



*НУФУ*

---

**УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

**НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**  
**ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**  
**ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ ДЕННОЇ ТА ЗАОЧНОЇ**  
**ФОРМ НАВЧАННЯ**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рубан О. А., Гербіна Н. А., Маслій Ю. С., Рибачук В. Д.

## **УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

**НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ  
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ  
ОСВІТИ ДЕННОЇ ТА ЗАОЧНОЇ ФОРМ НАВЧАННЯ**

*За редакцією проф. О. А. Рубан*

Харків

НФаУ

2018

УДК 615.014.2: 615.2

*Рекомендовано кафедрою ЗТЛ (протокол № 10 від 23.05.2018 р.)*

**Рубан О. А., Гербіна Н. А., Маслій Ю. С., Рибачук В. Д.**

Удосконалення технології ліків: Навч.-метод. реком. для самост. роботи здобувачів вищої освіти денної та заочної форм навчання / О. А. Рубан, Н. А. Гербіна, Ю. С. Маслій, В. Д. Рибачук. – Х. : НФаУ, 2018. – 50 с.

У навчально-методичних рекомендаціях наведено завдання до самостійної роботи здобувачів вищої освіти спеціальності «Фармація» з дисципліни «Удосконалення технології ліків». Кожна тема має стислий теоретичний матеріал, питання до самопідготовки та теми рефератів.

**УДК 615.014.2: 615.2**

© Рубан О. А., Гербіна Н. А.,  
Маслій Ю. С., Рибачук В. Д. 2018  
© НФаУ, 2018

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b>	4
<b>Тема №1</b>	
Удосконалення складу та технології рослинних зборів та фіточаїв	5
<b>Тема №2</b>	
Сучасні аспекти промислового виробництва соків та лікувально-профілактичних напоїв	14
<b>Тема №3</b>	
Особливості технології препаратів біогенних стимуляторів	17
<b>Тема №4</b>	
Виробництво лікувальних бальзамів та еліксирів	20
<b>Тема №5</b>	
Використання допоміжних речовин з метою удосконалення технології м'яких лікарських засобів	23
<b>Тема №6</b>	
Виробництво фармацевтичних засобів із застосуванням методів мікробіологічного синтезу	28
<b>Тема №7</b>	
Удосконалення одержання бактерійних препаратів	35
<b>Список інформаційних джерел</b>	45
<b>Додатки</b>	47

## ВСТУП

Промислова технологія ліків – це наука про теоретичні основи і виробничі закономірності виготовлення лікарських засобів на фармацевтичних підприємствах. Разом з іншими дисциплінами та суспільними науками технологія ліків відіграє важливу роль у формуванні світогляду здобувачів вищої освіти спеціальності «Фармація», їх спеціальної підготовки для здійснення професійної діяльності у сфері забезпечення населення та лікувально-профілактичних установ лікарськими засобами.

Дисципліна «Удосконалення технології ліків» передбачає вивчення можливих шляхів удосконалення технології виробництва лікарських препаратів різних фармацевтичних груп одночасно із застосуванням сучасного обладнання. При вивченні дисципліни значна увага приділяється сучасному розумінню ролі фармацевтичних чинників та їх впливу на якість і біологічну доступність лікарських засобів, знанням основних вимог і норм щодо виготовлення, зберігання, контролю якості лікарських засобів.

Видами навчальної діяльності студентів згідно з навчальним планом з дисципліни «Удосконалення технології ліків» є: а) семінарські заняття; б) самостійна робота студентів.

В основу семінарських занять покладена самостійна робота студентів. Для поглиблення теоретичних знань заплановано усний розгляд окремих питань, який рекомендується проводити у формі дискусії, а також написання рефератів.

Навчально-методичні рекомендації для самостійної роботи з дисципліни «Удосконалення технології ліків» розроблені співробітниками кафедри з метою надання допомоги студентам. Структура видання відповідає програмі курсу «Удосконалення технології ліків» і містить в своїй структурі 7 тем. Кожна із запропонованих тем містить: стислий інформаційний матеріал, питання для самопідготовки та теми рефератів, що допоможе студентам закріпити отримані знання та навички.

## ТЕМА №1

# **УДОСКОНАЛЕННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ РОСЛИННИХ ЗБОРІВ ТА ФІТОЧАЇВ**

**Мета:** Ознайомитися з особливостями сушіння та подрібнення лікарської рослинної сировини в умовах промислового виробництва. Розглянути види та принцип роботи використовуваного обладнання.

### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Особливості сушіння лікарської рослинної сировини і використовуване обладнання.
2. Обладнання, що використовується для подрібнення рослинної сировини.
3. Вплив вологи на якість лікарської рослинної сировини.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Останнім часом широкого поширення набули комплекси лікарських рослин у вигляді фіточаїв або лікарських зборів, які є зручною формою для проведення фітотерапії в домашніх умовах.

Збір лікарський (фіточай) – тверда лікарська форма, що представляє собою суміш декількох видів (від 5 до 30) подрібненої, рідше цільної, лікарської рослинної сировини, іноді з додаванням інших лікарських засобів (ефірних олій, солей і ін.), узятих в заданих пропорціях для зовнішнього або внутрішнього застосування; використовується головним чином для приготування в домашніх умовах різних «чаїв» (настоїв і відварів), припарок, настоек, компресів, полоскань і ванн. У цих випадках дозування збору (відмірювання ложкою) покладається на самого хворого. Тому до складу зборів ніколи не вводять отруйні лікарські рослини.

Більшість видів лікарської рослинної сировини використовують у медицині у висушеному стані. Лише окремі види безпосередньо після збору переробляються свіжими.

**Сушіння.** Сушіння, один з відповідальних етапів обробки лікарських рослин, що є по суті специфічним методом їх консервування шляхом максимального зневоднення. Висушені рослини як би набувають друге життя і вже не бояться тривалого зберігання. Від правильної сушки багато в чому залежить цінність лікарської сировини. При неправильному її проведенні кількість діючих речовин у сировині може різко зменшитися, а іноді і втрати. Залежно від морфолого-анатомічної будови сировини, його хімічного складу, ступеня стабільності діючих речовин обирається той чи інший метод сушіння: повітряний або теплової, сонячний або тіньовий, швидкий або повільний. Для більшості видів сировини (особливо містить глікозиди) сушка повинна бути швидкою і проходитиме за 50-60 °С. При такій температурі ферменти інактивуються, а діючі речовини залишаються незмінними. Особливо швидко сушити треба соковиті плоди, що містять вітаміни, температура в цих випадках може бути доведена до 80-90 °С. Сировину ж, що містить ефірні олії, сушать, навпаки, повільно, розкладаючи більш товстим шаром при температурі не вище 30-35 °С. У таких умовах освіта ефірної олії триває, і у висушеному матеріалі його буде навіть більше, ніж у свіжому рослині. При високій температурі ж частина ефірної олії випаровується.

На тривалість процесу висушування і продуктивність сушильних установок впливають морфологічні особливості сировини, її початкова вологість, загальна поверхня висушуваного матеріалу, а також вологість температура і швидкість руху теплоносія.

Існуючі зараз *методи висушування лікарської рослинної сировини поділяють на дві групи:*

1. Сушіння без штучного нагрівання;
2. Сушіння зі штучним нагріванням (тепловим).

До першої групи належить:

а) *повітряно-тіньове сушіння*, що здійснюється на відкритому повітрі або в тіні, під навісами, на горищах, у спеціальних сушильних сараях і

повітряних сушарках;

б) *сонячне* – просто неба або в сонячних сушарках.

Повітряно-тіньове сушіння використовують для листя, трав і квітів. У найпростіших випадках сировину розкладають під навісами або в спеціальних сушильних сараях. Однак краще робити це в спеціально обладнаних повітряних сушарках або на горищах. Повітряні сушарки обладнують стелажми з рамами, на які натягують рідке полотно або металеву сітку. Висушування в повітряних сушарках, сушильних сараях і горищних приміщеннях проходить повільніше, ніж на відкритому повітрі під навісами, але забезпечує сировину кращої якості.

Сонячне сушіння застосовують у районах з жарким сухим кліматом, переважно для кори, коренів, кореневищ та інших підземних органів, які майже не ушкоджуються під дією сонячної радіації. Особливо «показано» сонячне сушіння для сировини, що містить дубильні речовини. Проте не слід забувати, що вміст деяких алкалоїдів при висушуванні сировини на сонці знижується (скополія, жовтозілля). Через ушкоджуючу дію сонячного проміння на пігменти листя, квітів і трав їх рекомендується сушити лише в тіні. До переваг сонячного методу належить швидше зневоднення, ніж при повітряно-тіньовому. Але в обох випадках, щоб уникнути зволоження сировини, на ніч її необхідно прибирати до приміщення або накривати щільною тканиною.

У другій групі методів висушування лікарської рослинної сировини, побудованих на штучному нагріванні (теплове сушіння), залежно від способу подачі тепла розрізняють *конвективне і терморадіаційне сушіння*. Вони придатні для висушування різних морфологічних груп сировини, забезпечують швидке зневоднення і прийнятні за будь-яких погодних умов і в будь-яких районах заготівлі.

Конвективне сушіння здійснюється в сушарках періодичної та безперервної дії. Численні конструкції сушарок поділені на сушарки стаціонарного і переносного типів. Стаціонарні сушарки зазвичай



встановлюють у господарствах, де вирощуються лікарські рослини, або на великих заготівельних пунктах. Вони складаються із сушильної камери, оснащеної стелажми з рамами, на які натягнуто тканину або металеву сітку, та ізольованої від сушильної камери котельної установки. Сушарки обігріваються водою, парою або топковими газами. Переносні сушарки призначені для сушіння переважно «дикоростучої» рослинної сировини. Розбірні переносні сушарки зручні для транспортування і дозволяють висушити сировину безпосередньо в районах заготівлі. Індивідуальні заготівельники для теплового сушіння використовують печі і нагріті плити.

Радіаційне сушіння здійснюється за допомогою інфрачервоних променів, що мають велику проникаючу здатність і дозволяють значно скоротити процес зневоднення. Цей метод застосовують в лабораторних умовах. Ефективно використовувати для сушіння лікарської рослинної сировини НВЧ-випромінювання.

Оптимальний режим сушіння наведено в інструкціях із заготівлі та висушування конкретних видів лікарської рослинної сировини. Але існують загальні правила сушіння.

1. Сировину, яка містить ефірні олії, необхідно сушити при температурі 30-35(40) °С досить товстим шаром (10-15 см), щоб запобігти випаровуванню ефірної олії.

2. Сировину, яка містить глікозиди, сушать при температурі 50-60 °С. Такий режим дозволяє швидко інактивувати ферменти, які руйнують глікозиди.

3. Сировину, що містить алкалоїди, сушать при температурі до 50 °С.

4. Сировину, що містить кислоту аскорбінову, сушать при температурі 80-90 °С.

У всіх випадках лікарську рослинну сировину, за винятком ефірних олій, розкладають тонким шаром і регулярно перевертають, намагаючись при цьому не подрібнювати її.

Втрати в масі при висушуванні для різних морфологічних груп

лікарської сировини бувають різні: бруньки – 65-70%; квітки, бутони – 70-80%; листя – 55-90%; трави – 65-90%; корені й кореневища – 60-80%; кора – 50-70%; бульби – 50-70%; плоди – 30-60%; насіння – 20-40%.

Сушіння вважається закінченим, коли корені, кореневища, кора, стебла при згинанні не гнуться, а ламаються; листя і квітки розтираються у порошок; соковиті плоди не склеюються в грудки, а при натисканні розсипаються.

**Подрібнення.** Процес подрібнювання широко застосовується в хіміко-фармацевтичному виробництві, особливо у фітохімічних цехах. Подрібнювання являє собою процес механічного розподілу твердих тіл на частини. Приблизна характеристика класів дроблення і розмолу приведена в табл. 1.

Таблиця 1

*Класи подрібнення*

Класи подрібнення	Діаметр шматків вихідної сировини, мм	Діаметр шматків подрібненої сировини, мм
Велике (дроблення)	1000 - 200	250 - 40
Середнє (дроблення)	250 - 50	40 - 10
Дрібне (дроблення)	50 - 25	10 - 1
Тонке (розмол)	25 - 3	1 - 0.4
Колоїдне (розмол)	0,2 - 0,1	до 0,001

Велике, середнє і дрібне дроблення здійснюють у дробарках сухим способом, а тонке і колоїдне подрібнювання – сухим чи вологим способом. При вологому дробленні зменшується пилоутворення й одержують частки, більш однорідні за розміром, полегшується також вивантаження матеріалу.

Дроблення матеріалів здійснюється роздавлюванням, ударом, стиранням, розколюванням і розпилюванням, різанням, розламуванням.

Для досягнення оптимального ступеня подрібнювання процес здійснюють поетапно на послідовно з'єднаних дробильно-розмольних машинах.

Ріжучі машини використовують для подрібнювання рослинного матеріалу (коренів, стебел, квіток і ін.).

#### *Класифікація подрібнюючих машин*

Усі подрібнювачі стосовно до умов фармацевтичного виробництва можна розділити на:

- 1) машини для попереднього подрібнювання;
- 2) машини для остаточного подрібнювання.

Подрібнювачі класифікують за способами подрібнювання. У цьому випадку всі подрібнювачі, застосовувані у фармацевтичному виробництві, можна умовно розділити на наступні групи:

- 1) Ріжучої і розпилучої дій (траворізки-соломорізки, коренерізки, машини з дисковими пилками).
- 2) Розколюючої і розламучої дій (щоківі дробарки).
- 3) Роздавлюючі (гладковалкові дробарки - вальцьові млини, валкові дробарки з нарізною рифленою поверхнею).
- 4) Стираючо-роздавлюючої дії (дискові млини -- ексцельсіор).
- 5) Ударної дії (молоткові млини, дезінтегратори, дисмембратори, струминні млини).
- 6) Ударно-стираючої дії (кульові млини, вібромлини).
- 7) Колоїдні подрібнювачі (струминні, вібраційні).

Для лікарської рослинної сировини, що має волокнисту структуру, застосовують машини, що працюють за принципом нарізання. Вони застосовуються для попереднього подрібнювання сировини у фітохімічних виробництвах.

Нарізання сировини здійснюється за допомогою механізмів, що несуть загальне найменування траво- чи коренерізок. Основною робочою частиною в цих машинах є ножі, пристроєм і характером руху яких визначається тип і

конструкція траво- чи коренерізок.

#### *Конструкція та характеристика ріжучих машин*

*Траворізки-соломорізки.* Найпростішими по устрою траворізками є січкарні, широко застосовувані при здрібнюванні грубих кормів (солома, стебла кукурудзи й ін.). Розрізняють січкарні дискові і барабанні.

У дискових січкарнях масивні ножі, що мають криволінійне лезо, прикріплені до спиць маховика. Маховик з ножами приводиться в обертальний рух вручну. Лікарська сировина (трав'яниста), зібрана в пучки, подається під ножі по лотку.

У барабанних січкарнях є вигнуті ножі з лезами, розташованими по гвинтових лініях з кутом підйому до 30°. Трав'яниста сировина подається по лотку-транспортері, наприкінці якого встановлені живильні валики, що подають сировину до ножового барабана. Порізна сировина вивантажується по лотку. Установка змонтована на станині і приводиться в дію від електромотора за допомогою шківів. На одному валу зі шківом посаджена зубчатка, що приводить у дію велику шестірню, що обертає живильні валики. З іншої сторони на валу посаджений маховик для забезпечення плавності роботи січкарні.

*Коренерізки.* Для нарізування щільних і дерев'янистих частин рослин (корені, кореневища, кора) найчастіше застосовуються коренерізки і подібні з ними тютюнокрошильні машини з гільйотинними ножами. Ніж у цій машині дуже масивний, і, падаючи вниз, своєю масою підсилює ріжучий ефект. Ніж робить зворотно-поступальний рух нагору і вниз за допомогою кривошипного механізму чи колінчатого вала. Рослинна сировина подається за допомогою транспортера, що представляє собою брезентову стрічку чи металеву сітку, натягнуту на два валики, з яких один робить обертальний рух, що забезпечує переміщення стрічки. Транспортер міститься в глибокому лотку для створення напрямку руху матеріалу. Пресуючі і направляючі валики з рифленою поверхнею, яких буває дві чи три пари, і обертаються назустріч один одному, створюють компактний шар матеріалу і просувають

його на визначену довжину. Електродвигун приводить в обертання маховик кривошипного вала. Кривошипом приводиться в рух гільйотинний ніж, що робить зворотно-поступальний рух; рослинна сировина подається між нижнім нерухомим і верхнім падаючим ножем, розрізається на шматки визначеної регульованої величини.

В описаних траво- і коренерізках (крім ручної січкарні) рух стрічкового транспортера, що живить валики і ножі відбувається узгоджено, при цьому рослинна маса виступає вперед на визначену довжину відповідно до заданого ступеня подрібнювання. Потрібно враховувати, що номінальну довжину звичайно мають тільки шматочки трави, що ріжеться. Що стосується коренів і кори, то, оскільки вони крихкі, при падінні на них ножа виступаючі ділянки можуть обламуватися. У результаті цього виходить значна кількість шматочків меншого розміру і великого порошку.

При виготовленні зборів виникає необхідність додання шматочкам кори квадратної, а шматочкам коренів і кореневищ – кубічної форми (очищений солодковий і алтейний корені), що виробляється на спеціальних машинах.

*Машини з дисковими пилками.* Серед рослинної сировини є особливо тверді об'єкти (наприклад, корені елеутерококу), для здрібнювання яких виявилися придатними малогабаритні дискові пилки. Корені, подавані під обертову пилку, розпилюють на часточки, що потім уже вдається здрібнити на дробарках. При розпилюванні одночасно виходять об'ємні обпилювання - великий порошок здрібнених коренів.

### **ТЕМИ РЕФЕРАТІВ**

1. Сучасний стан виробництва рослинних зборів та фіточаїв в Україні.
2. Номенклатура рослинних зборів та фіточаїв, що випускаються фармацевтичними підприємствами України.
3. Правила збору лікарської рослинної сировини.
4. Характеристика методів сушіння без штучного нагрівання.

Використовуване обладнання.

5. Характеристика методів сушіння зі штучним нагріванням (тепловим). Використовуване обладнання.
6. Способи подрібнення сировини. Класифікація подрібнюючих машин.
7. Конструкція та характеристика ріжучих машин.
8. Просіювання подрібнених матеріалів. Використовуване обладнання.
9. Сучасні види пакування зборів та фіточаїв.
10. Стандартизація зборів та фіточаїв.

## ТЕМА №2

### **СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА СОКІВ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ НАПОЇВ**

**Мета:** ознайомитись з сучасними аспектами промислового виробництва соків та інших лікувально-профілактичних напоїв. Вивчити та засвоїти способи їх одержання, очищення, консервування. Ознайомитись з номенклатурою натуральних, згущених та сухих соків.

#### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Загальна характеристика соку як лікарської форми.
2. Технологія отримання соків.
3. Визначення лікувально-профілактичних напоїв і їх номенклатура.

#### **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 та 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, 25 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 центрифугі або соковижималці, кращі, ніж соки, отримані за допомогою пресу. Центрифужний сік готується в 3-4 рази швидше, менше окислюється. Крім того, такий сік містить до 10 % м'якоті та 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 °С до вологості 2 %. Отримані гранули багато разів подрібнюють на дезінтеграторі 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.



## ТЕМИ РЕФЕРАТІВ

1. Визначення і класифікація препаратів зі свіжої рослинної сировини.
2. Переваги і недоліки препаратів у формі соків.
3. Харчові (вітамінні) соки. Технологія виробництва і використовуване обладнання.
5. Соки, що отримуються з лікарської рослинної сировини.
6. Згущені соки. Технологія виробництва і використовуване обладнання.
7. Приготування порошкоподібних сумішей для лікувально-профілактичних напоїв.
8. Консервування соків.
9. Номенклатура соків, які випускаються вітчизняними виробниками.

## ТЕМА №3

### ***ОСОБЛИВОСТІ ТЕХНОЛОГІЇ ПРЕПАРАТІВ БІОГЕННИХ СТИМУЛЯТОРІВ***

**Мета:** Вивчити технологію виробництва біогенних стимуляторів. Засвоїти умови їх продукування.

#### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Визначення тканинної терапії.
2. Біогенні стимулятори і умови їх продукування.
3. Хімічна природа біогенних стимуляторів.
4. Застосування біогенних стимуляторів в медицині.

#### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Біологічні стимулятори, 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; гумізоль; 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.

## ТЕМИ РЕФЕРАТІВ

1. Загальна характеристика та хімічна природа біогенних стимуляторів.
2. Фактори, що обумовлюють утворення біостимуляторів.
3. Особливості технології біогенних препаратів рослинного походження та їх асортимент на вітчизняному ринку.
4. Особливості технології біостимуляторів тваринного походження та їх асортимент на вітчизняному ринку України.
5. Препарати мінерального походження: особливості технології та номенклатура.
6. Стандартизація препаратів біогенних стимуляторів.

## ТЕМА №4

### **ВИРОБНИЦТВО ЛІКУВАЛЬНИХ БАЛЬЗАМІВ ТА ЕЛІКСИРІВ**

**Мета:** Вивчити особливості промислового виробництва бальзамів і еліксирів. Ознайомитись з використовуваним обладнанням. Вивчити наявний асортимент бальзамів і еліксирів на фармацевтичному ринку України.

#### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Вимоги до рослинної сировини, яка використовується для виробництва екстракційних препаратів.
2. Способи отримання рідких екстрактів.
3. Контроль якості фармацевтичних препаратів, які містять спирт, згідно ДФУ.

#### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Серед сумарних рослинних препаратів 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 смоловмісної 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 багатокомпонентному 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 *Myrroxylon 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 *Myrroxylon 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, купрум, плумбум, олова, заліза, сірки, кобальту). Крім того, муміє містить смоли, камеді, білкові речовини, бензойну кислоту і ряд жирних кислот.

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

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

### **ТЕМИ РЕФЕРАТІВ**

1. Сфери застосування бальзамів та еліксирів у медицині та фармації.
2. Особливості складу бальзамів та еліксирів, їх відмінності від інших фітохімічних препаратів.
3. Технологічний процес виробництва бальзамів. Використовуване обладнання.
4. Особливості технології еліксирів.
5. Загальна характеристика бальзамів для зовнішнього застосування.
6. Загальна характеристика бальзамів для внутрішнього застосування.
7. Контроль якості бальзамів та еліксирів.

## ТЕМА №5

### **ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**Мета:** Ознайомитись з сучасними допоміжними речовинами, які використовуються у виробництві м'яких лікарських засобів. Вивчити вимоги до них, їх класифікацію та призначення.

#### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Роль і значення допоміжних речовин у фармацевтичній технології.
2. Вимоги до допоміжних речовин.
3. Загальна характеристика допоміжних речовин.
4. Класифікація м'яких лікарських форм згідно ДФУ.
5. Вимоги, що висуваються до мазевих основ.
6. Класифікація мазевих основ.
7. Особливості виробництва м'яких лікарських засобів на фармацевтичних підприємствах.

#### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

Створення ефективних фармацевтичних препаратів вимагає використання не лише діючих речовин, але і великого асортименту допоміжних речовин з різними властивостями.

**Допоміжні речовини** – це умовна група складових компонентів, що входять до фармацевтичної системи (за винятком діючих речовин), яка, у свою чергу, визначається метою її використання у виробництві ліків, а саме:

- формотворні речовини (носії або основи, розчинники чи гелеутворювачі, наповнювачі, засоби для таблетування та капсулювання), що використовуються для створення певної лікарської форми (розчини, мазі, таблетки, драже, піни тощо);
- речовини, що обумовлюють певні властивості системи, наприклад,



осмотичні, дифузійні, подовження терміну дії (пролонгатори) чи зберігання (стабілізатори, консерванти, антиоксиданти тощо), поліпшення смаку (коригенти, ароматизатори та ін.);

- речовини, що регулюють консистенцію фармацевтичного продукту (емульгатори, загусники, стабілізатори, гелеутворювачі, піноутворювачі тощо);

- речовини, що оптимізують технологічні процеси (солюбілізатори, емульгатори, склеювальні, розпушувальні, ковзні та інші) або використовуються для створення оболонки, покриття, упакування окремих доз фармацевтичного препарату в певній лікарській формі або терапевтичній системі (з контрольованим вивільненням діючих речовин чи їх адресною доставкою до певного органа).

Багато допоміжних речовин можуть одночасно обумовлювати декілька властивостей у виробництві ліків, наприклад, в'язкість, стабільність системи, пролонгація дії активних фармацевтичних інгредієнтів чи подовження терміну зберігання препарату тощо.

До їх складу м'яких лікарських засобів зазвичай входять допоміжні речовини у значних кількостях, які й обумовлюють швидкість і повноту вивільнення діючих речовин, характер терапевтичної дії (загальна чи місцева), тип дисперсної системи, її консистенцію, структурно-механічні та інші властивості.

Різне цільове призначення цих ліків вимагає використання різних за своїми фізико-хімічними властивостями носіїв. Сьогодні у світовій фармацевтичній практиці є понад 200 індивідуальних 80 і комбінованих мазевих основ, які мають певні властивості й відповідають тим чи іншим вимогам. Ідеальної основи не існує, тому в більшості випадків, щоб одержати носій з необхідними властивостями, поєднують декілька допоміжних речовин.

Для виробництва сучасних мазей використовують складні мазеві основи, що містять як рідкі, так і тверді компоненти, за допомогою яких

досягається не тільки висока лікувальна ефективність, але й споживчі характеристики ліків з урахуванням їх призначення. З цією метою використовуються різні рідини, ПАР, тверді й рідкі полімери тощо, які у виробництві фармацевтичних препаратів у різних лікарських формах можуть виконувати різні функції по відношенню до лікарських речовин: дисперсійного середовища чи дисперсної фази, розчинника, змочувача, диспергатора, активатора всмоктування, осмотично активної речовини, консистентної речовини, емульгатора та ін.

До рідин, які застосовуються у виробництві мазей, належать вода очищена, неводні гідрофільні розчинники (спирт етиловий, гліцерин, димексид, поліетиленгліколь 400, пропіленгліколь, етилцелозольв та їх бінарні суміші з водою в різних співвідношеннях); неводні гідрофобні розчинники (пропіленкарбонат, ізопропілпальмітат, ізопропілміристат, бензилбензоат, олія вазелінова, рослинні жирні олії, риб'ячий жир, есілон-5, аекол) і деякі інші рідкі компоненти.

Тверді речовини використовуються з метою підвищення температури плавлення та в'язкості (парафін, спермацет, воски, ПЕГ з високою молекулярною масою та ін.).

Важливу роль у виробництві мазей відіграють ПАР, які забезпечують спрямоване посилення їх лікувальної активності й використовуються як *солюбілізатори* (із ГЛБ 15–18), *емульгатори* для одержання емульсій *типу о/в* (натрію лаурилсульфат, віск емульгувальний, полісорбати, поліоксіетиленгліколеві етери жирних кислот, із ГЛБ 8–18) або *типу в/о* (вищі жирні спирти, холестерин, спирти шерстяного воску, спени, гліцерилмоноолеат, та ін., із ГЛБ 3–6). Можуть використовуватися *консерванти* й *антисептики* (хлорид бензалконію, хлорид цетилпіридинію, мірамістин, солі хлоргексидину, кислоти бензойна і сорбінова та їх солі, етери п-гідроксибензойної кислоти, спирт бензиловий, етанол та ін.).

До складу мазей входять *гелеутворювачі* (кислота альгінова та її солі, карбомери, похідні целюлози, проксаноли, ПЕГ 1500– 8000, кремнію діоксид

колоїдний, трагакант, желатин та ін.); *антиоксиданти* ( $\alpha$ -токоферол, кислота аскорбінова та її похідні, кислота етилендіамінтетраоцтова та її солі, бутилгідроксіанізол і бутилгідрокситолуол, кислота лимонна, пропілгалат, натрію ме-табісульфат та ін.); *ароматизатори, або запашики* (ментол, олії етерні, фенілетанол та ін.); *речовини для створення (стабілізації) певного значення рН* (кислота лимонна, натрію фосфати та ін.); *барвники* тощо.

Деякі допоміжні речовини можуть виконувати декілька вищезазначених функцій та одночасно бути пом'якшувальними і зволожувальними добавками, пенетрантами тощо. Деякі з них є сумішами (ланолін водний, віск емульгувальний (емульгатор №1), віск емульгувальний неіоногенний та ін.).

Основи, що використовуються для приготування мазей, прийнято поділяти на три великі групи:

- гідрофільні основи (гелі білків, карбополу, калагену, олігоетерів, полісахаридів та поліетиленгліколів);
- гідрофільно-ліпофільні (дифільні) основи (абсорбційні гідрофільні, емульсійні типу о/в, емульсійні типу в/о, абсорбційні гідрофобні);
- гідрофобні основи (жири, вуглеводні, силіконовмісні, поліетиленові та поліпропіленові гелі).

Такий поділ основ для мазей є умовним, але дозволяє більш чітко їх охарактеризувати та зробити правильний вибір залежно від фізико-хімічних властивостей діючої речовини, передбачити швидкість її вивільнення, абсорбції та характер дії (запальна, місцева, поверхнева тощо), а також можливу технологію виготовлення мазі.

## **ТЕМИ РЕФЕРАТІВ**

1. Роль і значення допоміжних речовин у фармацевтичній технології.
2. Вимоги до допоміжних речовин.
3. Класифікація м'яких лікарських форм згідно ДФУ.
4. Загальна характеристика основних груп допоміжних речовин, які використовуються при виготовленні м'яких лікарських форм.

5. Особливості технологічного процесу отримання мазей та контроль їх якості.
6. Асортимент мазей на вітчизняному фармацевтичному ринку України та сфери їх застосування.
7. Допоміжні речовини у виробництві гелів та їх роль.
8. Класифікація гелеутворювачів і загусників.
9. Асортимент гелей на вітчизняному фармацевтичному ринку України та сфери їх застосування.
10. Вплив природи і властивостей допоміжних речовин на швидкість всмоктування лікарських речовин з м'яких лікарських форм.
11. Сучасне обладнання, яке використовується при виготовленні МЛЗ.

## ТЕМА №6

### **ОДЕРЖАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ МЕТОДІВ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО СИНТЕЗУ**

**Мета.** Ознайомитись з основними підходами виробництва препаратів на основі мікробіологічного синтезу. Вивчити сировину, яку використовують для приготування живильних середовищ. Розглянути асортимент препаратів, одержаних на основі мікробіологічного синтезу.

#### **ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ**

1. Мікробіологічна чистота фармацевтичних препаратів. Основні положення випробування фармацевтичних препаратів на мікробіологічну чистоту.
2. Джерела забруднення ліків. Мікробна контамінація фармацевтичних препаратів.
3. Дезінфекція робочих поверхонь фармацевтичних виробництв.

#### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

*Мікробіологічний синтез* – це отримання корисних для людини речовин на основі культивування мікроорганізмів. У процесі свого росту деякі мікроорганізми здатні накопичувати в культуральному середовищі або всередині клітин різні класи сполук.

На основі мікробіологічного синтезу зараз отримують такі класи сполук: алкалоїди, амінокислоти, антибіотики, антиоксиданти, білки, вітаміни, інгібітори ферментів, ліпіди, нуклеїнові кислоти, органічні кислоти, пігменти, емульгатори та ін.

Технологія мікробіологічного синтезу ґрунтується на знанні властивостей мікроорганізму-продуцента. Лише при створенні оптимальних для цього виду мікроорганізмів умов можна отримати максимальний вихід того продукту, який він може синтезувати.

Для вирощування мікроорганізмів-продуцентів застосовують два

способи культивування – *поверхневий і глибинний*.

Технологія вирощування мікроорганізмів *поверхневим способом* полягає в тому, що мікроорганізми культивують на поверхні твердих або рідких живильних середовищ.

Вирощування мікроорганізмів глибинним способом відбувається в усьому об'ємі рідкого живильного середовища в спеціальному апараті – ферментаторі. Вирощування мікроорганізмів глибинним способом може бути періодичним, напівперіодичним і безперервним (проточним).

Технологічний процес мікробіологічного виробництва являє собою сукупність взаємопов'язаних технологічними потоками операцій, що забезпечують переробку вихідних матеріалів у готовий продукт.

*Основні стадії мікробіологічного синтезу*

1. Отримання посівного матеріалу.
2. Приготування живильних середовищ.
3. Підготовка і стерилізація повітря.
4. Культивування мікроорганізмів (ферментація).
5. Виділення, концентрування та очищення цільового продукту.
6. Очищення стічних вод і газових викидів.

Посівним матеріалом називають чисту культуру мікроорганізму-продуцента, розмножену до такої кількості (об'єму), який необхідно для засіву промислових апаратів.

На практиці застосовують в основному штами чотирьох видів мікроорганізмів: дріжджів, міцеліальних грибів, власне бактерій, актиноміцетів. Використовують також культури клітин ссавців, рослин і гібридів

*До штамів - продуцентів ставляться такі вимоги:*

1. Нешкідливість для споживача, виробничого персоналу, навколишнього середовища.
2. Можливість зростання на дешевих субстратах.
3. Висока швидкість росту і короткий термін накопичення цільової

речовини.

4. Украв синтетична здатність бажаного продукту і низка побічних продуктів.

5. Стабільність в продуктивності і до вимог умов культивування.

6. Стійкість до фагової та іншої інфекцій.

7. Бажані штами термофілів і ацидофілів (алкалофілів), бо з ними легше підтримувати стерильність виробництва.

8. Представляють інтерес анаеробні штами, тому що аероби створюють труднощі інженерного плану – вимагають керування.

9. Утворений продукт повинен легко виділятися.

Для накопичення, виділення, збереження мікроорганізмів, а також отримання біологічно активних речовин використовують живильні середовища, які не лише містять необхідні живильні речовини, але і є середовищем існування мікроорганізмів.

За фізичним станом середовища можна розділити на три групи: *тверді* (приготовані на агар-агарі, желатині або кремнієвих пластинах), *рідкі і сипучі* (зволожені висівки, зерно). За складом середовища діляться на дві основні групи: натуральні і синтетичні.

Для приготування живильних середовищ мікробіологічної промисловості використовують сировину мінеральну, тваринного і рослинного походження, а також синтезовану хімічним шляхом. Речовини, що входять до складу живильного середовища і які забезпечують розвиток культури і біосинтез обумовлених продуктів, не повинні містити шкідливих домішок.

При виборі сировини необхідно враховувати його собівартість, оскільки в мікробіологічному синтезі важливого значення набуває вартість вихідних речовин і матеріалів.

*Джерела вуглецю.* Найбільш доступні для мікроорганізмів вуглеводи, тому в лабораторіях, а також у багатьох промислових біотехнічних процесах (у виробництві ферментів, антибіотиків, амінокислот тощо) використовують

глюкозу, сахарозу, лактозу та інші вуглеводи. Однак зазначені вуглеводи є цінною харчовою сировиною і досить дорогі. У зв'язку з цим у більшості багатотонажних мікробіологічних виробництв чисті вуглеводи замінюють більш дешевими і доступними продуктами: відходами крохмально-потокового виробництва (меляса, гідрол), гідролізатами торфу і рослинних відходів, побічними продуктами молочної промисловості та ін.

*Меляса* – відходи виробництва цукру із цукрового буряка, багаті на вуглеводи та інші цінні органічні і мінеральні речовини. Меляса містить 70-80 % сухої речовини, у тому числі 45-60 % сахарози, 0,25-2 % інвертного цукру, 0,2-3 % рафінози, 1,2-3,4 % азотистих речовин. У її склад входять амінокислоти, органічні кислоти і солі, мінеральні речовини, деякі вітаміни. Меляса широко використовується у виробництві амінокислот, ферментів, дріжджів.

*Гідрол* – відходи виробництва глюкози з крохмалю. Вміст глюкози складає до 80 % суми цукрів, а інші 20 % – в основному продукти неповного гідролізу крохмалю. Поряд із цукром гідрол містить органічні кислоти, мінеральні елементи (фосфор, магній, залізо, натрій). Гідрол використовують як дешевий замітник у хіміко-фармацевтичних виробництвах.

*Крохмаль картопляний (або кукурудзяний)* містить 98,5-98,8 % крохмалю, 0,4-0,6% білків, 0,6-0,7% жирів, 0,12-0,17% зольних елементів. Крохмаль використовують у ферментній, хіміко-фармацевтичній промисловості для вирощування мікроорганізмів, що мають амілолітичну активність.

*Кукурудзяна мука* – субстрат, який містить 60-70 % крохмалю, близько 10 % інших вуглеводів, 10-12 % білків, 3 % жирів, 0,8-1 % зольних елементів. Її використовують в основному у виробництві антибіотиків.

*Пшеничні висівки* – відходи борошномельного виробництва, використовуються для приготування живильних середовищ при твердо-фазному способі культивування. Висівки містять 16-20 % крохмалю, 10-12 % білків, 3-4 % жирів, 10 % клітковини.



Джерела органічного азоту. Для вирощування мікроорганізмів широко використовують субстрати, які містять органічні джерела азоту (амінокислоти, білки). Найбільш поширені в біотехнології натуральні субстрати – кукурудзяний екстракт, соєва мука, буряковий жом та інші досить доступні та дешеві.

*Кукурудзяний екстракт* – побічний продукт крохмально-патокового виробництва, що містить 40-50 % азотистих речовин, в основному амінокислоти, і 10-12 % вуглеводів, вітамінів, мікроелементів.

*Соєва мука* – багате джерело органічного азоту, в основному у вигляді білків. Крім білків, у ній міститься до 20 % вуглеводів, які здебільшого важко засвоюються організмом, 4,5-6,5 % мінеральних елементів, деякі вітаміни.

*Буряковий жом* – відходи цукрового виробництва із цукрового буряка. Він містить, %: білків – 8,9, жирів – 0,23, целюлози – 21,7, зольних елементів – 4,2, кальцію – 4,7, фосфору – 1,2.

Інші види сировини. Крім основних компонентів живильних середовищ, у процесі ферментації часто використовують додаткові види сировини – попередники, поверхнево-активні речовини (ПАР), антибактеріальні препарати та ін.

*Попередники* – синтетичні продукти, що входять до складу молекули цільового продукту і які додають у ферментаційне середовище для інтенсифікації процесу біосинтезу. Наприклад, при біосинтезі пеніциліну в культуральну рідину додають як попередник кислоту фенілоцтову, при біосинтезі еритроміцину – спирт пропіловий, вітамінів В<sub>12</sub> – 5,6-диметилбензimidазол.

*Поверхнево-активні речовини* в біологічних виробництвах використовують головним чином для піногасіння.

*Антибактеріальні препарати* (фурадонін, фурацилін) – для підтримки асептичних умов.

Перше місце за різноманітністю вироблених шляхом мікробіологічного синтезу препаратів посідають *антибіотики*, що широко використовуються у

медицині та сільському господарстві. Їх продуцентами в основному є актиноміцети, деякі гриби і бактерії (головним чином їхні мутантні форми). Деякі антибіотики (фітобактеріоміцин, трихотецин, інсектин, поліміксин) використовуються як *засоби захисту рослин* від фітопатогенних мікроорганізмів, викликають загибель шкідливих комах і запобігають їхньому масовому розмноженню. Методом мікробіологічного синтезу отримують також значну кількість *бактерійних добрив*.

У виробництві антибіотиків метод мікробіологічного синтезу застосовують:

1. При виробництві деяких напівсинтетичних, важливих для медицини аналогів пеніциліну. При ферментативному гідролізі пеніциліну відбувається утворення 6-амінопеніцилінової кислоти (6-АПК), яка є цінним вихідним продуктом. На основі 6-АПК отримано біля 40000 напівсинтетичних пеніцилінів. Можливий також процес перетворення бензилпеніциліну в ампіцилін.

2. Для отримання аміноглікозидних антибіотиків (стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, гентаміцин) та нових цефалоспоринів.

3. При отриманні шляхом прямої ферментації нових блеоміцинів і нових актиноміцинів.

4. При отриманні рифампіцинів за допомогою мутаційного біосинтезу.

Крім антибіотиків, практичне значення для медицини та різних галузей народного господарства має біосинтез *алкалоїдів*. Перспективним є промислове використання як продуцентів мікроміцетів з родів *Claviceps* і *Penicillium*, що здатні синтезувати ергоалкалоїди. Ергоалкалоїди і їхні похідні застосовують для профілактики і лікування мігрені, регулювання рівня кров'яного тиску, лікування порушень гормонального обміну.

Метод мікробіологічного синтезу знаходить широке застосування у виробництві низки *амінокислот* (лізину, триптофану, глютамінової кислоти тощо), які широко використовуються у тваринництві, харчовій промисловості та медицині. Продуцентами амінокислот є переважно

мутантні форми бактерій родів *Micrococcus* та *Brevibacterium*.

За допомогою мікробіологічного синтезу одержують велику кількість *ферментів* (амілази, протеази, целюлозу, пектиназу, глюкооксидазу, каталазу тощо), продуцентами яких є певні міцелярні гриби та актиноміцети і бактерії. Методом мікробіологічного синтезу виробляють також деякі *вітаміни*, зокрема вітамін В<sub>12</sub>, частково - вітамін В<sub>2</sub> і його коферментну форму - флавінаденіндинуклеотид (ФАД). За допомогою дріжджових культур синтезують ергостерин – провітамін вітаміну D<sub>2</sub>.

### ТЕМИ РЕФЕРАТІВ

1. Загальна характеристика технології мікробіологічного синтезу.
2. Опис технології отримання посівного матеріалу.
3. Сировина для приготування живильних середовищ.
4. Загальна характеристика обладнання для реалізації процесу ферментації.
5. Асортимент препаратів наявних на фармацевтичному ринку України, отриманих на основі мікробіологічного синтезу:
  - антибіотики;
  - вітаміни;
  - ферменти.

## ТЕМА №7

### УДОСКОНАЛЕННЯ ОДЕРЖАННЯ БАКТЕРІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ

**Мета.** Вивчити сучасні аспекти одержання пробіотичних препаратів. Ознайомитися з основними стадіями отримання пробіотичних препараів, що пов'язані з накопиченням мікробної маси та її стабілізацією.

#### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОПІДГОТОВКИ

1. Виробничі штами мікроорганізмів.
2. Способи культивування мікроорганізмів.
3. Особливості сушіння бактерійних препаратів.
4. Визначення стерильності препаратів.

#### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Термін «пробіотик» широко використовується вже понад 50 років. Визначення його уточнювалося в процесі накопичення експериментальних даних. Останнє було запропоноване канадським професором мікробіології та імунології Г. Рейдом (2003 р.): пробіотики – це живі мікроорганізми, застосування яких в адекватних дозах призводить до покращення здоров'я хазяїна. Сучасні методи корекції порушень у мікробній екосистемі людини базуються на використанні широкого спектра бактеріотерапевтичних препаратів і продуктів функціонального харчування, збагачених пробіотичними мікроорганізмами (табл. 1)

Таблиця 1

#### *Препарати і продукти для відновлення нормальної мікрофлори*

№ з/п	Група препаратів (продуктів)	Діючі компоненти
1	2	3
1	Пробіотики (фармацевтичні препарати, спеціальні продукти та біологічно активні добавки)	Жива біомаса фізіологічної мікрофлори

1	2	3
2	Препарати на основі інактивованих мікроорганізмів	Інактивована біомаса пробіотичної мікрофлори
3	Пребіотики	Речовини, що сприяють селективному збільшенню популяції фізіологічної мікрофлори у кишечнику
4	Синбіотики	Комплекс пробіотика та пребіотика
5	Препарати метаболічного типу	Фізіологічно активні метаболіти пробіотичної мікрофлори
6	Продукти функціонального харчування	Живі мікроорганізми, їхні метаболіти та/або інші сполуки, що позитивно впливають на кишкову мікрофлору.
7	Нутрицевтики	Поживні субстрати, що сприяють оздоровленню кишечника

Пробіотики представлені п'ятьма поколіннями:

1) I покоління – монокомпонентні препарати. Містять один штам бактерій (біфідобактерій, лактобактерій, колібактерій, аерококів);

2) II покоління – антагоністи, що самостійно елімінуються з організму. Складаються зі спорових бацил та дріжджеподібних грибів;

3) III покоління – комбіновані препарати. Містять кілька штамів бактерій. Бактерії, що входять до його складу можуть відноситись до одного або різних видів та посилюють дію один одного;

4) IV покоління – синбіотики – комбінація пробіотичного і пребіотичного компонента;

5) V покоління – рекомбінантні або генно-інженерні пробіотики створені на основі генно-інженерних штамів мікроорганізмів, їх структурних компонентів та метаболітів, мають задані характеристики.

Перелік препаратів пробіотиків, зареєстрованих в Україні, наведений в табл. 2.

## Перелік препаратів пробіотиків, зареєстрованих в Україні

Покоління пробіотиків	Назва препарату	Склад препарату	Форма випуску препарату	Країна виробник
1	2	3	4	5
<b>Монокомпонентні</b>	Лактобактерин	Лактобактерії роду <i>L.plantarum</i> або <i>L.fermentum</i> не менше $2 \cdot 10^9$ КУО/дозу	Флакони з ліофілізатом №10; 2,3, або 5 доз	ПрАТ «Біофарма» Україна
	Біфідумбактерин-Біофарма	Біфідобактерії роду <i>B.bifidum</i> №1 не менше $10^7$ КУО/дозу	Флакони з ліофілізатом, №10; 5 або 10 доз	ПрАТ «Біофарма» Україн
<b>Полікомпонентні</b>	Пробіокід	<i>L.helveticus</i> R0052, <i>B.infantis</i> R0033, <i>B.bifidum</i> R0071 - не менше 3 млрд КУО, фруктоолігосахариди (ФОС) - 750 мг	Саше №10	Lallemand S.A.S. 216,0 Франція
	Лінекс	<i>L.acidophilus</i> не менше $4,5 \cdot 10^6$ КУО/дозу, <i>Enterococcus faecium</i> , не менше $4,5 \cdot 10^6$ КУО/дозу, <i>B.infantis</i> , не менше $3,0 \cdot 10^6$ КУО/дозу	Капсули тверді № 32 ЗАО	«Sandoz» Слове- нія
<b>Комбіновані (симбіотики)</b>	Лактовіт форте	<i>L.sporogenes</i> , <i>Bacillus coagulans</i> , не менше $1,2 \cdot 10^8$ КУО/дозу, вітамін B12 15 мкг, фолієва кислота 1,5 мг	Капсули № 30	Mili Healthcare Limited 143,0 Великобританія

1	2	3	4	5
	Лацидофіл	L.acidophilus не менше 107КУО/дозу, L.rhamnosus, не менше 1,9·109 КУО/дозу, аскорбінова кислота	Капсули № 10	Institut Rosell 132,0 Канада
<b>Рекомбінантні</b>	Хілак	Містить водний субстрат продуктів обміну речовин L.helveticus 4183, L. acidophilus 4149, Ent. faecalis, E.coli.	Краплі оральні, розчин по 30 мл у флаконах № 1	Merckle 80,0 Німеччина
	Ентерожерміна	Містить спори Bacillus clausie не менше 2·10 <sup>9</sup>	Оральна суспензія по 5 мл у флаконах № 10	SanofiAventis S.p.A. Італія

Незважаючи на достатньо широкий асортимент імпортованих і вітчизняних пробіотиків, актуальними залишаються проблеми їх вдосконалення, які полягають у:

- дослідженні фізіології перспективних виробничих штамів з метою підбору поживних середовищ для їх культивування;
- визначенні процесів сорбції пробіотичних бактерій як загальнобіологічного процесу;
- вивченні ролі продуктів метаболізму та біологічно активних речовин мікробної клітини для визначення природи адгезинів, механізму антагоністичної активності;
- розробці технології виготовлення комплексних препаратів на основі консорціумів бактерій з широким спектром антагоністичної активності;

- дослідженні синергічної та інгібіторної дії різних видів і штамів пробіотичних бактерій;

- розробці оптимальної форми випуску препаратів (порошок, таблетки із захисним покриттям, капсули, гранули, суппозиторії, мазі, гелі тощо), яка б забезпечувала збереження біологічних властивостей пробіотиків та простоту і зручність їх застосування;

- вдосконаленні методів контролю антагоністичної активності препаратів, що містять життєздатні мікробні клітини, та розробці методів визначення вмісту живих мікроорганізмів.

Нині пробіотики випускаються у таких формах: ліофільно висушена біомаса у флаконах або ампулах; ліофільно висушена біомаса у желатинових капсулах; супозиторії ректальні та вагінальні з ліофільно висушеної біомаси; ліофільновисушена біомаса, пресована в таблетки, вкриті розчинною у кишечнику оболонкою; лінгвальні таблетки, що розсмоктуються під язиком.

Мікробіологічна практика свідчить, що ефективні середовища для культивування виробничих штамів бактерій можуть бути приготовлені із застосуванням поживних основ з досить широкого кола взаємозамінних субстратів тваринного, рослинного або іншого походження. Поживну основу, що містить необхідні нутрієнти для метаболізму різних мікроорганізмів, можна використовувати як універсальний базовий компонент при конструюванні поживних середовищ різного призначення. При цьому з'являється можливість розробки уніфікованих комплексів поживних середовищ для виробничого застосування. Поживне середовище як структурна одиниця уніфікованого комплексу повинне складатися з двох частин: постійної (універсальної), що включає базовий субстрат, а також змінної (специфічної), що залежить від потреб конкретного виробничого штаму бактерій. Приготування такого середовища може включати окрему підготовку обох частин, а їх змішування можна здійснювати безпосередньо перед або в ході культивування мікроорганізмів.

Алгоритм конструювання уніфікованих комплексів поживних



середовищ для промислового виробництва пробіотиків включає кілька необхідних етапів:

- попередній вибір поживних субстратів з урахуванням критеріїв біологічної цінності, доступності й економічності;
- отримання поживних основ та оцінка їх ефективності на моделі регламентованих поживних середовищ;
- розробка й оцінка способів отримання поживних основ з урахуванням критеріїв технологічності і трудомісткості;
- балансування складу поживних середовищ.

Прикладом такого підходу в практиці отримання пробіотиків є казеїноводріжджові середовища. Це пов'язано з тим, що вони відповідають вимогам промислового виробництва за сукупністю біологічних, технологічних і економічних параметрів.

Більшість пробіотиків випускаються у ліофілізованій формі (порошки, таблетки, капсули, супозиторії). Суха форма характеризується високим терміном зберігання, зручністю транспортування та зберігання, не вимагає суворого дотримання температурного режиму. Підвищення ефективності використання сублимаційного обладнання при традиційному випуску пробіотиків у вигляді сухої біомаси у флаконах та ампулах припускає застосування захисних середовищ, що дозволяють при збереженні життєздатності клітин забезпечити необхідну структуру (зовнішній вигляд) сухого препарату в умовах нетривалого та інтенсивного режиму висушування. Практика розробки захисних середовищ свідчить, що для мінімізації загибелі клітин і відходів продукції за фізичними властивостями склад кріопротектора для кожного виду бактерій повинен включати якісно і кількісно збалансований набір компонентів.

Уніфікація захисних середовищ, що використовуються у виробництві пробіотиків, передбачає обмеження кількості компонентів, які необхідні у складі кріопротекторів для «жорстких» режимів сублимації. При таких режимах висушування негативний біологічний і структуродеформуючий

ефект нівелюється збільшенням концентрації кріопротектора у мікробній суспензії. При цьому досягти поліпшення структури сухої біомаси значно складніше, ніж отримати необхідну кількість живих клітин у сухому препараті. Вирішити вказані проблеми вдалося при використанні сахарозо-желатино-молочних захисних середовищ, що застосовуються в даний час у виробництві більшості пробіотичних препаратів.

Проте ліофілізовані форми пробіотиків мають низку недоліків, зокрема характеризуються тривалим виходом мікробних клітин із стану анабіозу (8—10 год в оптимальних умовах культивування, які можна забезпечити лише в лабораторних умовах). В умовах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) за цей проміжок часу більша частина пробіотичних клітин може елімінуватися, не встигнувши активізуватися, тому виробництво пробіотиків у сухій формі більше пов'язано з комерційним інтересом фірм-виробників, ніж із забезпеченням високої якості препаратів. В організмі людини значна частина ліофілізованої мікрофлори гине ще до реактивації в агресивних умовах ШКТ.

Технологічні прийоми, які полягають у введенні до складу препарату пребіотиків з метою стимуляції пробіотичної флори, не завжди можуть змінити ситуацію. По-перше, кількість пребіотика, яку можна ввести до складу дози препарату, є надто незначною для проявлення помітного ефекту. По-друге, під час транзиту через біотопи проксимальної ділянки ШКТ у більшості випадків пребіотик метаболізується.

Використання кислотостійких капсул не вирішує проблеми підвищення ефективності пероральних пробіотиків, оскільки висока кислотність ШКТ є лише однією з багатьох перешкод. Причому значимість цієї перешкоди нівелюється, якщо пероральний пробіотик приймається з їжею, яка є потужним фактором захисту мікрофлори від шлункового соку. Заслужують на увагу та все ширше використовуються ректальні пробіотики.

Значно ефективнішими є «живі» пробіотики у вигляді рідкої суспензії у спеціальному захисному середовищі. У таких препаратах бактерії перебувають у фізіологічно активній формі та можуть діяти відразу після

прийому препарату. Пробиотичні мікроорганізми у вигляді рідкої форми є активнішими, життєздатнішими в агресивних умовах ШКТ, не потребують тривалої реактивації, проявляють свою дію одразу після введення в організм. Крім того, така форма пробіотиків є найзручнішою для дітей.

Інноваційною лікарською формою пробіотиків є лінгвальні (пористі швидкорозчинні) таблетки, які одержують за технологією сублімаційного формування. Це дає змогу отримувати бактеріальні препарати з високорозвиненою внутрішньою поверхнею (пористістю). Перевагою технології сублімаційного формування є одностадійне отримання таблетованої форми пробіотика з високою біологічною активністю, у той час як традиційна технологія багатостадійна і включає висушування та подрібнення біомаси, змішування порошка із допоміжними речовинами (наповнювачами, розпушувачами, зв'язуючими речовинами, барвниками тощо) та пресування під тиском. Технологія виготовлення таблеткової форми бактеріального препарату зводиться до однієї операції – сублімаційного висушування розлитої по формах-матрицях суспензії клітин у складному захисному середовищі з додаванням в нього не менше 7-9 % баластних речовин(структуруювачів, біопротекторів). Виробництво пористих таблеток не вимагає спеціального обладнання для вивільнення з форм, оскільки внаслідок ущільнення біоматеріалу у процесі висушування під вакуумом відбувається його відшарування від стінок форми-матриці, що дає змогу виймати сухі таблетки струшуванням.

Розробка методу конструювання пробіотиків у вигляді міцних мутуалістичних мультисимбіозів є значним прогресом у галузі удосконалення засобів бактеріальної терапії. Під час отримання інших комплексних пробіотиків певні монокультури просто змішуються у визначених пропорціях із дотриманням єдиної умови – відсутності антагонізму між компонентами. Такі комбінації штамів, вирощені у стандартних лабораторних умовах, є не правилом, а винятком з існування мікроорганізмів. Потрапляючи у біотопи людини в умови жорсткої

конкуренції з іншою, добре адаптованою мікрофлорою, вони або гинуть, перетворюючись на їстівний субстрат, або значно знижують свою активність.

Необхідною умовою під час розробки технології і виробництва пробіотиків є збереження їх стабільності впродовж тривалого часу. Бактерійні препарати, що містять живі мікроорганізми, є найменш стійкими, оскільки їх активність може знижуватися внаслідок загибелі клітин. Мікроорганізми через низький рівень біологічної організації залишаються життєздатними навіть за умови повного обезводнення, у цьому разі в клітинах лише зворотно уповільнюються або зупиняються обмінні процеси. Для подовження життєздатності бактерій доцільно здійснювати їх сублімаційне висушування, яке відбувається за низької температури та глибокого вакууму (незначної концентрації кисню). Через гігроскопічність закупорювання сухих біопрепаратів здійснюють під вакуумом або в течії інертного газу.

Факторами, що впливають на виживання мікроорганізмів у препаратах сухих пробіотиків упродовж зберігання, є регламентований вміст залишкової вологи, наявність захисних середовищ, зберігання сухих препаратів у безкисневій атмосфері.

З метою захисту пробіотиків від кислого середовища шлунку на таблетовані й капсульовані форми наносять ацидорезистентні покриття або здійснюють іммобілізацію бактерій на сорбенті.

Завдяки результатам численних медичних досліджень пробіотики на основі живої фізіологічної флори людини на теперішній час розглядаються як ефективний метод відновлення складу та функцій нормальних мікробіоценозів людини, а поява нової науково обґрунтованої інформації з цього питання створює величезні перспективи для поповнення арсеналу пробіотиків новими ефективними бактеріотерапевтичними препаратами.

Незважаючи на відносну простоту промислового виробництва пробіотиків, що зводиться до вирощування одного або кількох мікроорганізмів-пробіонтів на відповідних поживних середовищах з

подальшим висушуванням культуральної рідини за наявності захисних середовищ, кожний окремий мікроорганізм або композиція потребують ретельного дослідження, опрацювання режимів і перебігу технологічного процесу одержання пробіотичних препаратів.

### **ТЕМИ РЕФЕРАТІВ**

1. Асортимент препаратів для бактеріотерапії.
2. Основні етапи одержання бактерійних препаратів.
3. Методи контролю якості бактерійних препаратів.
4. Технологія промислового одержання біфідумбактерина та таблеток на його основі.
5. Препарати на основі лактулози.

## СПИСОК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Асортимент фіточаїв на ринку України // Товари і ринки. – №1. – 2009. – С. 16-20.
2. Божков, А. И. Биотехнология. Фундаментальные и промышленные аспекты : учеб. для студентов вузов / А. И. Божков. – Х. : Федорко, 2008. – 363 с.
3. Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т.1. – 1128 с.
4. Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т.2. – 724 с.
5. Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т.3. – 732 с.
6. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
7. Екстракція рослинної сировини : навч. посібник / Ю. І. Сидоров, І. І. Губицька, Р. Т. Конечна, В. П. Новіков. – Львів : Вид-во Нац. ун-ту «Львівська політехніка», 2008. – 336 с.
8. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2016. – 2448 с.
9. Організація самостійної роботи студентів у Національному фармацевтичному університеті : метод. рек. для викл. / А.А. Котвицька, С. В. Огарь, Н.М. Городиська. – Х.: НФаУ, 2014. – 36 с.
10. Положення про організацію навчального процесу : довідник /за ред. В.П.

- Черних. – Х. : НФаУ, 2011. – 56с.
11. Промислова технологія лікарських засобів : навч. посіб. для самостійної роботи для студентів : опрацьоване та доповнено / О. А. Рубан, В. Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій [та ін.]. – Х. : НФаУ, 2015. – 120 с.
  12. Системная фитотерапия: Учеб. пособие для студентов вузов / Под ред. В.С. Кисличенко, А.В. Зайченко, И.А. Журавель - Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2008. – 256 с.
  13. Сучасні фармацевтичні технології: Навч. посібник до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 “Фармація” / Під ред. О.А. Рубан. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2015. - 249 с.
  14. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
  15. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допов. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
  16. Фармацевтические и биологические аспекты мазей : Монография / Под ред. проф. И. М. Перцева. – Х. : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2003. – 288 с.
  17. Фармацевтична енциклопедія / Гол. ред. В. П. Черних. – 2-е вид., переробл. і доп. – К.: «МОРИОН», 2010. – 1632 с.
  18. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев, О. Х. Пиминов, М. М. Слободянюк [та ін.] ; за ред. І. М. Перцева /: 2-ге вид., переробл. та допов. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.
  19. Chaudhari Sh. P. Pharmaceutical Excipients: A review / International journal of advances in pharmacy, biology and chemistry / Sh. P. Chaudhari, P. S. Patil/ Vol. 1(1), Jan- Mar, 2012. – P. 21-32.
  20. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R. C. Rowe, P. J. Sheskey, M. E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.

## **ВИМОГИ ДО СТРУКТУРИ ТА ЗМІСТУ РЕФЕРАТІВ З ДИСЦИПЛІНИ «УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ»**

Обов'язковим компонентом семінарського заняття з навчальної дисципліни "Удосконалення технології ліків" є підготовка рефератів з найбільш актуальних та складних тем курсу.

Реферат не є дослівним переказом тексту підручника або навчального посібника, а являє собою виклад основних положень певних видань чи їх частин. Реферат має бути виконаний самостійно.

Підготовка реферату включає в себе наступні етапи:

- 1) вибір теми;
- 2) підбір і вивчення наукової літератури;
- 3) складання плану реферату;
- 4) викладення змісту теми;
- 5) оформлення реферату;
- 6) усний виклад реферату.

Реферат повинен містити наступні розділи:

- Титульний лист.
- План.
- Вступ. Обґрунтування теми (актуальність, теоретична і практична значимість).
- Огляд літературних джерел.
- Висновки.
- Список використаних джерел.
- Додатки (за потреби).

На розсуд автора в рефераті можуть бути розроблені окремі тематичні розділи, параграфи, в яких аналізується відповідна література. Кожен розділ містить висновки і перехідний (логічний) місток до наступного розділу. А загальні висновки в кінці реферату є сумою висновків окремих розділів.



Список використаних джерел у рефераті має важливе значення: він відображає ступінь розробленості теми в літературі та обсяг роботи здобувача вищої освіти під час підготовки реферату. Його складають:

- 1) за алфавітом авторів або назв статей;
- 2) у хронологічному порядку.

Загальні правила бібліографічного опису передбачають необхідний мінімум відомостей, що дозволяє безпомилково відшукати книгу або статтю (обов'язкові елементи опису): прізвище автора, заголовок, підзаголовок, вихідні дані (місце видання, найменування видавництва, рік видання, сторінки). До списку літератури включаються публікації переважно останніх 5–10 років. Особливо цінуються праці останнього року видання.

У додатках наводяться формули, таблиці, схеми, якщо вони суттєво полегшують розуміння роботи. Вибір теми реферату здобувачі вищої освіти здійснюють відповідно до тематики, вказаної у методичних рекомендаціях та за погодженням з викладачем.

Реферат необхідно набирати на комп'ютері або писати від руки чітким розбірливим почерком з одного боку аркуша А4. Поля сторінки зліва повинні бути не менше 3 см і 1,5 см праворуч, зверху і знизу – по 2 см.

Титульний аркуш роботи необхідно оформляти згідно з Додатком 2. Обсяг реферату не повинен перевищувати 10 аркушів, сторінки повинні бути пронумеровані.

**ЗРАЗОК ТИТУЛЬНОГО ЛИСТА РЕФЕРАТУ**

Національний фармацевтичний університет

(повна назва вищого навчального закладу)

кафедра Заводської технології ліків

(повна назва кафедри)

**РЕФЕРАТ ДО СЕМІНАРУ № \_\_\_\_**

ПО \_\_\_\_\_  
(назва дисципліни)

на тему: \_\_\_\_\_

Здобувача вищої освіти \_\_\_\_ курсу \_\_\_\_ групи

\_\_\_\_\_  
(ПІБ)

м. Харків – 20\_\_ рік

*Навчальне видання*

**Рубан** Олена Анатоліївна  
**Гербіна** Наталія Анатоліївна  
**Маслій** Юлія Сергіївна  
**Рибачук** Василь Дмитрович

## **«УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ»**

### **НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ ДЕННОЇ ТА ЗАОЧНОЇ ФОРМ НАВЧАННЯ**

*За редакцією проф. О. А. Рубан*

Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. \_\_\_\_  
Наклад 100 прим. Зам. № \_\_\_\_\_.

Національний фармацевтичний університет  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи серії ДК № 3420 від 11.03.2009.

Надруковано з готового оригінал-макету у друкарні ФОП Петров В.В.  
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.

Запис № 24800000000 від 08.01.2009 р.  
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, кв. 137  
Тел. (057) 778-60-34; e-mail:bookfabrik@rambler.ru