

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



ПРОМИСЛОВА ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**

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

Харків-2013

УДК 615.014 (075.8)

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

Рубан Олена Анатоліївна
Дмитрієвський Дмитро Іванович
Рибачук Василь Дмитрович
Рибачук Дмитро Васильович
Маслій Юлія Сергіївна
Спиридонов Сергій Володимирович
Гриценко Віта Іванівна
Кортунова Тетяна Василівна
Прохватило Олена Іванівна
Малиновська Світлана Анатоліївна

Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів. / Сост. О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук, Д.В. Рибачук та ін. – Х.: НФаУ, 2013. - 72 с.

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

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

ЗМІСТ

Тема 1. Процеси і апарати фармацевтичної технології.	7
Тема 2. Екстракти-концентрати. Масляні екстракти.	12
Тема 3. Новогаленові препарати.	18
Тема 4. Промислове виробництво препаратів зі свіжих рослин. Соки. Бальзами. Еліксири.	24
Тема 5. Промислове виробництво органопрепаратів. Біогенні стимулятори. Гормони. Ферменти.	28
Тема 6. Фармацевтичні розчини. Сиропи. Ароматні води. Ефірні масла.	34
Тема 7. Мікрокапсулювання лікарських речовин.	42
Тема 8. Технологія виробництва ліпосомальних лікарських форм.	46
Тема 9. Промислове виробництво пластирів медичних.	51
Тема 10. Фармацевтичні суспензії і емульсії.	55
Тема 11. Трансдермальні терапевтичні системи.	59
Тема 12. Виробництво лікарських препаратів для використання в педіатричній практиці.	63
Тема 13. Виробництво лікарських препаратів для геріатрії.	67

ВСТУП

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

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

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

З метою надання допомоги студентам в детальному вивченні теоретичних матеріалу, в рамках тем передбачених програмою для самостійного вивчення, колективом кафедри розроблений даний навчальний посібник. Структура навчального посібника повною мірою відповідає програмі курсу «Промислова технологія лікарських засобів» і містить в своїй структурі 13 теоретичних тем, розподілених на два модулі. Кожна із запропонованих тем складається з наступних блоків: детальний план самостійної роботи, інформаційний матеріал, банк тестів для контролю якості самостійної роботи та перелік рекомендованих джерел літератури.

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

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

№	Тема	Години
1	ПРОЦЕСИ І АПАРАТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ. Загальні поняття про машини і апарати, автоматичні лінії. Теплові процеси. Нагрівання. Теплоносії. Види теплообмінників. Випарювання. Висушування. Обладнання.	6
2	ЕКСТРАКТИ-КОНЦЕНТРАТИ. МАСЛЯНІ ЕКСТРАКТИ. Характеристика. Класифікація. Способи виробництва та стандартизація. Обладнання.	6
3	НОВОГАЛЕНОВІ ПРЕПАРАТИ. Класифікація. Способи виготовлення та стандартизації. Обладнання.	6
4	ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПРЕПАРАТІВ ЗІ СВІЖИХ РОСЛИН. СОКИ. БАЛЬЗАМИ. ЕЛІКСИРИ. Класифікація. Способи виробництва соків з свіжої рослинної сировини. Згущенні та сухі соки. Екстракційні препарати з свіжих рослин. Бальзами. Еліксири.	6
5	ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ОРГАНОПРЕПАРАТІВ. БІОГЕННІ СТИМУЛЯТОРИ. ГОРМОНИ. ФЕРМЕНТИ. Органопрепарати. Хімічна природа біогенних стимуляторів. Класифікація. Стандартизація. Гормони. Класифікація гормонів, джерела отримання.	6
6	ФАРМАЦЕВТИЧНІ РОЗЧИНИ. СИРОПИ. АРОМАТНІ ВОДИ. ЕФІРНІ МАСЛА. Характеристика. Класифікація. Способи виробництва та очистки. Апаратура. Теоретичні основи розчинення та фільтрації. Теоретичні основи процесу перегонки ефірних масел з водяною парою. Пакування. Контроль якості.	6
	Підготовка до підсумкового контролю модулю 1.	4
	Всього	40

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

№	Тема	Години
1	МІКРОКАПСУЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН. Характеристика. Класифікація. Будова. Методи виробництва. Контроль якості.	5
2	ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІПОСОМАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ. Характеристика. Класифікація. Будова. Методи виробництва. Контроль якості.	5
3	ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПЛАСТИРІВ МЕДИЧНИХ. Класифікація. Технологія виробництва. Вимоги до допоміжних речовин. Обладнання. Пакування. Зберігання.	5
4	ФАРМАЦЕВТИЧНІ СУСПЕНЗІЇ І ЕМУЛЬСІЇ. Допоміжні речовини. Особливості промислового отримання, способи диспергування. Обладнання. Контроль якості.	5
5	ТРАНСДЕРМАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ. Класифікація. Технологія виробництва. Вимоги до допоміжних речовин. Обладнання. Пакування. Умови зберігання.	5
6	ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ. Лікарські форми. Вимоги. Особливості технології.	5
7	ВИРОБНИЦТВО ЛЕКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ГЕРІАТРІЇ. Лікарські форми. Вимоги. Особливості технології.	5
	Підготовка до підсумкового контролю модулю 2.	5
	Всього	40

ТЕМА 1. ПРОЦЕСИ І АПАРАТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

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

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

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

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

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

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

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

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

Безперервні процеси, що відбуваються в апаратах безперервної дії, характеризуються безперервним завантаженням апарату сировиною і безперервним випуском продукції. Такі процеси допускають максимальну

автоматизацію, і знайшли широке застосування на фармацевтичних підприємствах.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При виробництві фармацевтичних препаратів, крім машин, широко використовуються різні апарати. **Апарат** - пристрій, в якому на продукт або вихідні матеріали здійснюється дія, що супроводжується зміною фізико-хімічних властивостей або їх агрегатного стану (напр., перколятори, сушарки,

дистилятори та ін.). У апараті протікають теплові, дифузійні, хімічні та інші процеси.

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

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

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

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

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

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

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

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

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

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

- A. Виникнення явища кавітації.
- B. Турбулентної течії рідини.
- C. Електродіалізу.
- D. Високовольтних розрядів.
- E. Електроплазмолізу.

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

- A. Сушарка з псевдозрідженим шаром, вакуум-сушильна шафа.
- B. Вакуум-сушильна шафа, валкова вакуум-сушарка, сушарка з інфрачервоними променями.
- C. Повітряно-циркуляційні сушарки, стрічкові сушарки, сублімаційні двовалкові сушарки.
- D. Камерна, тунельна, стрічкова, барабанна, аерофонтанна, сушарка з псевдозрідженим шаром, розпилувальна сушарка.
- E. Високочастотна сушарка, сублімаційна сушарка, камерна, тунельна сушарка, барабанна сушарка.

3. Одним з методів розділення гетерогенних систем є пресування. Як досягти продуктивності в силі при роботі на гідропресі?

- A. Зменшенням діаметру плунжера насоса в порівнянні з діаметром плунжера преса.
- B. Різким підвищенням тиску.
- C. Зменшенням висоти завантажувального кошика..
- D. Застосуванням манометра.

- Е. Використанням для заповнення преса води замість масла.
4. *Вкажіть принцип дії випарного апарату, заснованого на закономірностях непрямого теплообміну з тонким шаром поточної рідини і відцентровою сепарацією:*
- А. Вакуум-апарат з паровою рубашкою.
 - В. Трубчастий вакуум-випарний апарат.
 - С. Кульовий вакуум-випарний апарат.
 - Д. Відцентровий роторно-випарний апарат "Центрітерм".
 - Е. Вакуум-випарний апарат з примусовою циркуляцією рідини, яку випаровують.
5. *При виробництві розчинів на фармацевтичних підприємствах використовують різне обладнання. Які апарати застосовуються для механічного перемішування рідин?*
- А. Пульсатор.
 - В. Компресори.
 - С. Лопатеві мішалки.
 - Д. Рідинні свистки.
 - Е. Насоси.
6. *Барботер - це пристрій, який використовується при перемішуванні:*
- А. Гравітаційному.
 - В. Акустичному.
 - С. Механічному.
 - Д. Пневматичному.
 - Е. Циркуляційному.
7. *Одним з показників матеріального балансу є витратний коефіцієнт, що являє собою:*
- А. Відношення кількості вихідних матеріалів до маси готового і побічного продукту.
 - В. Відношення маси продукту до маси вихідних матеріалів.
 - С. Відношення маси матеріальних втрат до маси вихідних матеріалів.
 - Д. Відношення маси вихідних матеріалів до маси отриманого продукту.
 - Е. Відношення суми кількостей вихідних матеріалів і готового продукту до маси матеріальних втрат.
8. *Які з зазначених вимог, що висуваються до матеріалів та апаратів, відносяться до економічних:*
- А. Витрати на проектування, виготовлення і монтаж.
 - В. Відповідність температури.
 - С. Швидкість руху.
 - Д. Зручність експлуатації.
 - Е. Запас міцності.
9. *На фармацевтичному підприємстві застосовуються різні типи сушарок. Які сушарки належать до типу контактних?*
- А. Валкові сушарки.
 - В. Стрічкові сушарки.
 - С. Повітряно-циркуляційні сушарки.

- D. Пневматичні сушарки.
E. Розпилювальні сушарки.
10. У процесі виготовлення фіто-і органопрепаратів використовують різні види сушарок. Яку сушарку найбільш доцільно використовувати для висушування термолабільних сполук?
- A. Барабанна сушарка.
B. Валкова сушарка.
C. Стрічкова сушарка..
D. Сушильна шафа.
E. Ліофільна сушарка.
11. Для фільтрування розчинів використовують різну апаратуру. Які фільтри використовують для фільтрування під вакуумом?
- A. Центрифуги.
B. Друк-фільтри.
C. Рамні фільтр-преси.
D. Фільтри-мішки.
E. Нутч-фільтри.
12. Для переміщення рідин використовують гідравлічні машини - насоси. Вкажіть, чому плунжер насоса гідравлічного преса роблять значно меншого діаметру, ніж плунжер преса:
- A. Для виграшу в силі.
B. Для зручності в роботі.
C. Для економії металу.
D. Для безпеки в роботі.
E. Для прискорення процесу.
13. У фармацевтичній промисловості для очищення і виділення ряду органічних речовин з високою температурою кипіння і нерозчинних у воді, можна застосувати:
- A. Ректифікацію.
B. Фракційну перегонку.
C. Перегонку з водяною парою.
D. Послідовну ректифікацію.
E. Термічний аналіз.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т.; Т. 1 / 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.
2. Автоматы для изготовления лекарственных форм и фасовки / В.Д. Новиков, О.Л. Тютенков, Н.А. Филипин, Ж.И. Яковлева – М.: Медицина, 1980. – 295 с.
3. Борисенко Ю.Б. УВ-1 - устройство для измерения влагосодержания фармацевтических продуктов // Тез. докл. Всесоюзн. науч. конф.

- Основные направления работы по улучшению качества лекарственных средств”. - Харьков, 1983. - С. 18-20.
4. Муштаев В.И., Ульянов В.М. Сушка дисперсных материалов. – М.: Химия, 1988. – 352 с.
 5. Муштаев В.И., Тимонин А.С., Лебедев В.Я. Конструирование и расчет аппаратов со взвешенным слоем. – М.: Химия, 1991. – 344 с.
 6. Муравьев И.А. Технология лекарств. Изд. 3-е перераб. и доп. в 2-х томах; Т. 1. - М.: Медицина, 1980. - 380 с.
 7. Таблеточные машины в фармацевтической промышленности / Э.Э. Кольман-Иванов, В.А. Белоусов, Е.Е. Борзунов, М.Б. Вальтер. – М.: Медицина, 1975. – 295 с.

ТЕМА 2. ЕКСТРАКТИ-КОНЦЕНТРАТИ. МАСЛЯНІ ЕКСТРАКТИ.

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

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

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

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

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

концентрату у воді.

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

Екстракти-концентрати мають наступні *переваги*:

- добре розчиняються у воді з утворенням прозорих розчинів;
- їх впровадження в умовах аптеки прискорює процес приготування фармацевтичних препаратів (настоїв і відварів);
- їх застосування сприяє підвищенню якості приготованих настоїв і відварів, тому що вони є стандартизованими;
- стійкі й зручні при зберіганні та транспортуванні;
- їх застосування звільняє від необхідності зберігання лікарської рослинної сировини.

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

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

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

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

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

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

Фармацевтичною промисловістю випускаються наступні екстракти-концентрати:

- рідкі: валеріани 1:2, кропиви собачої 1:2, горицвіту 1:2;
- сухі: кореню алтеї 1:1, горицвіту 1:1, термопсису 1:1, конвалії 1:1, наперстянки 1:1.

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

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

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

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

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

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

Олійні витяги з рослинної сировини отримують двома способами:

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

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

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

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

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

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

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

- При аналізі сухого екстракту-концентрату термопсису встановлений підвищений вміст діючих речовин, вологість 5%. Як вчинити у цьому випадку:*
 - Розбавити до норми лактозою.
 - Розбавити спиртом або водою до норми.
 - Досушити під вакуумом.
 - Досушити до норми, потім додати розраховану кількість лактози.
 - Забракувати серію.
- Фітохімічний цех підприємства виготовляє екстракційні препарати. У якому співвідношенні готують рідкі екстракти-концентрати?*
 - 1:1.
 - 1:2.
 - 1:5.
 - 1:10.
 - 1:20.
- Якої концентрації спирт застосовують в якості екстрагенту при отриманні екстрактів-концентратів:*
 - 70%.
 - 96%.
 - 75%.
 - 50%.
 - 20-40%.
- На фармацевтичному підприємстві виготовляють екстракти-*

- концентрати. Вкажіть, в якому співвідношенні готують сухі екстракти-концентрати:*
- A. 1:1.
 - B. 1:2.
 - C. 1:5.
 - D. 1:10.
 - E. 1:1000.
5. *У фітохімічному цеху підприємства виготовляють екстракційні препарати. Вкажіть, з якою метою застосовують екстракти-концентрати:*
- A. Для швидкого приготування настоїв і відварів в аптечній практиці.
 - B. Як готові лікарські засоби.
 - C. Для приготування настоянок.
 - D. Для приготування густих екстрактів.
 - E. Для приготування сухих екстрактів.
6. *Для отримання екстрактів-концентратів використовують в якості екстрагенту:*
- A. Воду очищену.
 - B. Спирт етиловий 95%.
 - C. Спирт етиловий 20-40%.
 - D. Етиловий етер.
 - E. Хлороформну воду.
7. *Фармацевтичне підприємство виготовляє екстракт-концентрат конвалії сухий, у якому вміст діючих речовин перевищує норму. Які речовини використовуються для розведення екстракту?*
- A. Пектин, глюкоза.
 - B. Спирт етиловий.
 - C. Цукор молочний, глюкоза.
 - D. Вода очищена.
 - E. Цукор, натрій хлорид.
8. *Для швидкого приготування водних витягів у аптечній практиці використовують стандартизовані рідкі та сухі витяги з лікарської рослинної сировини, які виготовляються на фармацевтичних підприємствах. Вкажіть назву цих витягів:*
- A. Рідкі екстракти.
 - B. Густі екстракти.
 - C. Сухі екстракти.
 - D. Екстракти-концентрати.
 - E. Настоянки.
9. *Скільки об'ємних частин рідкого екстракту-концентрату отримують з однієї вагової частини лікарської рослинної сировини?*
- A. 2,0.
 - B. 0,5.
 - C. 1,0.
 - D. 10,0.

- Е. 5,0.
10. Для приготування олії шипшини у промислових умовах як сировину використовують:
- А. Сухі насіння плодів шипшини, звільнені від м'якоті.
 - В. Свіжі плоди шипшини.
 - С. Сухі цілі плоди шипшини.
 - Д. Сухі подрібнені плоди шипшини.
 - Е. Плоди та квіти шипшини.
11. На фармацевтичному підприємстві виготовляють масляні екстракти. Вкажіть, в якому співвідношенні їх готують:
- А. 1:10.
 - В. 1:1.
 - С. 1:2.
 - Д. 1:5.
 - Е. 1:20.
12. Фітохімічний цех підприємства виготовляє масляні екстракти. Які методи екстрагування більш раціонально застосовувати у даному випадку?
- А. Протиплинне екстрагування, перколяція, реперколяція, мацерація.
 - В. Дробна мацерація, перколяція, реперколяція, мацерація.
 - С. Дробна мацерація, протиплинне екстрагування, циркуляційне екстрагування зрідженими газами.
 - Д. Циркуляційна екстракція зрідженими газами, перколяція, реперколяція, мацерація.
 - Е. Дробна мацерація, протиплинне екстрагування, перколяція, реперколяція.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Промышленная технология лекарств: [Учеб. в 2-х т.]; под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
2. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
4. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
5. Гончаренко Г.К. Экстракция лекарственных веществ из растительного сырья. – Х., 1972. - 50 с.

ТЕМА 3. НОВОГАЛЕНОВІ ПРЕПАРАТИ.

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

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

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

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

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

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

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

очищення витягу, випаровування, сушіння, стандартизація, отримання лікарських форм.

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

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

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

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

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

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

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

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

Адсорбція - поглинання речовини на поверхні сорбенту.

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

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

У виробництві новогаленових препаратів частіше використовується адсорбція, ніж абсорбція.

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

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

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

Наводимо номенклатуру новогаленових препаратів:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. *Фармацевтичне підприємство виготовляє новогаленові препарати. Вкажіть, при отриманні якого з них використовують циркуляційний апарат типу "Сокслет"?*
 - A. Адонізид.
 - B. Дігосин.
 - C. Коргліконт.
 - D. Лантозид.
 - E. Целанід.
2. *При виробництві максимально-очищених препаратів використовуються специфічні методи очищення витягів. Вкажіть метод, що відноситься до висолювання:*
 - A. Діаліз.
 - B. Нагрівання.
 - C. Дія насичених розчинів сильних електролітів.
 - D. Дія УФ-опромінення.
 - E. Ультразвукова обробка.
3. *При виробництві максимально-очищених препаратів використовується очищення витягів методом рідинної екстракції, яка являє собою:*
 - A. Процес витягання речовин з однієї рідини за допомогою іншої, що не змішується з першою.
 - B. Процес дії на витяг нагрівання.
 - C. Процес дії електролітів.
 - D. Діаліз.
 - E. Процес дії ультразвука.
4. *Фітохімічний цех підприємства виготовляє максимально-очищені препарати. При цьому використовуються специфічні методи очищення витягів. На чому заснований метод діалізу:*
 - A. На властивості молекул біополімерів не проходити через напівпроникні мембрани.
 - B. На витяганні речовин з однієї рідини за допомогою іншої, що не змішується з першою.
 - C. На дії на витяг нагрівання.
 - D. На дії електроліту.
 - E. На процесі поглинання газів.
5. *При очищенні новогаленових препаратів одним з методів є висолювання. В чому полягає механізм цього методу:*
 - A. В дифузійному процесі витягання речовин.
 - B. В дегідратації молекул біополімерів.
 - C. В затриманні біополімерів напівпроникною мембраною.
 - D. В поглинанні розчинних солей сорбентами.
 - E. В утворенні соляних форм іонів.
6. *Фітохімічний цех підприємства виготовляє екстракційні препарати. Визначте, для якого препарату підібрані: екстрагент-24% етиловий спирт;*

обладнання – батарея перколяторів, кристалізатор, фільтр-прес, вакуум-випарний апарат:

- A. Лантозід.
- B. Густий екстракт солодки.
- C. Рідкий екстракт алое.
- D. Сухий екстракт валеріани.
- E. Пантаглюцид.

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

- A. Адонізид.
- B. Пантаглюцид.
- C. Рідкий екстракт алое.
- D. Лантозід.
- E. Густий екстракт солодки.

8. Вкажіть, який екстрагент використовують при вилученні суми алкалоїдів із кори коренів раувольфії зміїної для виробництва "Раунатину":

- A. 10% розчин кислоти оцтової.
- B. Спирто-хлороформна суміш
- C. Водний розчин амоніаку.
- D. 90% етанол.
- E. 5% розчин кислоти оцтової.

9. Назвіть найбільш вагому ознаку, яка відрізняє новогаленові препарати від галенових:

- A. Вміст суми активнодіючих речовин.
- B. Можливість парентерального введення препаратів.
- C. Використання для екстрагування водних розчинів етанолу.
- D. Використання адсорбційних методів очищення.
- E. Використання протиплинної екстракції.

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

- A. Кора крушини.
- B. Трава полину.
- C. Корінь кульбаби.
- D. Листя подорожника.
- E. Трава конвалії звичайної.

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

- A. Густий екстракт солодки.
- B. Пантаглюцид.

- С. Рідкий екстракт алое.
- Д. Лантозід.
- Е. Адонізид.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. – 3rd ed. supplement. – Strasbourg: Council of Europe, 1998. – 1777 p.
2. Аксельруд Г.А. Массообмен в системе твердое тело-жидкость. – Львов: Изд. ЛГУ, 1981. – С. 28-55.
3. Галстон А. Жизнь зеленого растения / А. Галстон, П. Девис, Р. Сэттер; пер. с англ.; под ред. Н.П. Воскресенской. - М.: Мир, 1983. – 549 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РИРЕГ, 2001. – 531 с.
5. Кивман Г.Я. Проблемы нормирования микробиологической чистоты лекарственного растительного сырья / Г.Я. Кивман, Т.А. Шуб, В.С. Чудаева // Хим.-фарм. журн. – 1994. – №6. – С. 60-63.
6. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. - М.: Медицина, 1981. – 208 с.
7. Муравьев И.А. Некоторые вопросы моделирования экстракторов и изучение режима их работы. – В кн.: Лекарственные вещества / И.А. Муравьев, Ю.Г. Пшуков; Под ред. Г.Н. Дорофеевко.– Ростов-на-Дону: ГУ Ростова-на-Дону, 1979. – С. 82-97.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Good manufacturing practice for medicinal products / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П.Безуглой; Межгос. комис. по стандарт. регистрации и контролю качества лекарств. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.
9. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.
10. Промышленная технология лекарств: [Учебник. В 2-х т. Том 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.
11. Справочник Видаль. 1996. Лекарственные препараты в России. – М.: «АстраФармСервис», 1996 – 1296 с.
12. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
13. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А. Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
14. Фрей-Висслинг А. Ультраструктура растительной клетки / Фрей-А. Висслинг, К. Мюлеталер; пер. с англ. Ключко Н.Л., Цингер Н.В. - М.: Мир, 1968. - 364 с.

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

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

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

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

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

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

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

дурману, хвоща польового, чистотілу, водяного перцю, чемериці, мати-й-мачухи, кропиви та ін.

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

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

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

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

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

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

Еліксири (латинське –*elixirum*”, –*elixir*” від арабського –*ель‘іксир*” — камінь, –*філософський камінь*”) — рідка лікарська форма для перорального застосування, що є прозорою, часто забарвленою, сумішшю спирто-водних витягів з рослинної сировини із додаванням лікарських речовин, цукрів і ароматизаторів.

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

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

Бальзами для зовнішнього застосування (латинське –*balsama*”; грецьке –*balsamon*” — ароматична смола) – мазі, що містять ароматичні сполуки (олію

етерну, смоли, бензойну і коричну кислоти, альдегіди та ін.) і мають характерний «бальзамічний» запах.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. На фармацевтичній фабриці виготовляють сік із свіжої рослинної сировини. Вкажіть, яку операцію проводять на стадії очищення соку:

- A. Нагрівання з наступним різким охолодженням.

- В. Відстоювання.
- С. Адсорбція.
- Д. Фільтрація.
- Е. Кристалізація.

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

- А. Горицвіт весняний.
- В. Алтея лікарська.
- С. Термопсис ланцетовидний.
- Д. Подорожник великий.
- Е. Солодка гола.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Галстон А. Жизнь зеленого растения / А. Галстон, П. Девис, Р. Сэттер; пер. с англ.; под ред. Н.П. Воскресенской. - М.: Мир, 1983. - 549 с.
2. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. - М.: Медицина, 1981. – 208 с.
4. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Good manufacturing practice for medicinal products / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загоря, В.П. Георгиевского, Е.П.Безуглой; Межгос. комис. по стандарт. регистрации и контролю качества лекарств. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.
5. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.
6. Промышленная технология лекарств: [Учеб. в 2-х т]; под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
7. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
8. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А. Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.

ТЕМА 5. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ОРГАНОПРЕПАРАТІВ. БІОГЕННІ СТИМУЛЯТОРИ. ГОРМОНИ. ФЕРМЕНТИ.

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

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Класифікація органопрепаратів, одержаних з тваринної сировини.
2. Методи консервації та підготовки тваринної сировини у виробництві

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

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

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

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

На ендокринних заводах органопрепарати одержують:

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

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

- заморожування або консервування сировини (спиртом, ацетоном, засолювання натрій хлоридом або його концентрованим розчином);
- підготовку сировини (розморожування, миття, механічне видалення сторонніх тканин і жиру);
- подрібнення сировини до фаршу і знежирення органічними розчинниками;

- сушку сировини у вакуум-сушильних шафах при температурі не вище за 40°C;
- подрібнення сухої знежиреної маси у фарфорових кульових млинах (*при отриманні препаратів з висушених залоз або тканин*);
- екстракція (*при отриманні екстракційних органопрепаратів*)
- очищення витягу-сирцю та глибоке очищення (*при отриманні індивідуальних МОП парентерального призначення*).
- далі відповідно до технології специфічної для певної ЛФ.

Особливу групу препаратів складають **біогенні стимулятори**.

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

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

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

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

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

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

До біостимуляторів *тваринного походження* відносяться наступні препарати: склоподібне тіло, суспензія плаценти для ін'єкцій; екстракт плаценти для ін'єкцій; амніоцен; амніоцен для ін'єкцій; хонсурид; румалон; плазмол; спленін; солкосерил; актовегін; апілак; прополіс; аерозольний

препарат «Пропосол»; мазь «Пропоцеум»; настойка прополісу; квітковий пилок.

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

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

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

- Гормони білкової природи: прості (інсулін, пролактин, гормон росту) і складні (фолотропін, лютропін, тиротропін) білки.

- Гормони пептидної природи: глікоген, кальцитонін, соматостатин, вазопресин, окситоцин.

- Гормони ліпоїдної природи (стероїдні гормони): кортикостероїди, андрогени-естрогени, простагландини.

- Парагормони, тканинні гормони: гастрин, гепарин.

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

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

Препарати гормонів щитовидної залози: тиреоїдин, трийодтироніну гідрохлорид.

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

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

До *препаратів неспецифічної дії* відносять: *пантокрин* – рідкий спиртовий (50%) екстракт з пантів марала і плямистого оленя; *рантарин* – 40% спиртовий екстракт з пантів північного оленя; *вітогенат* – водний очищений екстракт свіжої печінки великої рогатої худоби.

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

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

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

Перелік ферментів з сировини *тваринного* походження включає препарати:

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

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

- ферментів з сіменників (ронідаза, лідаза).

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

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

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. *Препарат, який отримують з ропи Куяльницького лиману з додаванням кумаринової і коричної кислот, має назву:*
 - A. Біосед.
 - B. Пелоїдин.
 - C. Пелоїдодистилят для ін'єкцій.
 - D. ФіБС.
 - E. Гумізоль.
2. *Яку сировину застосовують для виробництва препарату біогенних стимуляторів – ФіБС?*
 - A. Вівсяна солома.
 - B. Тирса.
 - C. Початки кукурудзи.
 - D. Торф.
 - E. Лиманна грязь.
3. *Фітохімічний цех підприємства виготовляє біогенні стимулятори з різних видів сировини. Вкажіть препарати біогенних стимуляторів, які одержують із мінеральних джерел.*
 - A. Пелоїдин, гумізоль, торфот, ФіБС для ін'єкцій.
 - B. Екстракт алое рідкий, лінімент алое, сік алое, біосед.
 - C. Скловидне тіло, завис плаценти для ін'єкцій, плазмол, солкосерил.
 - D. Екстракт алое рідкий, лінімент алое, плазмол.
 - E. Пелоїдин, гумізоль, торфот, плазмол, солкосерил.
4. *Фітохімічний цех підприємства виготовляє біогенні стимулятори з різних видів сировини. Вкажіть препарати біогенних стимуляторів тваринного походження.*
 - A. Скловидне тіло, завис плаценти для ін'єкцій, плазмол, солкосерил.
 - B. Екстракт алое рідкий, лінімент алое, сік алое, біосед.
 - C. Пелоїдин, гумізоль, торфот, ФіБС для ін'єкцій.
 - D. Екстракт алое рідкий, лінімент алое, плазмол.
 - E. Пелоїдин, гумізоль, торфот, плазмол, солкосерил.

5. *Фітохімічний цех підприємства виготовляє біогенні стимулятори з різних видів сировини. Вкажіть препарати біогенних стимуляторів рослинного походження.*
- A. Екстракт алое рідкий, лінімент алое, сік алое, біосед.
 - B. Екстракт алое рідкий, пелоїдин, сік алое, біосед.
 - C. Пелоїдин, гумізоль, торфот, ФіБС для ін'єкцій.
 - D. Скловидне тіло, завис плаценти для ін'єкцій, сік алое, біосед.
 - E. Пелоїдин, гумізоль, торфот, плазмол, солкосерил.
6. *На фармацевтичній фабриці виготовляють органопрепарати. Яке обладнання слід використати для подрібнення органів тварин?*
- A. Вальцеві дробилки.
 - B. Барабанні кульові млини.
 - C. Механізовані м'ясорубки типу "дзига".
 - D. РПА.
 - E. Дисмембратори.
7. *Фітохімічний цех підприємства виготовляє біогенні стимулятори з лікарської рослинної сировини. Які умови необхідно створити, щоб в ізольованих тканинах рослин почали вироблятися біогенні стимулятори?*
- A. Підвищена температура повітря 37-40°C, темне місце.
 - B. Яскраве світло, розрідження (600 мм.рт.ст.).
 - C. Знижена температура повітря 2-6°C, темне місце.
 - D. Підвищена вологість повітря, підвищена температура повітря.
 - E. Знижена вологість повітря, підвищена температура.
8. *На фармацевтичному підприємстві випускають гормональні препарати. Вкажіть, з якої сировини одержують інсулін:*
- A. Передня частина гіпофізу.
 - B. Підшлункова залоза великої рогатої худоби та свиней.
 - C. Щитовидна залоза.
 - D. Кора наднирників.
 - E. Задня частина гіпофізу.
9. *Пантокрин – це спиртова витяжка з неокостенілих подрібнених рог:*
- A. Антилопи.
 - B. Кози.
 - C. Вівці.
 - D. Марала.
 - E. Корови.
10. *Для зменшення денатурації при виробництві ферментних препаратів використовують:*
- A. Метод кристалізації.
 - B. Метод сорбції.
 - C. Метод осадження при низьких температурах.
 - D. Метод афінної хроматографії.
 - E. Електрофорез.
11. *Розділення розчинів біополімерів методом гель-хроматографії відбувається відповідно*

- А Розмірів молекули.
- В Адсорбції на поверхні сорбента.
- С Взаємодії визначаємих речовин з іоногенними групами сорбенту.
- Д Гідратації молекул.
- Е Фізичному розділу речовин між двома фазами.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Дегтяренко Т.В. Иммунокорегурующее действие тканевых препаратов различного происхождения // Офтальмологический журнал.-1995.-№2.- С.77-83.
2. Дегтяренко Т. В., Мокулькин Р. Ф. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность. Одесса, 1997. – 376 с.
3. Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса/А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, В. П. Черных, И. А. Зупанец, С. А. Тихонова// Х.: Основа, 1998.— 384 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-Експертний фармакопейний центр”. 1-е вид.-Х.:РІРЕГ,2001.-531 с.
5. 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.

ТЕМА 6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ РОЗЧИНИ. СИРОПИ. АРОМАТНІ ВОДИ. ЕФІРНІ МАСЛА.

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

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

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

12. Ефірні масла.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

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

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

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

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

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

Сиропи залежно від складу підрозділяють на смакові і лікарські.

Як основи для приготування *лікарських сиропів* широко використовуються речовини як природного так і синтетичного походження: низькоатомні спирти (гліцерин, сорбіт, ксиліт, пропіленгліколь); підсолоджувачі (мальтитол, фруктоза, глюкоза, сахарин та ін.); консерванти (сорбінова кислота, суміш ніпагіна з ніпазолом, бензйлконию хлорид та ін.); барвники (понсо, еритрозин, тартразин, тропеолін 00 та ін.); стабілізатори (натрію фосфат двозаміщений, кислота лимонна). В деяких випадках для приготування сиропів, як консистентна добавка і коригент смаку, використовується цукровий сироп в концентрації 64%, який також сприяє підвищенню осмотичного тиску. При цьому повністю пригнічується зростання і розвиток мікрофлори в лікарській формі. Проте, вживання цукру у великих кількостях не завжди виправдане. В деяких випадках він може викликати зниження ступеню всмоктування і активності діючої речовини, підвищення токсичності, а також протипоказаний хворим на цукровий діабет та дітям, що страждають діатезом.

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

Слід відмітити, що виготовлення лікарських сиропів на основі

фруктових соків не доцільно, внаслідок можливого їх зброджування в процесі зберігання, що призводить до випадання осаду і появи цвілі.

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

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

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

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

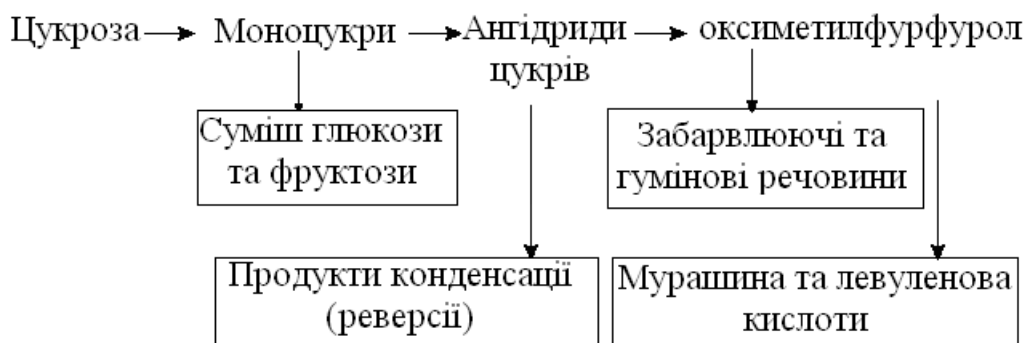
На фармацевтичних заводах або фабриках *цукровий сироп* готують в мідно лужених котлах з паровим обігрівом, що мають якірну мішалку. При приготуванні невеликих кількостей сиропів застосовують парові чавунні емальовані чаші, які закриваються дерев'яною кришкою.

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

Після повного розчинення цукру сироп повинен скипіти 2 рази, піну (білкові і слизисті речовини), що утворюється при цьому, видаляють шумівкою. Процес варки сиропу повинен бути нетривалим: нагрівання суміші для розчинення цукру – 35-40 хв. і двократне кип'ятіння суміші – 20-25 хв. Це виключає карамелізацію цукру, яка призводить до зміни кольоровості сиропу та збільшення вмісту редуруючих речовин, що спричиняє зниження стійкості сиропів при зберіганні.

Нагрівання протягом тривалого часу призводить до дегідратації цукру і утворення ангідридів глюкози. Останні можуть з'єднуватися або один з одним, або з незмінною молекулою цукру, утворюючи реверсії (продукти конденсації). При подальшому нагріванні утворюється метил фурфурол, який,

у свою чергу, розпадається з руйнуванням вуглеводного скелета та утворенням мурашиної і левулінової кислот або забарвлених сполук.



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

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

Ознакою готовності сиропу є відсутність утворення піни.

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

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

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

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

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

Залежно від способу отримання розрізняють: ароматні води, одержані перегонкою ефіромасличної рослинної сировини з водяною парою та розчиненням у воді ефірних масел (прості ароматні води), в співвідношенні

1:1000 (за винятком сильно пахучої трояндової олії - 1:4000). При цьому мають справу з бінарними системами, що складаються з двох рідин, взаємно нерозчинних і хімічно одна на одну не впливаючих, температура кипіння яких нижча, ніж температура кипіння кожної рідини окремо. Над поверхнею такої суміші створюється тиск пари кожної з цих рідин, а загальний їх тиск P дорівнює сумі парціального тиску компонентів (закон Дальтона):

$$P = P_b + P_m,$$

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

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

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

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

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

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

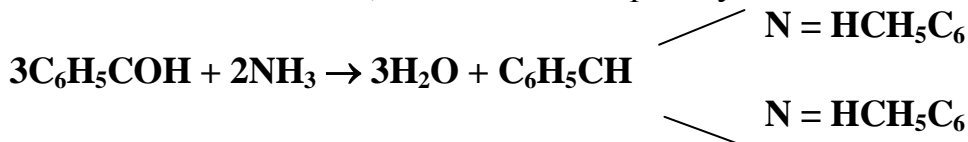
Технологія отримання ароматних вод включає наступні стадії:

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

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

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

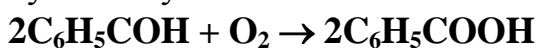
При неправильному зберіганні гірко-мигдалевої води в результаті різних хімічних перетворень в препараті може з'являтися амоніак, який спричиняє утворення ціаністого амонію, а також бензгідрамід:



В результаті полімеризації бензальдегіду утворюється бензойн:



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



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

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

- 1. Який тип мішалок слід використовувати при приготуванні цукрового сиропу для запобігання надмірного налипання сиропу до стінок реактору:*
 - Якірні.
 - Пропелерні.
 - Турбінні.
 - Пневматичні.
 - Циркуляційні.
- 2. На підприємстві випускають лікарські сиропи. Назвіть, який сироп використовується як основа:*
 - Вишневий.
 - Цукровий.
 - Малиновий.
 - Ревеневий.
 - Солодковий.
- 3. Цукровий сироп фільтрують в гарячому стані з метою:*
 - Прискорення процесу фільтрації.
 - Запобігання мікробної контамінації.
 - Запобігання кристалізації цукру.
 - Видалення надлишку вологи.
 - Підвищення в'язкості сиропу.
- 4. Для приготування сиропу використовують 82 частини цукрового сиропу; 1 частина KJ (KBr); 12 частин рідкого екстракту чабрецю і 5 частин 96% етанолу. Як називається цей препарат?*
 - Пертусин.
 - Холосас.
 - Амброксол.
 - Бронхолітін.
 - Сироп солодковий.
- 5. Яку роль виконує інвертний цукор в сиропі шипшини?*
 - Запобігає бродінню.
 - Запобігає драглюванню.
 - Солюбілізатор кислоти аскорбінової.
 - Запобігає коагуляції білків і пектинів.
 - Стабілізатора вітаміну С.
- 6. Який з перерахованих сиропів використовують для покращення смакових якостей діючих речовин лікарських препаратів?*
 - Сироп алтеї.
 - Цукровий сироп.
 - Сироп ревеню.
 - Сироп кореня солодки.

- Е. Сироп шипшини.
7. *Сиропи, що не містять діючих речовин використовуються у промисловому виробництві в якості:*
- А. Розчинників для приготування рідких лікарських форм.
 - В. Основи для приготування неводних лікарських форм.
 - С. Емульгатора.
 - Д. Корируючих речовин та як склеювачі та загущувачі.
 - Е. Стабілізаторів.
8. *З метою запобігання пригорання, інверсії і карамелізації приготування цукрового сиропу здійснюють:*
- А. З додаванням кислоти лимонної.
 - В. У реакторах з паровою рубашкою та якірною мішалкою.
 - С. У 60-64% концентрації.
 - Д. Шляхом розчинення в киплячій воді.
 - Е. З використанням цукру рафінаду.
9. *Чому при оптимальній концентрації цукрового сиропу в ньому практично не розвиваються мікроорганізми?*
- А. Внаслідок високого рН.
 - В. Осмотичний тиск у розчині вищий, ніж у мікроклітині.
 - С. Завдяки зниженню поверхневого натягу між розчином і мікроклітиною.
 - Д. Тільки завдяки введенню консервантів.
 - Е. Внаслідок низького рН.
10. *На фармацевтичному підприємстві готують лікарські сиропи. Вкажіть з якою метою застосовують сироп алтей:*
- А. Послаблюючий засіб.
 - В. Відхаркуючий засіб.
 - С. При анеміях.
 - Д. Вітамінний засіб.
 - Е. Коригент.
11. *На фармацевтичному підприємстві виготовляють сиропи. Вкажіть, з якою метою застосовують солодковий сироп:*
- А. Як відхаркуючий і легкий послаблюючий засіб.
 - В. Як смаковий сироп.
 - С. Як послаблюючий засіб.
 - Д. При гіпо- та авітамінозах С у дитячій практиці.
 - Е. При анеміях.
12. *На фармацевтичному підприємстві виготовляють ароматну воду. Вкажіть апаратуру, яка необхідна для виготовлення ароматної води методом перегонки:*
- А. Змішувач, перегонний куб, збірник дистиляту.
 - В. Барботер, холодильник, збірник дистиляту.
 - С. Траворізка, перегонний куб, холодильник.
 - Д. Змішувач з лопатевими мішалками, фільтр, збірник дистиляту.
 - Е. Перегінний куб з паровим обігрівом, барботер, холодильник, збірник дистиляту.

13. На фармацевтичному підприємстві виготовляють ароматні води. Вкажіть, в якому співвідношенні готують воду кропу запашного:
- A. 1:1.
 - B. 1:10.
 - C. 1:1000.
 - D. 1:2000.
 - E. 1:4000.
14. При одержанні гіркомигдалевої води проводять 12-годинне замочування сировини при кімнатній температурі для:
- A. Гідролізу амігдаліну.
 - B. Гідролізу жирів.
 - C. Гідролізу білків.
 - D. Гідролізу сінігрину.
 - E. Гідролізу цукрів.
15. Екстракція ефірних масел зрідженими газами проходить за наступних умов:
- A. Високий тиск в екстракторі, кімнатна температура і близький до атмосферного тиск у випарнику.
 - B. Близький до атмосферного тиск в екстракторі, висока температура у випарнику.
 - C. Низька температура (до -30°C) і низький тиск (близько 1 атм) у всій системі.
 - D. Висока температура (до $+70^{\circ}\text{C}$) і тиск (10-60 атм) у всій системі.
 - E. Високий тиск в екстракторі, випарник підключають до вакуумної магістралі.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Брехман И.И. Природные комплексы биологически активных веществ. Сахар и здоровье человека // Фармация. – 1991. – №3. - С. 84-85.
2. Головкин В.В. Разработка состава и технологии сиропа «Фремель» // Вістник фармації. – 2006. – № 4. – С. 36-40.
3. Гончаренко Г.К. Экстракция лекарственных веществ из растительного сырья. – Харьков. 1972. - 50 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531с.
5. Компендиум 2006 – Лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2006. – 2270 с.
6. Крышень П.Ф. Сорбит, ксилит, глицерин и их применение в медицине / П.Ф. Крышень, Ю.И. Рафес. – К.: Наукова думка, 1979. – 292 с.
7. 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.
8. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.

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

ТЕМА 7. МІКРОКАПСУЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

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

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

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

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

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

У фармацевтичній промисловості мікрокапсулювання знайшло широке застосування. З його допомогою стабілізують нестійкі препарати (вітаміни, антибіотики, вакцини, сироватки, ферменти), маскують смак і запах лікарських речовин (рицинова олія, риб'ячий жир, екстракт алое, кофеїн,

хлорамфенікол, бензедрин), перетворюють рідини у порошкоподібні сипкі продукти, регулюють швидкість вивільнення або забезпечують вивільнення біологічно активної речовини у потрібній ділянці ШКТ, ізолюють несумісні речовини, поліпшують плинність, створюють нові типи продуктів діагностичного призначення.

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

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

В даний час виділяють наступні типи мікрокапсул:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Якість отриманих мікрокапсул оцінюють за наступними параметрами:

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

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

- 1. Для виготовлення мікрокапсул застосовують різні методи. Вкажіть метод, який відноситься до фізико-хімічних:*
 - А. Проста і складна коацервація.
 - В. Метод диспергування у системі рідина – рідина.
 - С. Міжфазна поліконденсація.
 - Д. Міжфазна полімеризація.
 - Е. Метод дражування.
- 2. Цех з виробництва твердих ГЛЗ виробляє різні лікарські препарати. Які з перерахованих відносяться до мікрокапсул?*
 - А. Дрібні частинки твердої, рідкої або газоподібної речовини, вкриті оболонкою з полімерного або іншого матеріалу.
 - В. Тверда дозована лікарська форма, яку готують шляхом нашарування лікарських і допоміжних речовин на цукрові гранули.

- С. Лікарська форма для внутрішнього застосування, яку одержують пресуванням лікарських речовин.
- Д. Лікарська форма для внутрішнього застосування з нерозчинним каркасом.
- Е. Гранули, покриті плівкою високомолекулярних сполук.
3. На фармацевтичному підприємстві випускають мікрокапсули методом дражування. Вкажіть апаратуру, що використовується при отриманні мікрокапсул цим методом:
- А. Дісmembратор.
- В. Змішувач – гранулятор.
- С. Фріабілятор.
- Д. Дражувальний котел.
- Е. Дезінтегратор.
4. При виробництві мікрокапсул застосовують різні методи. Які методи належать до хімічних?
- А. Диспергування.
- В. Проста коацервація.
- С. Полімеризація, поліконденсація.
- Д. Розчинення.
- Е. Дражування.
5. Фармацевтичне підприємство випускає мікрокапсули, використовуючи фізичні методи виробництва. Із запропонованих методів виберіть ті, які відносяться до цієї групи:
- А. Метод дражування, диспергування у системі рідина-рідина, метод наплення у псевдозрідженому шарі, центрифужне мікрокапсулювання.
- В. Метод поділу фаз, електростатичний, метод дражування, метод диспергування у системі рідина-рідина.
- С. Метод міжфазної полімеризації мономерів, міжфазної поліконденсації мономерів, центрифужне мікрокапсулювання.
- Д. Метод простої коацервації, метод двохкомплексних коацерватів, трьохкомплексних коацерватів, міжфазної полімеризації мономерів.
- Е. Центрифужне мікрокапсулювання, метод простої коацервації, метод двохкомплексних коацерватів, трьохкомплексних коацерватів, метод дражування.
6. Вкажіть метод, який доцільно використовувати для того, щоб помістити в оболонку лікарську речовину в газоподібному стані?
- А. Коацервація.
- В. Дражування.
- С. Розпилення.
- Д. Диспергування.
- Е. Полімеризація.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. 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.

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

ТЕМА 8. ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ЛІПОСОМАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ.

Мета: Вивчити основні характеристики, класифікацію і будову ліпосом, основні принципи і методи їх отримання.

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Характеристика ліпосом.
2. Будова ліпосом.
3. Класифікація ліпосом.
4. Технологічні принципи отримання ліпосом.
5. Переваги ліпосом як цілеспрямованої системи доставки лікарських речовин.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Широкий інтерес до нанобіотехнологічних продуктів у фармації цілком з'ясовний. Ці продукти володіють широким спектром дії і інтенсивно використовуються для діагностики, профілактики і лікування захворювань різної етіології.

Створення штучних мембран, таких, як ліпосоми, є одним з перспективних напрямків сучасної нанобіотехнології. Ліпосомальні препарати володіють рядом безперечних переваг:

- захищають клітини організму від токсичної дії лікарських засобів;
- пролонгують дію введеного в організм лікарського засобу;
- захищають лікарські речовини від деградації;
- володіють специфічністю за рахунок селективного проникнення з крові в тканині;
- змінюють фармакокінетику лікарських препаратів, підвищуючи їх фармакологічну ефективність;
- дозволяють створити водорозчинну форму ряду лікарських субстанцій, збільшуючи тим самим їх біодоступність.

Ліпосоми є різновидністю мікрокапсульованих препаратів, що забезпечують цілеспрямовану доставку лікарських речовин в орган-мішень. Вони значно легше проникають через клітинні мембрани і тим самим забезпечують ефективний транспорт лікарських речовин всередину клітин.

Спочатку ліпосоми використовували тільки як моделі біологічних мембран. Далі було встановлено, що їх можна застосовувати як мікроконтейнери, які здатні доставляти різноманітні лікарські препарати в різні органи і тканини. У ліпосоми можуть бути поміщені ферменти, гормони, вітаміни, антибіотики, цитостатики, циклічні нуклеотіди та інші.

Ліпосоми - це штучно отримані замкнуті сферичні частки, утворені, як правило, фосфоліпідними шарами, в просторі між якими міститься сфера формування (рис. 1).

В основу технології отримання ліпосом покладено те, що сухі фосфоліпіди при контакті з водою зазнають ряд молекулярних перегрупувань, внаслідок чого утворюються смектичні мезофази - послідовності концентрично замкнених мембран, кожна з яких представляє безперервний біомолекулярний ліпідний шар і відокремлена від іншого шару водною фазою. Отриманий розчин може бути використаний для виготовлення рідких та м'яких лікарських форм (ін'єкції, емульсії, мазі, лініменти, креми та інші). Для отримання ліпосом із розчинів у сухому вигляді використовують сублімацію. На основі одержаних сухих ліпосом (у вигляді порошку) можуть бути виготовлені такі тверді лікарські форми, як таблетки, гранули, капсули, мікрокапсули.

На даний час ліпосоми перетворилися з предмету лабораторних досліджень в перспективний об'єкт практичного використання. Зараз можна отримати стабільні, стандартні за розміром і стерильні ліпосоми, які перетворюються на порошок і при необхідності повертаються в початковий стан.

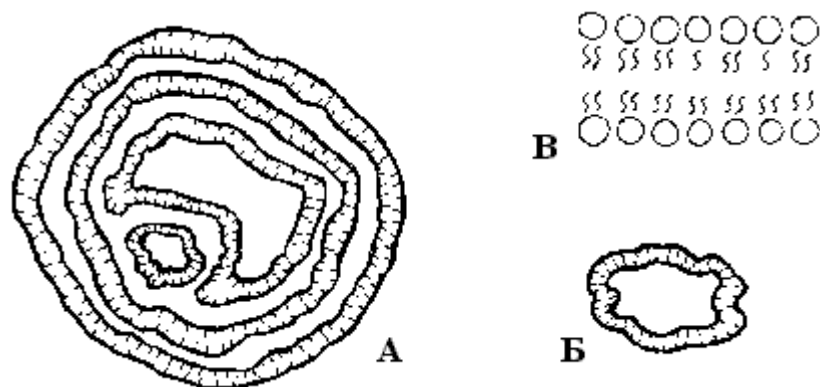


Рис. 1. Схема будови ліпосом.

А – багатошарова мембрана; Б – бімолекулярна ліпідна мембрана;
В – двошарова мембрана.

На рис. 2 представлена модель багатошарової ліпосоми, де показаний розподіл водо- і жиророзчинних препаратів, інкапсульованих у ліпосомі.

Використання комплексів ліпосома–препарат має ряд переваг: ліпосоми дозволяють доставляти в клітини речовини, які у відсутність ліпосом в них не проникають; приєднання до ліпосом відповідних антитіл може забезпечити доставку речовин в клітини-мішені; препарат, інкапсульований в ліпосоми, забезпечує високий терапевтичний ефект (час дії збільшується, при цьому доза його може бути значно знижена); ліпосоми можуть ефективно використовуватися як ад'юванти, тобто речовини, які стимулюють імунологічні реакції. Існує, як найменше, два шляхи проникнення ліпосом в клітину. Перший полягає в тому, що внаслідок ендоцитозу ліпосома захвачується клітиною і утворюється вакуоль, яка зливається з лізосомами. Фосфоліпази лізосом гідролізують фосфоліпіди мембрани ліпосом,

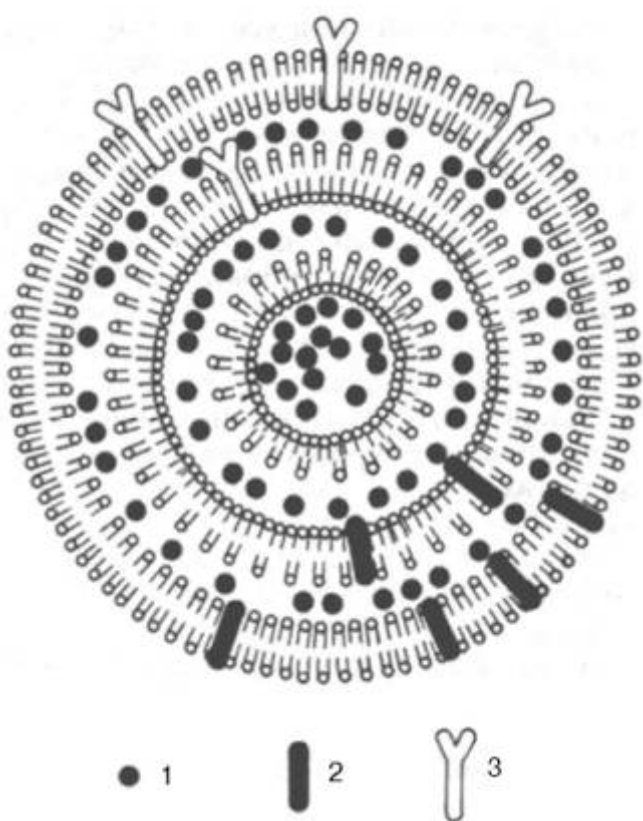


Рис. 2. Модель багатошарової ліпосоми з інкапсульованими водо- і жиророзчинними препаратами: 1 -молекули, розчинні у водному шарі; 2 - молекули, розчинні у ліпідному шарі; 3 - молекули, розчинні у водному шарі з гідрофобними радикалами, що проникають у ліпідний шар.

забезпечуючи вихід препарату в цитоплазму клітини. Якщо ліпосома складається з декількох ліпідних мембран, то поступовий гідроліз їх забезпечує повільне надходження препарату в клітину. Другий шлях – коли ліпосоми зливаються з клітинною мембраною, при цьому ліпідний компонент ліпосоми вбудовується в мембрану клітини, а водорозчинний препарат проникає в цитоплазму. Таким чином, в обох випадках речовина, інкапсульована в ліпосомі, потрапляє в клітини не зважаючи на мембранний бар'єр.

Для введення ліпосом в організм можуть бути використані різні шляхи: внутрішньовенний, внутрішньочеревинний, підшкірний, пероральний, внутрішньотрахеальний, внутрішньосуставний і нашкірний.

Ліпосоми є зручною системою для доставки лікарських речовин до макрофагів печінки, селезінки, шкіри і легенів. У зв'язку з цим відкриваються великі можливості використання ліпосомальних препаратів для лікування ряду інфекційних захворювань, а також для активування макрофагів при лікуванні раку. Ліпосоми, введені внутрішньовенно, як правило, зв'язуються з органами ретикулоендотеліальної системи, головним чином, з печінкою і селезінкою.

У експериментах на тваринах показано, що при внутрішньовенному, внутрішньом'язовому і внутрішньочеревинному введенні ліпосоми досить швидко покидають кров'яне русло, оскільки захвачуються клітинами системи макрофагів, насамперед клітинами печінки і селезінки. Інші органи і тканини поглинають деяку кількість введених ліпосом, однак їх частка невелика.

Можна отримувати також «норожні» ліпосоми і навантажувати їх лікарськими речовинами безпосередньо перед використанням.

Розроблені методи, що дозволяють контролювати розмір ліпосом і отримувати стандартні партії стерильних ліпосомальних препаратів.

За розміром ліпосоми підрозділяються на:

- мультіламельярні з діаметром 500-600 нм;
- моноламельярні з діаметром 200-1000 нм;
- малі моноламельярні з діаметром 25-50 нм;

Ліпосоми можна отримувати шляхом диспергування водної фази в органічному розчині фосфоліпідів.

При обробці ультразвуком крупні частки розпадаються на маленькі, переважно двошарові. В процесі набухання водорозчинні діючі речовини накопичуються між двома шарами, тоді як жиророзчинні речовини локалізуються у ліпідному шарі ліпосом.

Шляхом озвучування багатошарових ліпосом ультразвуком можна отримати одношарові ліпосоми.

Таким чином, залежно від технологічних прийомів можливе отримання багатошарових або одношарових ліпосом.

Ліпосоми зберігають інтактність інкапсульованих в них лікарських речовин, оберігаючи їх від зв'язування білками плазми, руйнування ферментами, а також знижують можливість виникнення імунних і інших системних реакцій організму на речовини, що вводяться з ліпосомами, оскільки останні не проникають через зовнішній ліпідний шар ліпосом у кров. При цьому дія лікарських речовин, що знаходяться в ліпосомах, значно пролонгується внаслідок повільного їх вивільнення.

Використання ліпосомальних фармацевтичних препаратів дозволяє знизити ймовірність побічних реакцій організму внаслідок біологічної інертності допоміжних речовин, їх біорозчинності, доброї проникаючої здатності і органоспецифічності.

На даний час продовжується пошук нових систем та підходів спрямованого транспорту лікарських сполук за допомогою ліпосом.

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Ліпосоми забезпечують:

- A. Цілеспрямовану доставку діючих речовин в орган-мішень;
- B. Цілеспрямовану доставку допоміжних речовин в орган-мішень;
- C. Термічну стабільність діючих речовин ;
- D. Стійкість лікарських речовин в органах-мішенях.

2. Ліпосоми це:

- A. Замкнуті сферичні частинки, що отримані штучно;
- B. Спіралеподібні замкнуті частинки;
- C. Альбумінові утворення сферичної структури;
- D. Похідні лізосомальних ферментів.

3. Ліпосоми утворені:

- A. Фосфоліпідними шарами;
- B. Моносахаридами;
- C. Тригліцеридами;
- D. Похідними метилцелюлози.

4. Перетворення ліпосом на порошок відбувається за допомогою:

- A. Ліофільної сушки;
- B. Мікрохвильової сушки;
- C. Ультразвукової сушки;
- D. Вакуумування.

5. При обробці ліпосом ультразвуком відбувається:

- A. Розпад крупних частинок на дрібні;
- B. Закручування ліпосом у спіралеподібну структуру;
- C. Денатурація білкової основи ліпосом;
- D. Зневоднення.

6. Моно- і оліоламельарні ліпосоми отримують:

- A. Шляхом диспергування водної фази в органічному розчині фосфоліпідів з наступним випаровуванням органічного розчинника;
- B. Шляхом диспергування водної фази в органічному розчині фосфоліпідів;
- C. Шляхом диспергування водної фази в органічному розчині фосфоліпідів з додаванням 75% етанолу;
- D. Шляхом диспергування водної фази в органічному розчині фосфоліпідів з наступним випаровуванням водної фази.

7. Вивільнення інкапсульованих в ліпосомах лікарських речовин відбувається:

- A. Під впливом ліпаз лізосом;
- B. Під впливом кислого середовища шлунку;
- C. Під впливом лужного середовища кишечника;
- D. Під впливом дегідрогенази.

8. Ліпосоми забезпечують:

- A. Пролонгацію дії речовин, що містяться в них;
- B. Максимальний одноразовий пік концентрації речовин, що містяться в них;
- C. Стимуляцію синтезу фосфоліпаз ;

D. Максимальне вивільнення речовин, що містяться в них, в одиницю часу.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 1980. – 440 С.
2. Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. М.: Наука, 1986. – 384 С.
3. Липосомы в биологических системах / Под ред. Г. Грегориадиса, А. Аллисона. М.: Медицина, 1983. – 312 С.
4. Липосомы в медицине // Вестн. Акад. мед. наук. 1990. № 6. – С. 36-42.
5. Промышленная технология лекарств: в 2-х т. Том 2 / В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова Л.И. Богуславская, П.Д. Пашнев и др. Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Из-во УкрФА, 1999. – С.300-379.
6. Технология лекарственных форм: Учебник: В 2-х т. Том 2 / Бобылев Р.В., Грядунова Г.П., Иванова Л.А. и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – С. 123-219.

ТЕМА 9. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ПЛАСТИРІВ МЕДИЧНИХ

Мета: Ознайомитись з особливостями виробництва пластирів і гірчичників та з технологіями їх виробництва. Уміти раціонально підбирати устаткування, проводити контроль якості готового продукту відповідно до вимог нормативної документації.

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Класифікація пластирів.
2. Свинцеві пластири: склад, технологія виробництва.
3. Шкіряні клеї: характеристика, класифікація, технологія виробництва.
4. Каучукові пластири: класифікація, технологія виробництва.
5. Допоміжні речовини, що використовуються у виробництві пластирів.
6. Оцінка якості пластирів.
7. Устаткування, що використовується у виробництві пластирів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Пластири (emplastra) – лікарська форма для зовнішнього застосування, що володіє здатністю після розм'якшення при температурі тіла прилипати до шкіри. Випускається у вигляді тонкого шару маси пластиру, нанесеного на тканинну або паперову основу, розфасованих плиток, паличок або циліндрів. У рідкому стані розливається у флакони, алюмінієві туби або аерозольні балони .

Пластири класифікують за агрегатним станом (тверді і рідкі), дисперсністю систем (сплави, розчини, суспензії, емульсії, комбіновані

системи), складом мас пластирів (смоляно-воскові, каучукові, свинцеві і рідкі), медичним призначенням та глибиною терапевтичної дії (епідерматичні, ендерматичні і діадерматичні).

Епідерматичні пластири, в більшості випадків, не містять лікарських речовин; застосовуються як перев'язувальний матеріал, у процесі застосування такого пластиру припиняється транспірування, газо-, волого- і теплообмін, внаслідок чого шкіра розм'якшується, посилюється регіонарний кровообіг, поліпшуються процеси розсмоктування різних інфільтратів.

Ендерматичні пластири обов'язково містять лікарські речовини різної терапевтичної дії (наприклад, кератолітичні, депілюючі, антисептичні і ін.) і застосовуються при захворюваннях шкірних покривів на місці їх накладення.

До складу *діадерматичних* пластирів входять лікарські речовини, що проникають крізь шкіру і далі діють на тканини або мають загальну лікувальну дію.

До *смоляно-воскових пластирів* відносять пластир мозольний (Emplastrum ad clavos pedum).

До *свинцевих пластирів* відносять пластир свинцевий простий (Emplastrum Plumbi simplex), пластир свинцевий складний (Emplastrum Plumbi compositum), пластир епіліновий 4 % (Emplastrum Epilini 4 %) Пластир ртутний (Emplastrum hydrargyri), пластир акрихіновий (Emplastrum acrichini).

До групи *каучукових пластирів* відносяться лейкопластир, лейкопластир бактерицидний, пластир перцевий, «Капсипласт», «Мініфол», «Престовіс», «Престопор», «Саліпод», пластир «Феракріл», пластир безпечний, «Жітонг», очний пластир, гірчичники.

До *пластирів рідких* (шкірні клеї) відносять: Колодій (Collodium), Колодій еластичний (Collodium elasticum), Рідина мозольна (Liquor ad clavos), Коллапласт (Collaplastum), Мікропласт (Microplastum), Рідина Новікова (Liquor Novicovi), Фуропласт (Furoplastum), Клей БФ-6, Клеол (Cleolum), Церігель (Cerigelum). Новинкою групи рідких пластирів є гідроколоїдні пластири («Adhesan» та ін.), які не містять тканини в своїй основі і їх лікувальний ефект полягає в набуханні гідроколоїду при контакті з рідким середовищем. Особливістю гідроколоїдних пластирів є їх здатність поглинати ексудат раневої поверхні, перетворюючись на гелеподібну речовину, при цьому перешкоджаючи пересиханню рани, що сприяє швидкому її загоєнню без утворення рубців.

До пластирів також можна умовно віднести гемостатичні і ранозагоювальні препарати з тканин тварин у вигляді плівок і губок.

Як *основи* пластирів використовують сплави парафіну, вазеліну, петролатуму, жиру із смолами (каніфоллю) і воском; мило свинцеве, каучук, солі смоляних кислот (цинку резинат), полімерні матеріали (етилцелюлоза, сополімер вінілпіролідону з вінілацетатом, поліметакрилати й акрилати і ін.).

Антиоксиданти: неозон Д, параоксидефініламін і ін.

Плівкоутворювачі: нітроцелюлоза, природні і синтетичні смоли (каніфоль, перхлорвінілова смола, смола формальдегіду і ін.).

Органічні розчинники: ефір, етанол, ацетон, рідше хлороформ, диметилформамід.

Пластифікатори: рослинні масла (соняшникове, касторове), лінетол, дибутилфталат, триацетин (гліцерину триацетат), спирт цетиловий, ланолін, парафін рідкий.

Правильно підібрана комбінація перерахованих речовин повинна додавати пластирам необхідні структурно-механічні властивості і забезпечувати здатність поступово розм'якшуватися, утримуватися на шкірі і надавати терапевтичну дію.

В процесі виготовлення пластирів речовини, що входять до їх складу, спочатку розплавляють, а потім змішують і проціджують. Нерозчинні речовини заздалегідь подрібнюють в найдрібніший порошок. Додають їх, як і леткі речовини, до розплавленої, процідженої і напівохолодженої маси пластиру при постійному помішуванні. Готову суміш виливають у відповідні форми або намазують на тканину.

Пластири пакують у вощаний, парафінований, пергаментний папір, целофан, флакони, картонну або іншу тару. Зберігають їх в прохолодному, захищеному від світла місці, далеко від вогню.

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

- 1. На фармацевтичному підприємстві виготовляють пластирі. Вкажіть, до якої групи пластирів відносяться гірчичники.*
 - Каучукові.
 - Свинцово-смоляні.
 - Свинцово-воскові.
 - Смоляно-воскові.
 - Рідкі.
- 2. При виготовленні свинцевого пластиру змішують в воді олію, жир свинний та оксид свинцю і варять в мідному котлі. Який процес відбувається у реакційному середовищі?*
 - Коагуляція.
 - Омилення.
 - Окислення.
 - Відновлення.
 - Адсорбція.
- 3. Фармацевтична промисловість виробляє різні види пластирів. Вкажіть, як називається група пластирів, які призначені для фіксації країв ран і пов'язок.*
 - Бактерицидні.
 - Рідкі.
 - Діадерматичні.
 - Мозольні.
 - Епідерматичні.

4. На фармацевтичному підприємстві виготовляють пластирі, використовуючи клеєпромазувальну машину. Вкажіть, до якої групи відносяться ці пластирі.
- A. Каучукові.
 - B. Смоляно-воскові.
 - C. Свинцево-смоляні.
 - D. Рідкі.
 - E. Свинцево-воскові.
5. Назвіть стадії, із яких складається технологічний процес виготовлення гірчичників:
- A. Приготування каучукового клею, приготування гірчичної маси, намазування маси на папір, сушка, фасування, рекуперація бензину.
 - B. Приготування гірчичної маси, намазування маси на папір, розрізання рулона і викладення гірчичників в стопку, фасування.
 - C. Приготування каучукового клею, приготування гірчичної маси, рекуперація бензину.
 - D. Приготування гірчичної маси, намазування маси на папір, фасування.
 - E. Приготування каучукового клею, намазування маси на папір, сушка, фасування.
6. Пластирі - лікарська форма для зовнішнього застосування випускаються у вигляді:
- A. Твердої маси і у вигляді рідин.
 - B. Твердої маси.
 - C. Рідкої і м'якої консистенції.
 - D. Твердої маси і у вигляді геля.
 - E. У вигляді рідин.
7. Цех з виробництва м'яких лікарських форм випускає різні види пластирів. Які з пластирів відносяться до свинцевих?
- A. Мозольний, лейкопластир.
 - B. Епіліновий, "Уреапласт", простий свинцевий.
 - C. Перцевий, лейкопластир бактерицидний.
 - D. Мозольний, перцевий.
 - E. Перцевий, "Уреапласт".
8. Цех з виробництва м'яких лікарських форм виготовляє смоляно-воскові пластирі. Підберіть основи для даного виду продукції:
- A. Натуральний невулканізований каучук з воском.
 - B. Синтетичний вулканізований каучук, віск.
 - C. Мило свинцеве, віск.
 - D. Сплави парафіну, вазеліну, петролатуму, жиру зі смолами і воском.
 - E. Сплави колодію, фуоропласту, клеолу з воском.
9. Цех з виробництва м'яких лікарських форм виготовляє різні види пластирів. Які з перерахованих пластирів відносяться до смоляно-воскових?
- A. Мозольний, лейкопластир.
 - B. Лейкопластир бактерицидний.

- С. Перцевий лейкопластир.
- Д. Епіліновий.
- Е. Коллапласт.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
2. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. научн. трудов / ГНЦЛС; Госкоммедбиопрот; Под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: 000 «Рирег», 1996. – 779 с.
4. Патент Российской федерации RU (11) 2180857 (13) С2. Пластырь пихтовый // А.М Чесалов.; А.А.Лобанова; Б.В Ларионов. – Опубл. 2002.03.27.
5. Патент Российской федерации RU (11) 2149617 (13) С1. Пластырь бактерицидный // К.А.Иванов; Е.И.Смагина; С.А.Кривошеев; А.А Бектемиров – Опубл. 2000.05.27 .
6. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И. М. Перцева, И. А.Зупанца.— Х.: Изд-во НФАУ, 1999.— В 2 т.— Т. 1.— 464 с., Т.2.— 448 с
7. Сазанова А. Такой прилипчивый // Провизор. - №14. – 2004. – С.22.

ТЕМА 10. ФАРМАЦЕВТИЧНІ СУСПЕНЗІЇ І ЕМУЛЬСІЇ.

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

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Характеристика емульсій і суспензій.
2. Асортимент емульгаторів і стабілізаторів, що використовуються у промислового виробництві ГЛЗ, їх класифікація. Взаємозв'язок між властивостями емульгаторів і типом емульсії.
3. Способи приготування лініментів
4. Технологічна схема виробництва лініментів. Контроль якості проміжного і кінцевого продукту.
5. Використання ультразвуку в процесі виробництва лініментів в заводських умовах. Кавітація. Озвучені емульсії, суспензії.
6. Характеристика апаратури, що використовується в промислового виробництві суспензій і емульсій: диспергатори, гомогенізатори,

- турбінні розпилювачі, колоїдні млини, магніостриктори, п'єзокварцеві генератори, рідинні свистки, РПА.
7. Емульсії для парентерального живлення. Склад та особливості технології. Контроль якості.
 8. Умови зберігання.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

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

- A. Подрібнення твердої фази в рідкому середовищі.
- B. Краплинний метод.
- C. Реперколяція.
- D. Перколяція.
- E. Мацерація.

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

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

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

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

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

- A. Електродіалізу.
- B. Електроплазмолізу.
- C. Явища кавітації.
- D. Високовольтних розрядів.
- E. Коагуляції.

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

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

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

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

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

- A. Магнітострикційний випромінювач.
- B. Роторно-пульсаційний апарат.

- C. Дискава мішалка.
 - D. Турбінний розпилювач.
 - E. Віброкавітаційний колоїдний млин.
8. Які з наведених олій відносяться до мінеральних?
- A. Перцева.
 - B. Кукурудзяна.
 - C. Арахісова.
 - D. Вазелінова.
9. Які з наведених допоміжних речовин використовуються в якості емульгатора?
- A. Камедь
 - B. Хлорокрезол
 - C. Трагакант
 - D. Метилцелюлоза

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Промышленная технология лекарств: [Учеб. в 2-х т]; под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
2. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: Підручник для слухачів інститутів, факультетів підвищення кваліфікації фахівців фармації: У 2 т. / І.М. Перцев, І.А. Зупанець, Л.Д. Шевченко та ін.; За ред. І.М. Перцева, І.А. Жупанця. – Х.: Вид-во УкрФА, 1999. – 850 с.
3. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556с.
4. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784с.
5. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А. Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
6. Ф.Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм / Довідковий посібник – Львів, 1996. – 120 с.
7. Handbook of Pharmaceutical Excipients / Edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Shesky, Sain C. Owen – London-Chicago, 2006. – 980 с.

ТЕМА 11. ТРАНСДЕРМАЛЬНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ СИСТЕМИ

Мета: Вивчити сучасні технологічні підходи щодо отримання систем направленою транспорту ліків. Вміти раціонально підбирати допоміжні речовини для створення систем, проводити контроль якості проміжного і готового продуктів.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Основні покоління лікарських форм, вимоги до них.
2. Проникність шкіри. Системи чрезшкірного введення ліків.

3. Системи доставки лікарських речовин з контрольованим вивільненням.
4. Класифікація систем з направленою доставкою ліків.
5. Типи ТТС.
6. Носії для систем направленого транспорту ліків.
7. Категорії ТТС.
8. Допоміжні речовини, що використовуються при створенні систем з направленою доставкою ліків.
9. Контроль якості ТТС.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Вибір лікарської форми, шляхи її введення в організм є найважливішою задачею сучасної фармакотерапії. Традиційні ліки на сьогодні поступаються місцем новим лікарським формам, які доставляють лікарські речовини безпосередньо в уражену ділянку організму в точно регульованій кількості. До них відносяться іммобілізовані препарати, пролонгуючі лікарські форми, тверді дисперсні системи, терапевтичні системи, а також лікарські форми цільового призначення: ліпосоми, лізосомотропні препарати.

Лікарські форми з контрольованим вивільненням діючих речовин необхідні для ліків, які вживаються тривалий час, що дуже важливо для терапії хронічних захворювань.

Для лікарських форм нового покоління характерні:

- безперервна, тривала подача лікарських речовин;
- можливість вибору швидкості вивільнення лікарських речовин;
- можливість подання в організм мінімальної кількості діючих речовин;
- лікарські речовини ізольовані від внутрішнього середовища організму, що значно знижує їх побічні ефекти.

Серед лікарських форм з регульованою швидкістю вивільнення лікарських речовин найбільшої уваги заслуговують терапевтичні системи – дозовані лікарські форми, що вивільняють лікарську субстанцію з запрограмованою швидкістю через визначені проміжки часу.

Вони призначені для безперервного введення ліків в системний кровоток через неушкоджений шкіряний покрив. Трансдермальні системи дають можливість замінити ін'єкції і тим самим усунути їх потенціальну небезпеку і незручність у використанні.

До лікарських речовин, що вводяться в організм за допомогою ТТС пред'являються наступні вимоги:

- добра проникність через шкіру;
- висока активність у невеликих дозах;
- відсутність подразнюючої дії на шкіру;
- відсутність кумуляції в організмі та звикання при тривалому застосуванні.

На теперішній час на міжнародному ринку існують наступні **категорії ТТС:**

1. Системи на базі полупроникних мембран (Трансдерм-нітро-ТТС з нітрогліцерином).

2. Полідисперсні системи на базі насичених лікарськими речовинами адгезивів (Франдоль – система з ізосорбіт-динітратом).
3. Дисперсні системи на базі полімерних некогезійних матриць, які забезпечують задану швидкість дифузії (Нітродур-системи з нітрогліцерином).
4. Полідисперсні системи (мікрорезервуарні – система з нітрогліцерином Нітродиск).

Якщо розглядати існуючі ТТС з точки зору наявності або відсутності дозуючої мембрани, яка забезпечує найбільш точну систему для створення постійної концентрації лікарської речовини, то їх можна розділити на наступні типи:

- резервуарні або мембранні (один резервуар, вивільнення лікарської речовини через мембрану) ;
- матричні з рівномірним розподілом лікарського засобу і полімеру;
- складені з багаточисельних чарунок, поєднання першого і другого типів.

Мембранні системи складаються з резервуару, що містить лікарську речовину і проникної полімерної мембрани, яка має постійну проникність по відношенню до лікарської речовини. Мембрана може бути як мікропористою, так і монолітною. Зовні на поверхні мембрани розташований шар полімерного адгезива, який забезпечує контакт зі шкірою. Вивільнення лікарської речовини визначається його дифузиею через мембрану.

Матричні системи, на відміну від мембранних, являються більш простими у конструктивному відношенні. В таких системах лікарська речовина розчинена або суспендована в матриці, яка складається з гелю або полімерної плівки, вивільнення регулюється дифузиею активної речовини з матеріалу матриці.

Проведені за останні роки біофармацевтичні дослідження показали, що допоміжні речовини, які входять до складу лікарської форми, не тільки визначають її властивості, але й в значній мірі впливають на процеси всмоктування лікарських субстанцій та їх терапевтичну ефективність.

Допоміжні речовини, що використовуються при створенні систем направленої доставки ліків:

- різноманітні ефіри целюлози, що дозволяють створити багатошарові композиції з різною здібністю полімерних шарів до деградації;
- суміші пропілцелюлози і етилцелюлози в різних співвідношеннях для мікрокапсул;
- полі-L-лактиди з різною молекулярною масою для отримання оральних мікрополет;
- сополімери молочної і гліколевої кислот для отримання біодеградуєчих пористих мікросфер для парентерального введення;
- водорозчинні полімерні носії на основі N-(2-гідроксипропіл)-метакриламід для вибіркової доставки лікарських речовин і т.д.

Якість ТТС контролюється за наступними показниками:

- зовнішній вигляд;

- площа системи;
- швидкість вивільнення лікарської речовини з системи;
- величина адгезії системи;
- вміст лікарської речовини в системі;
- товщина шару або резервуару з лікарською речовиною, товщина мембрани, остаточна вологість та ін.

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Назвіть типи ТТС:

- A. Резервуарні або мембранні, матричні, комбіновані;
- B. Першого, другого, третього покоління;
- C. Ліпосоми, наносфери, нанокапсули.

2. Визначте загальні показники, за якими стандартизують ТТС:

- A. Зовнішній вигляд, площа (геометрія системи), швидкість вивільнення лікарських речовин з системи, величина адгезії системи, вміст лікарських речовин в системі;
- B. Зовнішній вигляд, розмір часток лікарських речовин, величина адгезії системи;
- C. Глейкість лікарських речовин, вміст лікарських речовин в системі, зовнішній вигляд, площа (геометрія системи).

3. Носії другого покоління для систем спрямованого транспорту наступні:

- A. Ліпосоми, наносфери, нанокапсули;
- B. Мікрокапсули, мікросфери;
- C. Колоїдні носії з моноклональними антителами в якості вектору;
- D. Ліпосоми, капсули тверді, м'які.

4. В якості біодеструктивних полімерів можна використовувати:

- A. Желатин, колаген, хітін, метилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу, ПЕГ, ПВП;
- B. Колаген, крохмаль, магнію стеарат;
- C. Карбополи, твін-80, лактозу.

5. Які з нижченаведених лікарських форм являються трансдермальними:

- A. Пластирі, шкірні клеї, гірчичники;
- B. Пластирі, настоянки, гірчичники;
- C. Екстракти, супозиторії, пластирі.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
2. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.

3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. научн. трудов / ГНЦЛС; Госкоммедбиопрот; Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: «Рурег», 1996. – 779 с.
4. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И. М. Перцева, И. А.Зупанца.— Х.: Изд-во НФАУ, 1999.— В 2 т.— Т. 1.— 464 с., Т.2.— 448 с.
5. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2/Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой.- М.: Медицина, 1991.

ТЕМА 12. ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Мета: Вивчити особливості виробництва лікарських препаратів для використання в педіатричній практиці, роль і основні особливості використовуваних допоміжних речовин.

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму.
2. Вимоги, що пред'являються до лікарських препаратів для дітей.
3. Проблеми безпеки лікарських форм для дітей.
4. Дозування лікарських форм для дітей.
5. Лікарські форми та шляхи їх введення в організм
6. Тверді лікарські форми для дітей.
7. М'які лікарські форми для дітей.
8. Дитячі лікарські засоби для парентерального введення.
9. Використання допоміжних речовин при виготовленні дитячих лікарських форм.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Проблема створення лікарських препаратів для використання в педіатричній практиці обумовлена фізіологічними особливостями дитячого організму, а саме недостатньою розвиненістю і функціональністю. Це вимагає застосування особливих підходів до створення лікарських препаратів, заснованих не лише на принципі зменшених доз.

Препарати, дозволені для прийому дітям, не повинні містити речовини, які впливають на зростання і розвиток тканин, знижують імунітет та проявляють токсичність. Наприклад, тетрациклін, який порушує зубну емаль у дітей, впливає на зростання кісток; стрептоміцин і гентаміцин, які можуть викликати глухоту. Дозування дитячих лікарських засобів повинне відповідати віку і масі тіла дитини. Підвищені вимоги висуваються до лікарських форм для новонароджених та дітей першого року життя. Всі лікарські засоби для новонароджених (для внутрішнього і зовнішнього

застосування, краплі очні, масла для обробки шкірних покривів) повинні бути стерильними. Розчини для внутрішнього вживання виготовляються в асептичних умовах масооб'ємним способом на воді дистильованій, без додавання стабілізаторів та консервантів. Особливі вимоги стосуються мікробної чистоти лікарських препаратів, так пероральні лікарські препарати для дітей першого року життя повинні містити не більше 50 грибів і бактерій сумарно в 1г або 1мл.

При використанні допоміжних речовин, перевага надається натуральним продуктам, дозволеним до застосування в медичній практиці. Причому вміст їх в дитячих лікарських формах повинен бути мінімальним.

Серед умов, що впливають на силу і характер дії лікарських речовин, важливе місце займають *шляхи їх введення*, від яких, у свою чергу, залежить швидкість надходження лікарських речовин в організм і, отже, швидкість зростання їх концентрації в крові та тканинах.

Вибір лікарської форми для дітей, насамперед, залежить від віку і стану пацієнтів. Для дітей дошкільного віку застосовуються переважно *рідкі лікарські форми* (сиropи, розчини, суспензії, еліксири та ін.), також розчинні таблетки і гранули, та ректальні лікарські форми. Рідкі лікарські форми найповніше відповідають вимогам до дитячих лікарських форм, що обумовлене рівномірністю всмоктування, розподілу і виведення лікарських речовин, простотою і безболісністю прийому, а також точністю дозування. В даний час рідкі лікарські форми випускаються з приємним смаком і запахом. Причому об'єм рідини дитячих ЛФ на один прийом становить 2,5-10 мл.

При обмеженій стабільності композицій речовин водних розчинів доцільно удаватися до створення упаковок «змішення», що передбачає роздільне зберігання лікарської речовини (у одноразовому пакеті з плівкового матеріалу) і розчину коригента (у флаконі), які змішуються перед застосуванням, а також до розробки сухих лікарських форм – порошків і гранул, до яких перед застосуванням додається вода.

Об'єм вмісту упаковки повинен містити число доз, достатнє для мінімального курсу лікування або частини його у разі тривалих захворювань.

Для дітей шкільного віку, окрім рідких лікарських форм, можливе застосування *твердих лікарських форм*, таких як пігулки і капсули в декількох вікових дозуваннях, зменшених розмірів, у формах, що полегшують проковтування.

Серед *лікарських форм з пружно-пластично-в'язким дисперсійним середовищем* (мазі, лініменти, пасти, супозиторії) найбільш прийнятними, особливо для дітей молодших вікових груп, є ректальні супозиторії системної та місцевої дії, швидкість всмоктування діючих речовин з яких достатньо висока. Перевагою супозиториев є також швидке досягнення лікувального ефекту та зменшення можливої побічної дії ліків, особливо алергічних реакцій. Слід зазначити що ліпофільні лікарські речовини є ідеальними засобами для ректального застосування, оскільки вони знаходяться переважно в неіонізованій формі і легко проникають крізь клітинну мембрану.

Лікарські форми для ректального введення окрім супозиторіїв розробляються також у вигляді ректальних м'яких желатинових капсул, мікроклізм, ректальних мазей та ін.

Супозиторії і ректальні желатинові капсули для дітей повинні мати зменшену конусоподібну або торпедовидну форму, масу не більше 1 - 1,5 г та бути представлені у декількох вікових дозуваннях.

Недоліком даної групи лікарських форм є їх схильність до мікробної контамінації, що значно ускладнює проблему забезпечення їх стерильності.

Також в дитячій практиці використовують *лікарські засоби для парентерального введення шляхом* внутрішньовенних, підшкірних, внутрішньом'язових, внутрішньошкірних, внутрішньоартеріальних, субарахноїдальних, інгаляційно, інтраназально, трансдермально, шляхом введення в зовнішній слуховий прохід, в кон'юнктивальний мішок, за допомогою електрофорезу.

Розчини для ін'єкцій в ампулах і флаконах розробляються в декількох вікових дозуваннях, для забезпечення зручності дозування та скорочення втрат ліків при відборі частини дози, особливо у випадку вживання наркотичних речовин.

Інгаляційні лікарські форми у вигляді аерозолів застосовуються тільки для дітей старше 5 років.

Трансдермальний шлях введення лікарських засобів має переваги перед пероральним і парентеральним оскільки не залежить від рН шлункового вмісту, часу прийому їжі, можливостей метаболічної активації. Дозоване, постійне надходження препаратів крізь шкіру виключає великі перепади концентрацій, неминучі при парентеральному введенні.

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. *Організм дитини в перші роки життя характеризується:*

- A. Малою масою при великій поверхні тіла;
- B. Високою проникністю мембран;
- C. Тимчасовою недостатністю ферментів;
- D. Зниженою функцією виділення нирок і знешкоджуючою функцією печінки;
- E. Незрілістю регуляторних механізмів.

2. *Ректальний шлях введення ліків у дітей забезпечує:*

- A. Швидкість терапевтичної дії;
- B. Простоту і безболісність застосування;
- C. Відсутність неприємного смаку та запаху ліків;
- D. Зменшення або відсутність алергічних реакцій;
- E. Зменшення подразливої дії на шкіру та слизові оболонки;
- F. Абсолютну нетоксичність лікарських препаратів.

3. *Як коригенти у складі дитячих лікарських засобів використовують:*

- A. Фруктові сиропи;

- В. Лимонну кислоту;
 - С. Гліцирам;
 - Д. Есенції та ефірні масла;
 - Е. Цукрозу;
 - Ф. Гліцерин.
4. Асептично (без стерилізації) для дітей готують розчини:
- А. Калій перманганату 5%;
 - В. Хлористоводневої кислоти 1%;
 - С. Перекису водню 3%;
 - Д. Коларголу 2%;
 - Е. Кальцій лактату 3%;
 - Ф. Натрій сульфацилу 30%.
5. Враховуючи здатність до окиснення аскорбінової кислоти, технологія приготування її розчинів передбачає:
- А. Використання свіжопрокип'яченої очищеної води;
 - В. Введення стабілізаторів;
 - С. Заповнення флаконів розчином до верхньої межі;
 - Д. Асептичне (без стерилізації) приготування;
 - Е. Стерилізацію розчинів при температурі 120°C;
 - Ф. Стерилізацію розчинів при температурі 100°C.
6. Розчини для внутрішнього застосування новонародженим і грудним дітям готують:
- А. У асептичних умовах;
 - В. Стерильними;
 - С. Без стерилізації;
 - Д. Без додавання консервантів і стабілізаторів;
 - Е. З використанням очищеної або апірогенної води;
 - Ф. Масооб'ємним способом.
7. При контролі якості дитячих ліків особливу увагу звертають на:
- А. Препарати отруйних і наркотичних речовин;
 - В. Офтальмологічні препарати;
 - С. Препарати у вигляді лікувальних клізм;
 - Д. Препарати, що містять речовини заспокійливої дії;
 - Е. Препарати, які використовуються для лікування уражень шкіри.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
2. Спиридонов В.Н. Детские лекарственные формы. Сообщение I. Некоторые итоги и перспективы создания / В.Н. Спиридонов, Г.В. Оболенцева, В.П. Георгиевский, С.И. Дихтярев // Фармаком. – 1992. - № 2. – С. 8-14.

3. Изучение влияния вспомогательных веществ на стабильность и активность противовоспалительных и антиаллергических средств для детей / В.Н. Спиридонов, Г.В. Оболенцева, П.И. Безрук, Е.И. Висленко и др. // Состояние и перспективы разработки, производства и использования вспомогательных веществ для изготовления лекарственных средств: Тез. докл. Всесоюз. науч.-техн. конф. – Х., 1982. – Ч. I. – С. 104-105.
4. Компендиум 2006 – Лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2006. – 2270 с.
5. Лекарственные препараты Украины / А.Н. Беловол, В.А. Георгианц, О.М. Гладченко и др.; Под ред. В.П. Черных и И.А. Зупанца. – Х.: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2005. – 511 с.
6. 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.
7. Перцев І.М., Пиминов О.Х., Слободянюк М.М. та ін. Фармацевтичні та Мехіко-біологічні аспекти ліків. Навчальний посібник / За ред. І.М. Перцева. / Видання друге, перероблене та доповнене – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.
8. Прохватило Е.И. Выбор корригентов вкуса для состава противопростудного, противокашлевого действия // Создание, исследование и применение новых лекарственных средств: Тез. докл. конф. молодых ученых и специалистов. – Х., 1991. – С. 6.

ТЕМА 13. ВИРОБНИЦТВО ЛЕКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ГЕРІАТРІЇ

Мета: Вивчити особливості виробництва лікарських препаратів для використання в геріатрії, роль і основні особливості використовуваних допоміжних речовин.

ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Анатомо-фізіологічні особливості організму людей похилого віку.
2. Вимоги, що висуваються до лікарських геріатричних препаратів.
3. Проблеми безпеки геріатричних лікарських препаратів.
4. Особливості дозування лікарських препаратів геріатрій.
5. Допоміжні речовини для створення лікарських препаратів геріатрій.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Якщо в дитячому віці особливість дії ліків пов'язана в основному з недостатньою зрілістю дитячого організму, то в старечому віці це пов'язано з чинником його старіння, який, у міру збільшення віку, характеризується поступовим накопиченням несприятливих змін в клітках і тканинах організму. Причому розрізняють два типи старіння — фізіологічне і патологічне або

передчасне. Процес старіння організму проявляється у вигляді функціональних порушень молекул, клітин, органів, систем. Змінюється не тільки хімічний склад, але і кількість багатьох біологічних регуляторів (зменшується біосинтез білка, вміст в тканинах гормонів, вітамінів, ферментів, амінокислот, катехоламінів, макроергічних сполук), знижується або порушується обмін речовин, виникають дистрофічні процеси клітин та тканин. Старіння супроводжується змінами як фармакокінетики, так і фармакодинаміки лікарських засобів, які відбуваються на різних рівнях: абсорбції в ЖКТ, печінкового метаболізму, біологічного транспорту, екскреції, чутливості рецепторів.

Процес старіння по різному впливає на розподіл лікарських речовин в організмі та з'єднання їх з білками крові.

Зміна структури клітинних мембран є передумовою порушень мембранного транспорту ліків в організмі. Зменшення місцевого кровообігу та збільшення часу циркуляції крові у хворих впливає на розподіл ліків в організмі та на швидкість їх виведення. При зниженні серцевого викиду крові сповільнюється транспортування лікарських речовин до органів і тканин.

При старінні зменшується кількість альбумінів, з якими переважно зв'язуються лікарські речовини, і концентрація препарату що знаходиться у вільному стані, залишається високою. Тому літні хворі сприйнятливіші до дії ліків і схильні до розвитку лікарської інтоксикації, що посилюється при застосуванні декількох препаратів одночасно. Наприклад, це часто призводить до передозування бутадіоном, дифеніном, промедолом.

З віком змінюються метаболізм та швидкість виведення ліків, послаблюється активність ферментних систем, знижується їх секреція, знижується моторика шлунку і кишечника, що сприяє збільшенню часу їх знаходження в організмі та тривалості дії.

При старінні знижується знешкоджуюча функція печінки, а зниження печінкового метаболізму сприяє розвитку лікарської інтоксикації.

Лікарські речовини виводяться переважно нирками, функціональна активність яких з віком помітно знижується (в середньому на 30-50% зменшується виведення ліків). Зменшення ниркового кровообігу, зниження швидкості клубочкової фільтрації та активної секреції сприяють передозуванню, збільшенню тривалості дії лікарських речовин та збільшенню кількості побічних ефектів.

При старінні також відбувається зміна чутливості організму до лікарських засобів та сила зворотної відповіді. В даний час не існує єдиного показника, що характеризує вікові зміни реакцій старіючого організму на ті або інші речовини. Проте відмічено, що в глибокій старості чутливість до ряду речовин знижується.

Тому у хворих літнього і старечого віку збільшення дози речовин (особливо серцевих глікозидів, нітрогліцерину, симпатомиметиків і ін.), що вводяться, не завжди дає лікувальний ефект і відносно легко викликає протилежні по характеру реакції.

У літньому і старечому віці комбінована лікарська терапія проводиться в умовах підвищеного ризику, оскільки межа між активною і небезпечною зонами дії ліків з віком значно звужується. Частота небажаних реакцій зростає у міру збільшення одночасно вживаних препаратів. Особливо важко переносяться ударні дози препаратів, а потенціювання ліків алкоголем може призвести до трагічних наслідків.

Спотворенню специфічної дії ліків сприяють патологічні стани і супутні захворювання (атеросклероз, дистрофія та ін.).

У літньому і старечому віці уникають прийому великої кількості ліків, що одночасно призначаються, оскільки з'являється небезпека взаємодії не тільки між субстанціями і тканинами або біологічними рідинами організму, але і можлива фармакокінетична взаємодія, яка відбувається на різних етапах всмоктування, транспорту, метаболізму та виділення ліків. Особливо небезпечною є взаємодія ліків в процесі сполучення їх з білками плазми. Препарати, що мають велику спорідненість до білку, витісняють інші препарати з альбумінових комплексів. Це призводить до збільшення їх концентрації в крові та до посилення фармакологічного ефекту, що обумовлює отруєння організму.

Для людей похилого віку так само, як і для дітей, велике значення має вибір оптимального шляху введення і виду лікарської форми.

Внутрішньовенне введення ліків часто ускладнюється виникненням флебітів або утруднено із-за вікових змін вен.

Внутрішньом'язове введення багатьох ліків (наприклад, антибіотиків) часто викликає алергічні реакції, крововиливи та біль. Тому парентеральний спосіб введення може використовуватись лише у разі неможливості надання допомоги іншими способами.

Пероральний прийом ліків є найбільш поширеним, проте при цьому необхідно враховувати порушення процесу всмоктування, що відбувається внаслідок явищ застою, зниження кислотності та хронічної патології органів травлення.

Перспективним є *ректальний* шлях введення, який забезпечує високу всмоктуваність препаратів (в порівнянні з пероральним прийомом, у два рази швидше всмоктуються ізоніазид, натрію саліцилат, фурагін, фуразолідон). Перспективною лікарською формою в геріатрії є желатинові ректальні капсули.

Заслуговує уваги *використання аерозолів*, особливо для лікування бронхіальної астми. У вигляді аерозолів застосовуються серцеві глікозиди, трипсин, хімотрипсин, глюкокортикоїдні препарати. Таке їх введення дозволяє зменшити дозування, а значить, і небажані реакції. Останніми роками всі інші способи витісняє направлена доставка ліків до органів мішеней, яка дозволяє значно знизити дозування і зменшити ризик розвитку лікарської інтоксикації та побічних дій. Адресна доставка особливе значення має при лікуванні важких, онкологічних, генетичних захворювань та паразитарних інфекцій.

Дозування лікарських речовин в геріатрії здійснюється суворо індивідуально з врахуванням чутливості, індивідуальної чутливості, ступеня старіння всього організму, окремих його систем, а також супутньої патології.

Враховуючи, що при старінні сповільнюється метаболізм ліків і подовжується період їх напіввиведення, дози лікарських речовин знижують на 30-50%, а також подовжують інтервали між їх введенням в організм.

У геріатричній практиці прийому ліків приділяється особлива увага, оскільки пацієнти немолодого і особливо старечого віку забувають прийняти ліки або приймають їх повторно, що небезпечно.

Щоб уникнути лікарської інтоксикації люди літнього віку повинні вживати достатню кількість рідини для запивання ліків. Ефективність перорального прийому ліків залежить від багатьох чинників, зокрема від часу прийому ліків, від *характеру* рідини для його запивання, стану кишково-шлункового тракту, складу їжі та психічного стану хворого.

Длі запобігання помилкам в прийомі та дозуванні ліків окрім надання вичерпної інформації про правила прийому і дозування, використовуються піктограми — кольорові застережливі малюнки для інформації хворих про особливості прийому або зберігання ліків. Для забезпечення точного прийому декількох лікарських препаратів в різних проміжках часу протягом тижня використовується диспенсер «Дозет R», який заряджається раз на тиждень самим хворим або медперсоналом. У США застосовуються упаковки ліків, забезпечені звуковим пристроєм. Раціональне використання для осіб старшого віку одноразової упаковки ліків в блістерах, окремих упаковок порошків в перфорованих стрічках та ін.

Підбір допоміжних речовин при розробці геріатричних ліків проводиться з врахуванням не тільки їх впливу на терапевтичний ефект, але і можливості забезпечення щадної дії ліків на тканини організму і попередження розвитку небажаних побічних явищ, наприклад, використання як наповнювача пастеризованого сухого казеїну і порошку декстрану в таблетках, що містять макро- і мікроелементи (K, Ca, Cu, Mn, Zn, Co). Декстран за рахунок обволікаючої і частково адсорбуючої дії зменшує подразливо дію металів на слизові оболонки, а казеїнати металів, що утворилися, легше всмоктуються і не надають небажаної дії на травний апарат.

При ін'єкційному введенні ліків, особливо антибіотиків з високим вмістом іонів натрію (карбеницилін), не рекомендується використовувати як розчинник ізотонічний розчин натрію хлориду, оскільки можливе порушення електролітного балансу.

При приготуванні мазей для літніх хворих бажано використовувати емульсійні або колагенові мазеві основи, оскільки ланолін-вазелінові основи можуть викликати подразнення шкіри.

Лікарські препарати, які використовуються в геріатричній практиці, поділяються на геропротектори та препарати широкого асортименту, які найчастіше вживаються для лікування хворих похилого віку. Для профілактики та усунення побічних явищ передчасного старіння

використовуються геропротектори, до складу яких входить фізіологічний комплекс біологічно активних речовин: вітамінів, амінокислот, макро- і мікроелементів.

Крім того, вітаміни і мінеральні речовини самі є активними біорегуляторами і необхідні для регуляції функціональної діяльності центральної нервової, серцево-судинної, ендокринної, дихальної та травної систем.

Серед геропротекторів найчастіше використовують декамевіт, квадевіт, ундевіт, ампевіт, глютамінат калія.

У геріатричній практиці з успіхом застосовуються адаптогенні препарати, що підвищують опір організму до негативних чинників. Це препарати рослинного і тваринного походження (женьшеню, кореня елеутерококу, аралії маньчжурської).

Анаболічні препарати (неробол, метиландростендіол, феноболін, ретаболіл), що підсилюють синтез білка в організмі.

Особливу зацікавленість викликають комбіновані препарати, що містять, окрім комплексу вітамінів, мінеральних речовин і мікроелементів, екстракти женьшеню та інших рослин.

Заслуговує уваги використання регуляторних пептидів (цитомедінів), які містяться в нервовій, кишкової, імунній та інших тканинах і здійснюють міжклітинну сигналізацію

У геріатричній практиці слід враховувати, що ліки не тільки лікують, але і можуть бути причиною важких порушень функцій старіючого організму. У ряді випадків шкоди від застосування ліків більше, ніж користі, оскільки побічні ефекти у літніх людей розвиваються у багато разів частіше, ніж у молодих, і нерідко мають непередбачуваний характер. Наприклад, спостерігаються легеневі ускладнення після застосування антикоагулянтів, нітрофуранів, саліцилатів, індометацину, ізоніазиду, ПАСК, ергокальциферолу. Побічні ефекти спостерігаються часто при призначенні антикоагулянтів, серцевих глікозидів, сульфаніламідів, снодійних, психотропних засобів та кортикостероїдів.

ТЕСТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

1. Особливості дії ліків в старечому організмі обумовлені:

- A. Погіршенням процесів їх всмоктування;
- B. Порушенням розподілу препарату в органах і тканинах;
- C. Ослабленням активності ферментних систем, що беруть участь в метаболізмі ліків;
- D. Порушенням функції печінки і нирок;
- E. Пониженням обміну речовин.

2. Літнім хворим необхідно зменшувати в 2 рази початкові дози:

- A. Серцевих глікозидів;
- B. Седативних;
- C. Гіпотензивних;
- D. Нейролептичних;

- Е. Снодійних;
- ґ. Сечогінних засобів;
- Г. Антибіотиків.

3. До геропротекторів відносяться.:

- А. "Декамевіт";
- В. "Ревіт";
- С. "Ундевіт";
- Д. "Квадевіт".

4. Шлях введення та вид лікарської форми впливають на:

- А. Силу дії;
- В. Характер дії;
- С. Точність дозування;
- Д. Стабільність препарату;
- Е. Емоційний стан.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 531 с.
2. Компендиум 2006 – Лекарственные препараты: В 2 т. / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2006. – 2270 с.
3. 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. – 511 с.
4. 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.
5. Перцев І.М., Пиминов О.Х., Слободянюк М.М. та ін. Фармацевтичні та Мехіко-біологічні аспекти ліків. Навчальний посібник /За ред. І.М. Перцева./ Видання друге, перероблене та доповнене – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.