура зберігання мазі) при швидкостях зсуву від 0 до  $450\text{ c}^{-1}$ .

На основі отриманих даних побудувати криві залежності напруги зсуву від швидкості зсуву.

Зробити висновки, який з досліджуваних зразків мазевих основ володіє найбільш оптимальними споживчими характеристиками.

Досліджувані зразки мазевих основ

№ зразка	Склад	Вміст допоміжних речовин, г
1	Олія рицинова	30,0
	ПЕО-400	30,0
	Емульгатор №1	7,0
	Вода очищена	33,0
2	Вазелін	60,0
	Вода очищена	30,0
	Емульгатор Т-2	10,0
3	ПЕО-400	80,0
	ПЕО-1500	20,0

### Завдання № 3. Визначити структурно-механічні властивості і побудувати реограми плинності мазей промислового виробництва

В якості пропонованих мазей на гідрофільних основах визначити реограми плинності мазей «Левосин» і «Левоміколь» в діапазоні швидкостей зсуву від 1,5 до 312 с<sup>-1</sup> при 20°C (передбачуваній температурі зберігання мазей).

Зробити висновки, чи вкладаються реограми плинності пропонованих мазей в межі модельованого реологічного оптимуму консистенції (площа, обмежена АБВГДЕКЛМН) гідрофільних мазей, що наведений в розділі «Інформаційний матеріал».

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. Реологічні показники гідрофільної мазі були наступними:

- швидкість зсуву ( $D_r$ ) 190-320 с<sup>-1</sup>;
- напруга зсуву ( $\tau$ ) 115-240 Па.

Зробіть висновок відносно структурно-механічних властивостей мазі.

2. Відкорегуйте твердження, що реологічні параметри є притаманними таким дисперсним системам, як водні та неводні розчини, капсули, гелі. Поясніть Вашу точку зору.

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Поняття „консистенція” як одна з головних властивостей МФП.
2. Значення термінів „реологія”, „деформація”. Типи деформації.
3. Поняття „напруги зсуву”.
4. Специфічна властивість полімерів у фармації – в’язкість. Вплив в’язкості на стан системи.
5. Класифікація тиксотропнозворотних (неньютонівських) рідин.
6. Пластична в’язкість як найважливіша реологічна характеристика властивостей мазей. Визначення пластичної в’язкості мазей за допомогою різних приладів.
7. Поняття щодо тиксотропних властивостей мазей. Гістерезис.

Петля гістерезису.

8. Сутність методики оцінки контролю консистентних властивостей мазей, розробленої А.О. Аркушею і І.М. Перцевим. Реологічний оптимум консистенції гідрофільних мазей.

**Література: 5, 16, 18, 33, 49, 81, 82, 95.**



## ЗАНЯТТЯ № 22

### **ТЕМА: ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ З РЕГУЛЬОВАНОЮ ШВИДКІСТЮ ВИВІЛЬНЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН.**

**МЕТА:** Вивчити сучасні технологічні підходи щодо отримання систем направленого транспорту ліків. Вміти раціонально підбирати допоміжні речовини для створення систем, проводити контроль якості проміжного і готового продуктів.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Проникність шкіри. Системи чрезшкірного введення ліків.
2. Основні покоління лікарських форм, вимоги до них.
3. Класифікація систем доставки діючих речовин з їх контрольованим вивільненням.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Вибір лікарської форми, шляхів її введення в організм є найважливішою задачею сучасної фармакотерапії. Традиційні ліки на сьогодні поступаються місцем новим лікарським формам, які доставляють діючі 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 в тому випадку, коли ліки вживаються тривалий час, що дуже важливо для терапії хронічних захворювань.

**Лікарські форми нового покоління мають наступні можливості:**

- безперервна, тривала подача діючих речовин;
- можливість вибору швидкості вивільнення діючих речовин;
- можливість введення в організм мінімальної кількості діючих речовин;
- діючі речовини ізольовані від внутрішнього середовища організму, що значно знижує їх побічні ефекти.

**Лікарські форми третього покоління розділяють на наступні групи:**

1. Системи-резервуари (С-1) з програмним вивільненням діючих речовин.
2. Системи направленої доставки діючих речовин (С-2).

**Системи С-1** стабільно забезпечують організм діючими речовинами, містять визначену кількість діючих речовин і вивільняють їх впродовж заданого терміну. С-1 за механізмом дії розділяють на системи загальної дії (для перорального, трансдермального, парентерального шляхів введення) і на системи локальної дії (очний, ректальний, внутрішньополосний шляхи введення).

Лікарські форми з контрольованим вивільненням в залежності від фізико-хімічних принципів дії розділяють на наступні типи:

- *резервуарні лікарські форми* (діюча речовина міститься в резервуарі);
- *монолітні та матричні лікарські форми* (діючі речовини містяться у вигляді розчинів або суспензій в полімерній матриці);
- *біодеградуючі лікарські форми* (поступово розчиняються або хімічно розпадаються в процесі застосування під впливом біологічних середовищ організму);
- *осмотичні лікарські форми* (є сумішшю діючих речовин і осмотичного агенту, оточених полупроникною мембраною);
- *механічні інфузійні насоси* (в даних системах швидкість вивільнення діючих речовин контролюється мікропроцесором).

**Системи направленої доставки діючих речовин (С-2)** забезпечують транспорт діючих речовин до заданого органу (тканини-мішені). До них відносяться ліпосоми, наночастинки, нанокапсули.

Серед лікарських форм із регульованою швидкістю вивільнення діючих речовин найбільшої уваги заслуговують терапевтичні системи – дозовані лікарські форми, що вивільняють фармацевтичну субстанцію з запрограмованою швидкістю через визначені проміжки часу.

*Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС)* – це альтернативний спосіб призначення ліків, які не можуть бути введені інакше, або їх традиційний пероральний шлях призначення є менш ефективним. Шкіра володіє чудовими бар'єрними властивостями, що обмежує типи молекул, які можуть бути введені через неї. Для фармацевтичних препаратів спосіб трансдермальної доставки забезпечує безперервне дозування діючих речовин впродовж тривалого періоду. Фізичні і хімічні властивості трансдермальних систем доставки дозволяють призначати ліки з великими розмірами молекул, а саме протеїни та інші біотехнологічні продукти, які на сьогодні можуть вводиться до організму лише за допомогою ін'єкцій.

ТТС 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 та незручність у використанні.

До діючих 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.

У теперішній час на міжнародному ринку існують наступні *категорії ТТС*:

1. Системи на базі полупроникних мембран (Трансдерм-нітро - ТТС із нітрогліцерином).

2. Полідисперсні системи на базі насичених діючими речовинами адгезивів (Франдоль – система з ізосорбіт-дінітратом).

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 постійного вивільнення діючої речовини, то їх можна розділити на наступні типи:

- резервуарні або мембранні (один резервуар, вивільнення діючої речовини через мембрану) ;
- матричні (з рівномірним розподілом фармацевтичного засобу і полімеру);
- складені з багаточисельних чарунок (поєднання першого і другого типів).

Мембранні системи складаються з резервуару, що містить діючу речовину, і проникної полімерної мембрани, яка має постійну проникність по відношенню до діючої речовини. Мембрана може бути як мікропористою, так і монолітною. Зовні на поверхні мембрани розташований шар полімерного адгезиву, який забезпечує контакт зі шкірою. Вивільнення діючої речовини визначається його дифузиею через мембрану.

Матричні системи, на відміну від мембранних, є більш простими у конструктивному відношенні. В таких системах діюча речовина розчинена або суспендована в матриці, яка складається з гелю або полімерної плівки, а 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 фармацевтичних субстанцій та їх терапевтичну ефективність.

**Допоміжні речовини, що використовуються при створенні систем направленої доставки ліків:**

- різноманітні ефіри целюлози, що дозволяють створити багат шарові 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 мікропелет;
- сополімери молочної і гліколевої кислот для отримання біодеградуєчих пористих мікросфер для парентерального введення;
- водорозчинні полімерні носії на основі N-(2-гідроксипропіл)-метакриламиду для вибіркової доставки діючих речовин та ін.

**Якість ТТС контролюється за наступними показниками:**

- зовнішній вигляд;

- площа системи;
- швидкість вивільнення діючої речовини з системи;
- величина адгезії системи;
- вміст діючої речовини в системі;
- товщина шару або резервуару з діючою речовиною, товщина мембрани, залишкова вологість та ін.

### **ТЕХНОЛОГІЇ УДОСКОНАЛЕННЯ ТТС**

На сьогоднішній день проводяться дослідження з метою подолання бар'єрних властивостей шкіри і поліпшення можливості проникнення ТТС. З цією метою розробляються технології, за допомогою яких проникність фармацевтичного засобу могла б стати оборотною, передбаченою і контрольованою.

#### **Удосконалення хімічних складових ТТС**

Хімічне удосконалення трансдермальних систем доставки діючих речовин полягає у використанні зовнішніх хімічних субстанцій для поліпшення проникнення речовин через шкіряний бар'єр шляхом руйнування упорядкованої структури міжклітинного жирового шару *stratum corneum*. Використання цієї технології веде до поліпшення розчинності діючих речовин у роговому шарі.

#### **Удосконалення біохімічних складових ТТС**

При біохімічному удосконаленні молекула фармацевтичного засобу піддається короткочасній фізико-хімічній зміні, яка полегшує її рух через роговий шар. Змінена молекула фармацевтичного засобу (про-ліки) терапевтично неактивна. Після проникнення в роговий шар вона піддається гідролітичній або ферментативній біотрансформації, відбувається відновлення початкової терапевтично активної діючої речовини.

Проводяться дослідження з використання везикул жиру, що зберігають діючі речовини (подібно ліпосомам), які можуть проникати крізь шкіру і самостійно депонуватися в роговому шарі. Там вони можуть діяти як системи з контрольованим вивільненням. Дослідницькі зусилля по розширенню ефективності жирових везикул все ще знаходяться на ранніх стадіях вивчення. Проте багато парентеральних систем, що використовують жирові везикули, вже багато років застосовуються на практиці.

#### **Удосконалення фізичних властивостей ТТС**

Для поліпшення проникнення фармацевтичної субстанції крізь шкіру використовують іонофорез, сонофорез і електрофорез. Ці методи дозволяють трансдермальним системам доставляти великі іонні молекули пептидів або білків, які не можуть бути доставлені пасивною дифузиею крізь шкіру. До того ж рівень доставки добре контролюється величиною і тривалістю зовнішніх стимулів. Іонофорез – використання зовнішнього електричного струму для транспортування заряджених молекул крізь шкіру. В цьому процесі іонна молекула несе заряд через мембрану шкіряного бар'єру, щоб замкнути ланцюг. В даний час проводиться багато досліджень, що вивчають використання цієї методики для доставки великих молекул діючих речовин.

Сонофорез - використання ультразвукових хвиль для поліпшення розкриття пор і полегшення транспорту молекул.

Електрофорез - використання високовольтних мілі-секундних імпульсів для створення транзитних шляхів крізь роговий шар з метою полегшення проникнення великих молекул фармацевтичних засобів. Можливість вживання цього методу доставки фармацевтичних засобів може бути використана тільки в тому випадку, якщо вживання стане більш безпечним, оскільки використання високовольтного зовнішнього імпульсу може викликати тривале пошкодження шкіри.

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Приготувати ТТС із нітрогліцерином.
2. Приготувати ТТС із диклофенаком натрію.

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

### Завдання № 1. Приготування ТТС із нітрогліцерином

**Склад на одну систему:**

**Резервуар:**

Нітрогліцерину на лактозі (відповідає 25 мг вільного нітрогліцерину)	- 250,0 мг
Масла силіконового	- 188,1 мг
Аеросилу – 200	- 16,4 мг

**Адгезив:**

Поліетиленоксиду – 400	- 100,0 мг
Полівінілпіролідону низькомолекулярного	- 200,0 мг

**Опис.** Багатошарова гнучка плівка прямокутної форми, робочий бік якої закритий захисним шаром папіру. Після видалення захисного шару робочий бік системи стає суцільним шаром клейкої маси білого або світло-жовтого кольору, під яким знаходиться мембрана і резервуар із нітрогліцерином.

Розміри системи, см: довжина -  $5 \pm 0,2$ ; ширина -  $3 \pm 0,2$ .

Мембрана – сополімер етилену з 9% вінілацетатом товщиною 50 мкм.

Підложка – плівка поліетилентерефталатна металізована (ТУ 6-19 611-79, марка «Н») товщиною 20 мкм.

Захисний шар – папір розподільний із силіконізованим покриттям для захисту липкого шару (ТУ 13-04-635-82, марка САБ-60 або САБ-80).

**Застосування.** ТТС із нітрогліцерином застосовують для лікування стенокардії.

**Стадія 1. Отримання суспензії з нітрогліцерином.** В стакан поміщають 1,8 г масла силіконового і, при постійному перемішуванні, додають послідовно 2,5 г нітрогліцерину на лактозі і 0,164 г аеросилу.

Продовжують перемішування до утворення гомогенної пастоподібної суспензії.

**Стадія 2. Отримання адгезиву.** В реактор з мішалкою поміщають спирт етиловий 96% і ПЕО-400. Вмикають мішалку і перемішують впродовж

3 хв.

Відважений ПВП у кількості 2,0 г частинами додають до отриманої суміші спирту етилового і ПЕО-400 і перемішують до повного розчинення ПВП.

**Стадія 3. Деаерація адгезиву.** Для деаерації адгезив витримують при кімнатній температурі впродовж 15-20 хв. Контролюють в'язкість деаерованого адгезиву.

**Стадія 4. Нанесення адгезивного шару на мембрану.** Деаерований адгезив (в розрахунку 0,3 см<sup>3</sup> на одну систему) рівномірно розподіляють шпателем на мембрані з утворенням шару товщиною 0,15-0,2 мм.

**Стадія 5. Сушіння адгезивного шару.** Адгезивний шар, розподілений на мембрані, сушать у сушарній камері (у струмені гарячого повітря) при температурі 40-50°C впродовж 30 хв., потім видержують його при кімнатній температурі впродовж 15 хв.

**Стадія 6. Нанесення на адгезивний шар захисного покриття.** Висушений адгезивний шар покривають бумагою для захисту липкого шару.

**Стадія 7. Нанесення суспензії з нітрогліцерином на плівку-підложку.** Суспензію з нітрогліцерином, отриману на стадії 1, рівномірно розподіляють шпателем на плівці-підложці з утворенням шару товщиною 0,3-0,35 мм.

**Стадія 8. Формування системи.** Ламінат, отриманий на стадії 7, покривають ламінатом, отриманим на стадії 6.

**Стадія 9. Різка систем.** Багатошаровий ламінат, отриманий на стадії 8, ріжуть із утворенням систем розміром 3 x 5 см.

**Упакування, маркування.** Отримані системи упаковують в пакети зі світловологонепроникної ламінованої плівки (цефлен або поліплен згідно ТУ 024-8643-833-91).

Пакети по 5 шт. разом із листком-вкладишем упаковують в картонну коробку. Коробки обклеюють етикетками. Коробки разом з 5-10 інструкціями по застосуванню поміщають в групову упаковку.

**Контроль якості проміжного продукту (адгезиву).** Контролюють в'язкість проміжного продукту. Для цього вимірюють в'язкість дифузійної маси на ротаційному віскозиметрі Реотест-2, використовуючі циліндр Н.

**Контроль якості готового продукту.** Проводять за наступними показниками: зовнішній вигляд, геометричні показники, товщина, залишкова вологість, величина адгезії системи.

## **Завдання № 2. Приготування ТТС із натрію диклофенаком**

**Склад на одну систему:**

**Резервуар:**

Натрію диклофенаку	- 250,0 мг
Поліетиленоксиду 400	- 0,560 г
Полівінілпіролідону низькомолекулярного	- 1,090 г

**Опис.** Гнучка плівка прямокутної форми, робочий бік якої закритий захисним шаром папіру білого кольору. Після видалення захисного шару робочий бік системи стає суцільним шаром клейкої дифузійної маси білого

або світло-жовтого кольору.

Розміри системи, см: ширина -  $5 \pm 0,05$ ; довжина -  $6 \pm 0,5$ .

Підложка – плівка поліетилентерефталатна металізована товщиною 20 мкм (ТУ 6-19 611-79, марка «Н»).

Захисний шар – папір розподільний з силіконізованим покриттям для захисту липкого шару (ТУ 13-04-635-82, марка САБ-60 або САБ-80).

**Застосування.** ТТС із натрію диклофенаком застосовують для лікування артритів.

**Стадія 1. Отримання дифузійної маси.** В стакан поміщають спирт етиловий 96% і ПЕО-400 і перемішують впродовж 3 хв.

Відважений натрію диклофенак у кількості 2,5 г додають до отриманої суміші етилового спирту і ПЕО-400 і перемішують впродовж 5 хв.

Відважений ПВП у кількості 10,9 г частинами додають до отриманої суміші спирту етилового і перемішують до повного розчинення ПВП.

**Стадія 2. Деаерація дифузійної маси.** Для деаерації дифузійну масу витримують при кімнатній температурі впродовж 15-20 хв. і контролюють в'язкість деаерованої маси.

**Стадія 3. Нанесення дифузійної маси на плівку-підложку.** Деаеровану дифузійну масу (у розрахунку  $1,5 \text{ см}^3$  на одну систему) рівномірно розподіляють шпателем на плівці-підложці з утворенням шару товщиною 0,5-0,6 мм.

**Стадія 4. Сушіння дифузійної маси.** Масу дифузійну, розподілену на підложці, сушать в сушарній камері (у струмені гарячого повітря) при температурі  $60-70^\circ\text{C}$  впродовж 20-30 хв. Висушену масу на підложці видержують при кімнатній температурі впродовж 15 хв.

**Стадія 5. Нанесення захисного шару.** Висушений адгезивний шар покривають папіром для захисту липкого шару.

**Стадія 6. Різка систем.** Отриманий на стадії 5 продукт ріжуть із утворенням систем розміром 5,0 x 6,0 см.

**Стадія 7. Упакування, маркування.** Отримані системи упаковують в пакети зі світловологіонепроникної ламінованої плівки (цефлен або поліпен згідно ТУ 024-8643-833-91).

Пакети по 5 шт. разом із листком-вкладишем упаковують в картонну коробку. Коробки оклеюють етикетками. Коробки разом з 5-10 інструкціями по застосуванню поміщають в групову упаковку.

**Контроль якості проміжного продукту (дифузійної маси).** Проміжний продукт контролюють за в'язкістю (см. завдання №1).

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. При проведенні контролю якості адгезиву ТТС визначався його зовнішній вигляд та вологість. Чи достатньо цих показників?

2. При виробництві ТТС на стадії нанесення захисного шару використовують бум агу, фольгу алюмінієву або плівку поліетиленову. Оберіть вірне твердження.

**КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ**

1. Класифікація систем з направленою доставкою ліків.
2. Типи ГТС.
3. Носії для систем направленого транспорту ліків.
4. Основні стадії доставки діючих речовин усередину клітин – мішеней.
5. Допоміжні речовини, які використовують при створенні систем з направленою доставкою ліків.

**Література: 21, 24, 36, 60, 42, 93, 103.**



## ЗАНЯТТЯ № 23

### ТЕМА: ЗАСТОСУВАННЯ НАНОТЕХНОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ.

**МЕТА:** Засвоїти методи отримання наноматеріалів, вивчити їх властивості. Вивчити вплив нанорозмірів лікарських субстанцій на їх фізико-хімічні та біологічні властивості. Дослідити алотропні форми вуглецю як носія лікарських речовин.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Досягнення в галузі нанотехнологій.
2. Роль і місце нанотехнології в науці та виробництві.
3. Способи підвищення біодоступності лікарських засобів.

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

**Нанотехнологія** – це технологія об'єктів, розміри яких близько  $10^{-9}$ м (атоми, молекули); вона включає атомну збірку молекул, нові методи запису і зчитування інформації, локальну стимуляцію хімічних реакцій на молекулярному рівні тощо.

Приставка «нано» - перша складова частина найменувань одиниць фізичних величин, що служить для утворення найменувань поздовжніх одиниць, рівних мільярдної частки вихідних одиниць.

Нанотехнологія - це сукупність методів одержання продукції (виробів) за допомогою організації речовини на нанорівні.

Основні терміни, що використовують у нанотехнології.

Нанооб'єкти - структурні елементи, лінійний розмір яких хоча б в одному вимірі має величину, що становить 1-100 нм, що визначають основні властивості і характеристики наносистеми. Тобто, «нано» (грец. - мільярдна частка) у застосуванні до описуваних об'єктів увазі, що їх розміри знаходяться в межах  $10^{-9}$  м, що відповідає рівням біологічної організації від атомарного до субклітинного. Таким чином, під визначення «наночастинки», потрапляють практично будь-які надмолекулярні (супрамолекулярні) комплекси, тобто, освіти як «малих», так і величезних органічних молекул (за сучасною термінологією - «господар») з іонними або ковалентно побудованими молекулами («гість»). Однак, за вже сформованою традицією в біологічній і медичній літературі, під наночастинками увазі цілком конкретні (і, перш за все, штучно створені) молекулярні конструкції.

Наночастки, нанопорошки (об'єкти, у яких три характеристичних розміру знаходяться в діапазоні до 100 нм);

Нанотрубки, нановолокна (об'єкти, у яких два характеристичних розміру знаходяться в діапазоні до 100 нм);

Наноплівки (об'єкти, у яких один характеристичний розмір знаходиться в діапазоні до 100 нм).

Наносистема - система (у тому числі наноматеріали і нанопристрої), що містить структурні елементи - нанооб'єктів, лінійний розмір яких хоча б в

одному вимірі має величину, що становить 1-100 нм, що визначають основні властивості і характеристики цієї системи.

Таким чином, 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.

На сучасному етапі сформувалися три головні напрями: Перший напрямок - нанобіотехнології живих систем. Він об'єднує наукові розробки по доданню живим системам (насамперед мікроорганізмам) властивостей, необхідних для забезпечення певної функції або технологічного циклу при створенні повністю штучних наноконструкцій.

Другий напрямок – «напівсинтетичні» нанобіотехнології. В рамках цього напрямку планується використання біополімерів (білків, нуклеїнових кислот, інших молекул та їх комплексів) для створення різних нанобіотехнологічних пристроїв. З використанням принципів самосборки або синтезу органічних і неорганічних молекул можуть бути створені пристрої, що виконують певні функції тієї біологічної структури, яка копіюється.

Третій напрямок - «синтетичні» нанобіотехнології, що використовують явища самосборки та синтезу органічних і неорганічних молекул для створення пристроїв з упорядкованих один щодо одного атомів. Дані пристрої можуть бути призначені для виправлення молекулярних помилок та первинної діагностики стану організму, тканин, клітин.

Основні завдання нанотехнології:

- Рішення фундаментальних біологічних задач, які не можуть бути вирішені за допомогою традиційних цитологічних і цитохімічних методик (моделювання біологічних процесів, аналіз поведінки біомолекул і атомно-молекулярних кластерів живих клітин, моніторинг стану процесів життєдіяльності окремих клітин);

- Вивчення взаємодії наночастинок з молекулами ДНК з метою розробки нових методів генної інженерії;

- Вивчення механізмів транспорту біомакромолекул (білкові, ліпідні молекули, нуклеїнові кислоти) і речовин та створення нанотехнологій спрямованої доставки ліків до клітин-мішеней або органів;

- Розробка і створення біосенсорних систем (індикаторні та діагностичні тест-системи для біології та медицини) на основі комплексів наномаркерних біомолекул для виявлення певної речовини в навколишньому середовищі або організмі людини, а також для визначення нуклеотидних послідовностей з метою виявлення мутацій;

- Вивчення можливостей застосування наночастинок як нових наноматеріалів медичного призначення: ентеросорбенти для виведення з

організму або видалення з його поверхні небажаних і токсичних сполук (продукти метаболізму, важкі метали, радіонукліди, ксенобіотики);

- Створення нових високочутливих і зручних у застосуванні систем для діагностики та ефективного лікування захворювань на ранніх стадіях розвитку;

- Розробка і створення на основі нанобіочастинок нових наноматеріалів для виділення білків, їх модифікації для подальшого виробництва білкових препаратів;

- Розробка систем самореplikації на основі біоаналогів - бактерій, вірусів, найпростіших, тварин;

- Вивчення впливу наночастинок на складно організовані біологічні системи, у тому числі організми тварин і людини;

- Розробка на основі нанобіотехнологій лікарських препаратів нового покоління;

- Створення біологічно сумісних медичних матеріалів;

- Розробка нанороботів, що не провокують імунні реакції і здатні усувати патології в органах і тканинах.

Згідно 7-ий м/н конференції з нанотехнологій виділяють такі типи наноматеріалів:

нанопористі структури,

наночастинки, нанотрубки і нановолокна,

нанодисперсії (колоїди),

наноstrukturовані 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.; нанокомпозити - матеріали отримані введенням наночастинок у будь які матриці);

- агрегатного стану і морфологічних особливостей (наносуспензії, ліпосоми, змішані міцели, кристалічні структури (ліотропи), мікроемульсії, наноемульсії, нанокapsули, сурфактанти, полімерні наночастинки, тверді ліпідні наночастинки;

- природи носія (полімерні наночастинки, ліпідні наночастинки, вірусні наночастинки, органометалеві наночастинки.

Розробка методів отримання наноматеріалів, вивчення їх властивостей, оцінка впливу наночастинок на живі організми та навколишнє середовище неможливі в рамках окремо взятих наук.

У 1985 році були відкриті нові алотропні форми вуглецю – фулерени.

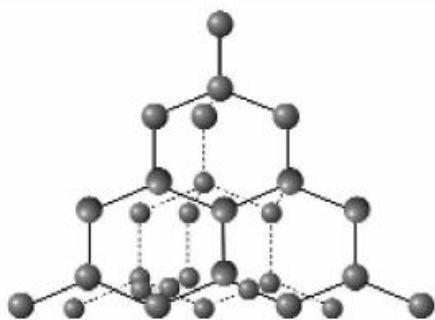


Рис. 1. Кристалічна решітка алмаза

Це молекулярні сполуки, які представляють собою опуклі замкнуті багатогранники, складені з парного числа трьохкоординованих атомів вуглецю. Так, для алмазу характерна тетраедрична структура, де кожен атом вуглецю ковалентно зв'язаний з чотирма іншими (рис. 1). Атоми вуглецю в кристалах графіту об'єднані в плоскі шари, що складаються з правильних шестикутників (рис. 2).

з'явився після винаходу

в 1990 році способу їх виробництва в

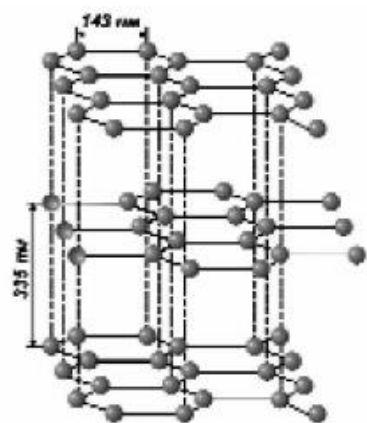


Рис. 2. Кристалічна решітка графіта

макроскопічних кількостях. Інтерес до досліджень фулеренів обумовлений їх унікальними властивостями і перспективами застосування нового класу матеріалів, які створені на їх основі. Найвідоміша молекула фулерену складається з 60 атомів вуглецю, розташованих на сфері з діаметром приблизно в один нанометр (рис. 3). Атоми вуглецю утворюють 12 правильних п'ятикутників і 20 правильних шестикутників (молекула названа на честь архітектора Р.Фуллера, який побудував будинок з п'ятикутників і шестикутників). Вуглецеві нанотрубки (рис.4) являють собою графенові сітки, згорнуті в трубки, і можуть бути відкритими, закритими

та багатостінними з відстанню між стінками близько 0,35 нм.

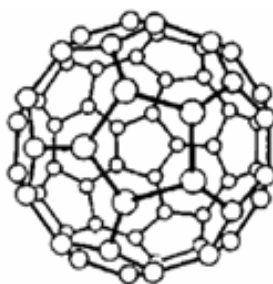


Рис. 3. Кристалічна решітка Фуллерена C60

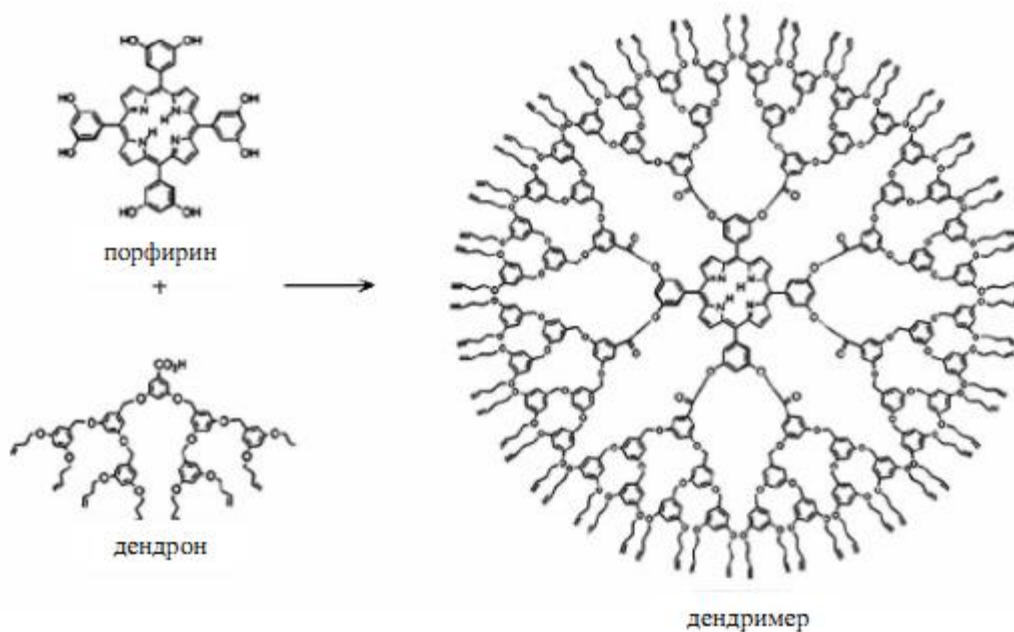


Рис. 4. Кристалічна решітка одношарової вуглецевої нанотрубки

Одним з найбільш яскравих прикладів наноб'єктів, які використовуються в біологічній та медико-фармацевтичній практиці, є дендримери. Вони являють собою розгалужені полімери, які мають сферичну форму міцел. Наявність каналів і пор в макромолекулах дендримерів дозволяє використовувати їх для капсулювання та іммобілізації фізіологічно активних низькомолекулярних речовин («гостей») (рис. 5). Важливою областю їх застосування є цільова доставка лікарських речовин до певних клітин і тканин організму. Дендримери, поверхня яких заповнена тими чи іншими функціональними групами, будуть зв'язуватися в організмі тільки з тими клітинами, на поверхні яких є специфічні білкові рецептори.

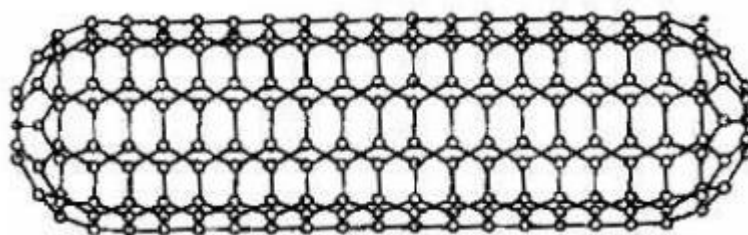


Рис. 5 Утворення дендримеру

Основні складові нанопрепарату:

1. носій;
  2. лікарська речовина, що доставляється;
  3. поверхневі модифікатори, які забезпечують адресну доставку.
- На рис.1 наведено схему феромагнітного нанопрепарату, де

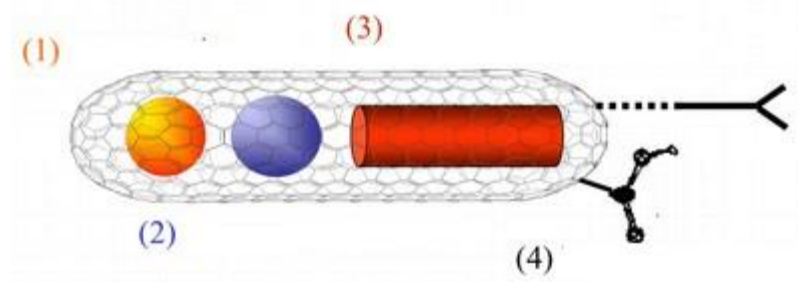


Рис.6. Схема феромагнітного препарату

- 1 – діюча речовина
- 2 – сенсор температури
- 3 – феромагніт
- 4 – функціональні групи.

Типи наноносіїв, які застосовуються у фармації

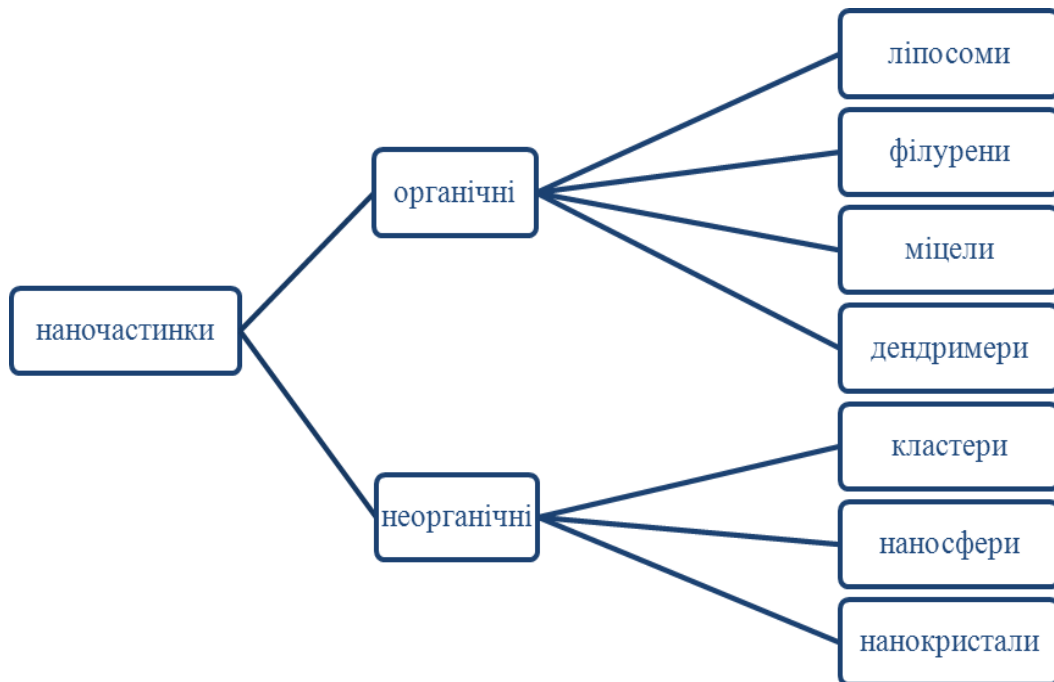


Рис. 7. Способи отримання наносистеми.

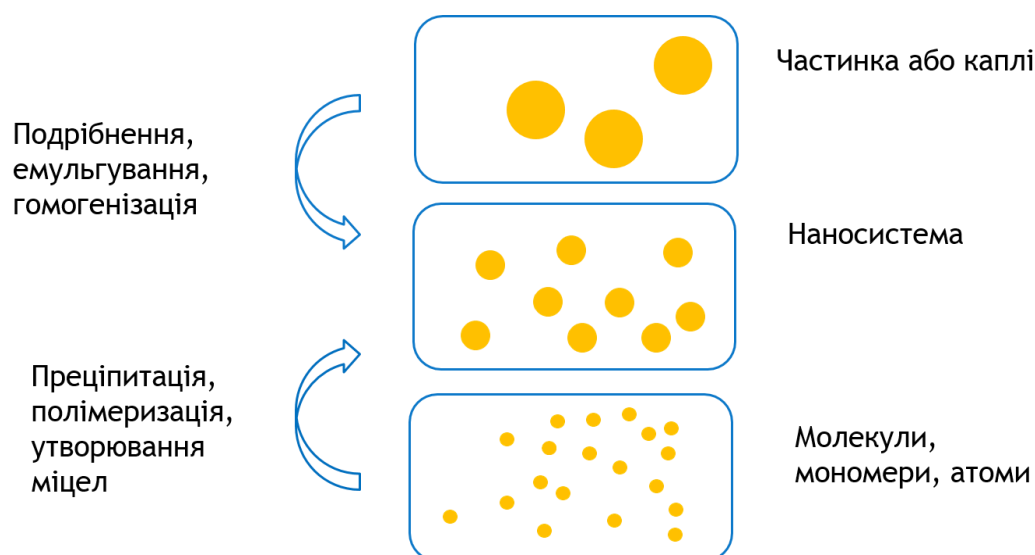


Рис. 8. Способи отримання наносистем

Перший спосіб «зверху вниз» - шляхом зменшення розміру частинок твердої або рідкої фази. Другий – «знизу до гори», шляхом преципітації, полімеризації та утворення міцел.

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.

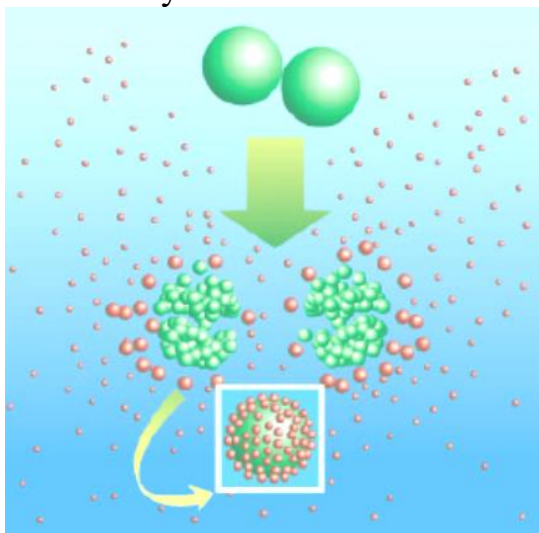


Рис. 9. Схема утворення наносистеми шляхом гомогенізації

Другим способом отримують нанокapsули (ліпосоми, ніосоми, дендрімери, міцели). Схема отримання міцел наведена на рис.4.

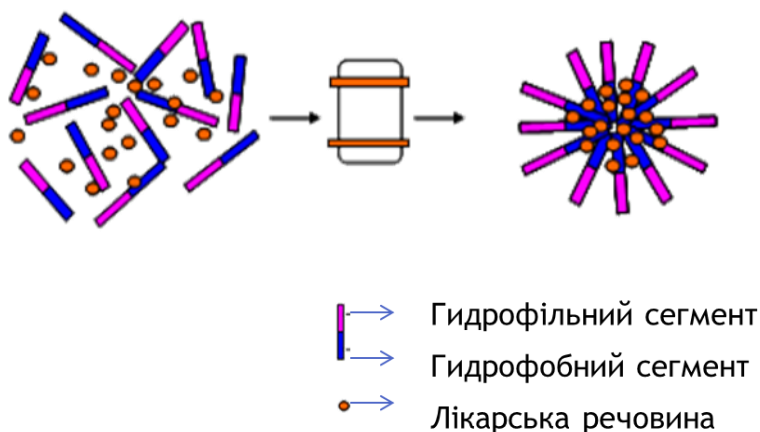


Рис. 10. Схема утворювання полімерної міцели

Наносистеми використовують в різних видах лікарських форм, застосовуючи відомі технології отримання препаратів.

Значення нанотехнології в фармації важко переоцінити.

Одним з пріоритетних напрямків є створення на їх основі наноносіїв - систем транспортування лікарських речовин не тільки в органи і тканини, а й в клітини організму, що є одним з базових елементів технології лікарських препаратів нового покоління з контрольованим і пролонгованим вивільненням.

Так, в даний час синтезовані восьмигранні наноконтейнери (нанокапсули), які мають ширину 3,2 нм. і внутрішній об'єм – 2нм<sup>3</sup>. Дані наноконтейнери використовують для доставки ліків в тканини і органи мішені. Також при цьому знижується токсичність препаратів. В даний час створені нанокапсульовані препарати з доксірубіціном, діазепамом, преднізолоном, фенобарбітілом, простагландінами, метронідазолом тощо, і вже знайшли широке застосування в фармакології.

Зі зменшенням часток до нанорозмірів підсилюють або набувають нових властивостей і добре нам знайомі речовини. Так, добре відома бактерицидна і біоцидна властивість срібла. Його наночастинки здатні руйнувати ферменти, забезпечують доставку трофічних речовин у клітину, порушують перебіг біологічних процесів всередині мікробних клітин, дестабілізують їх цитоплазму і оболонку.

Біоцидний ефект наночастинок срібла не тільки порівнюється, але і часто перевершує дію антибіотиків, що пов'язано з їх високою як проникаючою здатністю, так і контактною площею питомої поверхні.

Широке застосування знайшли ліпосомальні комплексні препарати, зокрема наноструктури з кристалами магнетиту (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), які виконують функцію переносників лікарських речовин, у тому числі для гіпертермічного лікування раку.

Орієнтування таких препаратів на точку або орган-мішень відбувається за допомогою наведення магнітного поля. Після досягнення насичення відбувається опромінення місця концентрації наночасток в раковій пухлини



змінним електромагнітним полем, що призводить до гіпертермії і руйнування останньої.

Українськими вченими також ведуться важливі розробки в області нанопрепаратів. Так, розроблена лінія пробіотиків, що вміщують канцерометрично активні мікроорганізми нормальної мікрофлори людини і нанорозмірні частинки Au, Ag, Cu, Zn. Впроваджені у виробництво антипародонтозні стоматологічні аплікатори, насичені наночастинками срібла.

### **ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ**

1. Отримати наночастинки берлінської лазурі  $\text{KFeFe}(\text{CN})_6$ .
2. Приготувати та вивчити властивості магнітної рідини - колоїдного розчину магнетиту ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) у воді.
3. Вивчити кінетику розчинення порошків різної дисперсності в рідкому середовищі.
4. Дослідити фізико-хімічні явища взаємодії адсорбентів на прикладі вугілля активованого з рідкими середовищами.

### **ЛАБОРАТОРНА РОБОТА.**

#### **Завдання 1. Отримання наночастинок берлінської лазурі $\text{KFeFe}(\text{CN})_6$ .**

Налийте в колбу 10 мл дистильованої води і додайте в неї 3 мл 1%-ного розчину жовтої кров'яної солі і 1 мл 5%-ного розчину хлориду заліза (III). Синій осад, що виділився, відфільтруйте. Частину його перенесіть в стакан з дистильованою водою, додайте в нього 1 мл 0,5%-ного розчину щавлевої кислоти і перемішуйте суспензію скляною паличкою до повного розчинення осаду. Утворюється яскраво-синій золь, що містить наночастинки берлінської блакиті. У тому, що отриманий розчин не істинний, а колоїдний, легко переконатися за допомогою лазерного променя малої потужності. Колоїдні розчини проявляють ефект Тиндаля, що полягає в розсіянні світла на колоїдних частинках.

#### **Завдання 2. Приготування та вивчення властивостей магнітної рідини - колоїдного розчину магнетиту $\text{Fe}_3\text{O}_4$ у воді.**

Для експерименту необхідно змішати 3 мл свіжоприготованого 5%-ного розчину сульфату заліза (II) і 4 мл 5%-ного розчину сульфату заліза (III). До отриманої суміші додати кілька крапель розчину олеата натрію (або поверхнево-активної речовини, наприклад, краплю миючого засобу), а потім додати водний розчин аміаку. Отриманий колоїдний розчин необхідно поставити на кільцевій магніт на 45-60 хв., потім злити верхній шар, утримуючи густу масу магнітом. Отримана маса являє собою магнітну рідину.

Налийте магнітну рідину тонким шаром на пласку чашку і піднесіть до неї магніт так, щоб магнітні лінії входили в неї вертикально. Рідина міняє свою форму, покриваючись «шипамі». Опустіть в рідину постійний магніт.

Опишіть і охарактеризуйте спостереження. При проведенні дослідів необхідно не стрясати магнітну рідину і не залишати її поруч з магнітом на тривалий час.

### **Завдання 3. Вивчення кінетики розчинення порошків різної дисперсності в рідкому середовищі.**

Для експерименту необхідно взяти два хімічних стакана на 50 мл, в кожен з них додати 10-20 мл рідини (наприклад, воду дистильовану). Температура рідких середовищ в обох склянках повинна бути однакова (рекомендована температура 18-20 °C).

У перший стакан акуратно насипати 1-2 гр. запропонованого порошку великої дисперсності, у другій стакан таку ж кількість порошку дрібної дисперсності. Час досягнення повного розчинення порошків фіксувати секундоміром. Зробіть відповідні висновки.

### **Завдання 4. Дослідження фізико-хімічних явищ взаємодії адсорбентів на прикладі вугілля активованого з рідкими середовищами.**

#### *А) Взаємодія зі спирто-водними розчинами.*

Відомо, що вугілля активоване, будучи ефективним адсорбентом, при взаємодії зі спиртовими розчинами здатне знижувати міцність останніх.

Ступінь і час зниження концентрації спирту буде залежати від розміру часток використаного адсорбенту. Для проведення експерименту необхідно взяти два хімічних стакана на 100 мл, в кожен з них додати 70-80 мл спиртоводного розчину із заздалегідь відомою міцністю.

У перший і другий стакани помістити однакову наважку (4-5 г) грубоподрібненого і найдрібнішого адсорбенту відповідно. Залишити обидва стакана на 20-30 хвилин (точний час) при постійному перемішуванні. Час початку і кінця досліду фіксувати секундоміром.

Після зазначеного часу також за допомогою спіртометра необхідно виміряти концентрацію спирту в обох стаканах. Записати результати експерименту. Зробити відповідні висновки.

#### *В) Взаємодія з кислотними розчинами.*

Різні адсорбенти, в тому числі і вугілля активоване, здатні знижувати кислотність розчинів. Ефективність даного процесу також буде залежати від дисперсності використаного адсорбенту.

Відмінністю даного опиту буде використання у якості рідких середовищ розчинів з рН, близькими до рН шлункового соку. Значення рН розчинів вихідного і обробленого адсорбентом вимірюється за допомогою рН-метра.

#### *С) Взаємодія з щільно-пружними середовищами.*

Зменшення частинок до нанорозмірів призводить до збільшення їх проникаючої здатності в щільно-пружні середовища, яскравим прикладом яких можуть служити слизові органів і тканин організму. Для вивчення даної взаємодії в розчини з адсорбентами різної дисперсності, отримані в попередніх дослідах, необхідно занурити фільтрувальний папір і

залишити при постійному перемішуванні на магнітній мішалці на 20-30 хвилин.

Використовувані розчини представляють собою суспензію, частинки якої в процесі перемішування мішалкою осідатимуть на папері. Логічно припустити, що більш дрібні частинки будуть осідати швидше й інтенсивніше, ніж більші. Про даний факт говоритимуть зразки фільтрувального паперу, пофарбовані частками адсорбенту. Інтенсивність забарвлення буде пропорційна кількості та масі часток, які седиментувались.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. На хіміко-фармацевтичному виробництві необхідно отримати рідку лікарську форму (розчин) на основі наночастинок срібла. Запропонуйте, за допомогою яких допоміжних речовин (або груп речовин) можна зробити її стабілізацію для досягнення фізичної стійкості?

2. Визначити склад наночастинок, які утворюються при зазначених нижче взаємодіях, напишіть та деталізуйте рівняння реакцій:

- взаємодія розчину гідроксиду Барію з мочівіною
- взаємодія розчину золототої кислоти з хлоридом ванадію (II)
- розчинення нікель-алюмінієвого сплаву в розчині гідроксиду натрія
- взаємодія розчину тіосульфату натрію з хлоридною кислотою
- взаємодія розчину селеніту калію з сірчистим газом
- взаємодія солі Морю з червоної кров'яної солі

Які з отриманих наночастинок можуть потенціально мати практичний інтерес?

3. Порівняйте механізм бактерицидної дії срібла з його колоїдними розчинами. Як впливає розмір наночастинок на їх бактерицидну дію? Чи є срібло необхідним елементом для нормального життя здорової людини? Чи можуть бактерії виробляти стійкість до антибіотиків на протилежність сріблу?

### КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Основні принципи нанотехнології.
2. Термінологія в нанотехнології. Нанопродукція і наноіндустрія.
3. Основні напрямки в нанотехнології.
4. Основні завдання нанотехнології.
5. Зміна фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин при їх зменшенні до нанорозмірів.
6. Алотропні форми вуглецю як носії лікарських речовин.
7. Нанотехнологія в сфері створення лікарських препаратів.

**Література: 35, 36, 38, 56, 59, 61, 62, 63, 76, 80, 83, 92, 97.**

## ЗАНЯТТЯ № 24. СЕМІНАР.

### ТЕМА: ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА

**МЕТА:** Засвоїти теоретичні основи та практичні навички розробки лікарських препаратів у форматі загального технічного документу (ЗТД).

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Надати поняття фармацевтичної розробки. З яких розділів вона складається ?
2. Які дослідження діючої речовини необхідно провести при фармацевтичній розробці?
3. Назвіть основні принципи підбору допоміжних речовин при фармрозробці
4. Які показники якості необхідно контролювати у напівпродуктах на етапі фармацевтичної розробки?

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Фармацевтична розробка - це комплексне дослідження щодо розробки готового лікарського засобу, яке переконливо демонструє, що вибрана лікарська форма, запропонований склад і технологія виробництва препарату відповідають заявленим цілям.

Основна мета фармацевтичної розробки - цілеспрямовано формувати якість лікарського засобу; гарантувати високу ймовірність того, що кожна одиниця кожної серії препарату, що буде випускатися в умовах промислового виробництва, матиме якість, яка буде відповідати її передбачуваному призначенню; визначити найбільш значущі аспекти, які необхідно контролювати при рутинному виробництві; визначити межі, в яких можна змінювати процес після впровадження, коли ще можливий випуск продуктів з тією ефективністю, безпечністю, якістю, які встановлені в клінічних дослідженнях.

Для досягнення мети необхідно реалізувати такі етапи: вибір оптимального компонентного складу лікарського засобу;

- обґрунтування специфікацій якості діючих і допоміжних речовин із включенням до них показників якості, що можуть вплинути на ефективність і безпечність готового лікарського засобу;
- розробка оптимальної лікарської форми;
- обґрунтування вибору і оптимізації технологічного процесу;
- обґрунтування показників якості, що будуть включені до специфікації при випуску і протягом всього терміну придатності готового лікарського засобу;
- обґрунтування вибору методу оцінки ефективності і безпечності лікарських засобів-генериків;
- визначення ризиків, пов'язаних з даною лікарською формою і процесом її виробництва.

Основними об'єктами досліджень з фармацевтичної розробки є компоненти лікарського засобу, лікарська форма, технологічний процес, пакувальні матеріали.

**Діюча речовина** при виробництві готового лікарського засобу розглядається як терапевтично активний інгредієнт. Вибір діючої речовини (діючих речовин) необхідно обґрунтувати, причому особливу увагу необхідно звертати на такі властивості діючої речовини, як стабільність, біологічна активність, наявність домішок (у т.ч. залишкових розчинників), технологічність (здатність до утворення однорідних сумішей, стійкість на всіх стадіях процесу виробництва) та ін. При обґрунтуванні слід надавати експериментальні та/або наукові літературні дані.

При фармацевтичній розробці необхідно провести дослідження сумісності діючої речовини з допоміжними речовинами, що входять до заявленої лікарської форми як на стадії виробництва, так і протягом терміну зберігання. Залежно від складу лікарської форми між діючою (діючими) і допоміжними речовинами можуть відбуватися взаємодії з утворенням різних типів зв'язків, наприклад, Ван-дер-Ваальса, водневих, ковалентних, при яких можливе отримання сполук - включень, комплексів. Слід враховувати, що будь-які взаємодії між компонентами лікарської форми можуть значною мірою впливати на фармакологічну ефективність лікарського засобу, порушувати процеси транспортування і розподілу в організмі діючої речовини та її виведення. Досліджувані порошкоподібні суміші слід піддавати механічному змішуванню, грануляції, пресуванню з метою прискорення можливих взаємодій. Оцінка випробовуваних зразків повинна проводитися на підставі комплексного аналізу з використанням візуальних, хроматографічних, спектрофотометричних, термічних та інших методів аналізу.

На етапі фармацевтичної розробки необхідно визначити і провести стандартизацію змінних і критичних фізико-хімічних параметрів діючої речовини, що можуть вплинути на функціональні характеристики лікарського засобу. До фізико-хімічних характеристик діючої речовини, які слід контролювати при розробці твердих лікарських форм, належать: розчинність, вміст води, форма і розмір кристалів, поліморфізм, оптична активність, ступінь вологопоглинання тощо.

Вибір **допоміжних речовин** при фармацевтичній розробці повинен проводитись з урахуванням таких вимог:

- відсутність токсичної дії;
- відсутність або передбачувана взаємодія з діючою (-йми) речовиною (-ами);
- забезпечення необхідного фармакологічного ефекту діючої речовини з урахуванням її фармакокінетики;
- технологічність;
- відсутність взаємодії з матеріалами первинної упаковки та технологічним обладнанням;
- позитивний вплив на органолептичні властивості лікарського засобу;

- відповідність за показниками хімічної та мікробіологічної чистоти;
- стабільність.

Допоміжні речовини здатні виконувати роль розріджування, зв'язування, дезінтеграції, ковзання, зволоження, моделювання вивільнення, плівкоутворення, забарвлення, коригування, стабілізації.

Фармацевтична розробка повинна бути спрямована на створення лікарської форми, яка забезпечить оптимальний терапевтичний ефект діючої речовини при мінімумі побічної дії, а також фармакологічну раціональність, зручність при зберіганні та використанні. При розробці твердих лікарських форм особлива увага повинна зосереджуватись на створенні оптимальних умов для процесів вивільнення і наступної абсорбції діючої речовини з лікарської форми.

При фармацевтичній розробці необхідно дослідити фізико-хімічні та технологічні властивості твердих дисперсних систем, до складу яких входять діючі та допоміжні речовини у вигляді порошків. Дослідження мають виявити потенціальний вплив фізико-хімічних параметрів компонентів лікарської форми на функціональні характеристики лікарського засобу. Зазначені параметри слід обґрунтовувати, визначати їх допустимі межі. У твердих дисперсних системах вивчають такі основні характеристики: *фракційний (гранулометричний) склад, насипну густину плинність та пресуємість*.

У зв'язку з тим, що відмінності фізико-хімічних властивостей діючих та допоміжних речовин впливають на фізичні параметри та фармако-технологічні характеристики розроблюваної твердої лікарської форми, що, в свою чергу, призводить до нерівномірності розподілу, зміни швидкості або місця доставки діючої речовини, на етапі розробки необхідно проводити дослідження **однорідності вмісту діючої речовини** в одиниці дозованого лікарського засобу та функціональних характеристик твердих лікарських форм, які можуть проявитись у проміжній або не розфасованій продукції, а також у готовому лікарському засобі та **розчинення** лікарської форми. Тест "Розчинення" для твердих дозованих форм дає можливість оптимізувати склад лікарської форми, оцінити поведінку діючої речовини в експерименті *in vitro* з наступним моделюванням її поведінки *in vivo*, контролювати стадії технологічного процесу і зміни в процесі виробництва, аналізувати якість готового лікарського засобу, вивчати стабільність, визначати, які властивості діючої речовини, параметри лікарської форми і технологічного процесу є критичними. Випробування за тестом "Розчинення" мають важливе значення при масштабуванні процесу виробництва, при переході до серійного випуску і при контролі промислових серій з метою забезпечення впевненості щодо стабільності функціональних характеристик лікарського засобу як від серії до серії, так і щодо подібності профілів розчинення тим серіям, які використовувались в основних клінічних дослідженнях. При розробці генеричних лікарських засобів проводиться обов'язково вивчення розчинності у порівнянні з референтним препаратом. Випробування на **розпаданні** проводять для доведення ефективності розпаданні твердої

лікарської форми після застосування. При фармацевтичній розробці необхідно надавати обґрунтування того, до якого виду контролю належить цей тест: поточного виробничого на певних стадіях технологічного процесу (після таблетування, після нанесення оболонки, перед фасуванням) чи кінцевого з внесенням у специфікації готового лікарського засобу.

При фармацевтичній розробці необхідно надати пояснення і обґрунтування вибору процесу виробництва, який буде використаний при серійному виробництві заявленого лікарського засобу. При обґрунтуванні вибору технологічного процесу та прийнятності компонентів складу лікарського засобу важливо мати порівняльні дані, що підтверджують переваги обраного технологічного процесу (наприклад, порівняння прямого пресування з процесом вологої грануляції). Необхідно надати обґрунтування вибору технологічного обладнання, яке буде використане в даному технологічному процесі, провести оцінку здатності технологічного процесу надійно гарантувати якість лікарського засобу за заявленими показниками.

Надійність процесу можна перевірити шляхом виробництва за різних операційних умов, на різних розмірах серій, з використанням різних одиниць обладнання. Важливо визначити критичні параметри і критерії прийнятності процесу виробництва.

Під час фармацевтичної розробки на дослідно-промислових серіях отримують дані, на підставі яких прогнозують, аналізують та оцінюють процес виробництва препарату у промисловому масштабі з метою виявлення критичних стадій (операцій) та контрольних точок технологічного процесу, правильності вибору обладнання та компонентів складу (в тому числі визначених раніше постачальників діючої речовини), а також найбільш прийнятних способів переходу до повномасштабного виробництва.

При фармацевтичній розробці первинні пакувальні матеріали повинні розглядатись як складова частина лікарського засобу. Необхідно надати обґрунтування на основі попередніх досліджень із стабільності вибору первинної упаковки, інформацію щодо придатності первинної упаковки для зберігання, транспортування та використання заявленого лікарського засобу. Мають бути наведені дані щодо здатності вибраних матеріалів захищати від впливу світла та вологи.

При фармацевтичній розробці лікарського засобу необхідно вивчити його мікробіологічні характеристики. Мають бути визначені категорії мікробіологічної чистоти діючої, допоміжних речовин та готового лікарського засобу. Необхідно надати обґрунтування проведення посерійного або періодичного випробування мікробіологічної чистоти готових лікарських засобів.

Фармацевтична розробка надає обґрунтування для вибору підходів при оцінці ефективності та безпечності генеричних лікарських засобів. На належному рівні проведена і викладена фармацевтична розробка:

- виводить на ринок біологічно доступний, стабільний, естетично достатній лікарський засіб, який може виготовлятися серійно;

- дозволяє, використовуючи підхід управління ризиками, зменшити кількість переробок, змін при серійному виробництві, які обумовлені неоптимальними процесами і препаратами;
- зменшує фінансові затрати, які пов'язані з переробкою і утилізацією напівпродуктів чи готових препаратів, які вже не можна покращити.

### **ЗАВДАННЯ**

1. Скласти розділ лікарська субстанція- Ніцерголін
2. Описати допоміжні речовини для розробки лікарської форми-таблетки
3. Описати розробку складу лікарського препарату - ніцерголін, таблетки
4. Розробити технологічний процес виробництва таблеток ніцерголіну. Б-Схема технологічного процесу.

### **КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ**

1. Фармацевтична розробка-цілі та завдання.
2. Основні об'єкти досліджень.
3. Вимоги до вибору діючої речовини
4. Вимоги до вибору допоміжних речовин.
5. Фармако-технологічні показники діючої та допоміжних речовин
6. Вибір технологічного процесу, обладнання
7. Розробка складу лікарського засобу, вивчення показників якості, терміну придатності та вибір пакувальних матеріалів.

**Література: 57, 109-117, 119, 120, 121, 126, 127, 128, 131, 132.**



**ЗАНЯТТЯ №25****ТЕМА: ОДЕРЖАННЯ ЕТЕРНИХ ОЛІЙ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ**

**МЕТА:** Вивчити способи промислового одержання ефірних олій та основні показники їх якості. Вміти виготовляти лікарські форми промислового виробництва, до складу яких входять ефірні олії.

**ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. В чому особливість локалізації етерних олій у рослинах?
2. В чому особливість хімічної будови та фізико-хімічних властивостей етерних олій?
3. Які препарати промислового виробництва містять у своєму складі етерні олії?

**ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

*Етерні олії* - багатокомпонентні суміші летких органічних сполук, що утворюються в рослинах і зумовлюють їх запах..

*Фізіологічне значення етерних олій.* Етерні олії широко розповсюджені в рослинному світі, і їх роль достатньо велика. До їх найважливіших фізіологічних функцій належать такі:

- Етерні олії є активними метаболітами обмінних процесів, що протікають в рослинному організмі. На користь цього ствердження свідчить висока реакційна здатність терпеноїдних і ароматичних сполук, що є основними компонентами етерних олій.
- Етерні олії при випаровуванні огортають рослину своєю «подушкою», зменшуючи теплопроникність повітря, що сприяє запобіганню рослини від надмірного нагрівання вдень і переохолодження вночі, а також регулювання транспірації.
- Запахи рослин використовуються для залучення запилювачів-комах, що сприяє запиленню квіток.
- Етерні масла можуть перешкоджати зараженню патогенними грибами і бактеріями, а також захищати рослини від поїдання тваринами.

*Основні компоненти етерних олій:* терпени і терпеноїди, ароматичні сполуки, альдегіди, органічні кислоти і спирти, їх складні ефіри, а також гетероциклічні сполуки, аміни, феноли, органічні сульфіди, оксиди та ін.

Вибір показників якості етерних олій залежить від сфери застосування, і визначається їх натуральністю, парфумерними, фармакологічними і смако-ароматичними властивостями.

Склад етерних олій залежить від виду рослини, погодних умов збору, методу виробництва, а також нерідко від тривалості та умов зберігання.

*Застосування етерних олій.* У фармацевтичній промисловості етерні олії застосовуються переважно для ароматизації харчових продуктів, напоїв, виробів побутової хімії, в медицині і ароматерапії, а також як розчинники (скипидар). Ароматерапія – це не тільки лікування ароматами, але і їх застосування відповідно до правил фармакотерапії, так само, як застосування інших лікарських засобів.

Найбільше застосування мають етерні олії цитрусових, м'ятна етерна олія і скипидар, отриманий з хвойних дерев.

Етерні олії та етерноолійна рослинна сировина володіють найширшим спектром біологічної активності, тому точкою прикладання дії часто є бронхи, нирки, печінка, через які вони виводяться з організму.

До пріоритетних властивостей рослинної сировини, що містить етерні олії слід виділити наступні:

1. Антимікробні (бактерицидні, антисептичні) властивості (листя евкаліпта, бруньки тополі, гвоздична олія, олія сосни, кореневища аїру).
2. Протизапальні властивості (камфора, квітки ромашки аптечної, трава деревію, кореневища оману та ін.)
3. Спазмолітичну активність (листя м'яти перцевої, квітки ромашки аптечної, плоди коріандру, плоди кропу городнього та ін.)
4. Відхаркувальні властивості (пагони багна, плоди фенхелю і анісу, кореневища оману, трава чебрецю, трава материнки та ін.)
5. Седативну дію (кореневища валеріани, трава меліси лікарської, квітки лаванди та ін.)
6. Сечогінні властивості (нирки і листя берези, плоди ялівцю та ін.)
7. Регенеруючу дію (хамазулен квіток ромашки аптечної).

*Виробництво етерних олій.* Так як етерні олії добре розчиняються в спиртах, жирах та інших органічних розчинниках, саме ці речовини часто використовують при їх отриманні екстракцією. Основними методами екстракції етерних олій є: дистиляція, холодне пресування, мацерація або анфлераж і екстракція розчинниками.

*Метод перегонки з водою* - найстаріший спосіб отримання етерних олій з рослинної сировини. Метод перегонки етерної олії з водою з рослинної сировини заснований на фізичному законі парціального тиску Дальтона-Рауля, відповідно до якого дві незмішувані рідини, що нагріваються разом, закипають при температурі нижче температури кипіння кожної рідини окремо, і на властивостях етерної олії - леткості та практичній нерозчинності у воді. Пари води з пароутворювача, проходячи через рослинний матеріал, захоплюють летючу етерну олію, яка конденсується в холодильнику і збирається в приймач. Температура кипіння окремих компонентів етерних масел коливається від 150°C до 350°C. Наприклад, пінен кипить при 160°C, лімонен - при 177°C, гераніол - при 229°C, тимол - при 233°C. Однак, всі ці речовини як компоненти етерної олії в присутності водяної пари переганяються при температурі нижче 100°C. Так, суміш скипидару і води в умовах атмосферного тиску буде переганятися при 95,5°C (замість 160°C для пинена - основного компонента скипидару). Отже, в даних умовах

парціальний тиск парів суміші досягає атмосферного тиску (умова кипіння) ще до кипіння води. Цей метод вимагає менш складної апаратури, але дає незадовільний вихід масла, якість якого може знижуватися за рахунок перегріву сировини.

*Метод перегонки з водяною парою.* Найбільш поширений промисловий спосіб отримання етерних олій, які в основному призначені для застосування в медичній практиці, хоча використовуються також у парфумерній та харчовій промисловості.

Метод перегонки етерної олії з водяною парою з рослинної сировини заснований на фізичному законі парціального тиску Дальтона-Реньє. Його використовують в тих випадках, коли вміст етерної олії в сировині достатньо високий, а температура перегонки (близько 100°C) не відбивається на його якості. Перегонку з водяною парою здійснюють в перегінних кубах або в безперервно діючих перегінних апаратах. Перегінні куби являються собою періодично діючі установки, що складаються з перегінного куба, конденсатора і приймача; куб має подвійні стінки, в яких циркулює пара, що оберігає куб від охолодження. На днище куба розташовується перфорований змійовик, через який надходить пара для перегонки олії. Куб закривається кришкою, яка за допомогою паровідвідної трубки з'єднується з конденсатором. Приймачем служать так звані флорентійські склянки із зливними трубками. Вони влаштовані так, що якщо олія легше води, то вона збирається шаром зверху, при цьому вода витікає через зливну трубку, яка зміцнюється в тубусі у днища склянки. Якщо етерна олія важче води, то вона опускається на дно, а воду видаляють через трубку, укріплену у верхній частині склянки. Сировину завантажують в куб на перфороване дно. Через вентиль і змійовик в куб впускають пару, яка, проходячи через рослинну масу, захоплює із собою етерну олію. У тих випадках, коли погонні води містять в розчиненому або емульгованому стані багато цінної етерної олії (наприклад, при отриманні рожевої олії), вона виділяється шляхом вторинної дистиляції відгінних вод. При цьому з першими ж порціями води відганяється велика частина утримані олії.

Для переробки великих кількостей сировини застосовують безперервно діючі перегінні апарати. Перегонка з водяною парою може проводитися не тільки при атмосферному тиску, а й під тиском з перегрітим паром. У цьому випадку співвідношення води і етерної олії вигідно змінюється на користь збільшення олії, що переганяється. Це пояснюється тим, що зменшення пружності парів води йде непропорційно зміни пружності парів етерної олії.

Перегонка при зниженому тиску дозволяє знизити температуру перегонки і тим самим зберегти складові частини етерних олій в незмінному вигляді. У всіх випадках перегонки етерних олій з водяною парою виходить дистилят, який збирається в приймач і відстоюється. Етерні олії з щільністю менше одиниці збираються в верхній частині приймача над водою. У разі перегонки етерних олій з щільністю більше одиниці, вони збираються під водою.

Перегонкою етерні олій виробляють як зі свіжого, так і з висушеного матеріалу. Однак не всі види рослин можна висушувати, деякі з них (лаванда, троянда, меліса лікарська, м'ята перцева та ін) вимагають перегонки в свіжому вигляді, так як сушка сировини даних видів призводить до значних втрат етерної олії і, отже, до зменшення його виходу при перегонці з водяною парою.

З метою підвищення виходу етерної олії з рослинної сировини застосовують так званий прийом висолювання, тобто додавання будь-якої солі (натрію хлорид та ін) в дистиляційні води. При цьому сіль витісняє крапельки етерної олії з міжмолекулярного простору розчинника (води). З метою повного вилучення етерної олії з дистиляту, останній обробляють низькокиплячим органічним розчинником (гексан, діетиловий етер) і після його видалення отримують етерну олію.

*Холодне пресування.* Цей метод застосовують при виробництві етерних олій з плодів цитрусових (лимона, грейпфрута, бергамота). Це пов'язано з тим, що етерні олії локалізуються у великих умістищах шкірки плодів, що дозволяє отримувати їх пресуванням. Пресування проводять на гідравлічних пресах зі шкірки, що залишилася після віджимання з плодів соку. Для цього шкірку попередньо пропускають через зубчасті вальці, а етерну олію витягують далі перегонкою.

*Мацерація або анфлераж.* Метод заснований на тому, що етерна олія із зібраної сировини (переважно з квіток, наприклад, пелюсток троянди) поглинається сорбентами (тверді жири, активоване вугілля та ін.) Цей процес проводиться в спеціальних рамах, які герметично збираються по 30-40 штук (одна на іншу) в батарею. При роботі з твердими жирами на обидві сторони скла (рами) наносять жировий сорбент (суміш свинячого та яловичого жиру та ін.) шаром 3-5 мм. Квітки розкладають поверх сорбенту товщиною до 3 см і залишають на 48-72 год. Після закінчення цього терміну цю рослинну сировину видаляють і на рами поміщають свіжу. Таку операцію повторюють багато разів (до 30 разів), поки сорбенти не будуть насичені етерною олією. При цьому відпрацьована сировина, що містить ще деяку кількість етерної олії (переважно важкі фракції), додатково переробляють екстракцією або перегонкою з водяною парою.

Потім жир, насичений етерною олією, знімають зі скла, і з отриманої помади олію екстрагують спиртом, спиртовий витяг виморожують і фільтрацією видаляють з нього домішки (жири та ін.) Спирт відгоняють під вакуумом та отримують чисту етерну олію.

При використанні в якості сорбенту активованого вугілля сировину (квіти) поміщають в камеру на сітки, після чого камеру герметично закривають і через неї продувають сильний потік вологого повітря, який відносить з собою пари етерної олії, що виділяється квітками. Олія з повітря поглинається активованим вугіллем (найкраще марки БАВ - березове активоване вугілля), що знаходиться в адсорбері, який встановлений над камерою. Активоване вугілля, після його насичення олією, вивантажують з

адсорбера, піддають елюванню етиловим етером і після відгону розчинника отримують етерну олію.

*Екстракція селективними розчинниками.* Етерні олії розчиняються в багатьох легко летких органічних розчинниках (гексан, петролейний ефір, хлороформ, діетиловий етер). Ця властивість використовується в тих випадках, коли, з одного боку, компоненти етерних олій термолабільні і підлягають руйнуванню при перегонці з водяною парою, а з іншого – немає необхідності досягнення високого ступеня очищення (у разі застосування у парфумерній або харчовій промисловості). Екстракція полягає в тому, що сировину в спеціальних екстракторах піддають витяганню етером петролейним або іншим екстрагентом. Потім екстрагент відганяють, і після видалення розчинника отримана етерна олія являє собою «смолку» масу, що містить домішки ліпофільних речовин (стерини, хлорофіл, каротиноїди та інші жиророзчинні вітаміни).

Останнім часом екстракція етерних олій стала проводитися також зрідженими газами (диоксид вуглецю, хладон-12 та інші), однак цей метод вимагає наявності відповідного обладнання, що витримує високий тиск (до 200 атм.). За допомогою цього методу промисловістю переробляються гвоздика, хміль, лаванда, ромашка аптечна, імбир та ін

*Стандартизація етерних масел.* В залежності від сфери застосування етерних олій вони мають різні характеристики, і до них застосовуються відповідні вимоги, відображені в стандартах, технічних умовах і інших документах. Для етерних олій, що використовуються у виробництві ліків, збірником стандартів є фармакопея.

При дослідженні отриманої етерної олії визначають її тотожність, відсутність домішок, числові показники (щільність, кут обертання) і хімічні властивості (кислотне число, етерне число до і після ацетилювання).

## ПЛАН ЛАБОРАТОРНОЇ РОБОТИ

1. Провести дослідження етерних олій на тотожність.
2. Провести дослідження вмісту домішок в етерних оліях.
3. Отримати етерну олію зі свіжих квітів методом анфлеражу.
4. Отримати гель з етерною олією чайного дерева для лікування піодермій

## ЛАБОРАТОРНА РОБОТА

### Завдання 1. Дослідження етерних олій на тотожність

1.1. Дослідження леткості. Одну краплю етерної олії поміщають на аркуш паперу або тканину.

Через 30 хв спостерігають випаровування етерної олії: на тканині не повинно бути жирної плями. Пляма може залишитися кольоровою (через наявність в деяких етерних маслах пігментів), але не жирною. Висновок.

1.2. Дослідження запаху. Природні етерні олії, що містять багато компонентів, повинні мати дуже густий і насичений, але рівний, ніжний і м'який аромат, що складається з безлічі відтінків, з яких ніби «утворюється»

основний запах. На відміну від синтетичних, природним оліям не властиві агресивні відтінки, і різкий градієнт кольору (особливо спиртовий відтінок, або «присмак» інших технічних домішок).

Надану викладачем етерну олію досліджують на однорідність запаху. Для цього використовують досліджуваний і контрольний зразки.

0,1 мл (2 краплі) етерної олії наносять на смужку фільтрувального паперу довжиною близько 12 см шириною 5 см так, щоб олія не змочувала край паперу, і порівнюють запах випробуваного зразка через кожні 15 хв з запахом контрольного зразка, також нанесеного на фільтрувальний папір. Протягом 1 год запах обох зразків повинен бути однаковим.

1.3. Дослідження смаку. Смужку фільтрувального паперу з нанесеною на неї сумішшю 1 г цукрової пудри з 1 краплею випробуваної олії прикладають на язик. Порівнюють дані, що наведені в специфікації та отримані органолептичні (смакові) відчуття.

1.4. Дослідження кольору або прозорості. Поміщають 10 мл етерної олії в циліндр діаметром 2-3 см і спостерігають в світлі. Роблять висновок про відсутність або наявність каламутності.

## **Завдання 2. Дослідження вмісту домішок в етерних оліях**

### 2.1. Визначення спирту етилового.

1. Кілька крапель випробуваної олії наносять на воду, налиту на предметне скло, і спостерігають на чорному фоні (не повинно бути помітного помутніння навколо краплі олії).

2. 1 мл випробуваної олії наливають в пробірку, закривають шматочком вати, в середині якого поміщають кристал фуксину, підігривають до кипіння; при наявності спирту його пари розчиняють фуксин, забарвлюючи вату в червоний колір. Висновок.

2.2. Визначення жирних і мінеральних олій. 1 мл етерної олії збовтують в пробірці з 10 мл 80%-ного етилового спирту; не повинно з'явитися каламуті (5-10% жиру) і жирних крапель (більше 10%).

2.3. Визначення синтетичних етерів щавлевої, буриштинової, лимонної, лауринової, фталевої кислот. Для визначення суміші 10 см<sup>3</sup> олії в 3 см<sup>3</sup> 10% розчину NaOH (або KOH) в абсолютному спирті витримують в пробірці протягом декількох хвилин на киплячій водяній бані, а потім охолоджують. Вміщені домішки етерів зазначених кислот гідролізуються і утворюють калієві солі, які нерозчинні в спирті. Відсутність осаду говорить про відсутність фальсифікації..

2.4. Визначення води. Вміст води встановлюється методом дистиляції. Метод заснований на тому, що етерні олії закипають при температурі більше 150°C. В пробірку поміщають 1-2 мл етерної олії і нагрівають до 120°C.

При наявності води стінки пробірки запотіють.

Кількісно воду можна визначити відгоном 10 мл етерної олії при 120°C з холодильником. Після припинення випаровування води (температура термометра, що вимірює температуру парів відгону, стає нижче 100°C) її зважують і вагу співвідносять до ваги етерної олії, що залишилася.

### Завдання 3. Отримання етерної олії зі свіжих квітів методом анфлеражу

Анфлераж (від французького: «enfleurage») - найдавніший метод отримання етерних олій шляхом їх екстрагування твердим жиром з етерно-олійної сировини. Цей спосіб призначений для обробки дуже ніжної і тендітної сировини, такої як квіти жасмину, троянди, туберози, фіалки, мимози та інших.

Метод полягає в наступному:

Пелюстки квітів акуратно розкладають на скляній рамці, розміром 10x20 см, вкритої тонким шаром очищеного холодного яловичого жиру і залишають на 1-2 доби (для троянди і туберози - три доби; для квітів жасмину рамка покривається другою такою ж рамкою з жиром).



Жир вбирає в себе етерне масло, що виділяється квітами. Через добу пелюстки квітів замінюють свіжими, і так повторюють багато разів, поки жир не буде максимально насичений етерним маслом. Отриманий жир необхідно розчиняють у спирті етиловому і випаровують.

Проводять дослідження отриманої квіткової помади згідно показників якості в завданнях 1, 2.

### Завдання 4. Отримання гелю з етерною олією чайного дерева для лікування піодермій

**Робочий пропис:**

Етерної олії чайного дерева	5,0
Спирту етилового 70 %	5,0
Глицерину	4,0
Карбополу 2001	0,3
Розчину амонія гідроксиду	до рН 6
Води очищеної	до 100,0 г

**Приготування.** Попередньо розчиняють етерну олію чайного дерева у спирті етиловому, до одержаного розчину етерної олії чайного дерева додають необхідну кількість гліцерину.

В ступку відміряють необхідну кількість води і додають карбопол. Залишають для набухання на 60 хв. Потім при постійному ретельному перемішуванні додають необхідну кількість розчину амонію гідроксиду та спирто-гліцериновий розчин етерної олії чайного дерева. Проводять пакування та маркування одержаного гелю.

Складають блок-схему технологічного процесу виробництва гелю для лікування піодермій.

### СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

1. При якому способі одержання етерних олій застосовують агенти для висалювання і органічні розчинники? З якою метою?

2. Результат «міні-теста» етерної олії, придбаної в аптеці або крамниці був наступним: одна крапля етерної олії, яка нанесена на фільтрувальний папір, при кімнатній температурі швидко випарувалась, не залишивши відбитку. Зробіть висновок щодо якості етерної олії.

3. До складу етерної олії входять термолабільні сполуки. Яким з нижче наведених методів їх можливо одержати: перегонки з водяною парою, екстракції органічними розчинниками, мацерації та анфлеражу, пресування? Відповідь обґрунтуйте.

### КОНРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Визначення етерних олій та їх хімічний склад.
2. Способи одержання етерних олій та обладнання, що використовується:
  - 2.1. метод пресування;
  - 2.2. метод перегонки з водяною парою (дистиляція);
  - 2.3. метод екстракції;
  - 2.4. методи анфлеражу та динамічної сорбції.
3. Визначення якості етерних олій.
4. Особливості технології фармацевтичних препаратів, до складу яких входять етерні олії.
5. Зберігання етерних олій.

**Література: 15, 24, 37, 65, 103.**



## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверко-Антонович И.Ю., Бикмуллин Р.Т. Методы исследования свойств полимеров: Учеб. пособие. – Казань: КГТУ, 2002. – 76 с.
2. Алексеева Е. Фитопрепараты в современной рациональной фармакотерапии / Е. Алексеева // Рос. аптеки. – 2002. – № 2. – С. 23–27.
3. Андреева, И.Н. Перспективы использования фитотерапии в санаторно-курортной практике / И.Н. Андреева, З.Д. Хаджиева, А.В. Пантюхин. - Пятигорск: ПятГФА, 2003. - 134 с.
4. Анисимова Е.Н., Зорян Е.В., Шугайлов И.А. Действие карпулированных местных анестетиков и их сочетаний с вазоконстрикторами // Стоматология. – 1998. – Т. 77., № 2. – С. 19-22.
5. Антимикотическая война «Здоровья» // Провизор. – 2001. – №14. – С. 31.
6. Антонов, В.В. Целительные ванны для красоты и здоровья / В.В. Антонов. - М.: Рипол Классик, 2006. - 176 с.
7. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Малков Ю.А. и др. Биологически активные вещества из древесины лиственницы // Химия в интересах устойчивого развития. 2001. Т. 9. №3. С. 363-367.
8. Бажанов Н.Н. Стоматология: Учеб. для вузов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 304 с.
9. Башура Г.С., Оридорога В.А. Вспомогательные вещества и их роль в создании лекарственных форм // Технология и стандартизация лекарств. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – С. 317-411.
10. Башура, Г.С. Фармацевтические аэрозоли / Г.С. Башура, П.П. Неугодов, Я.И. Хаджай. - М.: Медицина, 1978. - 272 с.
11. Блинова О. А. Теоретические и экспериментальные аспекты создания лекарственных средств на основе сырья природного происхождения : автореф. дис. д-ра. фармац. наук: 15.00.01 / О. А. Блинова. – Пермь, 2009. – 44 С.
12. Блох, Р.Л. Эффективность применения кислородного коктейля в общем комплексе курортной терапии остаточных явлений инфекционного гепатита / Р.Л. Блох, Ю.С. Осипов, Т.А. Тарведян // Вопросы курортологии. - Пятигорск, 2011.-С. 184-187.
13. Бурдо ОТ. Экстрагирование в системе «кофе-вода»/О.Г. Бурдо., Г.М. Ряшко - Одесса: ТЕС, 2001.-116 с.
14. Ветров П.П. Способ получения масла шиповника // Фармаком. – 1994. – № 8-9. – С. 41-44.
15. Ветров П.П. Экстрагирование природных веществ из растительного сырья сжиженными газами // Технология и стандартизация лекарств. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – С. 220-232.
16. Воловик Н.В., Ляпунов М.О. Розробка гелевих основ з карбомерами для м'яких лікарських засобів // Вісник фармації. – 2001. - №3. – С. 51.
17. Восканян, О.С. Исследование структурно-реологических свойств

эмульсионных продуктов нового поколения / О.С. Восканян, В.Х. Паронян, Т.В.-Шленская // Хранение и переработка сельхозсырья. - 2004. - № 10. - С. 17-21.

18. Вплив деяких розчинників та карбомерів на властивості гелів / М.О. Ляпунов, Н.В. Воловик, О.П. Безугла та ін. // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 55-61.

19. Гаврикова Л.М., Дубачева С.М., Гоменюк Т.М. Современные возможности лечения гиперестезии твердых тканей зубов // Сб. науч. работ: Новое в теории и практике стоматологии / Под ред. проф. В.И. Гречишников. – Ставрополь, 2003. – С. 53-57.

20. Гайворонский И.В., Петрова Т.Б. Анатомия зубов человека. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 56 с.

21. Георгиевский В.П. От химической субстанции через оптимальную лекарственную форму к эффективному и безопасному лекарственному препарату // Технология и стандартизация лекарств. – Х.: ИГ «Рирег», 2000. – Т. II. – С. 4-37.

22. Головкин В.В. Разработка состава и технологии сиропа “Гремель” // Вестник фармации. – 2006. – № 4. – С. 36-40.

23. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 400 с.

24. Губіна Т.М., Ковальов І.П. Трансдермальні терапевтичні системи // Фармац. журн. – 1990. – № 2. – С. 33-37.

25. Демьяненко В.Г., Жехжах Самер, Демьяненко Д.В. Разработка технологии липофильной фракции из плодов шиповника и ее фитохимическое исследование // Материалы 6-го Нац. съезда фармацевтов Украины, 28-30 сент. 2005, г. Харьков. – Х.: Изд-во НФаУ, 2005. - С. 697.

26. Державна фармакопея України / Держ. п-во “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., 2 допов. – Х.: Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – С. 291.

27. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.

28. Детские лекарственные формы. сообщ. I. Некоторые итоги и перспективы создания / В.Н. Спиридонов, Г.В. Оболенцева, В.П. Георгиевский, С.И. Дихтярев // Фармаком. – 1992. – № 2. – С. 8-14.

29. Дмитрієвський, Д.І., Прохватило О.І., Сліпченко Г.Д. Розробка технології отримання гранул силібору – препарату гепатопротекторної дії для застосування в педіатрії // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 2 (2). – С. 57-61.

30. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. закл. / авт.–уклад. І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

31. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посіб. / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан. –

Львів: Львівський держ. мед. ун-т, 1996. – 95 с.

32. Зорян Е.В., Рабинович С.А., Анисимова Е.Н. Артикаин: новый этап на пути эффективной и безопасной анестезии в стоматологии // Вестник стоматологии. – 1999. – № 6. – 15 с.

33. Иванов Л.В., Орлова И.Н. Биофармацевтические исследования, направленные на оптимизацию состава, свойств и пути введения лекарственных препаратов // Технология и стандартизация лекарств. – Х.: ИГ «Рирег», 2000. – Т. II. – С. 558-613.

34. Изучение пенообразующих свойств препаратов солодки / З.Д. Хаджиева // Регион, конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (49; 1994; Пятигорск): материалы... - Пятигорск, 1994. - С. 61-62.

35. Изучение свойств магнитных наночастиц в оториноларингологии / К.Г. Добрецов, В.Ю. Афонькин, С.В. Столяр [и др.] // Российская оториноларингология. - 2009. - N 3. - С. 51-56.

36. К проблеме создания новых лекарственных форм. / Г.С. Башура, А.И., Тихонов, А.Г. Башура и др. // Фармаком. – 1995. – № 1/2. – С. 9-21.

37. Касаткин А. Г. Основные процессы и аппараты химической технологии / Касаткин А. Г. – М., 2005. – 753 с.

38. Киселев, О.И. Наномедицина : ближайшие перспективы / О.И. Киселев, Л.Б. Пиотровский // Международный форум по нанотехнологиям «Rusnanotech – 2008» : сб. тез докл. научно-технических секций. Т. 2 (Москва, 2008 г.). – С. 251-252.

39. Коваленко С.М., Губін Ю.І., Прохватило О.І. Актуальність створення нових комбінованих лікарських препаратів гепатопротекторів // Запорожский мед. журн. – 2009. – №1. – С. 52-56.

40. Компендиум 2006 – лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2006. – 2270 с.

41. Коржавых Э.А., Румянцев А.С., Выровщикова А.В. Толковый словарь лекарственных форм (препринт). – М.: Медицина, 2004. – 234 с.

42. Корнев М. Жевательная резинка: за и против // Химия и Химики. – 2010. – №3. – С. 65-71.

43. Коробко, И.Ю. Пенные системы в дерматологии / И.Ю. Коробко // Регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров (55; 2000; Пятигорск): материалы... - Пятигорск, 2000. - С. 61-62.

44. Котешкова О.М., Сретенская И.С., Анциферов М.Б. Подсластители в питании больных сахарным диабетом // Фарматека. – 2006. – № 17. – С. 54-70.

45. Лекарственные препараты Украины / А.Н. Беловол, В.А. Георгиянц, О.М. Гладченко и др.; под ред. В.П.Черных и И.А. Зупанца. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 512 с.

46. Лекарственные средства, применяемые в стоматологии: Справ. / В.Н. Трезубов, Л.М. Мишнев, И.В. Марусов, А.М. Соловьев; Под ред. Ю.Д. Игнатова. – СПб: Фолиант, 1995. – 288 с.

47. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний. – М., 2006. – 416 с.

48. Леус П.А., Горегляд А.А., Чудакова И.О. Заболевания зубов и полости рта: Учеб. Пособие. – Изд. 2-е. – М.: Медицина, 2001. – 288 с.
49. Ляпунов А.Н., Воловик Н.В. Создание мягких лекарственных средств на различных основах. Сообщ. 2. Исследование реологических свойств гелей, образованных карбомерами // Фармаком. – 2001. – № 2. – С. 22-24.
50. Малютенкова С. Товароведение и экспертиза кондитерских товаров. –СПб: Питер, 2004. – 480 с.
51. Материаловедение в стоматологии / Под ред. А.И. Рыбакова. – М.: Медицина, 1993. – 424 с.
52. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т.; Т. 1. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая волна», 2000. – 540 с.
53. Медведева С.А., Александрова Г.П., Дубровина В.И. и др. Арабиногалактан лиственницы: - перспективная полимерная матрица для биогенных металлов // Butlerov Commun. 2002. № 7. Р. 43-49.
54. Микушина И.В., Троицкая А.Б., Душкин А.В. и др. Превращения структуры древесины при механохимической обработке // Химия в интересах устойчивого развития. 2003. Т. 11. С. 363-373.
55. Мировой фармацевтический рынок в 2003 г. // Ремедиум. – 2004. – С. 12-13.
56. Нанотехнологии в медицине // Биомедицинская химия. - 2009. - Том 55, Выпуск 2. - С. 221-225.
57. Настанова 42-01:2003 Лікарські засоби. Технологічний процес
58. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация / Под ред. проф. В.Л. Багировой, проф. В.А. Северцева. - СПб., 2001. - 223 с.
59. Нероев, Владимир Владимирович Нанотехнологии в медицине : проблемы и перспективы / В. В. Нероев, Р. А. Гундорова, Е. Н. Вериго // Офтальмология. - 2008. - Том 5, N 2. - С. 82-84.
60. Новые лекарственные формы направленного действия и с регулирующим высвобождением лекарственных веществ // Обзор. информ. под ред. М.Т. Алюшина. – М.: ВНИИМИ. – 1987. – С. 1-67.
61. Новые методы микродиагностики и нанотерапии внутренних патологий организма с помощью наносцинтилляторов / Н.В. Классен, В.В. Кедров, В.В. Кривко [и др.] // Международный форум по нанотехнологиям «Rusnanotech - 2008» : сб. тез. докл. научно-технологических секций. Т. 2 (Москва, 2008 г.). – М., 2008. – С. 290- 292.
62. О перспективах использования наноматериалов в лечении повреждений и заболеваний тканей опорно-двигательной системы / В. И. Шевцов [и др.] // Гений ортопедии. - 2008. - N 4. - С. 26-31.
63. Опыт применения магнитных наночастиц в медицине и перспективы их использования оториноларингологии / К. Г. Добрецов [и др.] // Вестник оториноларингологии. - 2009. - N 2 / Прил. CD-R /. - С. 69-71.
64. Основы практической фитотерапии: Учеб. пособие / В.Н. Ковалев, И.А. Зупанец, В.С. Кисличенко и др. – Х.: УкрФА, 1999. – 304 с.
65. Особенности процесса экстрагирования лекарственного

растительного сырья двухфазными системами экстрагентов, содержащими компоненты суппозиторных основ / Ю.Т. Демченко, И.Е. Каухова, В.А. Вайнштейн, Т.Х. Чибиляев // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 11. – С. 30-34.

66. Оуди П. Полный медицинский травник. М.: Слово, 2001. 192 с.

67. Павх О.І., Гавкалюк М.І., Запорожська С.М. Вивчення структурно-механічних властивостей емульгелевих основ // Фарм. часопис. – 2008. – № 3 (7). – С. 19-23.

68. Пат. 2336863 Российская Федерация, МПК А61К9/16, А61К9/50, А61К47/10. Препараты в виде пеллет сферической формы / Братан Стронг, Мартин Клемкес, Дитер Бахманн; заявитель и патентообладатель ЦИЛАГ АГ; заявл. 27.06.2005; опуб. 27.10.2008; Бюл. № 30.

69. Пат. 32757U Україна, МПК<sup>7</sup> А 61К 36/84. Комбінований лікувально-профілактичний засіб седативної дії / В.П. Георгієвський, М.О. Казарінов, Р.О. Пашнєва, Г.Д. Сліпченко та ін; заявник та патентовласник ДП „ДНЦЛЗ”. - № u200801197; заявл. 31.01.2008; опубл. 26.05.2008; Бюл. № 10.

70. Пат. на винахід № 52115 А, Україна, МПК (2002) А61К6/02, 9/54. Фармацевтична композиція “Нафтатрин” у формі стоматологічних лікувальних дисків / Ю.С. Маслій, І.А. Єгоров, В.І. Гризодуб. Заявл. 25.02.2002. Опубл. 16.12.2002. Бюл. № 12.

71. Пат. на винахід № 87718, Україна, МПК (2009) А61J 3/00. Пристрій для виготовлення стоматологічних лікувальних дисків / Ю.С. Маслій, Г.В. Маслій, І.А. Єгоров. Заявл. 25.06.2007. Опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.

72. Перцев И.М., Пиминов А.Ф. Проблемы совершенствования лекарств и новые фармацевтические технологии. Терапевтические системы // Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: в 2 т., Т.1. – Х.: Изд-во УкрФА, 1991. – С. 163-312.

73. Плівки як лікарська форма / Р.С. Коритнюк, Л.Л. Давтян, О.Я. Коритнюк та ін. // Ліки України. – 2000. – № 1/2. – С. 4-7.

74. Попова И.Ю., Водяник А.Р. Новые технологии получения ликопена и каротиноидов// «Рынок БАД», 2004, №, с.

75. Привалова Э.Г., Никитюк В.Г. К вопросу технологии получения высококаротиноидного препарата шиповника // Провизор. – 1999. – № 11. – С. 30-31.

76. Применение нанотехнологически структурированного никелида титана в медицине / А.В. Фёдоров, М.Ю. Коллеров, С.С. Рудаков, П.А. Королев // Хирургия. - 2009. – N 2. - С. 71-74.

77. Производство желейной и взбивной продукции с использованием модификаторов / Ф.В. Перцевой, А.Л. Фоцан, Ю.А. Савгира, О.А. Гринченко и др. – Днепропетровск: “Пороги”, 2003. – 201 с.

78. 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.

79. Прохватило О.І., Сліпченко Г.Д. Вибір умов деконтамінації

рослинного полісахариду мукалтину // Фармац. часопис. – 2008. – № 4(8). – С. 113-116.

80. Распопов, Р.В. Современные методы определения наночастиц и наноматериалов в природных объектах / Р.В. Распопов // Вопросы детской диетологии. - 2009. - Том 7, N 4. - С. 69.

81. Резников А. Актуальные проблемы разработки новых лекарственных средств // Еженедельник аптека. – 2001. – №49. – С. 6.

82. Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарств // Г.П. Грядунова, Л.М. Козлова, Т.П. Литвинова и др. – М.: Медицина, 1986. – С. 27-34.

83. Самсонова, М.В. Наномедицина : современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вопросы безопасности / М.В. Самсонова // Пульмонология. - 2008. - N 5. - С. 5-13.

84. Сизова И.Ю., Попова И.Ю., Водяник А.Р. Сравнительный анализ химического состава CO<sub>2</sub> экстрактов// «Сырье и упаковка», - 2004, - №5 (44), - с.14.

85. Системная фитотерапия: Учеб. пособие для студентов вузов / Под ред. В.С. Кисличенко, А.В. Зайченко, И.А. Журавель - Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2008. – 256 с.

86. Сліпченко Г.Д., Казарінов М.О., Пашнева Р.О. Оптимізація складу та параметрів виробництва таблетованого препарату на основі фітопорошку з вітамінами // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 1-3.

87. Создание твердых лекарственных форм: Метод. Указания / Э.С. Сахатов, А.А. Коканов, В.И. Чуешов и др. – Ашхабад: ТОДНГМИ, 1992. – С. 20-34.

88. Терзиев В.Г. Интенсификация массопереноса при производстве крепких напитков: автореф. дис.канд. техн. наук.: спец.05.18.12. «Процеси та обладнання харчових, мікробіологічних та фармацевтичних виробництв» / В.Г. Терзиев.- Одесса, 2000. - [18]с.

89. Технология биологически активных веществ. Ч. 2. Промышленная технология производства ГЛС и фитопрепаратов: Учеб. пособие для студентов вузов / Сост.: В.И. Чуешов и др. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2002. – 96 с.

90. Технология и стандартизация лекарств: Сб. научн. трудов / ГНЦЛС; Госкоммедбиопрот; Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: «Рипрег», 1996. – 784 с.

91. Технология лекарств: Учеб. для фармац. вузов и фак.: Пер. с укр. / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных; Под ред. А.И. Тихонова. - Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2002. – 704 с.

92. Углеродные гемо- и энтеросорбенты на основе нанодисперсных углерод-углеродных материалов и использование их в медицине при критических состояниях / В. Ф. Сузовикин [и др.] // Эфферентная терапия. - 2008. - Том 14, N 1/2. - С. 4-8.

93. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. Навчальний посіб. / За ред. І.М. Перцева. Вид. друге, перероб. та доп. – Вінниця: НОВА

КНИГА, 2007. – 728 с.

94. Хишова О.М. Определение сыпучести растительных материалов // Химико-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 12. – С. 15-17.

95. Чубенко А.В. Анализ приоритетных исследований в области новых лекарственных средств за рубежом // Провизор. – 2003. – № 1. – С. 6-11.

96. Эрлихман В. Жевать всегда, жевать везде // Gala Биография. – 2009. – №5. – С. 71-80.

97. Яковлева, Г.В. Особенности токсических свойств нанообъектов / Г.В. Яковлева, А.А. Стехин // Гигиена и санитария. - 2008. - N 6. - С. 21-26.

98. El-Gazayerly Omaima N. Release of pentoxifylline from xanthan gum matrix tablets // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 2003. - Vol. 29, № 2. - P. 241-246.

99. Formulation of insulin-loaded polymeric nanoparticles using response surface methodology / D. Attivi, P. Wehrle, N. Ubrich et. // Drug Dev. and Ind. Pharm. - 2005. – Vol.31, № 2. - P. 179-189.

100. Journal of Parenteral Science Technology. – 1990. – Vol. 44, № 3. – P. 145-149.

101. Kozukue N., Friedman M. Tomatine, chlorophyll, p-carotene and lycopene content in tomatoes during growth and maturation// J. of Science of Food and Agriculture. - Feb., - 2003, - v.83, - N3, - pp.195-200 (6).

102. Monitoring of renal fluoride excretion in community preventive programmes in oral health. Ed. by T.M. Marthaler. WHO/NCD/ NCR/ORH/99.1. – Geneva, 1999. – 70 p.

103. Novel drug formulatin system and delivery devices / L.A. Chaika, V.V. Libina, T.V. Andrianova. et al. – Riga, 1992. – P. 52-93.

104. Processing cartridges // BAUSCH+STROEBEL <sup>TM</sup> Machine Company: Brochure. – 1997. – 28 p.

105. Shi J., S.Yang, H.Li и M.Le Maguer. A mass transfer model applied to the supercritical extraction with CO<sub>2</sub> of curcumins from turmeric rhizomes. // Braz.J.Chem.Eng. - Sept., 2000, - v.17, - N3.

106. Shilpa Anu, Agrawal S., Ray Alok R. Controlled delivery of drugs from alginate matrix // J. Macromol. Sci. C. - 2003. – Vol.43, № 2. - P. 187-221.

107. Khatun Sabera Medicated chewing gum: An unconventional drug delivery system / Sabera Khatun, Kumar Bishwajit // International Current Pharmaceutical Journal. – 2012. – Vol. 1, No. 4. – P. 86-91.

108. Basani Gavaskar Medicated Chewing Gum – A Novel Approach to improve Patient Compliance / Gavaskar Basani, Ramana D Venkata, Rao Y Madhusudan // International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. – 2011. – Vol. 2, No. 1. – P. 23-32.

109. CPMP/QWP/130/96 Guideline on the chemistry of new active substances

110. CPMP/QWP/155/96 Note for guidance on development pharmaceuticals

111. CPMP/QWP/419/03 Note for guidance on excipients, antioxidants

and antimicrobial preservatives in the dossier for application for marketing authorization of a medicinal product

112. CPMP/QWP/604/96 Note for guidance on quality of modified release products: A: Oral dosage forms. B: Transdermal dosage forms

113. CPMP/QWP/848/96 (EMEA/CVMP/598/99) Note for Guidance on Process Validation, 2001

114. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

115. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

116. Directive 2003/94/EC of the European Parliament and of the Council, 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use

117. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use

118. Dissolution Test for Medicated Chewing Gums, General Monograph 2.9.25. In European Pharmacopoeia, 6th ed.; European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe: Strasbourg, France, 2008. – P. 304-306.

119. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006 Guideline on excipients in the dossier for application for marketing autorisation of a medicinal product

120. EMEA/CVMP/128/95 Note for guidance: investigation of chiral active Substances

121. European Pharmacopoeia. 5th Edition

122. Ezhumalai K. et al. Medicated chewing gum – a novel drug delivery for Systematic and targeted drug delivery system // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2011. – Vol. 3, No. 1. – P. 725-744.

123. Frangos JE, Kimball AB. Clobetasol propionate emollient formulation foam in the treatment of corticosteroid-responsive dermatoses. Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 2001–2007.

124. General Monograph on Dosage Forms. Chewing gums, Medicated. In European Pharmacopoeia, 6th ed.; European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe: Strasbourg, France, 2008. – P. 719.

125. Heema Naik Medicated Chewing Gums - Updated Review / Naik Heema, Gupta Stuti // International Journal of Pharmaceutical Research and Development. – 2010. – Vol. 2, No. 11. – P. 66-76.

126. ICH Q2(R1) Validation of analytical procedures: text and methodology. -2005.

127. ICH Steering Committee 18 November 2004. Pharmaceutical



## Development Q8

128. ICH Steering Committee Guidance Q9 Quality Risk Management
129. Khanekar Pallavi Medicated Chewing Gum: A Potential Drug Delivery System – Review article / Pallavi Khanekar, Supriya Mhatre, Munira Momin // International Journal of Pharmaceutical Frontier Research. – 2012. – Vol. 2, No. 4. – P. 64-75.
130. Kinjal R. Shah Medicated Chewing Gum – A Mobile Oral Drug Delivery System / Shah R. Kinjal, Mehta A. Tejal // International Journal of PharmTech Research – 2014. – Vol.6, No.1. – P. 35-48.
131. Regulatory guidance on interchangeability for multisource (generic) pharmaceutical products, WHO Technical Report Series 937, Geneva, 2006
132. United States Pharmacopeia and National Formulary USP 30–NF 25; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD, 2007. – P. 2751.