

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ЗАВОДСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ**

**ПРОМЫШЛЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ  
ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

Для студентов специальности «Фармация» очной и заочной форм обучения

Харьков 2015

УДК 615.014 (075.8)

*Рекомендовано ЦМК Национального фармацевтического университета  
(протокол №3 от 12.11.2009 г.)*

Рубан Елена Анатолиевна  
Рыбачук Василий Дмитриевич  
Хохлова Лариса Николаевна  
Маслий Юлия Сергеевна  
Спиридонов Сергей Владимирович  
Гербина Наталия Анатолиевна  
Бобрицкая Лариса Александровна  
Гриценко Вита Ивановна  
Ковалевская Инна Вячеславовна  
Пономаренко Татьяна Александровна

Рецензент: Гладух Е.В., д.фарм. н., профессор кафедры промышленной фармации Национального фармацевтического университета

Промышленная технология лекарственных средств. Учебное пособие для самостоятельной работы студентов. / Сост. Е.А. Рубан, В.Д. Рыбачук, Л.Н. Хохлова, Ю.С. Маслий и др. – Х.: НФаУ, 2015. – 127 с.

Учебное пособие разработано в соответствии с рабочими программами и с учетом требований болонской системы и предназначено для студентов специальности «Фармация» дневной и заочной формы обучения.

## СОДЕРЖАНИЕ

Тема 1. Процессы и аппараты фармацевтической технологии.	7
Тема 2. Интенсификация процесса экстрагирования ЛРС	11
Тема 3. Способы производства этанола	16
Тема 4. Промышленное производство препаратов из свежих растений. Соки. Бальзамы. Эликсиры.	22
Тема 5. Экстракты-концентраты. Масляные экстракты.	27
Тема 6. Промышленное производство органопрепаратов. Биогенные стимуляторы. Гормоны. Ферменты.	32
Тема 7. Новогаленови препараты.	38
Тема 8. Фармацевтические растворы. Сиропы. Ароматные воды. Эфирные масла.	44
Тема 9. Фармацевтические суспензии и эмульсии.	51
Тема 10. Эмульсии и суспензии для парентерального использования.	55
Тема 11. Современные лекарственные средства для применения в офтальмологии и отоларингологии	61
Тема 12. Современные ингаляционные способы доставки препаратов при болезнях органов дыхания	69
Тема 13. Промышленное производство порошков	77
Тема 14. Совершенствование поцесив грануляции в производстве таблеток	81
Тема 15. Использование современных вспомогательных веществ в производстве таблеток	86
Тема 16. Получение твердых лекарственных форм с пролонгированным высвобождением действующих веществ	91
Тема 17: Пути совершенствования твердых лекарственных форм	97
Тема 18. Микрокапсулирование лекарственных веществ.	102
Тема 19: Ректальные лекарственные формы	106
Тема 20. Трансдермальные терапевтические системы.	112
Тема 21. Технология производства липосомальных лекарственных форм.	116
Тема 22. Нанотехнологии в области создания лекарственных препаратов	121

## ВВЕДЕНИЕ

Технология лекарств – наука о теоретических основах и технологических процессах производства фармацевтических препаратов, их стандартизации, хранении и отпуске. Она базируется на теоретических положениях физики, математики, микробиологии, физической и коллоидной химии, а также фармакогнозии, фармацевтической химии и других дисциплин.

Задача курса промышленной технологии лекарственных средств – изучение теоретических основ и практических вопросов приготовления лекарственных средств в промышленных условиях, ознакомление с оборудованием и аппаратурой, применяемыми на фармацевтических предприятиях, определение правильного выбора вида упаковки, влияющего на стабильность лекарственных форм, изучение перспектив развития производства готовых лекарственных средств.

Промышленная технология лекарственных средств является сложной дисциплиной, требующей от студентов самостоятельной систематической работы с учебной литературой. При изучении учебного материала следует руководствоваться программой «Промышленная технология лекарственных средств», учебной и методической литературой, а также общими статьями Государственной Фармакопеи Украины и Европейской фармакопеи, которые являются обязательными руководствами при изучении курса и подготовке к экзаменам.

С целью оказания помощи студентам в детальном изучении теоретических материала, в рамках тем предусмотренных программой для самостоятельного изучения, коллективом кафедры разработано данное учебное пособие. Структура учебного пособия в полной мере соответствует программе курса «Промышленная технология лекарственных средств» и включает в своем составе 22 теоретических разделенных на два модуля темы. Каждая из предложенных тем включает детальный план самостоятельной работы, блок теоретической информации, перечень рекомендованных источников литературы и банк тестов контроля качества самостоятельной работы.

При изучении материал курса необходимо следовать той последовательности в какой он изложен в учебном пособии. При освоении конкретного материала курса студенту следует предварительно повторить теоретические положения пройденных дисциплин, необходимые для усвоения изучаемого вопроса.

*Авторский коллектив каф. ЗТЛ*

**ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ  
(ИНДИВИДУАЛЬНОЙ) РАБОТЫ СТУДЕНТОВ  
МОДУЛЬ 1.**

№	Тема
1	ПРОЦЕССЫ И АППАРАТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ. Общие понятия о машинах и аппаратах, автоматические линии. Тепловые процессы. Нагрев. Теплоносители. Виды теплообменников. Выпаривание. Высушивание. Оборудование.
2	ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ЛРС. Факторы влияющие на процесс экстракции. Методы. Оборудование. Требования. Контроль качества.
3	СПОСОБЫ ПРОИЗВОДСТВА ЭТАНОЛА. Классификация. Сырье. Оборудование.
4	ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПРЕПАРАТОВ ИЗ СВЕЖЕГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ. СОКИ. БАЛЬЗАМЫ. ЭЛИКСИРЫ. Классификация. Способы производства соков из свежего растительного сырья. Сгущенные и сухие соки. Экстракционные препараты из свежего растительного сырья. Бальзамы. Эликсиры.
5	ЭКСТРАКТЫ-КОНЦЕНТРАТЫ. Масляный экстракт. Характеристика. Классификация. Способы производства и стандартизация. Оборудование.
6	ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ОРГАНОПРЕПАРАТОВ. БИОГЕННЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ. ГОРМОНЫ. ФЕРМЕНТЫ. Органопрепараты. Химическая природа биогенных стимуляторов. Классификация. Стандартизация. Гормоны. Классификация гормонов, источники получения. Ферменты.
7	НОВОГАЛЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ. Классификация. Способы изготовления и стандартизации. Оборудование.
8	ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ. СИРОПЫ. АРОМАТНЫЕ ВОДЫ. ЭФИРНЫЕ МАСЛА. Характеристика. Классификация. Способы производства и очистки. Аппаратура. Теоретические основы растворения и фильтрации. Теоретические основы процесса перегонки эфирных масел с водяным паром. Упаковка. Контроль качества.
9	ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУСПЕНЗИИ И ЭМУЛЬСИИ. Вспомогательные вещества. Особенности промышленного получения, способы диспергирования. Оборудование. Контроль качества.
10	ЭМУЛЬСИИ И СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ. Характеристика. Классификация. Вспомогательные вещества. Особенности промышленного производства. Оборудование. Контроль качества.
11	СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПРИМЕНЯЮЩИЕСЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ И ОТОЛАРИНГОЛОГИИ. Характеристика. Классификация. Вспомогательные вещества. Особенности промышленного производства. Оборудование. Контроль качества.
12	СОВРЕМЕННЫЕ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ СПОСОБЫ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ. Классификация. Способы производства. Аппаратура. Упаковка. Контроль качества.
	Подготовка к 1 итоговому модульному контролю.

**ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ  
(ИНДИВИДУАЛЬНОЙ) РАБОТЫ СТУДЕНТОВ  
МОДУЛЬ 2.**

№	Тема
13	ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПОРОШКОВ. Классификация. Способы измельчения. Оборудование. Контроль качества.
14	УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ГРАНУЛЯЦИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК. Виды грануляции. Характеристика. Оборудование.
15	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК. Классификация. Характеристика. Требования. Контроль качества.
16	ПОЛУЧЕНИЕ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА. Характеристика. Классификация. Строение. Методы производства. Контроль качества.
17	ПУТИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ. Характеристика. Классификация. Состав. Вспомогательные вещества. Методы производства. Контроль качества.
18	МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. Характеристика. Классификация. Строение. Методы производства. Контроль качества.
19	РЕКТАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ. Классификация. Способы производства. Аппаратура. Упаковка. Контроль качества.
20	ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ. Классификация. Технология производства. Требования к вспомогательным веществам. Оборудования. Упаковка. Условия снимков.
21	ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ. Характеристика. Классификация. Строение. Методы производства. Контроль качества.
22	НАНОТЕХНОЛОГИИ В СФЕРЕ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. Характеристика. Классификация. Строение. Методы производства. Контроль качества.
	Подготовка к 2 итоговому модульному контролю.

## **ТЕМА 1. ПРОЦЕССЫ И АППАРАТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

**Цель:** Ознакомиться с устройством машин и аппаратов, приемно-передаточных и преобразующих движение механизмов. Научиться составлять тепловой баланс.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Технологический процесс.
2. Виды технологических процессов.
3. Периодический и непрерывный технологический процесс.
4. Машины и аппараты.
5. Основные характеристики аппаратов и машин.
6. Передаточные и преобразующие движение механизмы.
7. Энергетический баланс.
8. Тепловые процессы.
9. Теплообменные аппараты, их конструктивные особенности
10. Типы теплообменников и виды теплоносителей.

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

Технологическим процессом называется воспроизводимый в большом масштабе процесс переработки природных и синтетических материалов в продукцию потребления. Применительно к фармацевтической промышленности в результате определенных процессов создается специфическая категория материальных благ, необходимых для общества, представляющих собой фармацевтические препараты.

В зависимости от закономерностей, которым подчиняются процессы, различают: 1) механические процессы, связанные с обработкой твердых тел и подчиняющиеся законам механики; 2) гидродинамические процессы, подчиняющиеся законам гидродинамики; 3) тепловые процессы, подчиняющиеся законам теплообмена; 4) холодильные процессы, подчиняющиеся законам низких температур; 5) диффузионные процессы, подчиняющиеся законам диффузии; 6) химические процессы, связанные с химическими превращениями обрабатываемых материалов и подчиняющиеся законам химического взаимодействия.

Производственный процесс состоит из стадий производства, а они – из отдельных технологических операций. Производственные процессы могут быть периодическими, непрерывными и полунепрерывными.

Периодические (прерывающиеся) процессы осуществляются в аппаратах периодического действия. При этом конечный продукт выгружается из аппарата через определенное время, после чего аппарат загружается новой порцией исходных материалов и цикл повторяется.

Непрерывные процессы, происходящие в аппаратах непрерывного действия, характеризуются безостановочной загрузкой аппарата сырьем и непрерывным выпуском продукции. Такие процессы допускают максимальную автоматизацию, и нашли широкое применение на фармацевтических предприятиях.

В равной степени все это относится и к полунепрерывному (комбинированному) процессу, для которого характерна непрерывность: лишь отдельные его стадии проводятся периодически. Примером может служить процесс таблетирования, при котором прессование является непрерывным, а загрузка гранулята в бункер машины проводится периодически.

Для осуществления каждого производственного процесса необходимы: 1) исходные материалы; 2) машины; 3) энергия; 4) рабочая сила.

*Машиной* называется сочетание механизмов, осуществляющих определенные целесообразные движения для преобразования энергии или производства работы. Основными узлами любой машины являются двигательный, передаточный и исполнительный механизмы, работа которых осуществляется во взаимосвязи. В качестве двигательного механизма применяются двигатели, в которых тот или иной вид энергии преобразуется в механическую энергию вращающегося вала или прямолинейно движущегося поршня. В условиях фармацевтического производства в качестве двигателей чаще всего используются электродвигатели. Исполнительными механизмами служат орудия, с помощью которых производится изменение свойств, состояния, формы или положения объекта обработки. Для приведения в движение исполнительного механизма нужны передаточные механизмы. Передаточные механизмы и механизмы преобразования движения встраиваются в машинах и аппаратах фармацевтического производства во всех, почти, известных модификациях.

Каждый приемно-передаточный и преобразующий движение механизм представляет собой кинематическую цепь, состоящую из кинематических пар и звеньев. Звеньями называются твердые тела, входящие в механизм. Это шатуны, ремни приводные, валы, подшипники и др.

Кинематической парой будет любое подвижное соединение двух соприкасающихся звеньев, например, поршня и цилиндра. Винт с гайкой являются винтовой парой.

Соединения нескольких кинематических пар составляют кинематическую цепь, которая может содержать различное число звеньев. Например, у кривошипно-шатунного механизма четыре звена, а у цепной передачи их насчитывается десятки.

Передаточные механизмы бывают двух типов: 1) с непрерывным касанием закрепленных на валах деталей; 2) с включением промежуточной гибкой связи, например, ремня.

Механизмы с непосредственным касанием деталей: фрикционная передача, зубчатая передача, червячная передача.

К механизмам с промежуточной гибкой связью относят: ременные и цепные передачи.



Механизмы, преобразующие движения: кривошипный механизм, кулисный механизм, кулачковый механизм, эксцентриковый механизм.

При производстве фармацевтических препаратов, кроме машин, широко используются различные аппараты. **Аппарат** – устройство, в котором на продукт или исходные материалы осуществляется воздействие, сопровождающееся изменением физико-химических свойств или их агрегатного состояния (напр., перколяторы, сушилки, дистилляторы и др.). В аппарате протекают тепловые, диффузионные, химические и другие процессы.

Основной частью любого аппарата является рабочая камера, в которой исходные материалы или продукты обрабатываются под влиянием физико-химических и биологических факторов.

**Тепловой баланс.** Переработка исходных материалов в фармацевтические препараты всегда связана с затратой энергии (механической, тепловой, электрической и др.). Поэтому одновременно с материальным балансом, на фармацевтических предприятиях составляют баланс энергетический, основываясь на законе сохранения энергии. Расчет ведут по формуле:

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

где  $Q_1$  – количество тепла, введенного в процесс с материалами в виде физического тепла, Дж;

$Q_2$  – количество тепла, введенного в процесс извне, Дж;

$Q_3$  – количество тепла, выделяющегося в результате проведения процесса, Дж;

$Q_4$  – количество тепла, выведенного из процесса с материалами в виде физического тепла, Дж;

$Q_5$  – количество тепла, теряемого в окружающую среду, Дж.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

- 1. При использовании акустического перемешивания твердая фаза измельчается за счет:*
  - А. Возникновения явления кавитации
  - В. Турбулентного течения жидкости
  - С. Электродиализа
  - Д. Высоковольтных разрядов
  - Е. Электроплазмолиза
- 2. При производстве некоторых лекарственных форм необходимо использовать конвективные сушилки. Какие с приведенных относятся к сушилкам этого типа?*
  - А. Сушилка с псевдооживленным слоем, вакуум-сушильный шкаф
  - В. Вакуум-сушильный шкаф, валковая вакуум-сушилка, сушилка с инфракрасными лучами
  - С. Воздушно-циркуляционные сушилки, ленточные сушилки, сублимационные двухвалковые сушилки

- D. Камерная, тоннельная, ленточная, барабанная, аэрофонтанная, сушилка с псевдооживленным слоем, распылительная сушилка
- E. Высокочастотная сушилка, сублимационная сушилка, камерная, тоннельная сушилки, барабанная сушилка
3. При производстве растворов на фармацевтических предприятиях используют различное оборудование. Какие аппараты применяются для механического перемешивания жидкостей?
- A. Пульсаторы
- B. Компрессоры
- C. Лопастные мешалки
- D. Жидкостные свистки
- E. Насосы
4. При производстве лекарственных препаратов для получения необходимого количества готового продукта используют расходный коэффициент, являющийся собой:
- A. Отношение количества исходных материалов к массе готового и побочного продукта
- B. Отношение массы продукта к массе исходных материалов
- C. Отношение массы материальных потерь к массе исходных материалов
- D. Отношение массы исходных материалов к массе полученного продукта
- E. Отношение суммы количеств исходных материалов и готового продукта к массе материальных потерь
5. На фармацевтическом предприятии применяются различные типы сушилок. Какие сушилки принадлежат к типу контактных?
- A. Валковые сушилки
- B. Ленточные сушилки
- C. Воздушно-циркуляционные сушилки
- D. Пневматические сушилки
- E. Распылительные сушилки
6. В процессе изготовления фито- и органопрепаратов используют различные виды сушилок. Какую сушилку наиболее целесообразно использовать для высушивания термолабильных соединений?
- A. Барабанная сушилка
- B. Валковая сушилка
- C. Ленточная сушилка
- D. Сушильный шкаф
- E. Лиофильная сушилка
7. Для фильтрования растворов используют различную аппаратуру. Какие фильтры используют для фильтрования под вакуумом?
- A. Центрифуги
- B. Друк-фильтры
- C. Рамные фильтр-прессы
- D. Фильтры-мешки
- E. Нутч-фильтры

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

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

## ТЕМА 2: ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**Цель:** Изучить методы и способы интенсификации экстрагирования БАВ из ЛРС при производстве фармацевтических препаратов, знать строение и принцип работы основного оборудования.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Экстракция: определение, классификация, основные характеристики.
2. Вихревая экстракция.
3. Применение роторно-пульсационных аппаратов в фитохимическом производстве.
4. Экстракция с использованием низкочастотных колебаний.
5. Электроимпульсное и магнитоимпульсное воздействие на ЛРС при экстрагировании.
6. Воздействие высокочастотного электромагнитного поля.
7. Электроплазмолиз и электродиализ.
8. Экстрагирование сжиженным углерода диоксидом
9. Экстрагирование с использованием НВЧ-поля.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

По мере развития производства экстракционных препаратов совершенствуются и разрабатываются более эффективные способы обработки лекарственного растительного сырья. В основе новейших методов, интенсифицирующих массообмен в системе твёрдое-жидкость, лежит передача системе вибраций, пульсаций или колебаний различных амплитуд, частот и интенсивностей. К распространённым импульсным методам обработки материалов относят механические, гидравлические, электроимпульсные и магнитоимпульсные методы.

Метод *вихревой экстракции* основан на интенсивном перемешивании (со скоростью 4000–15 000 об/мин), сопровождающемся измельчением сырья с помощью быстроходных пропеллерных мешалок, снабжённых острыми лопастями. Размол сырья в среде экстрагента резко увеличивает поверхность контакта фаз вследствие уменьшения размера частиц, увеличения разности концентраций при возникновении конвекции внутри и снаружи частиц, турбулизации потоков и пульсации жидкости. В результате до 5–15 мин сокращается длительность процесса экстрагирования.

Экстрагирование с помощью *РПА* основано на циркуляции обрабатываемой среды при различной кратности твердой и жидкой фаз между статором, снабженного патрубками, и ротором с закрепленными на нем перфорированными цилиндрами, что обеспечивает возникновение эффективной турбулизации и пульсация потока и позволяет совместить операции экстрагирования и диспергирования. Последнее в ряде случаев позволяет исключить предварительное измельчение сырья и значительно сократить потери и интенсифицировать процесс экстрагирования сырья.

При использовании *ультразвука* (УЗ), источник УЗ помещают в обрабатываемую среду. Возникающие ультразвуковые волны создают знакопеременное давление, кавитацию и «звуковой ветер», что кавитации вызывает разрушение клеточных структур, а ускорение процесса экстрагирования происходит за счет вымывания экстрактивных веществ из клеток и тканей растительного материала. При озвучивании вытяжку можно получить в течение нескольких минут.

*Экстракция с использованием низкочастотных колебаний.* При механическом способе наложения на среду колебательных силовых полей ускорение диффузионного механизма массопереноса оптимально в области достаточно низких частот колебаний (3—50 Гц) при малых размерах частиц. Внешние диффузионные массообменные процессы ускоряются вследствие увеличения скорости обтекания потоком жидкости инерционно спокойной частицы, образования знакопеременного давления, кавитации, усиления капиллярного эффекта и интенсификации внутридиффузионных процессов в тканях растений.

*Электроимпульсное и магнитоимпульсное воздействие.* При электроимпульсном способе интенсификации процесса экстрагирования колебательного движения экстрагента достигают при высоковольтном

разряде, образующемся в результате аккумуляции электрической энергии, а затем её выделения в короткие промежутки времени.

Электрические разряды создают условия для очень быстрого течения внутриклеточной диффузии. При этом молекулярный перенос вещества заменяется на конвективный, происходит частичное разрушение клеточных оболочек.

Находят применение также магнитоимпульсные аппараты, в которых с частотой изменения магнитного поля колеблется электропроводная мембрана, передающая импульсное движение среде. Достоинства этого метода экстрагирования — возможность ведения процесса при небольшом соотношении сырья-экстрагент (1:4), отсутствие движущих металлических частей, уменьшение до 10 раз микробной обсеменённости обрабатываемого сырья и сокращение в 1,5-2 раза энергозатрат.

**Воздействие высокочастотного электромагнитного поля.** В промышленных условиях сырьё и экстрагент, находящиеся в экстракторе, подвергают высокочастотной (1,5—20 МГц) или сверхвысокочастотной обработке, т.е. воздействию электромагнитного поля. В поле высоких частот электромагнитных волн при диэлектрическом нагреве увеличивается десорбция веществ, происходит снижение степени гидратации (сольватации) молекул экстрагируемых веществ, быстрее протекает коагуляция белковых соединений. При уменьшении размеров сольватированных молекул увеличивается коэффициент их свободной диффузии, вещества быстрее проходят через поры клеточных оболочек, т.е. возрастает массоперенос веществ в системе клетка-экстрагент.

**Электроплазмолиз** – обработка сырья электрическим током низкой и высокой частоты. Электроплазмолиз перспективен при получении препаратов из свежего растительного и животного сырья. Сущность метода заключается в разрушающем воздействии тока на белково-липидные мембраны растительных тканей с сохранением целостности клеточных оболочек. Процесс проводят в специальных устройствах – электроплазмоллизаторах, снабженных подвижными и неподвижными электродами.

Ускорение процесса экстрагирования растительного и животного сырья может быть достигнуто при обработке его по принципу **электродиализа**. Движущей силой процесса в данном случае является разность концентраций экстрагируемых веществ по обе стороны полупроницаемой перегородки, роль которой в материале, имеющем клеточную структуру, выполняют оболочки клеток. Под действием электрического тока изменяются электрические потенциалы поверхности материала, улучшается его смачиваемость, ускоряется движение ионов биологически активных веществ в полости клеток и в капиллярах клеточных оболочек. Вследствие этого увеличивается коэффициент внутренней диффузии.

Ускорение процесса экстрагирования лекарственного сырья также может быть достигнуто применением электроимпульсивных разрядов в специальной установке снабженной электродами по которым поступает импульсивный ток высокой или ультравысокой частоты. Под воздействием

электрического разряда происходит интенсивное перемешивание обрабатываемой смеси, истончается или полностью исчезает диффузионный пристенный слой и возрастает коэффициент конвективной диффузии. Большое значение при воздействии на сырье электрического тока имеет мощность и длительность электрического импульса. На процесс экстрагирования оказывает влияние и число разрядов в единицу времени.

Экстрагирование *сжиженным углерода диоксидом* проводится в установках, имеющих экстрактор, испаритель и камеры для предварительной обработки сырья и удаления остатков растворителя из шрота. Установка снабжена конвейером, передающим контейнеры с сырьем из одной камеры в другую, снизу вверх. Растительный материал, загруженный в контейнер, замачивания сжиженным газом под давлением 5,8–6,0 Н/м<sup>2</sup>. Стадия пропитки проходит при температуре 18–25 °С в течение нескольких минут. Затем оно передается в камеру измельчения с пониженным давлением и далее в экстрактор. Полученное извлечение фильтруется и нагревается для испарения экстрагента. Шрот поднимается в следующую камеру, обогреваемую паром для освобождения от паров экстрагента. Многие экстракты, полученные с использованием сжиженного углерода диоксида, отличаются более высоким содержанием биологически активных веществ, устойчивостью при хранении, устойчивостью к микробной контаминации.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Какой показатель лежит в основе большинства способов интенсификации экстрагирования в процессе производства:*

- A. Поддержание высокой разности концентраций действующего вещества в сырье и экстрагенте
- B. температура экстрагента
- C. полярность экстрагента
- D. скорость движения частиц в сырье
- E. толщина пленочной мембраны

2. *Для интенсификации выделения алкалоидов из ЛРС в промышленных условиях их сначала освобождают от солей различных кислот путем смачивания измельченного растительного сырья:*

- A. Спиртом этиловым
- B. Раствором хлороводородной кислоты
- C. Раствором щелочи
- D. Эфиром
- E. Хлороформом

3. *Какой принцип интенсификации положен в основу работы аппарата Сокслета при получении экстрактов:*

- A. Многократная циркуляция экстрагента через сырье, при котором сырье все время контактирует со свежим экстрагентом
- B. Молекулярная диффузия экстрагента в статических условиях
- C. Использование псевдооживления

- D. Влияние ультразвуковой кавитации
- E. Противоточная экстракция
4. *Процесс экстракции состоит из нескольких стадий. Укажите на скорость какой стадии возможно оказать наименьшее влияние:*
- A. Мацерация
- B. Массоперенос веществ внутри частиц растительного материала
- C. Растворение экстрактивных веществ
- D. Десорбция экстрактивных веществ в месте их локализации
- E. Проникновение экстрагента внутрь растительного сырья
5. *В каком из перечисленных методов получения экстрактов отсутствуют составляющие элементы интенсификации:*
- A. Перколяция
- B. Реперколяция с упариванием
- C. Классическая мацерация
- D. Реперколяция с распределением сырья
- E. Экстрагирование с помощью ультразвука
6. *Какой метод получения экстрактов является самым быстрым:*
- A. Реперколяция с незаконченным циклом
- B. Циркуляционное экстрагирование
- C. Вихревая экстракция
- D. Реперколяция по Чулкову
- E. Реперколяция с распределением сырья на неравные части
7. *При использовании какого метода экстрагирования предусмотрено использование высоких скоростей при перемешивании:*
- A. Вихревая экстракция
- B. Экстракция с использованием НВЧ-поля
- C. Электродиализ
- D. Экстракция с использованием высоковольтных разрядов
- E. Электроплазмолиз
8. *Одним из факторов влияющих на скорость экстрагирования является размер частиц материала. Укажите аппаратуру, которую применяют для измельчения ЛРС:*
- A. Траворезки
- B. Эксцельсиор
- C. Вибромельница
- D. Дисмембратор
- E. Валки
9. *Для ускорения процесса экстракции сырье делят на части. Укажите метод реперколяции, в котором сырье делится в соотношении 5:3:2:*
- A. По фармакопеям США и Германии
- B. С законченным циклом
- C. С незаконченным циклом
- D. По методу Босина
- E. По методу Чулкова

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Аксельруд В.А., Лысянский В.М. Экстрагирование (система твёрдое тело - жидкость). – Л.: «Химия», 1974. – 256 с.
2. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. - М.: Медицина, 1981. – 208 с.
3. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 704 с.
4. Черняк А.С. Процессы растворения: выщелачивание, экстракция - Иркутск, ИГУ, 1998. - 407 с.
5. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.

### ТЕМА 3: СПОСОБЫ ПРОИЗВОДСТВА ЭТАНОЛА

**Цель:** Изучить основные способы и стадии получения этилового спирта, используемого в фармацевтической промышленности

#### ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Синтетические способы получения этанола.
2. Получение гидролизного спирта.
3. Получение пищевого спирта микробиологическим методом из крахмалсодержащего сырья. Основные стадии производства.
4. Получение этанола из углеводсодержащего сырья (мелассы).
5. Сущность ректификации.
6. Получение абсолютного спирта.
7. Виды спирта, использующиеся в пищевой и фармацевтической промышленности.

#### ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

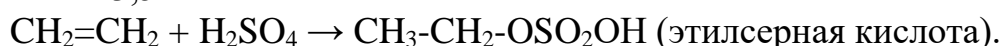
Существует два основных способа получения этанола — микробиологический (спиртовое брожение) и синтетический (гидратация).

Синтез этилового спирта в производственных масштабах можно проводить несколькими способами. Чаще всего используют гидратацию этилена, которую можно вести по двум схемам.

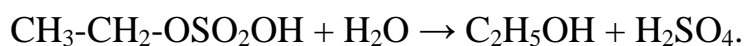
При прямой гидратации в качестве катализатора применяют ортофосфорную кислоту, нанесённую на силикагель, активированный уголь или асбест и процесс проводят при температуре 300° при давлении 7 МПа:



Также известна гидратация через промежуточную стадию – получение эфира серной кислоты, с последующим его гидролизом при температуре 80—90 °С и давлении 3,5 МПа:







Гидролизный спирт получают дрожжевым брожением сахароподобных веществ, полученных гидролизом целлюлозы, содержащейся в отходах лесной промышленности:



Для пищевого употребления использование гидролизного этилового спирта запрещается, поскольку в нем содержится ряд вредных для здоровья людей веществ, в том числе метиловый спирт, способный вызывать отравление или слепоту.

Пищевой спирт производится только из пищевого сырья микробиологическим путем. Наиболее распространенным и экономичным сырьем для получения спирта является картофель. Картофельный крахмал легко разваривается, клейстеризуется и осахаривается. Кроме того, картофель отличается от зерновых повышенной урожайностью, с единицы посевной площади картофеля можно получить спирта в 2-3 раза больше, чем с такой же площади зерновых. Кроме картофеля для производства спирта используются зерновые - пшеница, рожь, ячмень, овес, кукуруза, просо, а также сахарная свекла, сахарная патока или меласса. Значительно реже используются плодово-ягодные, виноградные материалы, топинамбур и другое богатое углеводами сырье. Производство спирта микробиологическим путем состоит из трех основных этапов:

- подготовительного - очистка сырья от примесей, приготовление солода или культур плесневых грибов;
- основного - разваривание крахмалистого сырья, осахаривание крахмала, сбраживание осахаренной массы, перегонка бражки и получение сырого спирта;
- завершающего - ректификация.

Разваривание зерна или картофеля происходит с целью разрушения их клеточных стенок. В результате этого крахмал высвобождается и переходит в растворимую форму. В таком состоянии он намного легче осахаривается ферментами. Сырье обрабатывается паром при избыточном давлении 500 кПа. Когда разваренная масса выходит из варочного аппарата, сниженное давление приводит к образованию пара (из содержащейся в клетках воды). Подобное увеличение в объеме разрывает клеточные стенки и превращает зерно в однородную массу. На сегодняшний день разваривание крахмалосодержащего сырья производят одним из трех способов: периодическим, полунепрерывным или непрерывным. Наибольшую популярность получил непрерывный метод. Температура разваривания составляет 172°C, а продолжительность варки около 4 минут. Для получения более качественного результата исходное сырье рекомендуется измельчать.

В процессе осахаривания в охлажденную массу добавляют солодовое молоко для расщепления крахмала. Активное химическое взаимодействие

приводит к тому, что продукт становится абсолютно пригодным для дальнейшего процесса сбраживания. В результате получается сусло, которое содержит 18% сухого сахара. Когда из массы делается проба на йод, то окрас сусла должен оставаться неизменным.

Сбраживание сусла начинается при введении в осахаренную массу производственных дрожжей. Мальтоза расщепляется до глюкозы, которая в свою очередь сбраживается в спирт и диоксид углерода. Также начинают образовываться вторичные продукты брожения (эфирные кислоты и т.д.).

Выделяющийся в процессе брожения диоксид углерода и пары спирта из бродильной установки поступают в специальные отсеки, где происходит отделение водно-спиртовой жидкости и диоксида углерода.

Раствор, получаемый в результате брожения, содержит не более 15 % этанола, так как в более концентрированных растворах дрожжи нежизнеспособны.

В качестве сырья для производства этилового спирта также используют отходы сахарного производства – мелассу, виноградный сок и соки других плодов.

Меласса представляет собой отход сахаропаточного или свеклосахарного производства собой вязкую темно-коричневую массу с неприятным запахом и вкусом и содержанием сухих веществ 75–80%. Сухие вещества представлены сахарами, безазотистыми соединениями, азотсодержащими и минеральными веществами. Основной сахар мелассы – сахароза. Содержатся также 0,1- 0,5% твердого сахара (смесь глюкозы и фруктозы) и 0,5- 2% раффинозы.

Получение спирта из мелассы включает стадии приготовления меласного сусла, культивирования дрожжей, сбраживания меласного сусла и брагоректификацию.

Приготовление меласного сусла заключается в его разбавлении водой (рассироупливании) и антисептировании. При антисептировании в разбавленную мелассу вносят крепкую соляную или серную кислоту для подкисления, хлорную известь как антимикробный агент. Также вносят питательные вещества: ортофосфорную кислоту или карбамид (источники фосфора, азота). При сильном инфицировании исходной мелассы проводят тепловую стерилизацию.

К дрожжам, используемым для сбраживания меласных растворов, представляют в основном те же требования, что и к растворам для производства спирта на крахмальных средах. Кроме того, они должны обладать способностью выдерживать высокие концентрации сухих веществ, содержащихся в мелассе, и более полно сбраживать раффинозу.

В производстве широкое применение нашла раса *Saccharomyces cerevisiae*, а при использовании дрожжей хлебопекарных раса В (Венгерская). Дрожжи этих рас сбраживают сахарозу, глюкозу, фруктозу, раффинозу только на 1/3. При большом содержании раффинозы в мелассе недобор спирта может быть значительным.

В последние годы для сбраживания суслу свеклосахарной и тростниковой мелассы используют расу V-30. Она сбраживает раффинозу на 1/3, обладает высокой генеративной способностью, а получаемые прессованные хлебопекарные дрожжи лучшего качества, чем дрожжи расы В.

Брожение меласного суслу происходит в батарее последовательно соединенных ферментеров периодическим или непрерывным способами. Ферментеры представляют собой цилиндрические аппараты вместимостью 50–100 м<sup>3</sup> с перемешивающими устройствами, змеевиками и барботерами для подвода воздуха. Выход спирта с 1 м<sup>3</sup> ферментера составляет 2–8 дал/сут. Из 1 т мелассы получают 66,5 дал спирта.

Сырьем для получения этанола также может быть использован виноградный сок и соки других плодов. Для этого к раствору сока прибавляют немного сухих дрожжей, растертых с теплой водой. Наиболее оптимальная температура, при которой происходит спиртовое брожение – 30–35°С. Дрожжи растут и под влиянием фермента  $\alpha$ - глюкозидозы, происходит ряд превращений в результате чего образуется спирт и выделяется диоксид углерода.

Сырой спирт, получаемый на основном этапе производства, не может быть использован для пищевых и фармакопейных целей, так как содержит много вредных примесей - сивушных масел, метилового спирта, сложных эфиров. Вредные примеси образуются при сбраживании осахаренной массы. Метиловый спирт является продуктом распада пектина - метилового эфира полигалактуроновой кислоты, который содержится в растительных тканях. Сивушные масла, являющиеся смесью высших спиртов (амилового, изоамилового, изобутилового, пропилового, изопропилового и др.), образуются в результате дезаиминирования аминокислот, которые в свою очередь проявляются при гидролизе белков. Кроме того, высшие спирты могут быть продуктами превращения некоторых промежуточных продуктов спиртового брожения. К вредным примесям относятся также фурфурол и сложные эфиры (изомасляно-этиловый, изовалерианово-этиловый и др.). Последние образуются при взаимодействии этилового спирта, сивушных масел с органическими кислотами, являющимися побочными продуктами брожения. Многие примеси ядовиты, кроме того, они придают спирту неприятный запах, поэтому сырой спирт подвергают очистке - ректификации.

Удаление вредных примесей осуществляется в процессе ректификации, основанном на разной температуре кипения этилового, метилового и высших спиртов, сложных эфиров.

Кроме спирта-сырца и ректифицированного этилового спирта спиртовая промышленность вырабатывает небольшое количество абсолютного спирта (содержание воды до 0,2 объемных %). Абсолютный спирт — этиловый спирт, практически не содержащий воды. Он кипит при температуре 78,39 °С, в то время как спирт-ректификат, содержащий не менее 4,43 % воды, кипит при 78,15 °С. Удалить при помощи двойной перегонки последние 4-5% воды из спирта не удастся, так как спирт образует с водой азеотропную смесь. Чтобы получить абсолютный спирт, азеотропную смесь надо освободить от

воды химическим способом. Получают абсолют перегонкой водного спирта при пониженном давлении в присутствии бензола. Смесь бензола с водой кипит при температуре, более низкой чем этанольно-водная, что дает возможность выделить отдельно компоненты. Также «крепкие» ректификаты получают и другими способами, например, спирт обезвоживают, т. е. обрабатывают веществами, реагирующими с водой или поглощающими воду, такими как негашёная известь  $\text{CaO}$ , алюминия этилат или прокалённый медный купорос  $\text{CuSO}_4$ . При использовании этих реагентов водно-спиртовую смесь кипятят. Также известен метод получения безводного спирта при перегонке водно-спиртовой смеси над натрием или калием металлическим.

Имеются следующие сорта спирта: спирт-сырец, 93-95% крепости; ректификационный спирт, 95-96%, очищенный и почти без примесей; абсолютный спирт, 100; денатурированный спирт-сырец, к которому добавлены пиридиновые основания, метиловый спирт или сивушные масла.

Государственная фармакопея описывает следующие спирты: безводный (абсолютный), применяющийся в качестве реактива и спирт этиловый медицинский.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Назовите основной способ получения этанола для медицинских целей:

- A. выпариванием;
- B. синтетический;
- C. микробиологический;
- D. гидролизный;
- E. химический.

2. Современная промышленная технология получения этилового спирта для медицинских целей включает следующие стадии:

- A. подготовка сырья, ферментация, брожение, ректификация;
- B. подготовка сырья, ферментация, брожение;
- C. подготовка сырья, брожение, ректификация;
- D. гидрирование уксусного альдегида, восстановление ацетальдегида водородом в присутствии катализатора;
- E. ферментация, брожение, очистка.

3. Этиловый спирт микробиологическим путем помимо крахмалсодержащих продуктов на производстве также получают из углеводородсодержащего сырья, например, из мелассы, которая представляет собой:

- A. виноградный сок и соки других плодов;
- B. отходы сахарного производства;
- C. картофель;
- D. смесь зерновых культур;
- E. фруктовые соки.

4. *Одной из стадий получения спирта из зерновых культур является стадия разваривания зерна. С какой целью ее проводят?*

- A. разрушения клеточных стенок;
- B. высвобождения крахмала;
- C. облегчения протекания ферментативных процессов;
- D. перехода крахмала в растворимую форму;
- E. все верно.

5. *Процесс ректификации это:*

A. возвращение в производство части ценных растворителей из отработанного сырья;

B. разделение смеси взаимно смешивающихся жидкостей с близкой температурой кипения на индивидуальные компоненты;

C. процесс смешивания спирта с водой;

D. разведение абсолютного спирта водой;

E. процесс получения спирта-сырца.

6. *С какой целью при очистке спирта процесс в установке ректификационной колонны проводят при сниженном давлении:*

A. для стабилизации разделяемой смеси;

B. для увеличения выхода готового продукта;

C. для снижения температуры кипения разделяемой смеси;

D. для снижения потерь при производстве;

E. все перечисленные варианты.

7. *С какой целью используются насадочные колонны, являющиеся одним из узлов ректификационной установки:*

A. охлаждения дистиллята;

B. создания большей поверхности фазового контакта;

C. конденсации дистиллята;

D. сбора готового продукта;

E. подачи флегмы.

8. *Какое вещество используется для обработки полученного ректификацией этанола для удаления летучих примесей:*

A. бензол;

B. активированный уголь;

C. натрий и калий металлический;

D. меди сульфат;

E. негашёная известь

9. *На производстве в процессе получения спирта различают этанол различных сортов. Какую крепость имеет спирт-ректификат:*

A. 40%;

B. 93-95%;

C. 96 – 96,4%;

D. 100%;

E. 70%

10. *Для обезвоживания ректификата при получении абсолютного этилового спирта в качестве водоотнимающих средств используют:*

- А. бензол;
- В. натрий металлический;
- С. меди сульфат;
- Д. калий металлический
- Е. все перечисленные варианты.

### **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

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

### **ТЕМА 4. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПРЕПАРАТОВ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ. СОКИ. БАЛЬЗАМЫ. ЭЛИКСИРЫ.**

**Цель:** Изучить технологию получения лекарственных препаратов из свежих растений (соки, бальзамы, эликсир), уметь оценивать их качество. Уметь рационально подбирать оборудование и составлять технологические схемы производства.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Определение и классификация препаратов из свежего растительного сырья.
2. Преимущества и недостатки препаратов в форме соков, бальзамов и эликсиров.
3. Номенклатура фармакопейных бальзамов и эликсиров.
4. Товароведческий анализ растительного сырья, используемого при получении соков и лечебно-профилактических напитков
5. Пищевые (витаминные) соки. Технология производства и используемое оборудование.
6. Соки, получаемые из лекарственного растительного сырья.
7. Сгущённые соки. Технология производства и используемое оборудование.
8. Приготовление порошкообразных смесей для лечебно-профилактических напитков.
9. Консервирование соков.
10. Особенности состава бальзамов и эликсиров, их отличия от других фитохимических препаратов.
11. Технологический процесс производства бальзамов.

12. Особенности технологии эликсиров.
13. Контроль качества бальзамов и эликсиров.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Большинство современных фитохимических препаратов получают из высушенного растительного сырья. Во время сушки растений и дальнейшего их хранения многие лекарственные вещества подвергаются изменениям и разрушению под воздействием ферментативных процессов, кислорода воздуха и т.д. Поэтому в некоторых случаях целесообразно получение препаратов из свежих растений. Например, сок красавки оказывает более сильное действие, чем соответствующая доза атропина, так как в соке содержится фармакологически активный гиосциамин, частично превращающийся в процессе сушки растения в менее терапевтически активный рацемат атропин. Фитонцидное действие, как правило, оказывают лишь препараты из свежего растительного сырья. Лекарственные средства из свежего растительного сырья можно подразделить на две группы — экстракционные препараты (фитонцидные препараты) и соки. Во Франции популярны алкоголаты — настойки из свежих растений, получаемые путём экстракции сырья 95% спиртом, способствующим свёртыванию плазмы клеток растений, что облегчает последующее извлечение из них активных веществ. В ряде стран применяют нитраты — стабильные жидкие экстракты, получаемые в соотношении 1:1 из свежего растительного сырья с помощью 95% спирта.

Соки занимают значительную часть ассортимента данной группы препаратов и, в зависимости от технологии производства, подразделяются на несгущенные или натуральные соки, сгущенные и сухие соки; в зависимости от используемого сырья — овощные, фруктовые и соки лекарственных растений. Соки являются наиболее физиологически полноценной формой приема растительной пищи, в которой сохраняется максимальное количество неустойчивых, но необходимых организму физиологически активных веществ в их натуральном или малоизменённом виде. Соки могут использоваться как самостоятельные напитки, а также входить в состав лечебно-профилактических препаратов. Промышленностью выпускаются соки из следующих видов растений: белладонны (Сукрадбел), наперстянки (Суккудифер), фейхоа (Сукфейсел), ландыша, подорожника, алоэ, коланхоэ, валерианы, дурмана, хвоща полевого, чистотела, водяного перца, чемерицы, мать-и-мачехи, крапивы и др.

Технология производства *несгущенных соков* включает проведение следующих операций: измельчение и отжим свежего растительного сырья, а также консервирование. Для измельчения используют машины-волчки, вальцы или вальцевой электроплазмоллизатор. Для отжима сока, помимо прессы, можно использовать центрифугу или центробежную соковыжималку. Причем, соки, полученные на центрифуге или соковыжималке лучше, чем соки, полученные при помощи прессы. Центрифужный сок готовится в 3-4 раза быстрее, меньше окисляется. Кроме того, такой сок содержит до 10 %

мякоти и является нектаром. В него переходит значительно больше активных веществ, и, следовательно, он биологически ценнее для организма. Для консервирования соков используют методы пастеризации и кипячения с последующим розливом сока в горячем виде. В некоторых случаях добавляют консерванты и антиоксиданты. Также используют вид специальной упаковки типа «Тетрапак».

Схема производства *сухих соков* включает в себя следующие стадии: приготовление растительных экстрактов, концентрирование соков, агломерирование, купажирование, расфасовку и маркировку.

Соки фильтруют, пастеризуют и сгущают в вакуум-выпарных аппаратах до концентрации 67-70 масс %.

Агломерирование осуществляют путем смешивания сахарного песка со смесью жидких компонентов, а затем осуществляют сушку на установке типа СПТ-100 в кипящем слое при температуре 50°C до влажности 2 %. Полученные гранулы многократно измельчают на дезинтеграторе до предельно однородного по структуре порошка, после чего купажируют в смесителе с сухими компонентами и ароматизаторами.

Купажирование (франц. *coupage*) – это смешение различных пищевых продуктов или их компонентов в определенных соотношениях для улучшения качества готового продукта, а также получения изделий определенного типа и состава.

Среди суммарных растительных препаратов также особое место занимают фитопрепараты в форме бальзамов и эликсиров.

*Эликсиры* (латинское “*elixirum*”, “*elixir*” от арабского “эль’иксир” — камень, “философский камень”) — жидкая лекарственная форма для перорального применения, представляющая собой прозрачную, часто окрашенную, смесь спиртоводных извлечений из растительного сырья с добавлением лекарственных веществ, сахаров и ароматизаторов.

*Бальзамы* – это природные вещества, содержащие главным образом эфирные масла и смолы, представляющие собой густые, смолистые жидкости с сильным специфическим ароматом, вытекающие при повреждениях коры деревьев или кустарников, быстро густеющие и высыхающие на воздухе.

Бальзамы как готовая лекарственная форма могут применяться как наружно так и перорально.

Бальзамы для наружного применения (латинское “*balsama*”; греческое “*balsamon*” — ароматическая смола) – мази, содержащие ароматические соединения (масло эфирное, смола, бензойная и коричная кислоты, альдегиды и др.) и имеющие характерный «бальзамический» запах.

Бальзамы для внутреннего применения – экстракционные композиции, получаемые из пряно-эфиромасличного и смолосодержащего растительного сырья. Данные препараты представляют собой густые жидкости с достаточно высоким содержанием спирта (40-50%), ароматическим запахом и жгучим пряным вкусом. Дискуссионным может показаться вопрос о разграничении бальзамов пероральных и эликсиров, которые также применяются перорально, но и между ними есть различие. Эликсиры (как следует из их



определения) всегда прозрачны, пероральные бальзамы — нет.

Бальзамы и эликсиры благодаря их многокомпонентному составу обладают широким спектром фармакологического действия: противовоспалительное, общеукрепляющее, общетонизирующее, седативное, анальгетическое и др.

До начала 20-го столетия копайский, перуанский, толутанский, канадский, ладанный, кедровый и другие бальзамы считались чудодейственными средствами при различных поражениях кожи, болезнях легких и верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. В настоящее время перуанский и толутанский бальзам внесены в Европейскую Фармакопею.

Перуанский бальзам — это темно-коричневая вязкая жидкость, выделенная из обожженных надрезанных стволов растения *Mugohylon balsamum* (L). Нерастворим в воде и жирных маслах, легко растворим в этаноле, содержит от 45 до 70% сложных эфиров, в основном бензилбензоат и коричнобензиловый эфир.

Толутанский бальзам — живица, полученная из неповрежденных стволов растения *Mugohylon balsamum* — твердая, хрупкая масса красно-коричневого цвета с ванильным запахом, нерастворима в воде и петролейном эфире, легко растворима в спирте. Содержит от 25 до 50% свободных или связанных ароматических кислот (преимущественно коричную).

Один из природных бальзамов — это мед, в состав которого входит более 300 химических веществ.

Широко известен также такой природный бальзам как мумие. Это вещество, содержащее более 25 микро- и макроэлементов (соли кальция, магния, фосфора, марганца, меди, свинца, олова, железа, серы, кобальта). Кроме того, мумие содержит смолы, камеди, белковые вещества, бензойную кислоту и ряд жирных кислот.

В наши дни ассортимент лекарственных бальзамов и эликсиров постоянно расширяется благодаря внедрению в медицинскую практику ранее известных составов (бальзамы Биттнера, Маурера, Караваева, Вишневого и др.) и в связи с разработкой новых («Гастровитол», «Флора», «Фитулвент», «Грааль», бальзамические экстракционные масла и др.), эликсиры Демидовский, Алтайский, Кедровит, Клиофит.

Ведущими методами качественного и количественного анализа для подобных многокомпонентных препаратов являются высокоэффективная жидкостная и газо-жидкостная хроматография (ВЭЖХ и ГЖХ), а также УФ-спектрофотометрия.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Фитохимический цех предприятия осваивает выпуск препарата из свежего растительного сырья. Какие методы экстрагирования применяют при этом:*

А Мацерация 90% спиртом этиловым, бисмацерация;

- В Перколяция, мацерация 70% спиртом;  
С Реперколяция, противоточное экстрагирование;  
D Экстрагирование в системе жидкость - жидкость, мацерация;  
E Вихревая экстракция, циркуляционное экстрагирование.
2. На фармацевтической фабрике изготавливают сок из свежего растительного сырья. Укажите, какую операцию проводят на стадии очистки сока.
- A Нагревание со следующим резким охлаждением;  
B Использование инертных газов;  
C Высаливание;  
D Колоночная хроматография;  
E Кристаллизация.
3. Фитохимический цех предприятия осваивает выпуск нового препарата. Подберите правильную технологическую схему получения сока из лекарственного растительного сырья:
- A. Измельчение сырья, прессование, вторичное измельчение, вторичное прессование, консервирование сока, очистка;  
B. Измельчение сырья, прессование, консервирование сока, очистка;  
C. Измельчение сырья, прессование, вторичное измельчение, вторичное прессование, очистка, консервирование сока;  
D. Измельчение сырья, прессование, очистка, консервирование сока;  
E. Измельчение сырья, прессование, консервирование сока.
4. При антацидных гастритах используют сок подорожника. Каким способом получают сок подорожника?
- A. Растворением концентратов;  
B. Экстрагированием;  
C. Сжиженными газами;  
D. Прессованием под высоким давлением;  
E. Мацерацией водным раствором этанола.
5. В фитохимическом цеху предприятия изготавливают соки свежих растений. Укажите, какую аппаратуру используют для измельчения растительного сырья:
- A. Траворезки;  
B. Машины-волчки, валки;  
C. Корнерезки;  
D. Шариковые мельницы;  
E. Дезинтегратор.
6. На фармацевтическом предприятии для изготовления грудного эликсира в реакторе с мешалкой растворяют рассчитанное количество густого или сухого экстракта. Укажите растение, из сырья которого изготовлен этот экстракт:
- A. Горицвет весенний;  
B. Алтей лекарственный;  
C. Термопсис ланцетовидный;  
D. Подорожник большой;

Е. Солодка голая.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Галстон А. Жизнь зеленого растения / А. Галстон, П. Девис, Р. Сэттер; пер. с англ.; под ред. Н.П. Воскресенской. - М.: Мир, 1983. - 549 с.
2. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Молчанов Г.И. Интенсивная обработка лекарственного сырья. - М.: Медицина, 1981. – 208 с.
4. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Good manufacturing practice for medicinal products / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П.Безуглой; Межгос. комис. по стандарт. регистрации и контролю качества лекарств. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.
5. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.
6. 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. ЭКСТРАКТЫ-КОНЦЕНТРАТЫ. МАСЛЯНЫЕ ЭКСТРАКТЫ.

**Цель:** Изучить номенклатуру и технологию производства экстрактов-концентратов и масляных экстрактов. Уметь обосновывать выбор экстрагентов или их смесей, способов очистки и оборудования в производстве экстрактов-концентратов и масляных экстрактов. Научиться проводить контроль качества готового продукта согласно требованиям нормативной документации.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Экстракты-концентраты: определение, характеристика.
2. Классификация экстрактов-концентратов.
3. Жидкие экстракты-концентраты: характеристика, технология производства, используемое оборудование.
4. Сухие экстракты-концентраты: характеристика, технология производства, используемое оборудование.
5. Масляные экстракты: определение, номенклатура, классификация, характеристика.
6. Экстрагенты, используемые при получении масляных экстрактов.

7. Способы получения масляных экстрактов. Используемое оборудование.
8. Стандартизация экстрактов-концентратов и масляных экстрактов.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

**Экстракты-концентраты** – это особая группа экстрактов, основное назначение которых заключается в том, чтобы служить исходным материалом для приготовления водных вытяжек – настоев и отваров в условиях аптечного производства. Благодаря им, трудоемкие операции по получению настоев и отваров в аптеке, занимающие, с учетом остывания и процеживания, до 2 ч, сводятся к быстрому и простому растворению соответствующего экстракта-концентрата в воде.

*По консистенции* экстракты-концентраты могут быть жидкие и сухие. Технология получения экстрактов-концентратов ничем не отличается от технологии обычных жидких или сухих экстрактов, за исключением соотношений, в которых они готовятся, а также незначительных концентраций спирта, применяемого в качестве экстрагента. Вследствие этого, полученные с их помощью настои и отвары по составу биологически активных и сопутствующих веществ приближаются к водным извлечениям, полученным путем настаивания с горячей водой.

Экстракты-концентраты имеют следующие *преимущества*:

- хорошо растворяются в воде с образованием прозрачных растворов;
- внедрение их в условиях аптеки ускоряет процесс приготовления фармацевтических препаратов (настоев и отваров);
- их применение способствует повышению качества приготавливаемых настоев и отваров, т.к. они являются стандартизованными;
- стойки и удобны при хранении и транспортировке;
- их применение освобождает от необходимости хранения лекарственного растительного сырья.

Однако, наряду с определенными преимуществами, применение экстрактов-концентратов имеет и *отрицательные стороны*:

- сухие экстракты-концентраты гигроскопичны, при хранении склонны к отсыреванию, вследствие чего нарушается точность дозировки и затрудняется взвешивание. Для устранения этого недостатка и стабилизации экстрактов предложен способ микрокапсулирования с использованием в качестве оболочек производных целлюлозы, аэросила, т.е. пленкообразующих веществ;
- настои, приготовленные из экстрактов-концентратов и конкретно из растительного сырья, часто имеют внешние различия по интенсивности окраски и степени прозрачности, в особенности настои из корня алтея и экстракта-концентрата алтея сухого (1:1). У больных эти различия вызывают сомнения в правильности приготовления лекарственных препаратов, поэтому при отпуске настоев, приготовленных из экстрактов-концентратов, рекомендуется делать на рецепте либо сигнатуре соответствующую пометку, чтобы при

повторении заказа на лекарственный препарат он мог быть приготовлен тем же методом, что и в первый раз.

**Жидкие экстракты-концентраты** (*Extracta fluida standartisata*) готовят традиционно в соотношении 1:2, т.е. при приготовлении из них настоев или отваров вместо прописанного по рецепту количества лекарственного сырья берут двойное (по объему) количество концентрата, которое разбавляют соответствующим количеством воды.

В качестве экстрагента при получении экстрактов-концентратов используют растворы спирта низких концентраций (20-40%), чтобы по составу экстрагируемых веществ приблизить эти извлечения к аптечным водным извлечениям. Как метод экстрагирования чаще всего применяют реперколяцию.

**Сухие экстракты-концентраты** (*Extracta sicca standartisata*) получают упариванием жидких экстрактов и введением в их состав наполнителей: молочного сахара, декстрина либо их смеси в соотношении 1:1 либо 1:2, поэтому при изготовлении настоев и отваров из сухих концентратов вместо прописанного количества сырья берут равное или двойное (по массе) количество экстракта-концентрата и растворяют его в соответствующем объеме воды.

Экстрагирование сырья проводится методом быстротечной реперколяции; сушка – в вакуум-вальцовых сушилках. Наполнители (декстрин, молочный сахар или их смеси) вводят во время размола высушенного продукта.

Фармацевтической промышленностью выпускаются следующие экстракты-концентраты:

- жидкие: валерианы 1:2, пустырника 1:2, горицвета 1:2;
- сухие: алтейного корня 1:1, горицвета 1:1, термопсиса 1:1, ландыша 1:1, наперстянки 1:1.

Они максимально очищены, приближены по составу к водным извлечениям и стандартизованы по содержанию действующих веществ.

К группе экстракционных фитопрепаратов относятся также **масляные экстракты** (*Extracta oleosa*), или **медицинские масла** (*Olea medicata*), представляющие собой извлечения из лекарственного растительного сырья, полученные с помощью масла как экстрагента.

Ещё древние люди заметили, что масляные экстракты из лекарственных растений обычно эффективнее экстрактов на основе других растворителей. Этому явлению есть несколько объяснений.

*Во-первых*, в отличие от других экстрактов (отвары, спиртовые настойки, сухие концентраты) — усвоение масляного экстракта идет не только через кровь, а еще и через лимфатическую систему, потому что именно так усваиваются все жиры в организме.

*Во-вторых*, для многих лекарственных веществ и витаминов масло — хороший консервант, оно предохраняет вещества от прямого доступа кислорода и других окислителей, в масле практически не идут химические реакции между ингредиентами из растений, потому что нет диссоциации (а

растительные экстракты содержат целый ряд компонентов, которые работают синергически). Масло восстанавливает микроциркуляцию в секреторных канальцах, помогает выводу токсинов. В масло из растений переходят очень сложные вещества полициклического и полифенольного строения, которые обладают очень сильными биологически активными свойствами.

Для экстракции лекарственного растительного сырья применяют растительные масла: персиковое, абрикосовое, подсолнечное, соевое, арахисовое, оливковое, кунжутное.

*Масляные извлечения* из растительного сырья получают двумя способами:

1. Непосредственное экстрагирование сырья маслом.
2. Предварительное экстрагирование сырья органическим растворителем с последующим переводом извлеченных веществ в масло.

Для получения масляных экстрактов чаще всего применяют мацерацию, противоточное экстрагирование, циркуляционное экстрагирование сжиженными газами и органическими растворителями.

*Номенклатура масляных экстрактов* невелика и включает следующие наименования: 1) масляный экстракт белены (*Oleum Hyoscyami*); 2) масляный экстракт дурмана (*Oleum Stramonii*); 3) масляный экстракт зверобоя (*Oleum Hyperici*); 4) масляный экстракт сушеницы (*Oleum Gnaphalii*); 5) масляный экстракт шиповника - каротолин (*Carotolinum*); 6) масляный экстракт облепихи (*Oleum Hippophae*).

Масляные экстракты белены и дурмана применяют в форме линиментов как болеутоляющие средства при невралгических и ревматических болях. Масляный экстракт зверобоя используют при изготовлении мазей, применяемых при перевязке ран или для втираний. Масло сушеницы и каротолин применяют путем накладывания на пораженные участки тканей салфеток, пропитанных указанными маслами.

Масляные экстракты выпускают во флаконах вместимостью 50, 100 и 250 мл. Хранят в прохладном, защищенном от света месте при температуре не выше 20°C.

*Экстракты контролируют* по следующим показателям: описание, качественное и количественное определение действующих веществ, относительная плотность (для масляных экстрактов), содержание растворителя (спирта), влаги, тяжелых металлов, микробиологическая чистота.

## **ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. При анализе сухого экстракта-концентрата термопсиса установлено завышенное содержание действующих веществ, влажность 5%. Как поступить в данном случае:

- A. Разбавить до нормы лактозой;
- B. Разбавить спиртом или водой до нормы;
- C. Досушить под вакуумом;

- D. Досушить до нормы, потом прибавить рассчитанное количество лактозы;
- E. Забраковать серию.
2. *Фитохимический цех предприятия изготавливает экстракционные препараты. В каком соотношении готовят жидкие экстракты-концентраты?*
- A. 1:1;
- B. 1:2;
- C. 1:5;
- D. 1:10;
- E. 1:20.
3. *На фармацевтическом предприятии изготавливают экстракты-концентраты. Укажите, в каком соотношении готовят сухие экстракты-концентраты:*
- A. 1:1;
- B. 1:2;
- C. 1:5;
- D. 1:10;
- E. 1:1000.
4. *В фитохимическом цеху предприятия изготавливают экстракционные препараты. Укажите, с какой целью применяют экстракты-концентраты:*
- A. Для быстрого приготовления настоев и отваров в аптечной практике;
- B. Как готовые лекарственные средства;
- C. Для приготовления настоев;
- D. Для приготовления густых экстрактов;
- E. Для приготовления сухих экстрактов.
5. *Для получения экстрактов-концентратов используют в качестве экстрагента:*
- A. Воду очищенную;
- B. Спирт этиловый 95%;
- C. Спирт этиловый 20-40%;
- D. Этиловый эфир;
- E. Хлороформную воду.
6. *Фармацевтическое предприятие изготавливает экстракт-концентрат ландыша сухой, в котором состав действующих веществ превышает норму. Какие вещества используются для разведения экстракта?*
- A. Пектин, глюкоза;
- B. Спирт этиловый;
- C. Сахар молочный, глюкоза;
- D. Вода очищенная;
- E. Сахар, натрия хлорид.
7. *Сколько объемных частей жидкого экстракта-концентрата получают из одной весовой части лекарственного растительного сырья?*
- A. 2,0;

- В. 0,5;
  - С. 1,0;
  - Д. 10,0;
  - Е. 5,0.
8. Для приготовления масла шиповника в промышленных условиях в качестве сырья используют:
- А. Сухие семена плодов шиповника, освобожденных от мякоти;
  - В. Свежие плоды шиповника;
  - С. Сухие целые плоды шиповника;
  - Д. Сухие измельченные плоды шиповника;
  - Е. Плоды и цветы шиповника.
9. На фармацевтическом предприятии изготавливают масляные экстракты. Укажите, в каком соотношении их готовят:
- А. 1:10;
  - В. 1:1;
  - С. 1:2;
  - Д. 1:5;
  - Е. 1:20.

### **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

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 6. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ОРГАНОПРЕПАРАТОВ. БИОГЕННЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ. ГОРМОНЫ. ФЕРМЕНТЫ.**

**Цель:** Изучить производство препаратов органопрепаратов и биогенных стимуляторов, используемое оборудование, уметь оценивать их качество.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Классификация органопрепаратов, полученных из животного сырья.
2. Методы консервации и подготовки животного сырья в производстве органопрепаратов.



3. Особенности экстрагирования БАВ из животного сырья.
4. Способы очистки, используемые при получении высокоочищенных органопрепаратов.
5. Теоретические основы биостимуляции растительного и животного сырья.
6. Факторы, вызывающие образование биостимуляторов.
7. Биогенные стимуляторы, получаемые из ЛРС, особенности их технологии.
8. Особенности технологии производства биогенных стимуляторов, получаемых из животного сырья.
9. Препараты биогенных стимуляторов минерального происхождения, особенности их технологии.
10. Стандартизация препаратов биогенных стимуляторов.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

**Органопрепараты** – препараты получаемые из органов и тканей растений и животных, действующими веществами которых являются продукты физиологического обмена, содержащиеся или накапливающиеся в органах, тканях и биологических жидкостях организма (гормоны, ферменты, витамины, биогенные стимуляторы и другие БАВ).

Несмотря на то, что большинство органопрепаратов выпускаемых за рубежом производятся путем химического синтеза и методами генной инженерии, в нашей стране органы и ткани растительного или животного происхождения остаются важным сырьевым источником. Для получения органопрепаратов используют свежее или высушенное растительное сырье, продукты мясоперерабатывающей промышленности (поджелудочная железа, слизистые оболочки кишечника свиней, сычуги крупного рогатого скота, молочных телят, семенники половозрелых животных). Животное сырье неустойчиво при хранении и транспортировке, поэтому его консервируют следующими методами: погружением в спирт или ацетон; засаливанием с помощью натрия хлорида или его концентрированного раствора; замораживанием.

На эндокринных заводах органопрепараты получают:

- в виде высушенных органов и тканей;
- в виде экстракционных препаратов;
- в виде индивидуальных максимально очищенных препаратов (МОП) парентерального значения.

Общая схема получения органопрепаратов из сырья животного происхождения включает следующие операции:

- замораживания или консервирования сырья (спиртом, ацетоном, засаливание натрий хлоридом или его концентрированным раствором);
- подготовку сырья (размораживание, мойка, механическое удаление посторонних тканей и жира);

- измельчение сырья до фарша и обезжиривание органическими растворителями;
- сушку сырья в вакуум-сушильных шкафах при температуре не выше 40°C;
- измельчение сухой обезжиренной массы в фарфоровых шаровых мельницах (*при получении препаратов высушенных желез или тканей*);
- экстракция (*при получении экстракционных органопрепаратов*)
- очистку вытяжки-сырца и глубокую очистку (*при получении индивидуальных МОП парентерального назначения*).
- далее в соответствии с получаемой ЛФ.

Особую группу препаратов составляют **биогенные стимуляторы**.

Тканевая терапия, или лечение биологическими стимуляторами, представляет собой новый принцип лечебной медицины. Начало ему положено академиком-офтальмологом В.П. Филатовым. Согласно его учению, отделённые от организма животные или растительные ткани при воздействии на них неблагоприятных условий, подвергаются биохимической перестройке, вырабатывая особый класс веществ «биогенные стимуляторы» (возбудители).

Из факторов, способствующих образованию биогенных стимуляторов выделяют низкую температуру (2-4° выше нуля), хранение их в темноте, воздействие химических агентов, повышенная температура, травматические повреждения, облучение рентгеновскими и ультрафиолетовыми лучами, влияние токсических доз некоторых веществ, интенсивная мышечная работа.

Биогенные стимуляторы, будучи введёнными в организм (путём пересадок консервированных тканей или инъекций экстрактов), активируют в нём жизненные процессы, благодаря чему повышаются биологические функции организма, а в случае возникновения болезни – сопротивляемость и регенеративные свойства организма.

Тканевые препараты, повышая неспецифическую резистентность организма, в отличие от других препаратов подобного действия, не обладают кумулятивными и анафилактическими свойствами, не вызывают привыкания и усиливают антитоксическую функцию печени. Безвредность препаратов биогенных стимуляторов подтверждается также отсутствием тератогенных, эмбриотоксических и канцерогенных проявлений.

В настоящее время созданы большие мощности поточного промышленного выпуска всей номенклатуры препаратов биогенных стимуляторов, которые в зависимости от источника получения подразделяют на препараты растительного, животного и минерального происхождения.

К биостимуляторам *растительного происхождения* относят: экстракт алоэ жидкий (готовят из биостимулированных листьев алоэ древовидного), водный экстракт алоэ жидкий, экстракт алоэ жидкий для инъекций (водный экстракт из свежих или высушенных листьев алоэ), таблетки алоэ, линимент алоэ, сок алоэ, препарат Биосед (водный экстракт из биостимулированной свежей травы очитка большого).

К биостимуляторам *животного происхождения* относятся следующие препараты: стекловидное тело, взвесь плаценты для инъекций; экстракт плаценты для инъекций; амниоцен; амниоцен для инъекций; полиобиолин; хонсурид; румалон; плазмол; спленин; солкосерил; актовегин; апилак; прополис; аэрозольный препарат «Пропосол»; мазь «Пропоцеум»; настойка прополиса; цветочная пыльца.

Номенклатура препаратов минерального происхождения включает: пелоидин; гумизоль; ФиБС для инъекций; торфот; вулнузан.

Для *стандартизации* биогенных стимуляторов используются такие тесты: дрожжевой нефелометрический тест; определение бродильной энергии; определение биологической активности препарата по усилению регенерации эпителия роговицы изолированного глаза лягушки; тест на фагоцитарную активность; определение окисляемости и pH растворов.

**Гормоны** - БАВ разной химической природы, образующиеся специализированными клетками желез внутренней секреции, которые выделяются непосредственно в кровь, лимфу и регулируют обмен веществ и физиологические функции организма. Чаще всего гормоны и гормональные препараты классифицируют по химической структуре:

- Гормоны белковой природы: простые (инсулин, пролактин, гормон роста) и сложные (фолотропин, лютропин, тиротропин) белки.
- Гормоны пептидной природы: глюкоген, кальцитонин, соматостатин, вазопрессин, окситоцин.
- Гормоны липоидной природы (стероидные гормоны): кортикостероиды, андрогены-эстрогены, простагландины.
- Парагормоны, тканевые гормоны: гастрин, гепарин.

По характеру действия гормоны разделяют на пусковые (тропные факторы, гормоны ЦНС) и исполнительные (гормоны периферических желез).

*Препараты гормонов поджелудочной железы.* Инсулин для инъекций, Суинсулин, Суспензия инсулин-протамина для инъекций, Суспензия цинк-инсулина аморфного для инъекций, протамин цинк-инсулин для инъекций.

*Препараты гормонов щитовидной железы:* Тиреоидин, Трийодтиронина гидрохлорид.

*Препараты гормонов гипофиза:* Кортикотропин для инъекций, Тиротропин, Лактин, Адипозин.

*Препараты гормонов надпочечников:* Адреналина гидрохлорид, Адреналина гидротартрат, Кортизона ацетат, Гидрокортизон, Преднизолон, Метилпреднизолон, Дексаметазон, Синафлан.

К *препаратам неспецифического действия* относят: *пантокрин* – жидкий спиртовой (50%) экстракт из пантов марала и пятнистого оленя; *рантарин* – 40% спиртовой экстракт из пантов северного оленя; *витогепат* – водный очищенный экстракт их свежей печени крупного рогатого скота.

**Ферменты** – биологические катализаторы белковой природы, которые синтезируются в клетках живых организмов, ускоряют и координируют биохимические реакции обмена веществ.

В зависимости от типа химической реакции, которую катализирует тот или иной фермент, выделяют шесть классов ферментов: оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы и лигазы (синтетазы).

Сырьем для экспериментального и промышленного получения ферментов являются, главным образом, биологический материал – микроорганизмы, ткани растений и животных.

Перечень ферментов из сырья *животного* происхождения включает препараты:

- ферментов слизистой оболочки желудка (пепсин, Ацидин-пепсин, Абомин, сок желудочный натуральный);

- ферментов поджелудочной железы (панкреатин, дезоксирибонуклеаза, Рибонуклеаза аморфная, Химотрипсин кристаллический, Трипсин кристаллический, Пантрипин);

- ферментов из семенников (Ронидаза, Лидаза).

К препаратам из сырья *растительного* происхождения относятся: Папаин, Химопапаин, Фицин, Бромелин, Кислая фосфатаза, Пероксидаза, Нигедаза, Уреаза и др.

На основе процессов *микробиологического синтеза* выпускают ферменты амилоризин и амилосубтилин.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Препарат, который получают из грязи Куяльницкого лимана с добавлением кумариновой и коричной кислоты имеет название:*

- А. Биосед
- В. Пелоидин
- С. Пелоидодистиллят для инъекций
- Д. ФИБС
- Е. Гумизоль

2. *Фитохимический цех предприятия изготавливает биогенные стимуляторы из разных видов сырья. Укажите препараты биогенных стимуляторов, которые получают из минеральных источников.*

- А. Пелоидин, гумизоль, торфот, ФИБС для инъекций
- В. Экстракт алоэ жидкий, линимент алоэ, сок алоэ, биосед
- С. Стекловидное тело, взвесь плаценты для инъекций, плазмол, солкосерил
- Д. Экстракт алоэ жидкий, линимент алоэ, плазмол
- Е. Пелоидин, гумизоль, торфот, плазмол, солкосерил

3. *Фитохимический цех предприятия изготавливает биогенные стимуляторы из разных видов сырья. Укажите препараты биогенных стимуляторов животного происхождения.*

- А. Стекловидное тело, взвесь плаценты для инъекций, плазмол, солкосерил
- В. Экстракт алоэ жидкий, линимент алоэ, сок алоэ, биосед
- С. Пелоидин, гумизоль, торфот, ФИБС для инъекций
- Д. Экстракт алоэ жидкий, линимент алоэ, плазмол
- Е. Пелоидин, гумизоль, торфот, плазмол, солкосерил

4. *Фитохимический цех предприятия изготавливает биогенные*

- стимуляторы из разных видов сырья. Укажите препараты биогенных стимуляторов растительного происхождения.*
- А. Стекловидное тело, взвесь плаценты для инъекций, сок алоэ, биосед
  - В. Экстракт алоэ жидкий, пелоидин, сок алоэ, биосед
  - С. Пелоидин, гумизоль, торфот, ФИБС для инъекций
  - Д. Экстракт алоэ жидкий, линимент алоэ, сок алоэ, биосед
  - Е. Пелоидин, гумизоль, торфот, плазмол, солкосерил
5. *На фармацевтической фабрике изготавливают органопрепараты. Какое оборудование следует использовать для измельчения органов животных?*
- А. Механизированные мясорубки типа “волчок”
  - В. Барабанные пулевые мельницы
  - С. Валковые дробилки
  - Д. РПА
  - Е. Дисмембратор
6. *Фитохимический цех предприятия изготавливает биогенные стимуляторы из лекарственного растительного сырья. Какие условия необходимо создать, чтобы в изолированных тканях растений начали вырабатываться биогенные стимуляторы?*
- А. Повышенная температура воздуха 37-40°C, темное место
  - В. Яркий свет, разрежение (600 мм.рт.ст.)
  - С. Сниженная температура воздуха 2-6°C, темное место
  - Д. Повышенная влажность воздуха, повышенная температура воздуха
  - Е. Сниженная влажность воздуха, повышенная температура
7. *На фармацевтическом предприятии выпускают гормональные препараты. Укажите, из какого сырья получают инсулин:*
- А. Передняя часть гипофиза
  - В. Поджелудочная железа крупного рогатого скота и свиней
  - С. Щитовидная железа
  - Д. Кора надпочечников
  - Е. Задняя доля гипофиза
8. *Пантокрин – это спиртовая вытяжка из не окостенелых измельченных рогов:*
- А. Антилопы
  - В. Козы
  - С. Овцы
  - Д. Марала
  - Е. Коровы

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

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 7. НОВОГАЛЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

**Цель:** Изучить технологию и оборудование для производства новогаленовых препаратов. **Уметь:** рационально подбирать оборудование; составлять аппаратурную и технологическую схемы производства; проводить контроль качества, упаковку и маркировку готового продукта.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Новогаленовые препараты (НГП): определение, основные характеристики.
2. Чем отличаются галеновые препараты от новогаленовых. Примеры галеновых препаратов,
3. Методы очистки, используемые в производстве новогаленовых препаратов.
4. Сущность метода диализа, электродиализа, высаливания, спиртоочистки.
5. Жидкостная экстракция как метод очистки. Оборудование для жидкостной экстракции, применяемое в фармации. Особые требования к нему.
6. Методы сорбции. Их физический смысл.
7. Стадии производства новогаленовых препаратов.
8. В каких лекарственных формах выпускают максимально очищенные препараты (МОП)?
9. Методы стандартизации МОП.
10. Какие способы экстрагирования из сырья применяют в производстве МОП? Какие используют при этом экстрагенты?

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

**Новогаленовые или максимально очищенные препараты (МОП)** - это группа фитопрепаратов, содержащих в своем составе комплекс действующих веществ в их нативном (природном) состоянии, максимально освобожденных от балластных веществ.

В отличие от *галеновых препаратов* (настойки, экстракты), *новогаленовые препараты* проходят максимальную очистку с целью выделения суммы действующих веществ и характеризуются практически

полным отсутствием сопутствующих, повышенной стабильностью и меньшим побочным действием, что в свою очередь отражается на силе и избирательности фармакологического действия и приближает данную группу препаратов к химически чистым веществам. Кроме всего прочего, последний фактор обуславливает возможность применения данной группы препаратов в форме инъекций.

Производство новогаленовых препаратов характеризуется резко выраженным индивидуальным подходом, обусловленным характером исходного лекарственного растительного сырья, свойствами действующих и сопутствующих веществ, характером получаемого препарата. Поэтому технологическая схема их получения может быть намечена в самых общих чертах; экстрагирование растительного сырья, очистка вытяжки, выпаривание, сушка, стандартизация, получение лекарственных форм.

При *экстрагировании растительного сырья* особое внимание уделяют выбору экстрагента и метода экстрагирования. Экстрагент подбирают экспериментально с учетом избирательности (селективности), по принципу максимального и в минимальные сроки извлечения действующих веществ и минимального – сопутствующих. Наряду с наиболее широко применяемыми экстрагентами (этанол, вода) используют водные растворы кислот, солей, смеси этанола с хлороформом или хлористым метиленом и др.

Из методов экстрагирования МОП часто применяют *противоточную экстракцию, мацерацию с циркулирующей экстрагентом или механическим перемешиванием* (при работающей мешалке), *циркуляционное экстрагирование* (если используют легко летучие экстрагенты).

*Очистка извлечений* от балластных веществ проводится щадящими методами, к которым относятся денатурация, высаливание, спиртоочистка, диализ и электродиализ, сорбция, жидкостная экстракция, смена растворителя, хроматография и др.

*Денатурация* – необратимый процесс разрушения высокомолекулярных соединений происходящий в результате воздействия нагрева, УФ-радиации, ультразвука.

*Высаливание* – обработка вытяжек содержащих высокомолекулярные природные соединения (белки, камеди, пектины) насыщенными растворами сильных электролитов приводящая к выпадению осадка. Это происходит потому, что ионы электролита гидратируются, отнимая воду у молекул биополимера. При этом исчезает гидратный слой у молекул биополимера, происходит слипание частиц и выпадение осадка.

*Спиртоочистка.* Механизм спиртоочистки аналогичен механизму высаливания. Спирт является сильно гидрофильным веществом, при добавлении к водному раствору биополимеров он отнимает у их молекул защитную гидратную оболочку и при этом сам гидратируется.

*Диализ* – процесс основанный на свойствах молекул биополимеров, имеющих большие размеры, не проходить через полупроницаемые мембраны, в то время, как молекулы меньших размеров проходят через них свободно. Для диализа используют пленки из желатина, целлофана, коллодия,

нитроцеллюлозы. Диализ ускоряется при повышении температуры, увеличении площади диализа и приложении электрического тока (электродиализа).

*Сорбция* – процесс поглощения газов, паров или растворенных веществ твердыми и жидкими поглотителями. Различают несколько видов сорбции — адсорбцию, абсорбцию и хемосорбцию.

*Адсорбция* - поглощение вещества на поверхности сорбента.

*Абсорбция* - поглощение вещества всем объемом твердой или жидкой фазы. Абсорбция имеет место при получении эфирных масел анфлеражем цветов - жир всем своим объемом абсорбирует эфирное масло из сырья в закрытом сосуде.

*Хемосорбция* - поглощение веществ с образованием химических соединений. К хемосорбции относится ионный обмен.

В производстве новогаленовых препаратов чаще используется адсорбция, чем абсорбция.

*Жидкостная экстракция* является диффузионным процессом, при котором одно или несколько растворенных веществ извлекаются из одной жидкости с помощью другой нерастворимой или ограничено растворимой в первой.

*Смена растворителя* состоит в экстрагировании неполярным или малополярным (органическим) растворителем гидрофобных веществ (хлорофила, смол) вместе с действующими (сердечные гликозиды). Из вытяжки удаляют отгонкой экстрагент и добавляют к небольшому остатку воду. Затем удаляют отгонкой остатки органического растворителя. При этом гидрофобные вещества, нерастворимые в воде (хлорофилл, смолы и др.) выпадают в осадок и их удаляют фильтрованием или центрифугированием.

Ряд НГП (адонизид, лантозид, дигален-нео, коргликон, эрготал) являются официальными и включены в ГФ Х. Самую большую группу составляют препараты, содержащие сердечные гликозиды. Отдельные НГП препараты получают из ЛРС, содержащего алкалоиды, флавоноиды, полисахариды и другие действующие вещества.

Приводим номенклатуру новогаленовых препаратов:

*Адонизид (Adonisidum)* получают из травы адониса весеннего (горичвета или черногорки) (*Adonis vernalis*. L). Кардиотоническое средство. Применяют per os.

*Адонизид-концентрат* с активностью 85-100 ЛЕД в 1 мл используют для производства препарата «Кардиовален» .

*«Сухой адонизид»* получают дополнительной очисткой адонизида концентрата. Биологическая активность препарата 14.000-20.000ЛЕД в 1 г. Применяют для приготовления таблеток. Активность одной таблетки 10-15 ЛЕД.

*Лантозид (Lantosidum)* получают из наперстянки шерстистой. Препарат выпускают во флаконах-капельницах по 15 мл. Применяют в амбулаторной практике для поддерживающей терапии при хронической недостаточности кровообращения.



**Коргликон (*Corgliconum*)** получают из травы ландыша майского.

**Плантаглюцид (*Plantaglicidum*)** получают из листьев подорожника большого. Выпускается в виде гранул. Применяют для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки при нормальной или пониженной кислотности.

**Мукалтин (*Mucaltinum*)** - препарат, содержащий смесь полисахаридов (сухую слизь) из травы алтея лекарственного. Выпускают в виде таблеток. Применяют в качестве отхаркивающего средства при острых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей.

**Фламин (*Flaminum*)** - препарат, содержащий сумму флавоноидов (флавонол, флавон и флавонон) бессмертника песчаного. Применяют как желчегонное и противовоспалительное средство.

**Ликвиристон (*Liquiritonum*)** — препарат, содержащий сумму флавоноидов из корней и корневищ солодки уральской или солодки голой.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Фармацевтическое предприятие производит новогаленовые препараты. Укажите, при получении которого из них используют циркуляционный аппарат типа “Сокслет”?*

- A Адонизид
- B Дигоксин
- C Коргликон
- D Лантозид
- E Целанид

2. *При производстве максимально-очищенных препаратов используются специфические методы очистки вытяжек. Укажите метод, который относится к высаливанию:*

- A Диализ
- B Процесс действия на выдержку нагревания
- C Действие насыщенных растворов сильных электролитов
- D Действие УФ-излучения
- E Ультразвуковая обработка

3. *При производстве максимально-очищенных препаратов используется очистка вытяжки методом жидкостной экстракции, которая представляет собой:*

- A Процесс действия ультразвука
- B Нагревание
- C Процесс действия электролитов
- D Диализ
- E Процесс извлечения веществ из одной жидкости посредством другой, не смешивающейся с первой

4. *Фитохимический цех предприятия производит максимально-очищенные препараты. При этом используются специфические методы очистки вытяжки. На чем основан метод диализа:*

А На свойстве молекул биополимеров не проходить через полупроницаемые мембраны

В На извлечения веществ из одной жидкости посредством другой, не смешивающейся с первой

С На действии на вытяжку нагревания

Д На действии электролита

Е На процессе поглощения газов

5. При очистке новогаленовых препаратов одним из методов является высаливание. В чем заключается механизм этого метода:

А В дегидратации молекул биополимеров

В В диффузионном процессе извлечены веществ

С В задержке биополимеров полупроницаемой мембраной

Д В поглощении растворимых солей сорбентами

Е В образовании солевых форм ионитов

6. Фитохимический цех предприятия производит препараты разных групп. Определите, для какого препарата подобраны: экстрагент – 95 частей хлороформа и 5 частей этилового спирта; оборудование – аппарат Сокслета, котел с паровой рубашкой, вакуум выпарной аппарат, седиментатор, нутч-фильтр:

А Пантаглюцид

В Адонизид

С Жидкий экстракт алоэ

Д Лантозид

Е Густой экстракт солодки

6. Назовите наиболее весомое отличие новогаленовых препаратов от галеновых:

А. содержание суммы действующих веществ;

В. возможность парентерального введения препаратов;

С. использование для извлечения водных растворов этанола;

Д. использование адсорбционных методов очистки;

Е. использование противоточного экстрагирования.

7. Фармацевтическое предприятие выпускает препарат "Коргликон".

Укажите сырье для его получения:

А. кора крушины;

В. трава полыни;

С. корень одуванчика;

Д. листья подорожника;

Е. трава ландыша майского.

8. Фитохимический цех предприятия производит препараты разных групп. Определите, для какого препарата подобран экстрагент - 95 частей хлороформа и 5 частей этилового спирта; и оборудование - аппарат Сокслета, котел с паровым обогревом, вакуум-выпарной аппарат, седиментатор, нутч-фильтр:

А. Адонизид.

В. Пантаглюцид.

- С. Жидкий экстракт алоэ.
- Д. лантозид.
- Е. Густой экстракт солодки.

9. *Фитохимический цех предприятия изготавливает экстракционные препараты. Укажите, для какого препарата подобрано: экстрагент – вода; оборудование – экстрактор с паровой рубашкой, роторно-пленочный выпарной аппарат или пенный испаритель, пресс-фильтр, нутч-фильтр, вакуум-сушильный шкаф, шаровая мельница:*

- А. Густой экстракт солодки
- В. Плантаглюцид
- С. Жидкий экстракт алоэ
- Д. Лантозид
- Е. Адонизид

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

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

## **ТЕМА 8. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ, СИРОПЫ, АРОМАТНЫЕ ВОДЫ, ЭФИРНЫЕ МАСЛА.**

**Цель:** изучить технологические особенности получения фармацевтических растворов, сиропов, ароматных вод, эфирных масел. Ознакомиться с основным технологическим оборудованием, упаковочными материалами и маркировкой продукции.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Характеристика фармацевтических растворов.
2. Методы растворения и их классификация
3. Характеристика растворимости согласно ГФУ
4. Сиропа. Классификация сиропов.
5. Номенклатура вкусовых и лекарственных сиропов. Назначение сиропов.
6. Требования, предъявляемые к сырью для приготовления сиропов?
7. Характеристика, назначение и номенклатура ароматных вод.
8. Способы получения ароматных вод.
9. Теоретические основы процесса перегонки эфирных масел с водяным паром.
10. Аппаратура, применяемая для получения ароматных вод.
11. Технология получения горько-миндальной воды. Исследование ее качества и хранение.
12. Эфирные масла.

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

**Растворы** – жидкие гомогенные системы, состоящие из растворителя и одного или нескольких компонентов, распределенных в нем в виде ионов или молекул.

Медицинские растворы отличаются большим разнообразием свойств, состава, способов получения, применения и занимают промежуточное положение между химическими соединениями и механическими смесями. От химических соединений растворы отличаются изменчивостью состава, а от смесей - однородностью. Одной из важных особенностей процесса растворения является его произвольность (спонтанность).

В зависимости агрегатного состояния растворяемых веществ все растворы разделяются на растворы твердых, жидких и газообразных веществ, а в зависимости от применяемого растворителя – водные, спиртовые, глицериновые, масляные растворы. Кроме того, особую группу составляют сиропы и ароматные воды.

Технология приготовления фармацевтических растворов сводится к операциям растворения или смешивания, очистки и фасовки. При

незначительном растворении некоторых веществ прибегают к использованию операций нагревания и предварительного измельчения.

**Сиропы** (Sirupi) представляют собой концентрированные растворы сахарозы в воде (до 64%) и перебродивших ягодных соках, а также смеси их с растворами лекарственных веществ, настойками и экстрактами. Это густые жидкости, имеющие в зависимости от состава характерный вкус и запах.

Сиропы в зависимости от состава подразделяют на вкусовые и лекарственные.

В качестве основы для приготовления *лекарственных сиропов* широко используются вещества как природного так и синтетического происхождения: низкоатомные спирты (глицерин, сорбит, ксилит, пропиленгликоль); подсластители (мальтитол, фруктоза, глюкоза, сахарин и т.д.); консерванты (сорбиновая кислота, смесь нипагина с нипазолом, бензолкония хлорид и др.); красители (понсо, эритрозин, тартразин, тропеолин 00 и др.); стабилизаторы (натрия фосфат двузамещенный, лимонная кислота). В некоторых случаях для приготовления сиропов как консистентная добавка и корригент вкуса используется сахарный сироп в концентрации 64%. Он способствует повышению осмотического давления. При этом полностью подавляет рост и развитие микрофлоры во врачебной форме. Однако, употребление сахара в больших количествах не всегда оправдано. В некоторых случаях он может вызывать снижение всасывания и активности действующего вещества, повышения токсичности, а также он противопоказан больным сахарным диабетом и детям, страдающим диатезом.

Использование синтетических фруктовых пищевых отдушек позволяет получить сиропы с разнообразной имитацией фруктового привкуса - малины, апельсина, яблоки, и тому подобное.

Изготовление лекарственных сиропов на основе фруктовых соков не целесообразно, вследствие возникающего их сбразивания в процессе хранения, что приводит к выпадению осадка и появлению плесени.

Ассортимент лекарственных сиропов включает следующие препараты: алтейный сироп, ревенный сироп, солодковый сироп, «Пертуссин», сироп шиповника, сироп алоэ с железом, «Амброгексал», «Бисептол сироп», сироп боярышника, сироп бромгексина, «Бронхикум», «Бронхолитин», «Бронхоцин», «Лазолван» и др.

Технология получения лекарственных сиропов включает следующие стадии: подготовка помещения, подготовка сырья и материалов, приготовление сиропа, фасовка, упаковка и маркировка готового продукта.

*Вкусовые сиропы* используются исключительно как средства, исправляющие вкусовые качества основных действующих веществ лекарственных препаратов. К ним относятся сахарный, инвертный, сахаропаточный, сахаро-инвертный, сахаро-инвертно-паточный сиропы, а также все фруктово-ягодные сиропы. Сахарный сироп также используется в таблеточном производстве в качестве склеивающего вещества для приготовления гранулятов. Инвертный сироп получают из сахарного сиропа путем инвертирования (гидролиза) сахарозы при нагревании сахарного сиропа

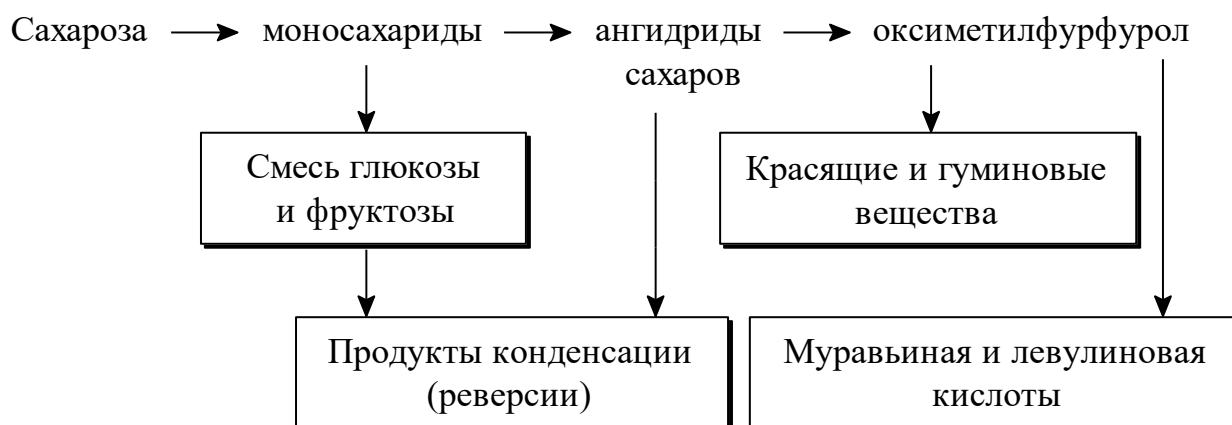
в присутствии кислоты (катализатор); при необходимости кислоту нейтрализуют. Инвертный сироп – это смесь равного количества глюкозы и фруктозы; сахаро-паточный – смесь сахарозы и патоки. Фруктово-ягодные сиропы используются как корригенты вкуса в технологии детских лекарственных форм.

Для приготовления сиропов используют сахар высшей очистки – рафинад, содержащий не менее 99,9% сахарозы и не более 0,4% воды. Он не содержит ультрамарина, который является причиной порчи сиропов в результате появления сероводорода. В некоторых случаях для их консервации добавляют спирт этиловый. В безводном спирте сахар не растворим, но при наличии воды в спирте его растворимость увеличивается.

На фармацевтических заводах или фабриках *сахарный сироп* готовят в меднолуженых сироповарочных котлах с паровым обогревом, имеющих якорную мешалку. При приготовлении небольших количеств сиропов применяют паровые чугунные эмалированные чаши, которые закрываются деревянной крышкой.

Для приготовления сиропа сначала в котел засыпают сахар (из расчета 0,64 кг сахара на 1 кг сиропа) и смачивают его небольшим количеством воды. Смесь оставляют на 30 минут – за это время сахар становится рыхлым и легче растворяется. Затем добавляют остальную воду (0,36 л на 1 кг сиропа), в котел подают пар и нагревают смесь до 60-70°C. Сахар можно добавлять частями в подогретую воду при непрерывном помешивании.

После полного растворения сахара сироп должен вскипеть 2 раза, образуя при этом пену (белковые и слизистые вещества) удаляют шумовкой. Варка сиропа должна быть непродолжительной: нагревание смеси для растворения сахара – 35-40 мин и двукратное кипячение смеси – 20-25 мин. Это исключает карамелизацию сахара, приводящую к изменению цветности сиропа, увеличению содержания редуцирующих веществ, что влечет за собой снижение стойкости сиропов при хранении.



Нагревание в течении длительного времени приводит к дегидратации сахара и образованию ангидридов глюкозы. Они могут соединяться или друг с другом, или с неизменной молекулой сахара, образуя реверсии (продукты конденсации). При дальнейшем нагревании образуется метилфурфурол. Он, в

свою очередь, распадается с разрушением углеводного скелета и образованием муравьиной и леволиновой кислот или окрашенных соединений.

Однако среди продуктов изменения сахаров имеются такие, которые положительно влияют на устойчивость сиропов против кристаллизации – смесь ангидридов сахаров и продуктов реверсии (конденсации). Стойкость против засахаривания и гигроскопичность также зависит от содержания редуцирующих веществ (в частности, от наличия глюкозы).

Для оценки стойкости против засахаривания предложен метод определения легкогидролизуемых ангидридов (диангидриды сахаров, соединения ангидридов с неизменным сахаром и другие продукты конденсации).

Признаком готовности сиропа является отсутствие образования пены.

Готовый сироп процеживают через металлическую сетку и в горячем состоянии фильтруют. Используют различные конструкции фильтров (друк-, нутч-фильтры, фильтр ХНИХФИ и др.), небольшие объемы фильтруют через несколько слоев марли.

Сахарный сироп представляет собой прозрачную бесцветную или слабо желтого цвета, густоватую жидкость сладкую на вкус, без запаха, нейтральной реакции, плотность которой 1,308-1,315, показатель преломления 1,451-1,454. Хранят сахарный сироп в наполненных доверху и хорошо закупоренных склянках, в прохладном, защищенном от света месте.

Контроль качества готовых сиропов проводят по следующим показателям: описание, идентификация, концентрация глицерина, пропиленгликоля, содержание примесей, рН, вязкость, плотность, объем наполнения контейнера, количественное содержание действующих веществ, тяжелые металлы, микробиологическая чистота. Этикетка лекарственного препарата в форме сиропа должна обязательно содержать также название и концентрацию подсластителей. При дозировании сиропов применяются дозирующие устройства (мерные ложки, стаканчики), предназначенные для измерения прописанного объема.

Препараты, содержащие в водном или водно-спиртовом растворе эфирные масла, называются **ароматными водами** (Aquaе aromaticae).

Ароматные воды - прозрачные или слабоопалесцирующие жидкости, обладающие специфическим запахом входящих в их состав веществ. Лечебное действие ароматных вод проявляется у некоторых из них, в основном же они предназначены для исправления вкуса и запаха лекарств с неприятными органолептическими свойствами.

В зависимости от способа получения различают: ароматные воды, полученные перегонкой эфиромасличного растительного сырья с водяным паром и растворением в воде эфирных масел (простые ароматные воды), в соотношении 1:1000 (за исключением сильно пахнущего розового масла - 1:4000). При этом имеют дело с бинарными системами, состоящими из двух жидкостей, взаимно нерастворимых и химически друг на друга не влияющих. Температура кипения их более низкая, чем температура кипения каждой жид-

кости в отдельности. Над поверхностью такой смеси создается давление пара каждой из этих жидкостей, а общее их давление  $P$  равно сумме парциальных давлений компонентов (закон Дальтона):

$$P = P_b + P_m,$$

где  $P_b$  - парциальное давление воды;

$P_m$  - парциальное давление эфирного масла.

В результате, давление паров над смесью достигает атмосферного давления раньше, чем начинает закипать вода, поэтому смесь кипит при более низкой температуре. Весовые количества компонентов в смеси находят по формуле:

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

где  $q_b$  и  $q_m$  - массы паров воды и эфирного масла,

$P_b$  и  $P_m$  - их парциальное давление,

$M_b$  и  $M_m$  - их относительная молекулярная масса.

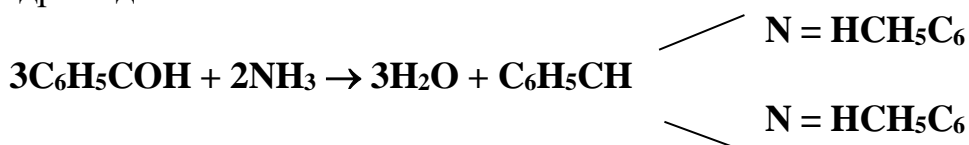
Эта формула дает возможность рассчитать расход пара, необходимого для гидродистилляции эфирного масла.

Собственным терапевтическим действием обладают: горько-миндальная, укропная и мятная воды. Горько-миндальная вода применяется в качестве болеутоляющего средства, успокаивающего нервную систему, понижающего температуру и ослабляющего лихорадочные явления. Укропная вода применяется при метеоризме. Мятная вода обладает слабым антисептическим действием.

Технология получения ароматных вод включает следующие стадии: перегнанные ароматные воды: подготовка производства, подготовка сырья, перегонка, очистка, стандартизация, фасовка, упаковка и маркировка готового продукта; простые ароматные воды: подготовка производства, подготовка сырья, растворение, очистка, стандартизация, фасовка, упаковка и маркировка готового продукта.

Технологический процесс получения горько-миндальной воды является наиболее сложным, так как предусматривает стадию расщепления гликозида амигдалина, которое происходит под влиянием находящегося в семенах фермента эмульсина.

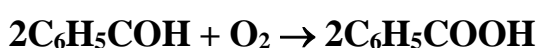
При неправильном хранении горько-миндальной воды в результате различных химических превращений в препарате может появляться аммиак, который влечет за собой образование цианистого аммония, а также бензгидрамида:



В результате полимеризации бензальдегида образуется бензоин:



Кроме этого, бензальдегид, окисляясь кислородом воздуха, превращается в бензойную кислоту:





В результате появления примесей горько-миндальная вода приобретает посторонний запах, становится мутной, в ней уменьшается содержание цианистого водорода, образуются кристаллы (бензоин).

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Какой тип мешалок следует использовать при приготовлении сахарного сиропа для предотвращения избыточного налипания сиропа к стенкам реактора:

- A. Якорные
- B. Пропеллерные
- C. Турбинные
- D. Пневматические
- E. Циркуляционные

2. На предприятии выпускают лекарственные сиропы. Назовите, какой сироп используется как основа:

- A. Вишневый
- B. Сахарный
- C. Малиновый
- D. Ревенный
- E. Солодковый

3. Сахарный сироп фильтруют в горячем состоянии с целью:

- A. Ускорения процесса фильтрации
- B. Предотвращения микробной контаминации
- C. Предотвращения кристаллизации сахара
- D. Удаления избытка влаги
- E. Повышения вязкости сиропа

4. С целью предотвращения пригорания, инверсии и карамелизации, приготовление сахарного сиропа проводят:

- A. С добавлением кислоты лимонной
- B. В реакторах с паровой рубашкой и якорной мешалкой
- C. В 60-64% концентрации
- D. Путем растворения в кипящей воде
- E. С использованием сахара рафинада

5. Почему при оптимальной концентрации сахарного сиропа в нем практически не развиваются микроорганизмы?

- A. В результате высокого pH
- B. Осмотическое давление в растворе выше, чем в микроклетке
- C. Благодаря снижению поверхностного натяжения между раствором и микроклеткой
- D. Только благодаря введению консервантов
- E. В результате низкого pH

6. На фармацевтическом предприятии изготавливают ароматную воду. Укажите аппаратуру, необходимую для изготовления ароматной воды методом перегонки:

А. Перегонный куб с паровой “рубашкой”, барботер, холодильник, сборник дистиллята

А. Смеситель, перегонный куб, сборник дистиллята

В. Барботер, холодильник, сборник дистиллята

С. Траворезка, перегонный куб, холодильник

Д. Смеситель с лопастными мешалками, фильтр, сборник дистиллята

7. На фармацевтическом предприятии изготавливают ароматные воды. Укажите, в каком соотношении готовят укропную воду.

А. 1:2000

В. 1:4000

С. 1:1000

Д. 1:10

Е. 1:1

8. При получении горько-миндальной воды проводят 12 часовое замачивание сырья при комнатной температуре для:

А. гидролиза амигдалина

В. гидролиза жиров

С. гидролиза белков

Д. гидролиза синигрина

Е. гидролиза гидролиза сахаров

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Брехман И.И. Природные комплексы биологически активных веществ. Сахар и здоровье человека // Фармация. – 1991. – №3. – С. 84-85.
2. Головкин В.В. Разработка состава и технологии сиропа “Тремель” // Вістник фармації. – 2006. – № 4. – С. 36-40.
3. Гончаренко Г.К. Экстракция лекарственных веществ из растительного сырья. – Харьков. 1972. - 50 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х.: РИРЕГ, 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. фармацев. наук 15.00.01 – / Ірина Олексіївна Ткачук, УкрФА. – Х.: Б.в., 1997. – 25 с.
11. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И. М. Перцева, И. А. Зупанца.— Х.: Изд-во НФАУ, 1999.— В 2 т.— Т. 1.— 464 с., Т.2.— 448 с

## **ТЕМА 9. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУСПЕНЗИИ И ЭМУЛЬСИИ.**

**Цель:** Изучить промышленную технологию производства суспензий и эмульсий, а также общие принципы подбора эмульгаторов и стабилизаторов с учетом их строения и физико-химических свойств. Ознакомится с устройством и принципом работы применяемой аппаратуры.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Характеристика эмульсий и суспензий.
2. Ассортимент эмульгаторов и стабилизаторов, используемых в заводском производстве, их классификация. Взаимосвязь между свойствами эмульгаторов и типом эмульсии.
3. Способы приготовления линиментов. Особенности введения лекарственных веществ с различными физико-химическими свойствами.
4. Технологическая схема производства линиментов. Контроль качества промежуточного и конечного продукта.
5. Использование ультразвука в процессе производства линиментов в заводских условиях. Кавитация. Озвученные эмульсии, суспензии.
6. Характеристика аппаратуры, используемой в промышленном производстве суспензий и эмульсий: диспергаторы, гомогенизаторы, турбинные распылители, коллоидные мельницы, магнотрикторы, пьезокварцевые генераторы, жидкостные свистки, РПА.
7. Эмульсии для парентерального питания. Значение. Состав. Способы производства. Контроль качества промежуточного и конечного продукта.
8. Хранение и отпуск эмульсий и суспензий.

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

Суспензии и эмульсии являются микрогетерогенными системами, состоящими из дисперсной фазы и дисперсионной среды.

В качестве дисперсной фазы в суспензиях выступает одно или несколько измельчённых порошкообразных веществ. Суспензии относятся к неустойчивым системам и со временем расслаиваются. Скорость

седиментации (осаждения) частиц твёрдой фазы зависит от степени их дисперсности и ряда других факторов, что нашло отражение в законе Стокса. Если суспензия образована гидрофобными веществами, плохо смачиваемыми водой они (частицы дисперсной фазы), как правило, скапливаются в агрегаты, прилипающие к стенкам сосуда или всплывающие на поверхность, такое явление называется флокуляцией.

Различают два основных типа эмульсий - дисперсии масло в воде (м/в) и воды в масле (в/м). Кроме того, есть и множественные эмульсии, в каплях дисперсной фазы которых диспергирована жидкость, являющаяся дисперсионной средой.

Проблема физической стабильности является центральной в технологии эмульсий. Различается несколько видов неустойчивости эмульсий - термодинамическая, кинетическая и обращение (инверсия) фаз.

С целью повышения агрегативной и седиментационной устойчивости в суспензии и эмульсии вводят стабилизаторы - эмульгаторы и стабилизаторы-загустители, которые понижают межфазное поверхностное натяжение на границе раздела двух фаз, образуют прочные защитные оболочки на поверхности частиц, повышая тем самым средство и степень взаимодействия между ними, а также повышают вязкость дисперсионной среды, что также является одним из факторов стабильности этих систем.

Введение ПАВ позволяет ускорить резорбцию лекарств, они выполняют роль пластификаторов, улучшая структурно-механические свойства дисперсных систем. По способности стабилизировать эмульсии, их подразделяют на эмульгаторы первого (м/в) и второго (в/м) рода. По химической природе эмульгаторы делятся на три класса: вещества с дифильным строением молекул, высокомолекулярные соединения, неорганические вещества.

Выбор вида и концентрации стабилизатора (эмульгатора) являются одним из важнейших вопросов в технологии суспензий и эмульсий. Для более обоснованного выбора эмульгатора для стабилизации эмульсий было предложено использовать величину ГЛБ (гидрофильно-липофильный баланс), которая служит критерием их оценки и классификации. Эта величина основана на количественном соотношении в молекуле ПАВ гидрофильной и липофильной частей.

Большое значение имеет также микробиологическая стабильность эмульсий и суспензий. Для предотвращения микробной порчи в их состав вводят консерванты - эфиры *n*-оксибензойной кислоты (нипагин, нипазол), органические кислоты (сорбиновая, бензойная, салициловая) органические спирты и их соли и др.

При приготовлении эмульсий и суспензий в заводских условиях находят применение все известные способы получения высокодисперсных систем:

- 1) смешения фаз;
- 2) размалывания в жидкой среде;
- 3) диспергирование твердой или жидкой фазы в дисперсионной среде с использованием РПА, ультразвуковых установок и т.д.

Выбор способа приготовления зависит от ожидаемой степени дисперсности лекарственных веществ и особенности исходных веществ, в том числе эмульгаторов.

*Смешение фаз.* Смешением фаз могут быть получены лишь линименты - смеси и легко образующиеся эмульсии (при этом используются планетарные и пропеллерные мешалки). При этом образуются грубо- и полидисперсные системы, для устойчивости которых часто необходима дополнительная гомогенизация. Более тонкодисперсные эмульсии и суспензии получают с помощью турбинных установок.

*Размалывание в жидкой среде.* Для приготовления суспензий и эмульсий, содержащих нерастворимые твёрдые вещества, применяются роторно-пульсационный аппарат и разных конструкций коллоидные мельницы.

Для гомогенизации эмульсий применяют также другие специальные приспособления, имеющие разное устройство.

Лучшие по всем показателям эмульсии и суспензии получают с использованием ультразвукового диспергирования с помощью механических и электромеханических излучателей.

*Оценка качества* готовой продукции при производстве суспензий, эмульсий и линиментов проводится путём оценки уровня требований, заложенных в НТД по содержанию действующих веществ и требований ДФУ к данной группе лекарственных форм.

При проведении *контроля качества промежуточного продукта* определяется степень дисперсности частиц твёрдой фазы в суспензиях и размер капель в эмульсиях.

При проведении *контроля готового продукта* регламентируется также показатель значения рН среды; скорость оседания частиц дисперсионной фазы суспензий (механическая стабильность); термостабильность и морозостойкость эмульсий (термическая стабильность), микробиологическая чистота - по методикам, приведённым в ДФУ.

Впервые требования по *микробиологической чистоте* нестерильных лекарственных препаратов, которые не стерилизуются в процессе производства и поэтому могут быть контаминированными микроорганизмами (таблетки, растворы, сиропы, суспензии, эмульсии, линименты, мази и др.) введены в ДФУ.

Испытание на микробиологическую чистоту включает количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов, а также выявление определённых видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных препаратах.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Цех по производству жидких лекарственных форм выпускает суспензии. Укажите способ производства суспензий:*

- A Измельчение твердой фазы в жидкой среде
  - B Капельный метод
  - C Реперколяция
  - D Перколяция
  - E Мацерация
2. *Цех выпускает суспензии и эмульсии. Предложите оборудование для их ультразвукового измельчения:*
- A Жидкостный свисток, магнитострикционный излучатель
  - B Дисмембратор, электроплазмолизатор импульсный
  - C Дезинтегратор, жидкостный свисток
  - D Роторно-пульсационный аппарат, дисмембратор
  - E Смеситель центробежного действия с вращающимся корпусом
3. *На фармацевтическом предприятии планируется выпуск суспензий. Укажите аппаратуру, которую можно применить для одновременного диспергирования и гомогенизации гетерогенных систем.*
- A Роторно-пульсационный аппарат
  - B Пропеллерные мешалки
  - C Реактор-смеситель
  - D Смеситель с лопастными мешалками
  - E Дезинтегратор
4. *Цех по производству суспензий и эмульсий осваивает выпуск новых препаратов. Предложите способы производства суспензий и эмульсий:*
- A. Смешивание фаз, размалывание в жидкой среде, ультразвуковое диспергирование
  - B. Смешивание фаз, капельный метод, мацерация
  - C. Ультразвуковое диспергирование, метод ЦАНДИ, реперколяция
  - D. Размалывание в жидкой среде, метод погружения, перколяция
  - E. Метод погружения
5. *Из предложенного оборудования выберите механизмы, используемые для получения эмульсий:*
- A. Скоростные мешалки, РПА, магнитострикционные и электрострикционные излучатели, электро-плазмолизатор импульсный
  - B. Дисмембратор, дезинтегратор, электроплазмолизатор
  - C. Магнитострикционные и электрострикционные излучатели, дезинтегратор
  - D. Электроплазмолизатор импульсный, магнитострикционные излучатели
  - E. Электроплазмолизатор импульсный, дисмембратор, дезинтегратор, скоростные мешалки
6. *При изготовлении эмульсий на фармацевтическом предприятии используют аппарат, в котором под действием ультразвуковой кавитации жидкость перемешивается с такой силой, что наблюдается явление „холодного кипения” жидкости. Какой аппарат используют на предприятии?*
- A. Магнитострикционный излучатель
  - B. Роторно-пульсационный аппарат

- С. Дисковая мешалка
- Д. Турбинный распылитель
- Е. Вибро-кавитационная коллоидная мельница

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

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 10: ЭМУЛЬСИИ И СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ.

**Цель.** Изучить основные принципы получения суспензий и эмульсий для парентерального применения, используемое оборудование, основные виды применяемых вспомогательных веществ.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Определение суспензий и эмульсий для парентерального применения;
2. Дисперсологическая характеристика суспензий и эмульсий для парентерального применения;
3. Основные принципы получения суспензий и эмульсий для парентерального применения;
4. Основные виды оборудования для получения суспензий и эмульсий для парентерального применения;
5. Вспомогательные вещества, применяемые для получения суспензий и эмульсий для парентерального применения;

- б. Краткий ассортимент препаратов на основе суспензий и эмульсий для парентерального применения на отечественном рынке.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

В настоящее время в медицинской практике применяется значительное количество суспензий и эмульсий для парентерального введения.

**Суспензии для парентерального введения** готовят в асептических условиях диспергированием стерильного лекарственного вещества в стерильном профильтрованном растворителе с помощью турбинных и пропеллерных мешалок, роторно-пульсационных аппаратов, коллоидных мельниц. Для улучшения качества получаемой продукции в некоторых случаях используют ультразвуковое воздействие, которое способствует дополнительному измельчению и диспергированию лекарственного вещества в растворителе. В этих условиях величина частиц уменьшается до 0,5-3 мкм и такие суспензии и эмульсии могут быть пригодны для введения в кровяное русло. Оптимальным размером частиц для суспензий парентерального применения считается 0,5-1 мкм. Для повышения стабильности в технологии производства суспензий и эмульсий используют соразтворители, стабилизаторы, эмульгаторы и консерванты.

Стерилизация суспензий обычными способами (например, термическими) зачастую невозможна вследствие их неустойчивости при нагревании и изменении свойств дисперсионной среды. Поэтому для изготовления суспензий для парентерального применения зачастую единственным оптимальным способом изготовления является ультразвуковое диспергирование.

Оценку качества суспензий для парентерального применения проводят по следующим показателям: стерильность, содержание действующих веществ, однородность частиц дисперсной фазы, время отстаивания, ресуспендируемость, сухой остаток, рН среды.

**Эмульсии для парентерального питания.** Лечебное парентеральное питание применяется в случаях, когда вследствие заболевания или травмы прием пищи естественным путем невозможен или ограничен. Поступление в организм питательных веществ при парентеральном питании обеспечивается путем внутривенного введения специально предназначенных для этой цели препаратов.

Одной из важных задач парентерального питания является восполнение дефицита белковых веществ, что осуществляется введением азотсодержащих препаратов, выпускаемых в виде белковых гидролизатов или растворов синтетических смесей кристаллических аминокислот. Введение этих препаратов позволяет восполнить азотистые потери, но практически не влияет на общий энергетический баланс организма.

Общие энергетические потребности организма при парентеральном питании покрываются за счет введения препаратов энергетического назначения (растворы глюкозы, других углеводов, многоатомных спиртов),



среди которых важное место занимают жировые эмульсии для внутривенного введения. Препараты эмульгированных жиров для парентерального питания, по сравнению с белковыми и углеводными, отличаются наиболее высокой энергетической ценностью, что облегчает составление парентеральных рационов без повышения физиологически допустимых количеств вводимой жидкости, что наблюдается при введении растворов, содержащих углеводы.

Значение жировых эмульсий в парентеральном питании не ограничено их энергетической ценностью. Входящие в состав этих препаратов растительные жиры и фосфолипиды содержат значительное количество незаменимых полиненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой, арахидиновой), которые выполняют исключительно важную роль в обменных процессах, составляют постоянные структурные элементы клеточных мембран (мембранные липиды) и являются предшественниками тканевых гормонов – простогландинов.

В состав растительных эмульгирующих жиров входят жирорастворимые витамины А, Д, Е, К. Жировые эмульсии в настоящее время рассматриваются как источники эссенциальных липидов для организма и как незаменимые компоненты парентерального питания.

Размер частиц диспергированного масла в эмульсиях во много раз меньше диаметра эритроцитов (7-8 мкм). Основная масса частиц в жировых эмульсиях имеет размер 0,5 – 1,0 мкм, т.е. соответствует размерам хиломикрон крови. Эмульсии для парентерального питания можно отнести к лекарственным формам третьего поколения, так как масло может инкорпорировать в себя липофильные вещества, тем самым создавая «микрорезервуары», содержащие лекарственные вещества.

Для стабилизации жировых эмульсий в их составы вводят ПАВ, которые образуют вокруг жировых микрокапель молекулярные слои, ориентированные гидрофобными (липофильными) радикалами к жиру и гидрофильными к водной фазе. Так создаются структуры, известные как липосомы.

Наиболее часто в качестве эмульгаторов применяют фосфолипиды, выделенные из яичного желтка, мозга крупного рогатого скота, подсолнечника, сои.

Состав эмульгатора подбирается в зависимости от состава эмульсии и концентрации нейтральных липидов, содержащие фосфатидилхолин, сфингомиелин, фосфатидил-этаноламин, фосфатидилсерин.

Обязательным условием является отсутствие в составе эмульгаторов веществ с высокой гемолитической активностью, которые образуют малоактивный комплекс с протромбином, что в свою очередь приводит к снижению скорости взаимодействия активной протромбиназы с протромбином и, следовательно, к замедленному образованию продукта активации – тромбина. Активность тромбина снижается, а это приводит к замедлению воздействия тромбина с фибриногеном и замедлению образования мономерного фибрина.

Оптимальный размер частиц эмульсий для парентерального питания (не более 0,8-1 мкм) получают с помощью методов механического и ультразвукового диспергирования. Сложным вопросом технологии жировых эмульсий является стерилизация (кроме эмульсий, полученных методом ультразвукового диспергирования). В настоящее время основным способом стерилизации является термическая обработка, однако это приводит к окислению фосфолипидов и триглицеридов, что снижает устойчивость жировых эмульсий при хранении. Наибольшее предпочтение отдается такому методу стерилизации, как ультрафильтрация через мембранные фильтры.

В настоящее время выпускаются и широко используются в медицинской практике такие препараты жировых эмульсий для парентерального питания, как «Интралипид» (Швеция), «Липофундин» (ФРГ, Финляндия), «Венолипид» (Япония), «Липозин» (США и другие. Отечественная фармацевтическая практика (Львовский НИИ гематологии и переливания крови) выпускает препарат «Липидин», который представляет собой 20% эмульсию подсолнечного масла, стабилизированную 1% растительным фосфатидилхолином.

К настоящему времени как в качественном, так и в количественном отношении определяется следующий состав жировых эмульсий для парентерального питания: фракционированное и специально очищенное растительное масло (соевое, подсолнечное, оливковое и др.) – 10-20%, фракционированные фосфолипиды (соевые, яичные) – 1,2%, углеводная добавка для обеспечения изотоничности (глицерин, ксилит, сорбит) и вода для инъекций. В эмульсии вводят также токоферолы и метионин для достижения антиоксидантного эффекта и улучшения утилизации жира.

Энергетическая ценность одного флакона у всех жировых эмульсий составляет 1000 ккал. В связи с этим их использование предусматривается в послеоперационный период, при заболеваниях пищеварительного тракта, в случае бессознательных состояний, при голодании.

Особую группу составляют жировые эмульсии, содержащие различные лекарственные вещества, способные доставлять препараты в определенные органы и ткани – «ультраэмульсии». Они способны проходить через гематоэнцефалический барьер, избирательно накапливаться в глиобластоме и саркоме (например, жирорастворимый цитостатик). Также с их помощью можно доставлять в ткани транквилизаторы, витамины и другие лекарственные вещества.

Разработка и приготовление жировых эмульсий для парентерального питания, отличающихся сверхвысокой дисперсностью, сохраняющихся годами, нетоксичных, апирогенных, пригодных для внутривенного введения в больших дозах (до 200 г жира в сутки для взрослого человека) представляет весьма сложную и ответственную задачу. Жировые эмульсии для парентерального питания на сегодняшний день самые сложные по своей физико-химической природе препараты в трансфузиологии.

Также необходимо учитывать, что ввиду своих физико-химических особенностей эти препараты весьма уязвимы к всевозможным

неблагоприятным механическим, физическим и другим воздействиям, таким, как длительное хранение при комнатной температуре, замерзание, частые взбалтывания, воздействие солнечного света и т.д., которые могут привести к нарушению их стабильности и накоплению продуктов окисления – перекисей, альдегидов, кетонов, что отрицательно отражается на их безвредности.

К контролю качества данных препаратов можно отнести контроль на стерильность, визуальное исследование препарата, проверка стабильности эмульсии методом центрифугирования, измерение диаметра микрочастиц масла в эмульсии под имерсионным микроскопом, определение рН эмульсии, испытания на общую токсичность, испытания на пирогенность.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

*1. Эмульсии для парентерального применения используются:*

- A. для парентерального питания и в качестве кровезаменителей;
- B. для улучшения реологических показателей крови;
- C. для коррекции водно-солевого баланса;
- D. для поддержания защитных функций организма;
- E. для предотвращения агрегации тромбоцитов.

*2. Для приготовления парентеральных эмульсий, в качестве жировой фазы используют:*

- A. растительные масла, фосфолипиды;
- B. минеральные масла;
- C. глицерин;
- D. петролейный эфир;
- E. аминокислоты.

*3. Для стабилизации эмульсий используют:*

- A. эмульгаторы;
- B. антиоксиданты;
- C. регуляторы рН;
- D. консерванты;
- E. пропелленты.

*4. Получение оптимального размера частиц дисперсной фазы эмульсий и суспензий для парентерального применения достигается:*

- A. механическим или ультразвуковым диспергированием;
- B. с помощью создания псевдооживленного слоя;
- C. распылением;
- D. капельным методом;
- E. центрифугированием.

*5. Для равномерного распределения частиц во всем объеме эмульсии применяют:*

- A. гомогенизаторы;
- B. пеногасители;
- C. рамные мешалки;

- D. сублиматоры;  
 E. дефлегматоры.
6. *Выберите оптимальный размер частиц эмульсий для парентерального питания:*
- A. 0,5-0,1 мкм;  
 B. 10-15 мкм;  
 C. 1-3 мкм;  
 D. 1 мм;  
 E. более 30 мкм.
7. *Выберите наиболее вероятную причину нестабильности суспензий для парентерального применения:*
- A. седиментация и флокуляция частиц;  
 B. выпадение осадка;  
 C. растворение частиц;  
 D. прессование частиц;  
 E. изменение формы частиц.
8. *Какие из приведенных масел относятся к минеральным?*
- A. перечное;  
 B. кукурузное;  
 C. арахисовое;  
 D. вазелиновое;  
 E. ни одно из них.
9. *Какие из приведенных вспомогательных веществ используется в качестве эмульгаторов?*
- A. камедь;  
 B. хлорокрезол;  
 C. трагакант;  
 D. метилцеллюлоза;  
 E. ни одно из них.

### РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. - 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556с.
2. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. трудов ГНЦЛС / под ред В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784с.
3. Технология лекарственных форм: В 2-х томах. Т.2. / Р.В. Бобылев, Г.П. Прядунова, Л.А Иванова и др., Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 543 с.
4. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 704 с.
5. Ф.Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм / Довідковий посібник – Львів, 1996. – 120 с.
6. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: Підручник для слухачів інститутів, факультетів підвищення кваліфікації фахівців фармацевтичної справи: У 2 т. /

І.М. Перцев, І.А. Зупанець, Л.Д. Шевченко та ін.; За ред. І.М. Перцева, І.А. Жупанця. – Х.: Вид-во УкрФА, 1999. – 850 с.

## **ТЕМА 11. СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ И ОТОЛАРИНГОЛОГИИ**

**Цель:** Изучить технологию производства различных видов лекарственных форм, применяемых в офтальмологии и отоларингологии, знать основное технологическое оборудование, уметь оценивать качество полученных препаратов и составлять схемы технологического процесса их производства.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Классификация глазных лекарственных средств по агрегатному состоянию.
2. Ассортимент лекарственных средств, применяемых в офтальмологии.
3. Характеристика лекарственных средств, применяемых в отоларингологии.
4. Классификация ушных лекарственных форм.
5. Ассортимент ушных лекарственных средств, имеющих на фармацевтическом рынке Украины.
6. Классификация лекарственных форм для лечения заболеваний носовой полости.
7. Ассортимент интраназальных препаратов.
8. Особенности технологии лекарственных средств применяющихся в офтальмологии и отоларингологии.
9. Характеристика вспомогательных веществ.
10. Виды упаковок

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

Лекарственные формы для лечения глазных заболеваний занимают особое место в фармацевтической технологии. Это объясняется, прежде всего, уникальностью органа зрения, которому присущи не только своеобразие строения и свойств, но и специфические механизмы всасывания и распределения лекарственных веществ (при их введении), а также особенности взаимодействия с этими веществами различных тканей и жидкостей глаза.

В практической офтальмологии применяют инстилляцию растворов, закладки в конъюнктивальный мешок мазей, глазных пленок, таблеток, ламелей, припудривание конъюнктивы, инъекционное введение

лекарственных веществ внутрироговичное, ретробульбарное введения, а также введение ЛВ с помощью контактных линз и электрофореза.

Перечисленным выше путям введения препаратов, имеющих место в практической офтальмологии, соответствует и многообразие лекарственных форм: твердых, жидких, мягких и газообразных.

Твердые лекарственные формы представлены таблетками, ламелями, карандашами, присыпками и глазными лекарственными пленками.

Глазные порошки и таблетки применяются для предварительного их растворения с целью получения глазных капель или реже – глазных примочек. В обоих случаях порошки и таблетки должны легко, без остатка растворяться в соответствующем растворителе (обычно в воде для инъекций) и не содержать компонентов, которые раздражают или травмируют глаз. Глазные порошки и таблетки должны быть стерильными, поэтому их производство проводят в соответствующих асептических условиях и упаковывают в стерильные флаконы с контролем вскрытия. Растворы, получаемые путем растворения глазных порошков и таблеток должны соответствовать всем требованиям, предъявляемым к глазным каплям. На фармацевтическом рынке присутствуют таблетки для приготовления глазных капель Каталин (Япония) для лечения катаракты.

Одним из существенных достижений в области разработки глазных лекарственных препаратов – это создание глазных лекарственных вставок. Глазные вставки представляют собой стерильные твердые или мягкие диски, предназначенные для вставки в конъюнктивальный мешок. Их размер и форма специально предназначены для офтальмологического применения. Они обычно состоят из матрицы, в которую включено действующее вещество окруженное мембраной контролирующей скорость его высвобождения. Действующее вещество должно хорошо растворяться в физиологической жидкости и высвободиться в течение определенного периода времени. Глазные вставки можно использовать для местной или системной терапии. Основная их задача заключается в увеличении времени контакта препарата и конъюнктивы.

Глазные лекарственные вставки обладают существенными преимуществами перед традиционными глазными лекарственными формами. Современная классификация глазных вставок построена на их растворимости: растворимые; нерастворимые; биорастворимые.

Глазные лекарственные пленки изготавливаются из биорастворимых и совместимого с тканями глаза полимеров с включенными в их состав лекарственными веществами. Они предназначены для введения этих веществ в конъюнктивальную полость при вирусных, бактериальных, аллергических и других заболеваниях глаз.

Глазные полимерные пленки представляют собой стерильные твердые пластинки овальной формы с ровными краями (длиной 6-9 мм, шириной 3-4,5 мм, толщиной 0,35 мм, массой 0,015 г).

При нанесении на конъюнктиву пленка быстро смачивается слезной жидкостью и происходит постепенное растворение полимера (при этом

раздражение конъюнктивы не происходит и зрение не нарушается, поскольку коэффициенты рефракции раствора полимера и слезной жидкости одинаковы).

Терапевтическая концентрация лекарственных веществ в конъюнктивальном мешке при применении глазных пленок сохраняется в течение 24 часов и более. По сравнению с глазными каплями глазные пленки обладают рядом преимуществ: позволяют более точно дозировать лекарственные средства и длительно поддерживать необходимую концентрацию препарата, уменьшая число введений с 5-8 до 1-2 раз в сутки; сохраняют стерильность и стабильность (в герметически закрытых флаконах глазные пленки сохраняют стабильность до 1 года). В качестве пленкообразователей используют полиакриламид или его сополимеры с мономерами акрилового и винилового ряда, спирт поливиниловый, Na-КМЦ и др.

Сегодня в медицинской практике используют глазные пленки, содержащие пилокарпина гидрохлорид, атропина сульфат, флореналь, сульфацил-натрий, неомицина сульфат, дикаин, фибринолизин и др.

Перспективной формой полимерных глазных пленок есть интраокулярные лечебные пленки, полученные на основе коллагена с гентамицином сульфатом и Тримекаином. Они подшиваются в переднюю камеру глаза при хирургических операциях, постепенно высвобождая лечебные вещества и полностью растворяются на 10 суток. Существуют также разработки контактных линз изготовленных из желатина в форме чаш, заполненных действующим веществом, которые обеспечивают пролонгированное действие при введении лекарственных веществ, содержащихся в их объеме.

Очень широко в практической офтальмологии представлены жидкие лекарственные формы. Это водные - Travatan, Vetopti (Бельгия), и масляные растворы ВМС, коллоидные растворы - Miostat (США), эмульсии - Restasis (США), суспензии - тобрадекс (Бельгия), Дексаметазон (Россия, Германия). Они применяются в виде глазных капель, примочек, промываний, растворов для инъекций и электрофореза. Например, Vexol, Paremyd и др.

Ассортимент мягких лекарственных форм в данной области терапии составляют гомогенные и гетерогенные мази. Глазные мази применяются путем закладки в веко. Чаще всего используют мази с антибиотиками (например, тетрациклиновая, эритромициновая (Россия)) и глюкокортикостероидами (гидрокортизоновая (Польша), дексаметазоновою (Бельгия)) и комбинированные - декса-гентамицин (Германия). Цель применения может быть разной - дезинфекция, обезболивание, расширение или сужение зрачка, снижение внутриглазного давления. В качестве основы глазной мази раньше использовали смесь, состоящую из 10 частей ланолина безводного и 90 частей вазелина (сорт для глазных мазей). В последнее время в качестве основ для глазных мазей все чаще используют гели ВМС: камеди, натрия альгинат, натрий-КМЦ и др. Как и все гидрофильные основы, они хорошо распределяются по слизистой оболочке глаза, легко высвобождают

лекарственные вещества. Их недостатком является то, что они могут подвергаться микробной контаминации, и поэтому нуждаются в добавлении консервантов (нипагин + нипазол; кислота сорбиновая). Сегодня известны Корнерегель (Германия), Блефарогель, Гликодем (Россия), Солкосерил (Швейцария).

К перспективным лекарственным формам следует отнести фармацевтические глазные спреи, представляющие собой дозированные аэрозоли, содержащие стерильные растворы, которые распыляют на поверхность закрытого века. Благодаря современной технологии, основанной на транспортных свойствах липосом, активные компоненты проникают в глаз через закрытые веки, например глазные спреи LAIM Moisture, Tears Again (Германия).

В офтальмологии в основном используют антигистаминные, сульфаниламидные, антикатаральные, противовирусные лекарственные препараты, заменители слезной жидкости и др.

К ушным лекарственным формам относятся – жидкие, мягкие или твердые формы, предназначенные для закапывания, распыления, вдувания или аппликации в слуховое отверстие или для промывания уха.

Наиболее распространенной лекарственной формой являются ушные капли, которые представляют собой растворы, эмульсии или суспензии, содержащие одну или более действующих веществ в соответствующих растворителях и предназначенные для ввода в слуховое отверстие. При приготовлении капель в качестве растворителя используют воду, спирт, глицерин, масла, а также комбинированные растворители.

Ушные промывки – водные растворы, рН которого соответствует физиологическим показателям жидкостей организма. Они применяются для очистки слухового канала, например серы, что является причиной плохой звукопроводности. Смешиваясь с влагой, сера является питательной средой для микроорганизмов и может вызывать воспалительные процессы.

Ушные порошки – лекарственная форма, состоящая из твердых сухих частиц различной степени измельчения. Обычно они содержат одну или более действующих веществ с наполнителями или без них. При необходимости используют красители, разрешенные к медицинскому применению. Порошки, предназначенные для использования на открытых ранах, на поврежденной коже ушной раковины и для вдувания в барабанную полость, должны быть стерильными. Чаще всего вдувают в барабанную полость мелко растертые порошки борной кислоты, смеси сульфаниламидов, антибиотиков, адсорбенты (Силлард П). При вдувании порошка, следует осторожно только припудривать слизистую оболочку, избегая образования конгломератов.

Также в медицине используют ушные тампоны, которые предназначены для ввода в наружное слуховое отверстие и представляющие собой длинные марлевые полоски разной ширины с завернутыми внутрь краями. Турунды вкладывают в наружное слуховое отверстие с целью введения лекарственного препарата (раствора или мази), а также для улучшения оттока внутреннего экссудата. Их применяют для интенсификации терапии и пролонгирования



действия лекарств, а также при проведении операций и в период ухода за состоянием полости уха в послеоперационный период.

Эффективными лекарственными формами по уходу за ушной раковиной также являются ушные спреи, которые предназначены для максимальной, мягкой, нетравмирующей очистки ушного прохода, размягчения и удаления излишков ушной серы и «серных пробок», например, Ремо-вакс (Финляндия), Аква-Марис Вот (Хорватия), Ваксол (Швейцария) и др.

К ушным препаратам, как правило, не выдвигают требований о соответствии физиологическим показателям жидкостей организма, за исключением ушных промывок, поскольку эпителий наружного уха достаточно устойчив к раздражению. Препараты для лечения травмированного и прооперированного уха не должны содержать антимикробных консервантов, их помещают в однодозовые упаковки. Некоторые ушные лекарственные средства применяются в теплом виде, такие препараты должны быть термостабильными.

Назальные лекарственные средства, которые применяются местно для лечения ринуситов и синуситов выпускаются в виде жидких, мягких или твердых лекарственных форм, предназначенных для введения в носовую полость с целью обеспечения местного или системного действия. Как правило, они содержат одно или несколько действующих веществ. Согласно ГФУ назальные лекарственные средства в зависимости от формы классифицируют на назальные капли и жидкие аэрозоли; назальные порошки, назальные мягкие лекарственные средства, назальные промывки, назальные палочки. К назальным каплям и жидким аэрозолям относят растворы, эмульсии или суспензии, предназначенные для инстилляции или впрыскивания в носовую полость.

Назальные порошки – твердая лекарственная форма, состоящая из сыпучих компонентов, которые вводятся в носовую полость. Размер частиц порошков не должен превышать 20 мкм, поскольку они должны оставаться в носовой полости и всасываться слизистой, не попадая в легкие.

Среди мягких назальных лекарственных средств наиболее распространены мази например, оксолиновая (Украина), Бактробан (Великобритания), Еваменол (Россия), Zentiva Пиносол (Словакия).

Назальные промывки – водные изотонические растворы, предназначенные для очищенных носовой полости от бактерий, вирусов и аллергенов, например, растворы на основе морской воды (Аква Марис (Хорватия), Маример, Хьюмер (Франция)).

Препараты для ринологии не должны нарушать защитную функцию слизистой носа, поскольку на регенерацию эпителия необходима неделя, а на восстановление омертвевших ресничек мерцательного эпителия - три месяца. Гидрофильные назальные формы являются наиболее физиологичными и практически не нарушают двигательную функцию ресничек эпителия. Препараты на масляной основе, смешиваясь со слизью не достигают полного контакта со слизистой оболочкой носа, что отражается на их терапевтическом эффекте.

Недостатком водных растворов является недолгий период их терапевтического действия, поскольку при местном лечении воспалительного процесса носовой полости важно создание и поддержание в них постоянной концентрации лекарственных средств. Для увеличения времени контакта водных растворов со слизистой носа в их состав вводят пролонгаторы, в основном это синтетические гидрофильные ВМС: поливиниловый спирт и водорастворимые производные целлюлозы (метилцеллюлоза, оксипропилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза). Производные целлюлозы, адсорбируясь, способны поглощать секреторные и экскреторные продукты. Для пролонгации водных спреев и аэрозолей предлагаются композиции водорастворимых полимеров и также увлажняющих веществ (пропиленгликоль, глицерин и др.). Композиции полимеров, входящих в состав спреев, позволяют удерживать действующие вещества в полости носа в течение 20-25 мин.

Из новых препаратов представляющих интерес можно в качестве примера привести разработанный в Германии назальный спрей, который обладает противоотечным эффектом и одновременно способствует регенерации слизистой полости носа, а также очищает верхние дыхательные пути. В состав спрея входят натрия хлорид и эфирные масла (лимонное, эвкалиптовое, мелиссовое, камфорное, анисовое и др.). Растворителями являются вода из минеральных источников, содержащая минеральные вещества.

На фармацевтическом рынке Украины для лечения сезонного аллергического ринита известен водный назальный спрей Назонекс (Бельгия) выпускающийся в виде суспензии, фармакологическое действие которого зависит от концентрации кортикостерона и дисперсности его частиц.

Одним из направлений в лечении и профилактике риносинуситов является использование препаратов содержащих лизаты бактерий. ИРС-19 (Франция) - вакцина для интраназального применения; в ее состав входят лизаты 8 различных бактерий, которые увеличивают содержание лизоцима, стимулируют фагоцитоз.

Наиболее распространенными средствами лечения ринитов являются антигистаминные, сосудосуживающие вещества и глюкокортикоиды. Для воздействия на основную причину заболевания - микроорганизмы и вирусы целесообразно использовать антимикробные, противовирусные, а также иммуномодулирующие средства, в том числе в комбинации с симптоматическими. Перспективными также являются фитопрепараты, которые удачно сочетают высокую эффективность с мягким действием на микроорганизм. Успех лечения зависит не только от правильного выбора лекарственных веществ, но и лекарственной формы, пути ее введения.

Несмотря на наличие огромного числа препаратов, сегодня на фармацевтических предприятиях Украины продолжают дальнейшие разработки новых отечественных лекарственных средств в рациональных лекарственных формах: растворах, мазях, гелях, суспензии, эмульсии и др.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. К твердым лекарственным формам, применяемым в офтальмологии, относят:

- А. Микрокапсулы;
- В. Суспензии;
- С. Порошковые ингаляторы;
- Д. Пленки, присыпки, тритурационные таблетки, карандаши;
- Е. Гранулы.

2. Какое вещество в составе слезной жидкости обладает антимикробным действием:

- А. Коллагеназа;
- В. Лидаза;
- С. Лизоцим;
- Д. Пепсин;
- Е. Амилаза.

3. Оптимальное значение рН офтальмологических препаратов должно находиться в пределах:

- А. от 5,8 до 9,0;
- В. от 1,0 до 3,0;
- С. от 7,0 до 9,5;
- Д. от 3,0 до 7,5;
- Е. от 2,0 до 5,0.

4. Дозированные аэрозоли, содержащие растворы для впрыскивания в глаз – это:

- А. Спреи;
- В. Вставки;
- С. Примочки;
- Д. Небулайзеры;
- Е. Спейсеры.

5. Ламели – это:

- А. Контактные линзы;
- В. Небольшие желатиновые овальные диски;
- С. Растворы для промывания глазных линз;
- Д. Глазные лекарственные формы пролонгированного действия;
- Е. Небольшой резервуар, рассчитанный на небольшое количество жидких или мазеобразных лекарственных препаратов.

6. Длинные марлевые полоски разной ширины с завернутыми внутрь краями – это:

- А. Ушные тампоны;
- В. Ушные порошки;
- С. Глазные лекарственные формы пролонгированного действия;
- Д. Ушные палочки;
- Е. Глазные вставки.

7. Аэрозоли чаще используют в отоларингологии при:

- А. Ожогах ушной раковины;
- В. Фронтите;
- С. Тонзиллите;
- Д. Рините;
- Е. Гайморите.

8. Для пролонгации действия назальных лекарственных форм не используют:

- А. Желатин;
- В. Поливинилпирролидон;
- С. Полиэтиленгликоль;
- Д. Крахмал;
- Е. Натрий карбоксиметилцеллюлозу.

9. В глазных каплях на масляной основе дополнительно контролируют:

- А. Идентичность;
- В. Микробиологическую чистоту;
- С. Прозрачность;
- Д. Кислотное и перекисное числа;
- Е. Стерильность.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюкова Л. Н. Актуальные вопросы создания и производства глазных капель в Украине // Фармаком. – 2003. – № 3. – С. 50–55.
2. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: навч. посібник / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; За редакц. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
4. Компендиум 2014 – лекарственные препараты / Под редакцией В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2014. – 2270 с.
5. Лидирующий бренд в технологии выдува наполнения запайки – решения для офтальмологического применения и продуктов // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – № 4 (21). – С. 88-90.
6. Многодозовые контейнеры для назальных и офтальмологических лекарственных средств: будущее без консервантов // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 4 (45). – С. 74-79.
7. Назальные препараты: состояние и перспективы / Л.Н. Андрюкова, К.Н. Кузнецова, Е.Г. Фетисова, Л.Н. Сиденко // Фармаком. – 2002. – № 4. – С. 91–96
8. Пивень Е. П., Андрюкова Л. Н. Современное состояние и перспективы развития рынка офтальмологических препаратов на примере деятельности ведущих зарубежных фармацевтических компаний // Фармаком. – 2009. – № 1. – С. 99–105.
9. Препараты для лечения ушных патологий / Л.Н.Андрюкова, Л.Н.Сиденко, Е.Г. Фетисова и др. // Фармаком. – 2003. – № 1. – С. 94–99.

- 10.Технологія ліків промислового виробництва: підручник в 2 ч./ В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – Х.: НФаУ: Орігінал, 2013. – Ч.2. – 638 с.

## **ТЕМА 12. СОВРЕМЕННЫЕ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ СПОСОБЫ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

**Цель:** изучить виды и строение новых современных систем доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути больных с бронхолегочными заболеваниями, уметь оценивать их положительные и отрицательные свойства, осуществлять контроль их качества.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Преимущества ингаляционной терапии.
2. Характеристика дозирующих аэрозольных ингаляторов.
3. Значение спейсеров в современных способах доставки лекарственных препаратов.
4. Сухие порошковые ингаляторы: их виды и характеристика.
5. Небулайзеры:
  - 5.1 Строение и типы небулайзеров;
  - 5.2 Преимущества и недостатки небулайзеров;
  - 5.3 Ассортимент лекарственных препаратов, используемых для небулайзерной терапии.
  - 5.4 Небулайзерная фитоаэрозольтерапия и ароматерапия.

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

На сегодняшний день наблюдается широкое внедрение в клиническую практику новых систем доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути больных с бронхолегочными заболеваниями. Особенно это касается таких заболеваний, как бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, эмфизема, пневмония, муковисцидоз и др. Именно оптимальный выбор средства доставки в зависимости от клинического состояния и возраста больного влияет на эффективность лечения данной категории больных.

Существенными преимуществами ингаляционной терапии являются:

1. Достижение высокой концентрации активного вещества непосредственно в пораженном органе при использовании меньших доз действующего вещества (эффективная дозировка в микрограммах).
2. Низкое системное действие в пределах терапевтической концентрации препарата или его отсутствие.

Целью современных ингаляционных систем является получение микронных частиц активных веществ диаметром 2-6 мкм. Именно такой

размер аэрозолей является оптимальным для экспозиции препарата в трахеобронхиальном дереве. Активное вещество измельчается методом размола - микронизации. Этот способ измельчения пригоден не для всех соединений. Многие из активных веществ невозможно микронизировать вследствие особенностей их молекулярной структуры. Сейчас удается измельчать  $\beta$ -симпатомиметики, антихолинэргетики и др.

Самыми распространенными портативными системами являются:

- дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ);
- комбинация дозированных ингаляторов со спейсерами;
- сухие порошковые ингаляторы (СПИ);
- небулайзеры.

В классическом ДАИ под давлением содержится микронизированный препарат в виде суспензии и пропелент. Обычно лишь около 30-40% всех частиц аэрозоля, генерируемого ДАИ, находятся в пределах респирабельных размеров (менее 5 мкм). Основными преимуществами именно этих ГП является удобство и портативность, скорость выполнения процедуры, низкая стоимость.

Однако они имеют и определенные недостатки, а именно:

- необходимость координации акта вдыхания препарата и нажатия на устройство;
- изменение дозы препарата вследствие неправильной техники введения;
- попадание только 10-15% лекарственного средства в нижние отделы дыхательных путей, тогда как 80% препарата остается на слизистой оболочке ротовой полости;
- раздражающее действие фреона на слизистую оболочку дыхательных путей;
- «феномен остатка», который заключается в том, что после освобождения нормативного количества доз (около 200) в баллончике может оставаться еще около 20 доз с концентрацией препарата, которую невозможно предсказать;
- отсутствие счетчика доз;
- наличие фреонов в ДАИ, которые участвуют в повреждении озонового слоя атмосферы, ведет к глобальному потеплению климата (парниковый эффект).

На сегодняшний день предусматривается использование альтернативных газов в системах ДАИ. Для замены фреонов, например, были предложены гидрофторалканы (HFA134a). В отличие от фреона, HFA не содержат атома хлора, не вызывают разрушение озонового слоя, имеют очень низкую химическую реакционную способность; период сохранения в стратосфере составляет около 15 лет, и к тому же они обладают меньшим (примерно в 6 раз) потенциалом создания парникового эффекта. Новые пропеленты HFA абсолютно не токсичны, имеют очень низкую растворимость в воде и липидах. Создание новых ДАИ с HFA приводит не просто к замене наполнителя, а к полному изменению технологии ДАИ. В

бесфреоновых ДАИ лекарственный препарат содержится не в виде суспензии, а в виде раствора (для его стабилизации используется этанол, олеиновая кислота или цитраты). Применение НФА не требует предварительного взбалтывания содержимого ингалятора. Новые варианты дозирующих ингаляторов Autohaler, Easi-Brease распространены ныне в Великобритании. Их преимуществом является удобство, дееспособность при умеренной силе нажатия, что позволяет применять их и в педиатрии.

Ценным достижением технологии последних лет является создание спейсеров - устройства в виде резервуара-насадки на ДАИ. Благодаря этому аэрозоль сразу попадает именно в этот резервуар и только потом - в дыхательные пути, а скорость частиц действующего вещества значительно замедляется и в легкие поступает 45-50% всей дозы препарата. Кроме того, использование спейсера помогает решить проблему координации дыхательных движений и активации ингалятора, что позволяет применять ДАИ у детей младшего возраста, ослабленных пациентов, пожилых и тяжелых больных. Впрочем, даже использование спейсера не позволяет полностью скорректировать недостатки ДАИ, в частности определенные трудности в применении устройства обусловлены его достаточно большими размерами (иногда до 759 мл) и не удобством в пользовании вне дома.

Альтернативой можно считать дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ). Различают следующие их виды:

- одноразовые капсулы - лекарственное средство находится в желатиновых капсулах, расположенных непосредственно в ингаляторе и перед использованием прокалывающихся (такая система называется спинхалер), или в блистерах по 4-8 разовых доз (дискусов, ротахалер);
- мультидозовые резервуарного типа – препарат находится в резервуаре, и перед ингаляцией необходимо выполнить специальные манипуляции для высвобождения дозы (турбухалер, циклохалер, изихалер);
- мультидозовые блистерные – действующее вещество находится в блистерах по 60 разовых доз; при лечении такое устройство не требует перезарядки (мультидиск).

Нововведением можно считать именно использование сухого порошка с молекулами-переносчиками в этой разновидности дозирующих устройств. В результате активного вдыхания воздуха пациентом субстанция порошка высвобождается из контейнера и проходит через устройство где измельчается образуя соединение лекарственного средства, более подходящее для ингаляции и глубокого проникновения в бронхиальное дерево. При такой манипуляции в легкие попадает более 10-30% препарата. В отличие от ДАИ сухие порошковые ингаляторы производят адекватные по размеру к ингаляции частицы лекарственного средства даже в случае низкой способности пациента к вдыханию препарата. Этот факт имеет большое значение именно в педиатрической практике.

Очень важны такие преимущества их использования:

- частицы лекарственного средства попадают в дыхательные пути со скоростью, не превышающей скорость воздуха, который выдыхает больной;

- частицы препарата не меняют свою форму и размер до, во время и после использования устройства;

- поддерживается высокая аэродинамическая стабильность лекарственного средства в порошковой форме;

- распределение действующего вещества в полости рта меньше, а в легких - больше по сравнению с ДАИ.

В Украине впервые зарегистрировано СПИ нового поколения для доставки ингаляционного ГКС бекламетазон дипропионата Beclomet-Easyhaler (Финляндия).

Среди современных средств доставки лекарственных препаратов важное значение приобретают небулайзеры (от лат. Nebula - туман, то есть «Туманообразователь») – устройства для распыления лекарственных препаратов и их доставки в дыхательные пути.

Небулайзерной терапии отводится важное место в лечении и реабилитации больных с бронхолегочными заболеваниями на всех этапах оказания медицинской помощи. Они могут применяться как при стабильном течении болезней органов дыхания, так и при их обострении.

Небулайзер состоит из двух основных частей:

- компрессорного или ультразвукового прибора, подает сжатый поток воздуха или кислорода, который распыляет раствор действующего вещества;

- распылителя особой конструкции (именно эта часть небулайзера определяет его основные характеристики), пропускающий на выходе преимущественно мелкодисперсные частицы раствора (1-5 мкм).

Существует два основных типа небулайзеров.

Ультразвуковые, в которых распыление достигается благодаря высокочастотной вибрации пьезоэлектрических кристаллов. Дисперсность аэрозолей, образующихся ультразвуковыми ингаляторами, достаточно высокая и составляет от 2 до 50 мкм. Суспензии, масляные растворы практически не превращаются в аэрозоли с помощью ультразвуковых ингаляторов. Их не рекомендуется использовать для распыления веществ, имеющих большие молекулы (например, антибиотики). Нецелесообразным является использование в ультразвуковых ингаляторах дорогих лекарственных препаратов из-за их большого расхода в фазе выдоха. Существуют данные по разрушению таких лекарственных препаратов, как иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, гепарин, инсулин под воздействием ультразвука. С помощью этих устройств можно распылять большие объемы жидкости (20-30 мл за 20-25 мин), необходимые для проведения диагностических исследований, в том числе для получения индуцированной мокроты. Недостатком ультразвуковых ингаляторов является высокая стоимость, что сдерживает их широкое применение в клинической практике.

Компрессорные, в которых генерация аэрозоля осуществляется сжатым воздухом или кислородом. Компрессорные небулайзеры состоят из компрессора, который является источником потока газа, и небулайзерной камеры, в которой непосредственно распыляется жидкость. От обычного ингалятора он отличается наличием специальной ячейки, которая селективно



удаляет крупные частицы аэрозоля. Эта важная часть небулайзера определяет его основные характеристики.

Преимуществами небулайзерной терапии перед другими видами ингаляционной терапии являются:

- отсутствие необходимости координировать акт дыхания с поступлением действующего вещества;
- нет необходимости в форсировании акта дыхания;
- возможность одномоментной терапии препаратом и кислородом (даже искусственной вентиляции легких);
- возможность использования высоких доз и получения фармакологического ответа за короткий промежуток времени;
- широкий диапазон возможного дозирования и ритма введения лекарственных средств;
- непрерывная подача действующего вещества с мелкодисперсными частицами препарата
- быстрое и значительное улучшение состояния больного вследствие эффективного попадания лекарственного средства в бронхи;
- минимальный процентный остаток препарата в ротовой полости;
- возможность использовать во всех возрастных группах и у ослабленных больных;
- отсутствие фреона и других пропелентов.

Однако, несмотря на существенные преимущества, небулайзерная терапия имеет определенные недостатки, а именно:

- большой размер устройств;
- небулайзеры достаточно шумны в использовании;
- относительно высокая стоимость лечения;
- большая продолжительность ингаляции;
- необходимость наличия источника электрической энергии.

Для небулайзерной терапии используют различные фармакологические группы препаратов. На сегодняшний день стандартом среди всех бронхолитиков короткого действия бесспорно является сальбутамол, который входит в состав препарата для небулайзерной терапии. Также используют  $\beta_2$ -агонисты (Фенотерол, Тербуталин); холинолитики (Ипратропия бромид); муколитики (Лазолван, Амбробене, АЦЦ, Мукомист, Флуимуцил, Бизолвон); антибактериальные средства (Флуимуцил, Гентамицин 4% раствор, Амикацин); противотуберкулезные препараты (изониазид); противогрибковые препараты широкого спектра действия (амфотерицин В); глюкокортикоиды (Будесонид, Флутиказон, бекламетазон дипропионат, Флунизолит); нестероидные противовоспалительные препараты (Кромогликат натрия); иммуномодуляторы (Лаферон, Лейкинферон, Интерферон). Сегодня в Украине зарегистрирован только один препарат для небулайзерной применения - Фликсотид Небулы, который является препаратом выбора в педиатрии для всех ингаляционных кортикостероидов. Препарат выпускается в виде суспензии, содержащей флутиказона пропионата (микронизированного) 0,5 мг или 2,0 мг.

Небулайзерная фитоаэрозольтерапия и небулайзерная ароматерапия расширяют спектр физиотерапевтического воздействия и позволяют избежать многих побочных эффектов медикаментозной терапии, что особенно важно при лечении детей с респираторной патологией.

Для фитоаэрозольтерапии используют наиболее распространенные фитосборы - сосновые почки, листья мяты, цветки ромашки аптечной в соотношении 2:1:1; трава тысячелистника, душица обыкновенная, анис обыкновенный (2:1:1); фиалка трехцветная, календула, алтей лекарственный, сосновые почки 1:1:1:1; трава чабреца, трава спорыша, трава хвоща полевого, цветки бузины черной (2:2:1:1) и др. Приведенные композиции проявляют комплексный эффект (противовоспалительный, муколитический, иммуномоделирующий).

Ингаляция эфирных масел - эффективный метод ароматерапии благодаря быстрой реакции органов обоняния. Через лимфатическую систему ароматические масла достигают головного мозга и положительно влияют на психоэмоциональную сферу человека. Эфирные масла успокаивают, обеспечивают спазмолитическое и обезболивающее действие, повышают настроение, предотвращают воспалительные процессы. В небулайзерной терапии используют эфирные масла: можжевельника, ромашки, Melissa, эвкалипта, чайного дерева, сосны, мяты и др.

Таким образом, в настоящее время существует достаточно широкий спектр дозирующих устройств для ингаляционной терапии. Идеальные ингаляционные технологии должны быть удобными в использовании, негабаритными, содержать большое число доз препарата, требовать минимальной согласованности между вдохом и моментом освобождения дозы, обеспечивать оптимальную экспозицию легких и минимальную в полости рта, глотке и желудочно-кишечном тракте. При выборе ингаляционного способа доставки лекарственных препаратов необходимо учитывать возраст и индивидуальные особенности пациента.

## **ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

*1. При производстве аэрозолей используют пропелленты. Какую роль играют пропелленты в аэрозолях:*

- A. Создают давление в упаковке;
- B. Растворители для лекарственных веществ;
- C. Стабилизаторы;
- D. Эмульгаторы;
- E. Консерванты.

*2. Основные элементы небулизационной системы:*

- A. Металлический баллон, клапанно-распылительное устройство;
- B. Емкость для растворов ЛВ, генератор (компрессор), трубка, маска;
- C. Стекланный контейнер, клапанно-распылительное устройство;
- D. Переходник ингалятора, ингалятор, клапан, мундштук, колпачок;

- Е. Пластмассовый баллон, клапанно-распылительное устройство.
3. Основным преимуществом небулайзеров является отсутствие:
- А. Пропеллента;
  - В. ПАВ;
  - С. Стабилизаторов;
  - Д. Красителей;
  - Е. Эмульгаторов.
4. Показанием для применения небулайзеров является:
- А. Урологические заболевания;
  - В. Болезни дыхательных путей;
  - С. Болезни ЖКТ;
  - Д. Сердечно-сосудистые заболевания;
  - Е. Эндокринные заболевания.
5. Объемная камера, соединяющая дозированный аэрозольный ингалятор с дыхательными путями больного – это:
- А. Спейсер;
  - В. Небулайзер;
  - С. Клапанно-распылительное устройство;
  - Д. Аэрозольный баллон;
  - Е. Двухкамерная аэрозольная упаковка с внутренним мешочком.
6. Новая лекарственная форма аэрозоля, в которой лекарственное вещество смешано с наночастицами оксида азота – это:
- А. Пена;
  - В. Спейсер;
  - С. Наномагнитозоль;
  - Д. Небулайзер;
  - Е. Спрей.
7. Сухие порошковые ингаляторы могут использовать лекарственные препараты помещенные в:
- А. Капсулы;
  - В. Блистеры из двойной фольги;
  - С. Резервуары;
  - Д. Капсулы, блистеры из двойной фольги, резервуары;
  - Е. Таблеток.
8. В дозированных аэрозольных ингаляторах как пропелленты используют сжиженные газы, к которым относят:
- А. Азот;
  - В. Метиленхлорид;
  - С. Этиленхлорид;
  - Д. Фреон;
  - Е. Оксид азота.
9. Основным недостатком аэрозольного пропеллента группы сжиженных газов:
- А. Взрыво- и пожароопасность;
  - В. Токсичность;

- С. Низкая степень эвакуации;
- Д. Химическая инертность;
- Е. Высокая стоимость.

10. На поверхность пластиковых спейсеров с целью создания антистатического покрытия наносят:

- А. Сжатые газы;
- В. Эмульгаторы;
- С. Ионные детергенты;
- Д. Антикоррозионные лаки;
- Е. Полимеры.

### РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

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

## ТЕМА 13. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПОРОШКОВ

**Цель:** Изучить особенности технологии получения порошков в условиях промышленного производства. Изучить основные технологические операции и оборудование.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Порошки, как лекарственная форма: определение, классификация, преимущества и недостатки.
2. Измельчение: требования, классификация, оборудование, контроль качества.
3. Просеивание. Виды и принцип работы промышленных сит.
4. Смешивание. Технологические характеристики, оборудование.
5. Фасовка и упаковка. Принцип выбора упаковочных материалов и вида упаковки.
6. Стандартизация порошков.

### ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Порошки (Pulveres) – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ и обладающая сыпучестью.

В зависимости от количества составляющих порошки разделяют на простые и сложные, в зависимости от характера дозировки - разделенные на отдельные дозы и неразделенные; в зависимости от способа применения - для внутреннего и наружного применения; стерильности - стерильные и нестерильные.

Согласно определению ГФУ, порошки для внутреннего и наружного применения – это лекарственная форма, состоящая из твердых отдельных сыпучих частиц разной степени измельчения. Они содержат одну или более действующих веществ с наполнителями или без них. При необходимости в них добавляют красители и ароматизаторы, разрешенные к медицинскому применению. Порошки выпускают в однодозовых (пакеты или стики из фольги, специальной бумаги или полиэтиленцелюлозной пленки) и многодозовых контейнерах (банки из темного стекла, пластиковые флаконы с крышками, упаковки с механическим распылителем, контейнеры под давлением, полиэтиленовые или многослойные бумажные пакеты), причем дозировка из многодозового контейнера осуществляется с помощью специальной ложки, а при использовании однодозовых контейнеров каждая доза является заранее отвешенной.

Шипучие порошки - одно- или многодозовые порошки, содержащие кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, быстро реагирующие в присутствии воды с выделением углекислого газа. Предназначены для растворения или диспергирования в воде перед применением.

Согласно ГФУ порошки классифицируют по степени измельченности, выражающуюся определенным номером сита, через которое они просеиваются:

- грубый (не менее 95% порошка должно проходить через сито № 1400 и не более 40% массы порошка - через сито № 355);

- среднемелкий (не менее 95% порошка должно проходить через сито № 355 и не более 40% массы порошка - через сито № 180);

- мелкий (не менее 95% порошка должно проходить через сито № 180 и не более 40% массы порошка - через сито № 125);

- очень мелкий (не менее 95% порошка должно проходить через сито № 125 и не более 40% массы порошка - через сито № 90).

Процесс промышленного производства порошков как лекарственной формы состоит нескольких стадий и операций: измельчение, просеивание, взвешивание, смешивание, контроль качества, фасовка, маркировка и упаковка.

Измельчения материала производится с помощью специальных измельчающих машин (дробилок и мельниц), которые могут классифицироваться: по назначению (машины предварительного и остаточного измельчения), способу измельчения (режущие машины (траворезки для сельских), давящие и истирающие машины (валки, бегуны, жернова), ударно-центробежные мельницы (молотковые, дезинтегратор, дисмембратор), ударно-истирающие мельницы (шаровые и стержневые), машины сверхтонкого измельчения (вибромельницы, коллоидные и струйные мельницы)), степенью измельчения материала (дробилки крупного, среднего и мелкого дробления, мельницы тонкого и коллоидного измельчения), характером рабочего инструмента (машины дисковые, шаровые, ножевые, роторные и т.д.).

Просеивание измельченного материала проводят с помощью ситовых механизмов различной конструкции: вращающиеся, качающиеся и вибрационные. По конструкции виброустройства различают три вида вибрационных грохотов: электромагнитные, гирационные и инерционные.

Смешивание порошкообразных продуктов осуществляют в специальных смесителях, которые классифицируют по характеру процесса смешивания (конвективного или диффузного), конструктивному признаку (барабанные смесители с вращающимся корпусом и вращающимися лопастями), способом воздействия на смесь (гравитационные, центробежные), характеру течения процесса смешивания (периодического или непрерывного) и другим признакам.

Качественной характеристикой процесса смешивания является однородность состава любой из проб, взятой из различных зон смесителя. На процесс смешивания влияют следующие факторы: поверхностные силы (электростатические, молекулярные, ван-дер-ваальсовы), форма и размер частиц и их плотность. Время смешивания простых и сложных прописей в сухом состоянии составляет от 3 до 12 мин., а при увлажнении - от 5 до 20 мин. Основной принцип смешивания: к большему количеству добавляют

меньше, чтобы избежать потерь малых количеств веществ. Наиболее простым и легким способом смешивания является такой, при котором ингредиенты входят в состав порошка примерно в равных количествах, с частицами одинаковых размеров, близкими по плотности. Все компоненты засыпают в смеситель и перемешивают до получения однородной смеси. Если при указанных равных условиях удельная масса порошков разная, тогда продолжительность перемешивания увеличивается. Если к большому количеству веществ надо добавить меньшее количество ядовитого или сильнодействующего вещества или эфирного масла, то их сначала необходимо тщательно смешать с одним из ингредиентов или индифферентным порошкообразным веществом. В некоторых случаях вещества, входящие в состав смеси в небольших количествах, лучше растворить в небольшом количества растворителя.

Фасовка порошков осуществляется с помощью шнековых и вакуумных дозаторов, работающих по принципу дозирования по объему.

Стандартизация порошков проводится по тестам, в соответствии с методиками ГФУ: описание; идентификация (п. 2.9.12); фракционный состав (ситовым анализом - п. 2.9.12); однородность массы или однородность содержания активного вещества для порошков в одноступенчатых контейнерах (п. 2.9.5 и 2.9.6); потеря массы при высушивании или наличие воды; сопутствующие примеси; количественное содержание активных веществ и антимицробных консервантов (отклонение в содержании действующего вещества должно быть не более  $\pm 10\%$  от прописанного); стерильность (п. 2.6.1) или микробиологическая чистота (п. 5.1.4).

Порошки для внутреннего применения дополнительно испытывают на растворимость, в них определяют массу многодозового контейнера и однородность массы доз, которые вынимаются из многодозовых контейнеров.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

*1. Какие аппараты относятся к типу смесителей с вращающимся корпусом:*

- A. Шаровые мельницы
- B. Червячно-лопастные смесители
- C. Аппарат с псевдоожиженным слоем
- D. Дисмембратор
- E. Роторно-пульсационный аппарат

*2. Предприятие планирует выпуск порошков антибиотиков, предназначенных для приготовления растворов для инъекций. Укажите, какой метод высушивания рационально применять при производстве этих порошков:*

- A. Сублимационную сушку
- B. Высушивание в кипящем слое
- C. Радиационное высушивание

- D. Высушивание током высокой частоты
- E. Воздушное высушивание

3. На фармацевтических предприятиях при производстве порошков используют операцию измельчения лекарственных веществ. Какие машины используют для тонкого измельчения веществ:

- A. Валковые измельчители
- B. Дисмебраторы
- C. Траво- и корнерезки
- D. Барабанные мельницы, вибрационные мельницы
- E. Дезинтеграторы

4. На фармацевтическом предприятии изготавливают детскую присыпку. Укажите состав присыпки:

- A. 1 ч. цинка оксида, 1 ч. крахмала, 8 ч. талька
- B. 2 ч. крахмала, 8 ч. талька
- C. 1 ч. цинка оксида, 3 ч. крахмала, 6 ч. талька
- D. 1 ч. цинка оксида, 5 ч. крахмала, 4 ч. талька
- E. 3 ч. цинка оксида, 3 ч. крахмала, 4 ч. талька

5. Оборудование для измельчения классифицируется по способу измельчения. К каким машинам относится валковая дробилка:

- A. Режущим
- B. Истирающим
- C. Ударным
- D. Раздавливающим
- E. Ударно-центробежным

6. Для получения однородной смеси сыпучих материалов используют смесители. В каких смесителях отсутствуют вращающиеся детали:

- A. Смесители барабанные
- B. Смесители с псевдооживленным слоем
- C. Лопастные смесители
- D. Двухконусные смесители
- E. Центробежные смесители

7. Принцип работы струйной мельницы заключается в следующем:

A. Измельчение материала происходит в аэроносителе (воздух, инертный газ), который подается с большой скоростью

B. Частицы материала, вибрируя во взвешенном слое, соударяются с телами, которые измельчают, и истираются

C. Материал измельчается внутри вращающегося корпуса под воздействием измельчающих тел

D. Материал измельчается под действием двух центробежных валков, которые вращаются навстречу друг другу

E. Измельчение идет под действием центробежной силы

8. На фармацевтическом предприятии выпускают порошки. Укажите аппаратуру, которую применяют для фасовки порошков:

- A. Шнековые и вакуумные дозаторы
- B. Дезинтеграторы



- С. Дисмембраторы
- Д. Шнековые и поршневые дозировочные машины
- Е. Тубонаполнительные дозировочные машины

### РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

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

### ТЕМА 14. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ГРАНУЛЯЦИИ В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК.

**Цель:** Изучить особенности технологии получения таблеток с использованием современных способов грануляции.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Современные виды грануляции.
2. Процесс и стадии гранулирования в псевдооживленном слое.
3. Грануляция распылением, принцип процесса и используемое оборудование.
4. Грануляция дражированием, принцип процесса и используемое оборудование.

### ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Большинство смесей для таблетирования обладают недостаточными фармако-технологическими свойствами, что затрудняет процесс таблетирования и получение готовой лекарственной формы, соответствующей всем требованиям ГФУ. Поэтому прибегают к предварительному гранулированию смесей. На сегодняшний день различают сухую, влажную,

смешанную и структурную грануляцию. Существует три способа структурной грануляции – в дражировочном котле, распылением, в псевдооживленном слое (ПС).

Грануляция в псевдооживленном слое позволяет совместить операции смешивания, грануляции, сушки и опудривания в одном аппарате. Поэтому способ грануляции в ПС все чаще применяется в современной фармацевтической промышленности. Процесс заключается в смешивании порошкообразных ингредиентов во взвешенном слое с последующим их увлажнением гранулирующей жидкостью при продолжающемся перемешивании.

Псевдооживленный слой образуется, когда направленный вверх воздух поднимает слой твердых частиц, который начинает «кипеть» подобно жидкости. Слой находится в состоянии псевдооживления. Силы, действующие на частицы, пребывающие в состоянии псевдооживления, находятся в равновесии. Частицы в псевдооживленном слое смешиваются настолько эффективно, что температура по всей высоте псевдооживленного слоя остается постоянной. Процесс грануляции в аппарате ПС состоит из четырех стадий:

1. Смешивание — первая технологическая операция, влияющая на качество гранулята. Равномерность смешивания зависит от аэродинамического режима работы аппарата, соотношения компонентов в смеси, формы и плотности частиц.

2. На стадии добавления гранулирующей жидкости происходит комкование частичек гранулируемой массы за счет склеивающих сил как самой жидкости, так и раствора, образующегося при смачивании этой жидкостью поверхностного слоя обрабатываемого материала.

3. На стадии сушки комки превращаются в твердые агломераты, частично разрушающиеся в результате трения между собой и со стенками аппарата. Процесс гранулирования в псевдооживленном слое происходит одновременно с сушкой получаемых гранул горячим воздухом. Сушка готового гранулята проводится до оптимального значения влажности.

4. Опудривание высушенного гранулята происходит в том же аппарате. Полученные высушенные гранулы могут иметь шероховатую поверхность, что затрудняет в дальнейшем их высыпание из загрузочной воронки в матрицу таблеточной машины в процессе таблетирования. Кроме этого, гранулы могут прилипать к матрице и пуансонам таблетпресса, что может вызвать как нарушение веса, так и появление некоторых дефектов в таблетках. Чтобы избежать этих нежелательных явлений прибегают к операции «опудривания» гранулята. Эта операция осуществляется свободным нанесением тонкоизмельченных веществ на поверхность гранул в периодическом режиме. Путем опудривания в таблеточную массу вводят скользящие и разрыхляющие вещества.

Образование и рост гранул в псевдооживленном слое происходит за счет двух физических процессов: комкования при смачивании и слипания с последующей агломерацией. Качество гранул и их фракционный состав

зависят от многих факторов, определяющих ход процесса грануляции, основными из которых являются скорость оживающего газа, состав и скорость подачи гранулирующей жидкости, а также температура в слое.

Существует две гипотезы о механизме образования гранул в псевдооживленном слое:

- центрами грануляции в мелкодисперсном порошке являются капельки гранулирующей жидкости;
- центрами грануляции являются частицы определенной величины, внесенные в дисперсный состав порошка.

В обоих случаях предусматривается наличие мелкодисперсного порошка, находящегося в псевдооживленном состоянии, и гранулирующей жидкости, распыленной до необходимой степени дисперсности. Гранулирующая жидкость распыляется с помощью форсунок, являющихся очень важной частью любого совмещенного оборудования грануляции и сушки в псевдооживленном слое. В производстве используются форсунки различных типов. Различают: одножидкостные форсунки, в которых распыляется только жидкость и требуется высокое давление; двухжидкостные, в которых происходит смешивание и распыление жидкости с воздухом, причем смешивание осуществляется во внешней среде (форсунки с внешним смешиванием) или внутри форсунки (форсунки с внутренним смешиванием).

В зависимости от типа форсунки применяют разные режимы распыления. Тот или иной тип форсунки используется при различных давлениях смеси и в зависимости от консистенции конечного продукта

Грануляцию и сушку распылением целесообразно использовать в случаях нежелательного длительного контакта гранулируемого продукта с воздухом, по возможности непосредственно из раствора (например, в производстве антибиотиков, ферментов, продуктов из сырья животного и растительного происхождения). Это обусловлено коротким временем сушки (от 3 до 30 с), низкой температурой материала (40—60 °С) и высокой температурой носителя, что обеспечивается высокими относительными скоростями и высокими значениями движущей силы процесса сушки. Существуют два способа проведения этого процесса:

- распыление суспензий наполнителей с добавлением склеивающего вещества и разрыхлителя. Количество твердой фазы в суспензии может быть 50—60 %. Полученные гранулы затем смешивают с тонкоизмельченными лекарственными веществами и, если необходимо, со вспомогательными веществами, не введенными в состав суспензии;
- распыление растворов или суспензий, состоящих из лекарственных и вспомогательных веществ.

При необходимости получения гранул из жидких исходных веществ (грануляция распылением) частицы в псевдооживленном слое не подвергаются агломерации, а покрываются слоями вновь и вновь до тех пор, пока не получится зерно желаемой величины (структура «луковицы»). Грануляция распылением в псевдооживленном слое представляет собой

высыхание жидкостей (растворов, суспензий, расплавов) при одновременном формировании гранул. Центры кристаллизации для гранул могут быть созданы заранее (привнесенные зародыши) или образуются в псевдооживленном слое во время истирания и разрушения (центры кристаллизации, являющиеся затравкой из кристаллизуемого материала). Распыленная жидкость покрывает центры кристаллизации с последующим высушиванием. По сравнению с агломератами гранулы, полученные распылением, плотнее и прочнее. Современное оборудование для проведения процесса грануляции и сушки распылением разработала фирма Glatt. В такой установке исходный материал в жидкой форме подвергается сушке при одновременном формировании гранул. Установка имеет круглое вихревое днище. Весь псевдооживленный слой постоянно перемешивается. Скорость подачи газа в установке высокая, что позволяет гранулировать также и клейкие материалы. Образующаяся пыль осаждается на внешних фильтрах и возвращается в технологический процесс. Выгрузка продукта осуществляется в середине технологического отделения через разгрузочную трубу. Все зоны рабочей камеры равноудалены от выпуска, а образующиеся комки своевременно удаляются. Размер частиц определяется скоростью потока воздуха для выгрузки продукта.

В установках для грануляции распылением в периодическом процессе подрешетный продукт предыдущей партии загружается в качестве исходного материала. В непрерывном процессе подрешетный продукт непрерывно отделяется от товарного продукта и возвращается в процесс в качестве материала затравки.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

*1. Для обеспечения необходимых технологических свойств, большинство таблеточных смесей подвергают предварительному гранулированию. Назовите основные виды грануляции:*

- A. сухая;
- B. влажная;
- C. смешанная;
- D. структурная;
- E. все перечисленные.

*2. Процесс заключающийся в смешивании порошкообразных ингредиентов во взвешенном слое с последующим их увлажнением гранулирующей жидкостью при продолжающемся перемешивании представляет собой грануляцию:*

- A. сухую;
- B. влажную;
- C. смешанную;
- D. структурную;
- E. грануляцию в кипящем слое.

3. В технологии получения таблетированных препаратов используется несколько способов структурной грануляции:

- А. брикетирование, в дражировочном котле, распылением;
- В. в дражировочном котле, распылением, в псевдоожиженном слое;
- С. в дражировочном котле, распылением;
- Д. в дражировочном котле, распылением;
- Е. в дражировочном котле, в кипящем слое.

4. Грануляция порошковой массы при таблетировании влияет на:

- А. сыпучесть массы, точность дозирования;
- В. распадаемость;
- С. растворимость;
- Д. биодоступность;
- Е. механическую прочность.

5. На каком оборудовании проводят механическую обработку («активацию») веществ?

- А. высокоскоростные дискретные центробежно-планетарные мельницы;
- В. шаровые мельницы;
- С. грохоты;
- Д. вальцовые дробилки;
- Е. дисмембратор.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

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

## **ТЕМА 15. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПРОИЗВОДСТВЕ ТАБЛЕТОК.**

**Цель:** Расширить знания о современных вспомогательных веществах, которые используются при получении таблеток.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Вспомогательные вещества в производстве твердых лекарственных форм.
2. Наполнители. Ассортимент, свойства и применение.
3. Современные связующие вещества в производстве таблеток.
4. Виды и применение коррегирующих веществ в производстве таблеток.
5. Современные суспензионные покрытия для таблеток.

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

Производство таблеток, как правило, за редким исключением связано с использованием вспомогательных веществ независимо от способа получения таблеток (прямое прессование или таблетирование после предварительного гранулирования).

Вспомогательные вещества, входя в состав любой лекарственной формы, играют большую роль, и производители лекарственных препаратов постоянно работают над совершенствованием свойств и повышением их качества. Использование современных вспомогательных веществ позволяет расширить номенклатуру таблеток, изготавливаемых различными способами.

В зависимости от своего назначения все вспомогательные вещества можно разделить на несколько самостоятельных групп. Однако такое деление условно, так как некоторые из этих веществ одновременно выполняют несколько функций, и соответственно, относятся к разным группам.

В настоящее время химической промышленностью выпускается достаточно широкий ассортимент вспомогательных веществ для таблеточного производства.

Наполнители применяются для обеспечения необходимой массы таблеток при малых дозировках лекарственных веществ. В случае прямого прессования смеси они могут проявлять также связующие и улучшающие скольжение свойства. Помимо различных марок лактозы, глюкозы, кальция гидрофосфата, сорбита и крохмала широко используется микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ). При этом МКЦ благодаря химической чистоте и низкому влагосодержанию обеспечивает получение таблеток, характеризующихся высокой химической стойкостью и стабильностью окраски.

Микрокристаллическая целлюлоза за рубежом выпускается под торговой маркой Avicel® PH. В производстве таблеток используется несколько сортов микрокристаллической целлюлозы марки Avicel:

- МКЦ сорта Avicel PH - 101 (с размером частиц 50 mm) наиболее широко применяется при производстве таблеток прямым прессованием или с использованием влажного гранулирования;
- МКЦ сорта Avicel PH-102 (с размером частиц 90 mm) обладает такой же степенью прессуемости, как и МКЦ сорта Avicel PH -101, но при этом благодаря меньшей дисперсности она улучшает текучие свойства порошков, что способствует более полному заполнению матрицы гранулятом в процессе таблетирования;
- МКЦ сорта Avicel PH-103 характеризуется меньшим содержанием влаги по сравнению с другими сортами МКЦ и идеально подходит для таблетирования влагочувствительных веществ;
- МКЦ сорта Avicel PH-105 имеет наименьшую степень дисперсности и применяется при таблетировании грубодисперсных, гранулированных или кристаллических веществ прямым прессованием. Её также применяют в смеси с Avicel PH -101 или Avicel PH-102 для обеспечения необходимой текучести и/или прессуемости.

Для достижения необходимой силы сцепления при небольших давлениях к лекарственным субстанциям прибавляют связующие вещества, которые при заполнении межчастичных пространств увеличивают площадь контактируемых поверхностей.

Так, поливинилпирролидон (ПВП) широко используется в таблеточном производстве и приводится в USP (The United State Pharmacopoeia) и BP (British Pharmacopoeia), соответственно, как "Повидон"/"Поливидон" (растворим в воде) и "Кросповидон"/"Соповидон" (не растворим в воде). ПВП выпускается под разными торговыми марками, а именно: Плаздоны (водорастворимые), Полиплаздоны (водонерастворимые, фирма - производитель - ISP, США) и Коллидоны (как водорастворимые, так и водонерастворимые, фирма – производитель - BASF, Германия). Преимуществами использования повидонов является легкая их растворимость в воде и спирте, а также их способность улучшать растворение и биодоступность лекарственных веществ (антибиотиков, анальгетиков, химиотерапевтических средств) за счет образования водорастворимых комплексов.

Повидоны могут использоваться как в сухом виде, так и в виде растворов. Существует несколько типов Плаздонов в зависимости от константы "К" - величины, характеризующей вязкость раствора:

Тип повидона	Величина "К"	Рекомендуемое содержание в таблетке, %
Plasdone K-25;	24-26	3-5 %
Plasdone	29-32	3-5 %

К 29/30;		
Plasdone K-90;	85-95	1-3 %
Plasdone S-630	-	5-7 %

Фирмой BASF (Германия) выпускаются Коллидоны пяти типов с различной молекулярной массой и разным гранулометрическим составом:

- Коллидон 12 PF («PF» - «pyrogenfree» - «апирогенный»);
- Коллидон 17 PF;
- Коллидон 25;
- Коллидон 30;
- Коллидон 90 F («F» - от англ. «fein» - «мелкий»).

Первые два типа коллидона не используются в таблеточном производстве. В то же время Коллидон 25 с молекулярной массой 28000-34000 - идеальное связующее при использовании его в количестве 2-5 % от массы таблетки. При этом он обладает также разрыхляющими, скользящими свойствами и способствует улучшению биодоступности лекарственных веществ.

Корректирующие вещества добавляют в состав таблеток с целью улучшения их вкуса, цвета и запаха. Корректирующие вещества имеют большое значение в детской медицинской практике. Установлено, что эффективное терапевтическое средство, имеющее неприятный вкус, у детей оказывает во много раз меньший эффект или вообще не оказывает лечебного действия. Необходимо учитывать возможность изменения всасываемости ЛВ из скорректированных лекарственных форм.

В качестве корректирующих веществ в настоящее время предложены к применению природные и синтетические вещества в виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенций. Из сиропов особенно распространены сахарный, вишневый, малиновый; из подслащающих веществ — сахароза, лактоза, фруктоза, сорбит, сахарин. Наиболее перспективным является сорбит — заменитель сахарозы, который образуя вязкие растворы, стабилизирует некоторые ЛВ. Помимо указанных веществ, для исправления вкуса используют различные ВМС, макромолекулы которых как обволакивают молекулы ЛВ и вкусовые рецепторы языка. К ним относятся агар, альгинаты, МЦ, пектины. Корректирующим действием обладают и эфирные масла: мятное, анисовое, апельсиновое.

Красители добавляют для улучшения внешнего вида таблеток, а также для обозначения терапевтической группы лекарственных веществ, например снотворных, ядовитых. Кроме того, некоторые красители являются стабилизаторами светочувствительных лекарственных веществ.

Красители, разрешенные к применению в фармацевтической технологии,

классифицируются на группы:

- минеральные пигменты (титана диоксид — белый пигмент, железо оксид), которые используются в виде тонкоизмельченных порошков;



- красители природного происхождения (хлорофилл, каротиноиды), хотя они имеют следующие недостатки: низкая красящая способность, невысокая устойчивость к свету, окислителям и восстановителям, к изменению рН, температурным изменениям;

- синтетические красители: индиго (синего цвета), тартразин (желтый), кислотный красный 2С, тропеолин, эозин. Иногда применяют смесь индиго и тартразина, которая имеет зеленый цвет.

Покрытие таблеток оболочками обеспечивает не только защитную, но и многие другие функции. Из всех существующих в настоящее время видов покрытий наиболее востребованными являются пленочные покрытия, имеющие перед остальными целый ряд преимуществ. Всё большую популярность приобретают дисперсные пленочные покрытия.

В состав дисперсных покрытий обычно входят полимер, краситель и/или пигмент, скользящее вещество. В таблеточном производстве широко используется покрытие Opadry II. В его состав входят в качестве пленкообразователя - гидроксипропилметилцеллюлоза, в качестве пластификатора - полиэтиленгликоль, придающий помимо пластифицирующего действия блеск таблетке, и триацетин, помимо пластифицирующего действия уменьшающий образование пены в процессе приготовления суспензии, пигменты - двуокись титана, а также полисахариды: лактоза, мальтодекстрин, полидекстроза. Преимуществами использования Opadry II перед традиционно используемыми пленкообразователями является - быстрота изготовления суспензии и легкость её нанесения, а также отсутствие в составе покрытия консервантов и отходов в виде нерастворимых осадков. Немаловажным является и сокращение времени нанесения покрытия за счет возможного увеличения концентрации суспензии, что облегчает нанесение оболочки на хрупкие и непрочные таблетки, а также на таблетки, содержащие влаго- и светочувствительные лекарственные вещества. Следует отметить также превосходное прилипание пленки к таблеткам, что находит применение в затруднительных случаях, в частности, при покрытии таблеток с гидрофобными лекарственными веществами (ибупрофен и др.). И наконец, следует отметить увеличение сроков годности таблеток с покрытием на основе Opadry II вследствие большей стабильности лекарственной формы.

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что расширение перечня вспомогательных веществ, применяемых при производстве таблеток, за счёт введения в их ассортимент современных наименований расширяет технологические возможности создания качественной таблетированной продукции, отвечающей всем существующим требованиям.

## **ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

*1. Для обеспечения необходимой массы таблеток применяются различные наполнители. Выберите наиболее часто использующийся наполнитель:*

- A. МКЦ;
- В. глюкоза;
- С. кальция фосфат;
- Д. сорбит;
- Е. все перечисленные.

2. В современном таблеточном производстве в качестве связующего вещества используются плаздоны. К производным какого полимера они относятся?

- A. ПВП;
- В. МКЦ;
- С. ГПМЦ;
- Д. альгинаты;
- Е. МЦ.

3. К корригирующим веществам, которые добавляют в состав таблеток, относятся:

- A. сиропы;
- В. подсластители;
- С. пектины;
- Д. эфирные масла;
- Е. все перечисленные.

4. В синтетических красителям природного происхождения относятся:

- A. титана диоксид;
- В. железа оксид;
- С. каротиноиды;
- Д. индиго;
- Е. эозин.

5. Какой тип коллидон не используется в таблеточном производстве:

- A. коллидон 12 PF («апирогенный»);
- В. коллидон 25;
- С. коллидон 30;
- Д. коллидон 90 F;
- Е. все перечисленные.

6. Красители добавляют для улучшения внешнего вида таблеток, для стабилизации светочувствительных лекарственных веществ, а также для:

- A. улучшения технологических свойств;
- В. обозначения терапевтической группы;
- С. улучшения лечебного действия;
- Д. коррекции вкуса и запаха;
- Е. улучшения силы сцепления частиц.

7. Из всех существующих в настоящее время видов покрытий наиболее употребляемыми являются покрытия:

- A. пленочные;
- В. дражированные;
- С. прессованные;

- D. растворимые в желудке;
- E. все перечисленные варианты.

## **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Башура Г.С.. Вспомогательные вещества и их роль в создании лекарственных форм / Г.С. Башура, В.А. Оридорога. Технология и стандартизация лекарств. - X.: ООО "Рирег", 1996. - С. 317-411.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / авт.-уклад. : І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. –Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Перспективи створення та розвитку твердих лікарських форм пролонгованої дії / В.І.Чуєшов, В.О.Заболотний, О.В.Супрун, Є.В.Гладух, Л.О.Бобрицька // Вісник фармації. - 1998. - № 2 (18). - С. 58-64.
4. Штейнгард М. В. Твердые лекарственные формы пролонгированного действия / М. В. Штейнгард, Н. А. Казаринов // Технология и стандартизация лекарств. – X. : ООО «Рирег», 1996. – С. 587-602.

## **ТЕМА 16. ПОЛУЧЕНИЕ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА**

**Цель:** Изучить особенности технологии получения таблеток и капсул с модифицированным высвобождением действующих веществ.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Цель создания препаратов пролонгированного действия.
2. Способы модификации высвобождения действующих веществ из лекарственной формы.
3. Нанесение покрытий для изменения скорости высвобождения действующего вещества. Виды покрытий.
4. Многослойные таблетки.
5. Механизмы высвобождения субстанций из лекарственной формы .
6. Пролонгирование путем формирования матриц.
7. Полимеры для образования матриц.

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

Создание высокоэффективных лекарственных препаратов и снижения до минимума их возможного нежелательной действия на организм является главной задачей биофармации как экспериментально - теоретической основы фармацевтической технологии. Учитывая физико-химические свойства

лекарственных и вспомогательных веществ, вид лекарственной формы и технологические приемы, можно контролировать скорость и степень всасывания действующего вещества, его распределение в тканях и выведение, то есть достигать постоянного поддержания уровня терапевтических концентраций в крови, оптимальной биодоступности, следовательно, и эффективности препарата. Пролонгация как биофармацевтический прием признана в мировой фармации и является надежным способом повышения эффективности и безопасности фармакотерапии для препаратов, которые уже существуют и широко используются в медицине. Одновременно выбор оптимальной лекарственной формы и использование рационального способа введения лекарств в организм больного зачастую также определяет клиническую эффективность лечения.

Препараты с пролонгированным высвобождением предназначаются для достижения следующих целей:

1. Быстрого достижения в организме терапевтической концентрации лекарственного вещества и поддержания ее в течение длительного времени (не менее 8 - 12 час.), что невозможно при введении лекарств в обычной форме;

2. Сокращение числа приемов лекарств до 1-2 раз в сутки;

3. Снижение дозировки лекарственного вещества, необходимой для достижения терапевтического эффекта путем более полного и рационального ее использования;

- 4 . Уменьшение до минимума побочных эффектов и нежелательных проявлений;

- 5 . Экономия времени обслуживающего персонала путем замены многократных приемов одним ежедневным, что имеет практическое значение для лечения больных в условиях стационара и т.д.

Выделяют три основных способа пролонгации действия лекарственных средств: химический, физиологический и технологический. Химический предусматривает введение в организм модифицированного действующего вещества по сравнению с исходным. Физиологический способ пролонгации достигается посредством использования рецептур, составленных из действующего вещества и препаратов, которые замедляют всасывание, инактивацию и выведение активного вещества из организма или сенсibiliзируют биологические структуры - мишени.

Технологические способы пролонгации базируются на оптимальном подборе составляющих веществ для разработки лекарственного препарата, использовании специальных технологических приемов и операций с использованием современного промышленного оборудования.

Для создания современных препаратов с модифицированным высвобождением субстанции используются разнообразные технологические приемы, которые позволяют продлить высвобождение действующего вещества в течение прохождения ЛП через отделы ЖКТ.

В настоящее время на зарубежном рынке лекарственных препаратов является широкий набор различных видов твердых лекарственных форм

длительного действия, начиная с более простых таблеток, капсул и драже до более сложных - терапевтических систем с саморегуляцией, осуществляющих точно запрограммированное высвобождение лекарственного вещества.

Современная история твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением началась в 1971 г., когда в лечебную практику была внедрена терапевтическая система «ОРОС», содержащая лекарственное вещество (или смесь веществ), которое выделяется непрерывно с заранее установленной постоянной скоростью в определенном месте в течение длительного времени.

Несмотря на разнообразие форм с модифицированным высвобождением, наиболее распространенными являются таблетки и капсулы благодаря простоте и экономичности технологического процесса. Существует огромное количество технологических приемов их получения, но в основе лежат нанесение оболочек, образование матриц-носителей и комбинации обоих приемов.

Процесс нанесения оболочек осуществляют различными способами. Подбор оптимального состава смеси для покрытия позволяет модифицировать высвобождение субстанции. Для нанесения оболочки возможно использование фосфолипидных, хитозановых, целлюлозных покрытий. Широкого использования приобрели пленочные покрытия на основе полиакрилатов. Метакриловые смолы выпускаются немецкой фирмой Rohm Pharma под торговой маркой Eudragit . В зависимости от строения радикалов они имеют разнообразные свойства. В последнее время рынок желудочно- и кишечнорастворимых пленочных покрытий пополнился продуктами фирмы Colorcon: акрилатами на основе водной дисперсии под торговым названием Acryl - EZE , поливинилацетил фталатами - Sureteric и Opadry , водной дисперсией этилцеллюлозы Surelease .

Нанесение покрытия позволяет получить не только таблетки в оболочке, но и применять различные технологические приемы получения твердых дозированных форм с модифицированным высвобождением. Например, гранулы и микрокапсулы с последующим прессованием в таблетки или заключением в капсулы, получение смешанных таблеток, состоящих из микрогранул с покрытием и порошковой частью композиции.

Посредством получения многослойных таблеток можно добиться пролонгации действия лекарственного вещества. Очевидно, что сначала обеспечит действие доза вещества, помещенная в оболочке, а затем (допустим, через 3 ч) начнет проявлять эффект доза того же лекарственного вещества, расположенная в середине таблетки. Если в слоях таблетки будут находиться разные лекарственные вещества, то действие их проявится дифференцированно, последовательно, в порядке растворения слоев.

По механизму высвобождения пролонгированные препараты можно разделить на группы:

- препараты с периодическим высвобождением ДВ;
- препараты с постоянным высвобождением ДВ.

В первом случае происходит высвобождение действующего вещества в две стадии. Поэтому такие пролонгированные препараты называют препаратами повторного воздействия. В них одна доза отделена от другой. Методы разделения могут быть различными: нанесение пленки, двухслойное прессование, дражирование.

Препараты с постоянным временем высвобождения более эффективны, поскольку обеспечивают постоянную, близкую к терапевтической, концентрацию ДВ в организме.

Для этого используется второй из наиболее распространенных и простых способов пролонгации - получение матриц. В матричных системах вспомогательные вещества образуют сетчатую структуру (матрицу), в которой равномерно распределено лекарственное вещество. Матрица может медленно растворяться в ЖКТ или выводиться из организма неизменной в виде пористой массы, поры которой заполнены жидкостью. Она является барьером, который ограничивает контакт лекарственного вещества с жидкостями организма и контролирует ее высвобождения. Получают матричные лекарственные формы как методом прямого прессования, так и путем грануляции.

В зависимости от природы вспомогательных веществ различают гидрофильные, гидрофобные, инертные и неорганические матрицы.

Гидрофобные (липидные) матрицы получают из натуральных восков, например, карнаубского воска, синтетических моно-, ди- и триглицеридов - эфиров миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот, гидрированных растительных масел, высших жирных спиртов.

Инертные матрицы состоят из нерастворимых полимеров, таких как поливинилхлорид, полиэтилен, амилнатрийполиэтилен, сополимеров винилацетата и винилхлорида, этилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы и др.

Часто используются комбинированные матрицеобразователи. Например, сополимеры акациевой камеди с акриламидом, альгинатов с эудрагитом, комплексы поли- или полиметакриловой кислоты с полиэтиленгликолем и другие.

Для приготовления гидрофильных матриц применяют набухающие полимеры (гидроколлоиды): производные целлюлозы - гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгиновую кислоту и ее соли, например, натрия альгинат; хитозан; агар-агар; поливинилпирролидон; полимеры акриловой кислоты, ксантановую камедь и другие. Гидрофильные носители изготавливаются из веществ, которые разбухают в воде и образуют гидрогели, которые вследствие высокой вязкости задерживают диффузию растворенного лекарственного вещества.

Высвобождение ДВ из гидрофильной матричной системы на основе гидроколлоида включает стадию смачивания полимерного носителя, его гидратацию, образование геля, набухание и растворение. В то же время, другие составляющие лекарственной формы также будут смачиваться,

растворяться и диффундировать из матрицы в окружающую среду. Способ высвобождения ДВ зависит от его природы и свойств. Если ДВ растворяется в воде, высвобождение происходит путем диффузии через образованный полимером гель. При использовании нерастворимой в воде субстанции - путем эрозии.

Одним из видов гидрогелей является полимер под торговой маркой Carbopol, который является высокомолекулярным соединением на основе мономеров акриловой кислоты с высокой молекулярной массой со сшитыми линейными цепями.

В качестве носителей для пролонгирования форм все активнее используются альгинаты, что получают из бурой морской водоросли ламинарии. Это природные полисахариды, молекулы которых построены из остатков  $\beta$ -D- манурановой ( I ) и  $\alpha$ -L- гулурановой ( II ) кислот. Среди многообразия продуктов альгинатов для формирования матриц используется продукт KELTONE® HVCR.

Скорость высвобождения ДВ зависит от количества и типа полимера. Для защиты от немедленного высвобождения необходимо достаточное количество полимера для образования гелевого барьера. Поскольку матричные таблетки на основе гидрогелей адсорбируют воду и набухают, внешние слои полимера уменьшаются со временем. Самый внешний слой ослабляется поскольку отдельные цепи могут быть разорваны и отделены от матрицы в среду.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Основной целью создания лекарственных препаратов пролонгированного действия является:*

- A. поддержание терапевтической концентрации ЛВ течение длительного времени в организме;
- B. снижение до минимума побочных эффектов;
- C. снижение дозировки лекарственного вещества;
- D. сокращение числа приемов лекарств;
- E. все верно.

2. *Для создания матричных таблеток в качестве матрицеобразователя используют:*

- A. лактозы моногидрат;
- B. крахмал;
- C. производные целлюлозы;
- D. кальция стеарат;
- E. тальк.

3. *К лекарственным формам с модифицированным высвобождением НЕ относят:*

- A. ТТС;
- B. кишечнорастворимые капсулы;
- C. система ОРОС;

D. многослойные таблетки;

E. порошки.

4. К качеству набухающих полимеров для получения матричных таблеток пролонгированного действия используют:

A. поливинилхлорид;

B. натуральные воски;

C. альгинаты;

D. микрокристаллическая целлюлоза;

E. эфиры пальмитиновой кислоты.

5. Пленочные покрытия торговой марки Ойдрагит представляет собой:

A. смесь глицеридов;

B. соли альгиновой кислоты;

C. производные целлюлозы;

D. полимеры акриловой кислоты;

E. гидрогенизированные жиры.

6. Скорость высвобождения действующего вещества из матричных таблеток зависит от:

A. вязкости суспензии для покрытия;

B. количества и типа полимера-матрицеобразователя;

C. температуры сушки гранулята;

D. скорости работы роторного таблет-пресса;

E. количества опудривающих веществ.

7. Высвобождение ДВ из гидрофильной матричной системы на основе гидроколлоида в жидкостях организма включает следующие стадии:

A. гидратацию действующего вещества, образование геля, набухание и растворение;

B. смачивания полимерного носителя, его гидратацию, образование геля, набухание и растворение;

C. образование геля полимера, набухание и растворение;

D. гидратацию полимерного носителя, образование геля, набухание и растворение;

E. образование геля, набухание и растворение;

8. В пролонгированных препаратах повторного действия высвобождение действующего вещества в две стадии обеспечивается отделением одной дозы от другой путем:

A. нанесения покрытия на гранулы, двухслойного прессования;

B. прямого прессования;

C. влажной грануляции;

D. нанесения пленочного покрытия;

E. дражирования.

9. Таблетки матричного типа на производстве получают:

A. методом прямого прессования и с использованием гранулирования;

B. дражированием;

C. нанесением пленочных оболочек;



- Д. прямым прессованием;
- Е. с использованием структурной грануляции.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

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

### ТЕМА 17: ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ. КОНДИТЕРСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.

**Цель:** Ознакомиться со способами усовершенствования твердых лекарственных форм. Изучить преимущества, особенности технологии, вспомогательные вещества для получения быстрорастворимых, пролонгированных и кондитерских лекарственных форм.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Перспектива создания твердых лекарственных форм с биофармацевтической свойствами.
2. Преимущества быстрорастворимых таблеток.

3. Характеристика и влияние ойдрагитов на фармакокинетику высвобождения действующих веществ.
4. Значение циклодекстринов в фармацевтической технологии.
5. Структура и механизм действия циклодекстринов.
6. Способы получения твердых лекарственных форм пролонгированного действия.
7. Технологические приемы для пролонгации действия препаратов.
8. Классификация и преимущества кондитерских лекарственных форм.
9. Технологии кондитерских лекарственных форм.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Применение технологических приемов на современном оборудовании и использование новых вспомогательных веществ при создании твердых лекарственных форм позволило значительно расширить возможности их создания и открыло пути для их совершенствования.

Вспомогательные вещества влияют на скорость и полноту высвобождения и всасывания действующих веществ, обеспечивают их быстрое или пролонгированное действие, обуславливая механизмы взаимодействия с рецепторами организма, влияют на фармакокинетику и фармакодинамику.

Ярким примером твердых лекарственных форм, в технологии получения которых применяются современные технологические приемы, новые вспомогательные вещества, являются быстрорастворимые, пролонгированные и кондитерские лекарственные формы.

Возможность быстрого терапевтического эффекта через 15-20 минут достигается путем создания быстрорастворимых (ородисперсных) таблеток.

К преимуществам быстрорастворимых таблеток относят высокий профиль безопасности, быстрый терапевтический эффект, удобство приема и доказанная клиническая эффективность. В технологии ородисперсных таблеток «РАПИДОЛ» с парацетамолом (производства «Actavis», Франция) применяется вспомогательное вещество ойдрагит полимерной природы на основе группы акриловых смол. Нанесение ойдрагита на кристаллы очищенного парацетамола обеспечивает защиту полости рта от горького вкуса действующего вещества, способствует быстрому наступлению терапевтического эффекта (через 20 минут) и облегчает прием таблеток в амбулаторном режиме. Ойдрагит используется в такой пропорции, чтобы обеспечивать растворение активного вещества таблетки в полости рта или небольшом количестве воды не менее 80% за 1 минуту, при этом поддерживая соответствующий вкусовой барьер. Фармакокинетика таких ородисперсных таблеток защищает слизистую оболочку желудка от раздражения, что сводит к минимуму риск возникновения эрозивных поражений и связанных с ними побочных явлений.

Для улучшения растворимости, биодоступности, повышения химической и физической стабильности в фармацевтической технологии

используются циклодекстрины. Сложные комплексы этих веществ используются для маскировки неприятного вкуса действующих веществ и превращения жидких веществ в твердые.

Циклодекстрины получают биотехнологическим методом путем ферментного расщепления крахмала с использованием специальных бактерий. Механизм действия циклодекстринов вызван их уникальной способностью образовывать комплексы-включения типа «гость-хозяин» с веществами различной химической природы. Эти комплексы в ряде случаев позволяют изменить химические, физические, а следовательно, и биофармацевтические свойства лекарств.

Соединения-включения образуются в результате внедрения одного вещества в полости кристаллической решетки другого вещества. Включенную молекулу называют «гостем», а молекулы, ее включающие - «хозяевами».

Циклодекстрины широко применяются для повышения стабильности лекарственных веществ, не влияя на их химическую структуру. Например, их применяют для уменьшения окисления ромашкового масла, витамина D<sub>3</sub>. Комплексообразование нитроглицерина с циклодекстрином приводит к уменьшению его степени гидролиза и летучести. Полученный твердый комплекс валидола с циклодекстрином обеспечивает стабильность в таблетированной форме даже при повышенной температуре.

Одним из методов совершенствования твердых лекарственных форм является создание препаратов пролонгированного действия, высвобождающие в организм больного лекарственные вещества в течение длительного промежутка времени.

Твердые лекарственные формы пролонгированного действия разнообразны, они создаются на основе различных технологических принципов, а также с применением широкой гаммы новых вспомогательных веществ. Основными технологическими способами получения твердых лекарственных форм пролонгированного действия является нанесение оболочки или введения лекарственного вещества в матрицу.

Применение таких технологических приемов как гранулирование, капсулирование, прессование, нанесение оболочек, позволили получить целый ряд препаратов на основе диклофенака натрия как золотого стандарта противовоспалительной терапии: "Диклоберл-ретард" (капсулы), "Вольтарен ретард" (таблетки в оболочке), "Диклофенак-ретард" (капсулы, содержащие гранулы в оболочке).

Применение кондитерских лекарственных форм считается перспективным направлением в фармацевтической технологии. Это обусловлено рядом преимуществ, которые свойственны этим лекарственным формам, а именно: возможность объединения нескольких действующих веществ в одной форме, маскировки неприятного запаха, вкуса, пролонгация действия лекарственных веществ, регулирование значения рН ротовой полости и тому подобное.

Современная классификация кондитерских лекарственных форм по технологическому признаку включает: карамель, леденцы, пастилки.

Карамель предназначена для перорального использования и состоит из оболочки, изготовленной из карамельной массы, и начинки, содержащей фруктово-ягодную массу, сухие соки, густые и сухие экстракты. В состав карамельной массы входят крахмальная патока, инвертный сироп.

Инвертный сироп - это водный раствор глюкозы и фруктозы, полученный гидролизом раствора сахара путем нагревания в кислой среде.

Леденцы готовят из леденцовой карамельной массы, получаемой увариванием сахарного сиропа с патокой или инвертным сиропом. Леденцы отличаются полупрозрачностью, а карамель обычно имеет начинку. На стадии приготовления леденцовой массы во время ее охлаждения в нее вводят лекарственное вещество в виде раствора или суспензии.

Номенклатура леденцов включает несколько наименований, например: «Ринз Лорсент» (комбинированный антисептический препарат для местного применения при инфекционных заболеваниях горла), «Трависил» (препарат для разжижения и вывода мокроты из дыхательных путей), «Стрепсилс плюс» (комбинированный антисептический препарат с местными анестезирующим действием) и др.

Пастилки - твердая лекарственная форма, которую получают путем формирования пластичной смеси лекарственных веществ с основой, содержащей вспомогательные гелеобразователи (желатин с глицерином, гуммиарабик с сахарозой и другие). Благодаря пластичности их можно разжевывать. Пастилки иногда называют формируемыми леденцами. В форме пастилок выпускают лекарственные препараты, которые принимают при инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей: «Септолете», «Доктор Мом», «Бронхостоп», «Исла-Минт», а также комплекс поливитаминов для детей «Киндер Биовиталь ведмежуйки».

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

*1. Пастилки - твердая лекарственная форма, которую получают путем:*

- A. формирования пластической смеси лекарственных и вспомогательных веществ;
- B. гранулирования порошкообразных масс;
- C. прессования гранулята;
- D. брикетирования масс;
- E. экструзии массы.

*2. Какие вещества используют для повышения устойчивости суспензии при хранении:*

- 1. ВМР, ЮАР;
- 2. спирт этиловый, спирт пропиловый;
- 3. натрия хлорид, натрия сульфат;
- 4. нипазол, нипагин;
- 5. аскорбиновая и сорбиновая кислоты.

3. С какой целью проводят механическую обработку действующих порошкообразных веществ?

- A. для повышения растворимости субстанции;
- B. для снижения количества затрат вещества;
- C. для улучшения вкуса;
- D. для улучшения и ускорения фасовки;
- E. для повышения стабильности.

4. Какую функцию выполняет пропиленгликоль в составе сиропов?

- A. солубилизатор;
- B. загуститель-стабилизатор
- C. корригент вкуса;
- D. консервант, пеняе растворитель;
- E. антиоксидант.

5. Укажите подсластители для приготовления основы для сиропов:

- A. фруктоза, сорбит, сахар;
- B. пропиленгликоль;
- C. производные целлюлозы;
- D. эфирные масла;
- E. гуммиарабик.

6. При изготовлении пастилок из карамельной массы применяется инвертный сироп. Укажите, какие ингредиенты используют для приготовления инвертного сиропа?

- A. кислота соляная, кислота молочная;
- B. кислота янтарная;
- C. кислота яблочная;
- D. кислота уксусная;
- E. кислота серная.

7. Какая концентрация сахара используется для изготовления простого (сахарного) сиропа согласно ГФУ?

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

8. На каком оборудовании проводят изготовления карамельного сиропа?

- A. змеевиковые колонны, аппараты периодического и непрерывного действия;
- B. вакуумные выпарные аппараты;
- C. пленочные аппараты;
- D. аппарат типа «Симакс»;
- E. аппарат типа «Сокслет».

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

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

## ТЕМА 18. МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

**Цель:** Ознакомиться с особенностями получения микрокапсул с различными по свойствам лекарственными веществами. Научиться подбирать оборудование, оценивать качество полученных микрокапсул, проводить упаковку и маркировку продукции, составлять технологические блок-схемы производства.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Характеристика процесса микрокапсулирования. Форма, размер и строение микрокапсул.
2. Характеристика оболочки микрокапсулы, ее разновидности.
3. Ассортимент и свойства вспомогательных веществ, используемых в производстве микрокапсул.
4. Характеристика физических методов микрокапсулирования. Аппаратурное оснащение процесса.
5. Химические методы получения микрокапсул. Аппаратурное оснащение процесса.
6. Преимущества и недостатки физико-химических методов микрокапсулирования. Аппаратурное оснащение процесса.
7. Стандартизация микрокапсул. Лекарственные формы микрокапсул (капсулы, таблетки, мази и т.д.).
8. Области возможного применения микрокапсул в медицине.
9. Перспективы развития технологии препаратов пролонгированного

действия.

## ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

*Микрокапсулирование* - технологический процесс покрытия небольших количеств твердых, жидких и газообразных веществ тонкой оболочкой пленкообразующего вещества различной природы.

В фармацевтической промышленности микрокапсулирование нашло широкое применение. С его помощью стабилизируют неустойчивые препараты (витамины, антибиотики, вакцины, сыворотки, ферменты), маскируют вкус и запах лекарственных веществ (касторовое масло, рыбий жир, экстракт алоэ, кофеин, хлорамфеникол, бензедрин), превращают жидкости в сыпучие продукты, регулируют скорость высвобождения или обеспечивают высвобождение биологически активного вещества в нужном участке ЖКТ, изолируют несовместимые вещества, улучшают сыпучесть, создают новые типы продуктов диагностического назначения.

Микрокапсулы представляют собой отдельные частицы сферической или округлой формы диаметром от 5 до 5000 мкм (чаще 100-500 мкм), покрытые тонкой оболочкой пленкообразующего материала различной природы. Частицы менее 1 мкм называются нанокапсулами и предназначаются для парентерального введения.

По структуре микрокапсула состоит из ядра или внутренней фазы и оболочки. Причем массовая доля ядра колеблется в пределах 15-99% и зависит от метода и условий получения (температуры, степени диспергирования, вязкости среды, наличия поверхностно-активных веществ), соотношения количеств материала оболочек и инкапсулируемого вещества и т.п. Внутренняя фаза может представлять собой индивидуальное вещество, смеси, дисперсии или растворы веществ. Оболочка микрокапсул (толщиной от 0,1 до 200 мкм) может быть однослойной или многослойной, эластичной или жесткой, с различной устойчивостью к воздействию воды, органических растворителей, жидкостей организма и т.д.

В настоящее время выделяют следующие основные типы микрокапсул:

1. С одной оболочкой.
2. С двойной или многослойной оболочкой. Если материал оболочки по каким-либо причинам не может быть нанесен непосредственно на капсулируемое вещество, то производят промежуточное микрокапсулирование этого вещества удобным методом в другой материал. Образующаяся оболочка имеет двухслойную структуру.
3. «Капсула в капсуле».
4. Эмульсия в микрокапсуле или микрокапсулы в жидкой среде в общей оболочке. При необходимости заключения веществ в общую оболочку возможно изготовление «капсул в капсуле», когда внутри наружной оболочки в среде одного из веществ помещена одна или несколько микрокапсул другого вещества.

В зависимости от назначения и свойств микрокапсулируемых веществ

известны 3 варианта проницаемости оболочек микрокапсул:

- непроницаемая для ядра и окружающей среды;
- полупроницаемая;
- проницаемая для ядра.

Высвобождение лекарственных веществ из микрокапсул в значительной мере определяется не только выбранным материалом и проницаемостью оболочки, но и способом микрокапсулирования. Последние можно разделить на три основные группы: физические, физико-химические и химические.

К физическим методам относятся методы напыления в псевдооживленном слое или в вакууме, экструзия, распыление, дражирование, диспергирование и др.

Физико-химические методы микрокапсулирования основаны на разделе фаз и включают диспергирование действующих веществ в растворе или расплаве пленкообразующего вещества. Их производство отличается простой аппаратурой, высокой производительностью, возможностью заключать в оболочку лекарственное вещество в любом агрегатном состоянии.

Химические методы капсулирования основаны на образовании защитных покрытий вокруг ядер микрокапсулируемого вещества в результате полимеризации или поликонденсации пленкообразующих компонентов.

Качество полученных микрокапсул оценивают по следующим параметрам:

- органолептические показатели;
- фракционный состав;
- насыпная масса;
- сыпучесть;
- относительная плотность;
- скорость высвобождения содержимого микрокапсул;
- качественное и количественное содержание БАВ.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Для изготовления микрокапсул применяют разные методы. Укажите метод, который относится к физико-химическим:
  - A. Простая и сложная коацервация
  - B. Метод диспергирования в системе жидкость – жидкость
  - C. Межфазная поликонденсация
  - D. Межфазная полимеризация
  - E. Метод дражирования
2. В цеху по производству твердых ГЛС выпускают разные лекарственные препараты. Какие из перечисленных относятся к микрокапсулам?
  - A. Мельчайшие частицы твердого, жидкого или газообразного вещества, покрытые оболочкой из полимерного или другого материала
  - B. Твердая дозированная лекарственная форма, которую готовят путем наложения лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные



- гранулы
- С. Лекарственная форма для внутреннего употребления, которую получают прессованием лекарственных веществ
- Д. Лекарственная форма для внутреннего употребления с нерастворимым каркасом
- Е. Гранулы, покрытые пленкой высокомолекулярных соединений
3. На фармацевтическом предприятии выпускают микрокапсулы методом дражирования. Укажите аппаратуру, используемую при получении микрокапсул этим методом:
- А. Дисмембратор
- В. Смеситель – гранулятор
- С. Фриабилятор
- Д. Дражировочный котел
- Е. Дезинтегратор
4. При производстве микрокапсул применяют разные методы. Какие методы принадлежат к химическим?
- А. Диспергирование
- В. Простая коацервация
- С. Полимеризация, поликонденсация
- Д. Растворение
- Е. Дражирование
5. Фармацевтическое предприятие выпускает микрокапсулы, используя физические методы производства. Из предложенных методов выберите те, которые относятся к этой группе:
- А. Метод дражирования, диспергирование в системе жидкость-жидкость, метод напыления в псевдооживленном слое, центрифужное микрокапсулирование
- В. Метод деления фаз, электростатический, метод дражирования, метод диспергирования в системе жидкость-жидкость
- С. Метод межфазной полимеризации мономеров, межфазная поликонденсация мономеров, центрифужное микрокапсулирование
- Д. Метод простой коацервации, метод двухкомплексных коацерватов, трехкомплексных коацерватов, межфазной полимеризации мономеров
- Е. Центрифужное микрокапсулирование, метод простой коацервации, метод двухкомплексных коацерватов, трехкомплексных коацерватов, метод дражирования
6. Методы получения микрокапсул можно разделить на три группы. Какой метод целесообразно использовать для того, чтобы поместить в оболочку лекарственное вещество в газообразном состоянии?
- А. Коацервация
- В. Дражирование
- С. Распыление
- Д. Диспергирование
- Е. Полимеризация

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

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., Лебедеенко 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 19: РЕКТАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

**Цель:** Изучить особенности производства различных видов лекарственных форм для ректального применения, их преимущества и недостатки, основные группы вспомогательных веществ, а также технологическое оборудование используемое для их производства.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Характеристика ректального способа введения лекарственных препаратов.
2. Краткая характеристика ректальных видов лекарственных форм.
3. Ассортимент вспомогательных веществ используемых для изготовления ректальных лекарственных форм.
4. Классификация ректальных лекарственных форм согласно ГФУ.
5. Особенности технологии ректальных лекарственных форм.

### ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Государственная фармакопея Украины (ГФУ) содержит общую фармакопейную статью, касающуюся целой группы лекарственных средств (ЛС), которые применяются ректально. Лекарственные средства для ректального применения, предназначены для ввода в прямую кишку с целью получения системного или местного действия. Также они могут быть использованы с диагностической целью.

Ректальный путь введения имеет ряд преимуществ:

- поступление большей части лекарственного вещества в большой круг кровообращения, минуя желудочно-кишечный тракт в том числе и печень, в результате чего лекарственные вещества не разрушаются под воздействием энзимов и рН среды желудочно-кишечного тракта;

- отсутствие раздражающего действия лекарственных веществ на слизистую желудочно-кишечного тракта;

- местный и резорбтивный характер действия лекарственных веществ;

- снижение уровня аллергических реакций;

- удобство использования больным в бессознательном состоянии, а также в педиатрии и гериатрии;

- независимость эффекта всасывания лекарственных веществ от наполненности пищеварительного тракта.

Согласно ГФУ лекарственные средства для ректального применения классифицируют на группы:

☞ ректальные суппозитории;

☞ ректальные капсулы;

☞ ректальные растворы, эмульсии, суспензии;

☞ порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов или суспензий;

☞ мягкие лекарственные средства для ректального применения;

☞ ректальные пены;

☞ ректальные тампоны.

В последнее время, наметилась тенденция к расширению номенклатуры и показаний к применению ректальных лекарственных препаратов в ректальных лекарственных формах. В связи с целым рядом преимуществ ректального способа введения совершенствуются и сами ректальные препараты, их форма и состав.

Для ректального применения предложены лиофилизированные суппозитории. Благодаря пористой структуре и большой общей (внутренней) поверхности такие суппозитории быстро распадаются в незначительном количестве секрета слизистой оболочки прямой кишки и легче высвобождают лекарственные вещества. Готовят их из водных суспензий вспомогательных и лекарственных веществ, которые после выливания в формы подвергаются глубокой заморозке (лиофилизации).

Пористые суппозитории готовят путем выливания расплавленной массы в формы с последующим вакуумированием при глубине вакуума 80 кПа. Такие суппозитории, например, на основе масла какао и лазупола демонстрируют время полной деформации на 3-5 мин меньше, по сравнению с "монокристаллическими" суппозиториями.

Быстрому высвобождению компонентов способствуют также полые суппозитории, заполненные эмульсиями, суспензиями или растворами лекарственных веществ.

Дальнейшим усовершенствованием в технологии суппозиториях является получение двух и многослойных суппозиториях. В суппозиторную форму последовательно вводят смесь основы (наполнителя) с соответствующей дозой

одного или двух лекарственных веществ, затем – слой основы, и снова смесь с дозой второго лекарственного вещества. Такой многослойный суппозиторий обеспечивает высокую терапевтическую эффективность ректального применения.

Известны двухслойные суппозитории, содержащие в наружном слое камфору, во внутреннем – строфантин, которые обеспечивают последовательность действия этих веществ. В качестве основы оболочки используют ПЭО-4000, для стержня - лазупол G.

Контролируемую доставку лекарственных веществ при ректальном введении можно осуществлять путем использования суппозиториев с пленочными покрытиями, замедляющими диффузию активного компонента или путем заключения суппозиториев в капсулы (Великобритания).

Интерес представляют окраска суппозиториев, предназначенная не только для визуальной идентификации различных фармакологических групп веществ в этой лекарственной форме, но и с целью защиты суппозиториев от воздействия определенного спектра лучей, вызывающих окисление, деструкцию входящих компонентов. Для окраски суппозиторной массы используют светостойкие пигментные красители: титана оксид, железа оксид или органические лаки, тартразин, хризолин, соединения индиго и др.

Совершенствование ректальных форм, как показывают научные исследования, осуществляется в основном по двум направлениям:

- 1) поиск и расширение вспомогательных веществ, которые могут использоваться в качестве суппозиторных основ;
- 2) создание новых ректальных лекарственных форм.

На сегодняшний день одновременно с суппозиториями известен ряд других видов ректальных лекарственных форм.

Перспективной и актуальной лекарственной формой являются ректальные желатиновые капсулы, которые имеют форму «вытянутой» капли от 0,6 до 1,8 мл, наполненные лекарственными веществами в виде порошков, растворов, эмульсий, суспензий и др., что обеспечивает возможность создания пролонгированных лекарственных форм за счет использования различных технологических приемов. При введении в прямую кишку оболочка набухает и разрушается под давлением мышечных стенок, а лекарственные вещества активно всасываются, как правило, быстрее, чем из суппозиториев.

В настоящее время производятся ректальные капсулы различной направленности терапевтического действия: противовоспалительные, противоязвенные, противотуберкулезные, гормональные и т.д. Желатиновые капсулы для ректального назначения более перспективны по сравнению с суппозиториями с технологической, биофармацевтической и экономической точек зрения. Производство ректальных средств в желатиновой оболочке позволяет экономить дорогие биологически активные компоненты и уменьшить себестоимость многих препаратов. Ректальные капсулы удобны в применении, транспортировке и хранении.

Ректальные мази - мягкая лекарственная форма приготавливаемая на различных по типу мазевых основах, выпускается в тубах с наконечником или

вводится с помощью специальных шприцев с длинным наконечником. Может использоваться как для местного, так и системного воздействия на организм.

Ректиоли (ректальные пипетки, микроклизмы для однократного применения) состоят из твердого наконечника и капсулы из эластичной пластмассы, в которой находится необходимая доза действующего вещества в жидком агрегатном состоянии. В процессе использования при легком нажатии на капсулу ее содержимое поступает через отверстие в наконечнике в прямую кишку. Эти лекарственные формы могут храниться длительное время без строгого соблюдения температурного режима и они более гигиеничны, чем обычные суппозитории. Преимуществом данной лекарственной формы является также то, что лекарственные вещества, вводимые в данном случае в виде раствора, эмульсии или тонкой взвеси, будут оказывать более быстрое действие, чем при введении в форме суппозиториев, которые действуют только после расплавления или растворения суппозиторной массы. Заполнение ректиолей олеогелями, линиментами и мазями открывает широкие возможности расширения ассортимента лекарственных форм в проктологии.

Ректальные тампоны представляют собой пластмассовый стержень, обернутый ватой с адсорбированными на ней лекарственными веществами. Ватный тампон сверху покрыт тонким слоем альгината. Перед применением его погружают на некоторое время в воду, оболочка при этом набухает и не препятствует диффузии лекарственного вещества. Используются в основном для лечения заболеваний прямой кишки.

Широкое распространение получили также пенные препараты в аэрозольной упаковке. Пены образуются непосредственно после эвакуации жидкого содержимого (раствора, эмульсии, суспензии) находящегося в контейнере под давлением. Контейнер имеет клапан и насадку нажимного типа с наконечником, через который пенообразующая композиция поступает непосредственно на слизистую оболочку прямой кишки. После выдачи дозы жидкости через клапанно-распылительную систему аэрозольного контейнера пропеллент (эвакуирующий газ) быстро испаряется, что способствует образованию пены. Последняя занимает значительный объем и полностью заполняет просвет прямой кишки. Ректальные пены в аэрозольных контейнерах, применяющиеся в проктологии, содержат в своем составе антисептики, кортикостероиды, противовоспалительные вещества и др.

## **ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. *Охлаждение эмульсии или суспензии лекарственных веществ при температуре -50...-70 °С проводят для суппозиториев:*

- А. Пористых;
- В. Полых;
- С. Лиофилизированных;
- Д. Многослойных;
- Е. С пленочным покрытием.

2. *Эластичность и упругость в ректальных капсулах обеспечивается добавлением к желатиновой массе:*

- A. Глицерина;
- B. Полиэтиленоксида-1500;
- C. Аеросила;
- D. Бензойной кислоты;
- E. Кальция стеарата.

3. *Вещество, обеспечивающее набухание ректальных ватных тампонов при погружении в воду перед применением:*

- A. Желатин;
- B. Соли альгинатов;
- C. Агар-агар;
- D. Производные целлюлозы;
- E. Поливинилпирролидон;

4. *Ректиоли – это:*

A. Ректальная пипетка, состоящая из эластичного баллончика с наконечником;

- B. Ректальные пены;
- C. Окрашенные суппозитории;
- D. Ректальные мази;
- E. Пористые суппозитории.

5. *В качестве пропеллента в ректальных пенообразующих препаратах в основном используют:*

- A. Легколетучие органические растворители;
- B. Сжиженные газы;
- C. Сжатые газы;
- D. Пахучие вещества;
- E. Неорганические вещества.

6. *Выберите гидрофильную основу, которая используется при изготовлении ректальных мазей:*

- A. Гидрогенизированные жиры;
- B. Полиэтиленоксидная;
- C. Масло какао;
- D. Вазелиновая;
- E. Воск желтый.

7. *Какие суппозитории готовят путем выливания расплавленной массы в формы с дальнейшим вакуумированием:*

- A. Окрашенные;
- B. Полые;
- C. Лиофилизированные;
- D. Многослойные;
- E. Пористые.

8. *Мягкие ректальные капсулы представляют собой:*

- A. Капсулы сферической формы со швом;
- B. Капсулы с удлиненной шейкой;

С. Капсулы сферической формы без шва;

Д. Твердые капсулы с крышечкой;

Е. Капсулы в форме вытянутой капли.

9. Какой метод используют при производстве мягких бесшовных желатиновых капсул:

А. Метод выливания;

В. Метод погружения;

С. Метод растворения;

Д. Капельный метод;

Е. Метод прессования.

10. Наиболее рациональной ректальной лекарственной формой, которая применяется в педиатрической практике, являются:

А. Суппозитории;

В. Мази;

С. Пены;

Д. Капсулы;

Е. Тампоны.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / ДП Науково-експертний фармакопейний центр. – 1 вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: навч.посібник / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; За редакц. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Марченко Л.Г. Технология получения суппозиторияев / Л.Г. Марченко, А.В. Русак, Н.Е. Смехова // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2008. – №2. – С. 49-60.
4. Перцев І.М. Супозиторні лікарські препарати на ринку України / І.М. Перцев, В.В. Постольник, О.Л. Халеева // Вісник фармації. – 2001. – № 1. – С. 43-49.
5. Технологія ліків промислового виробництва: підручник в 2 ч./ В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – Х.: НФаУ: Орігінал, 2013. – Ч.2. – 638 с.
6. Ярных Т.Г. Изучение ассортимента суппозиторных основ / Т.Г. Ярных, Е.В. Толочко, В.Н. Чушенко // Хим.-фармац. журн. – 2010. – №10. – С. 21-26.

## ТЕМА 20. ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

**Цель:** Изучить современные технологические подходы при получении систем направленного транспорта лекарств. Уметь рационально подбирать вспомогательные вещества для создания систем, проводить контроль качества промежуточного и готового продуктов.

### ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. Основные поколения лекарственных форм, требования к ним.
2. Проницаемость кожи. Системы чрезкожного введения лекарств.
3. Системы доставки лекарственных веществ с контролируемым высвобождением.
4. Классификация систем направленной доставкой лекарств.
5. Типы ТТС.
6. Носители для систем направленного транспорта лекарств.
7. Категории ТТС.
8. Вспомогательные вещества использующиеся при создании систем направленной доставки лекарств.
9. Контроль качества ТТС.

### ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Выбор лекарственной формы, пути ее введения в организм являются одной из самых важных задач современной фармакотерапии. На сегодня традиционные лекарственные средства уступают место новым препаратам, которые доставляют лекарственные вещества непосредственно к пораженному участку организма в точно регулируемом количестве. К ним относятся иммобилизованные препараты, пролонгирующие лекарственные средства, твердые дисперсные системы, терапевтические системы, а также формы целевого назначения: липосомы, лизосомотропные препараты.

**Для лекарственных форм нового поколения характерны:**

- непрерывная, длительная подача действующих веществ;
- возможность выбора скорости высвобождения веществ;
- попадание в организм минимального количества действующих веществ;
- лекарственные вещества изолированы от внутренней среды организма, что значительно снижает их побочные эффекты.

Среди лекарственных форм с регулируемой скоростью высвобождения действующих веществ наибольшего внимания заслуживают трансдермальные терапевтические системы (ТТС) – дозированные лекарственные формы, которые высвобождают действующие вещества с запрограммированной скоростью через определенные промежутки времени.

Они предназначены для непрерывного введения лекарств в системный кровоток через неповрежденный кожный покров. Трансдермальные системы дают возможность заменить инъекции и тем самым устранить их потенциальную опасность и неудобство в применении.



Трансдермальная доставка лекарственных веществ имеет ряд преимуществ:

- Быстрота действия.
  - Возможность избежания инактивации или снижения активности лекарственного вещества в результате метаболизма в желудке.
  - Возможность немедленного прекращения лечения при развитии побочных реакций.
  - Обеспечение постоянной концентрации препарата в крови.
  - Снижение частоты назначений за счет доставки необходимой дозы препарата в течение длительного периода времени.
- К действующим веществам, которые вводятся в организм посредством ТТС предъявляются следующие требования:

- хорошая проницаемость через кожу;
- высокая активность в небольших дозах;
- отсутствие раздражающего действия на кожу;
- отсутствие кумуляции в организме и привыкания при длительном применении.

На настоящее время на международном рынке существуют следующие категории ТТС:

1. Системы на основе полупроницаемых мембран (Трансдерм-нитро - ТТС с нитроглицерином).
2. Полидисперсные системы на основе насыщенных лекарственными веществами адгезивов (Франдоль – система с изосорбидинитратом).
3. Дисперсные системы на основе полимерных некогезийных матриц, которые обеспечивают заданную скорость диффузии (Нитродур-системы с нитроглицерином).
4. Полидисперсные системы (микрорезервуарные – система с нитроглицерином Нитродиск).

Если рассматривать существующие ТТС с точки зрения наличия или отсутствия дозирующей мембраны, которая обеспечивает наиболее точную систему для создания постоянного тока лекарственного вещества, то их можно разделить на следующие типы:

- резервуарные или мембранные (состоят из одного резервуара, высвобождают действующие вещества через мембрану) ;
- матричные (с равномерным распределением лекарственного средства и полимера);
- состоящие из многочисленных ячеек (сочетание первого и второго типов).

Мембранные системы состоят из резервуара, который содержит действующее вещество и полупроницаемой полимерной мембраны, которая имеет постоянную проницаемость по отношению к субстанции. Мембрана может быть как микропористой, так и монолитной. На поверхности мембраны расположен слой полимерного адгезива, который обеспечивает контакт с

кожей. Высвобождение действующего вещества определяется его диффузией через мембрану.

Матричные системы, в отличие от мембранных, являются более простыми в конструктивном отношении. В таких системах действующее вещество растворено или суспендировано в матрице, которая состоит из геля или полимерной пленки, высвобождение регулируется диффузией активного вещества из материала матрицы.

Проведенные за последние годы биофармацевтические исследования показали, что вспомогательные вещества, которые входят в состав лекарственной формы, не только определяют ее свойства, но и в значительной степени влияют на процессы всасывания субстанций и их терапевтическую эффективность.

**Вспомогательные вещества, которые используются при создании систем направленной доставки:**

- разнообразные эфиры целлюлозы, позволяющие создать многослойные композиции с разной способностью полимерных слоев к деградации;
- смеси пропилцеллюлозы и этилцеллюлозы в разных соотношениях для микрокапсул;
- поли-L-лактиды с разной молекулярной массой для получения оральных микрополет;
- сополимеры молочной и гликолевой кислот для получения биodeградирующих пористых микросфер для парентерального введения;
- водорастворимые полимерные носители на основе N-(2-гидроксипропил) - метакриламида для выборочной доставки лекарственных веществ и т.д.

**Качество ТТС контролируется по следующим показателями:**

- внешний вид;
- площадь системы;
- скорость высвобождает действующих веществ из системы;
- величина адгезии системы;
- содержание лекарственных веществ в системе;
- толщина слоя или резервуара с действующим веществом, толщина мембраны, остаточная влажность и др.

## **ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Назовите типы ТТС:

- А. Резервуарные или мембранные, матричные, комбинированные;
- В. Первого, второго, третьего поколений;
- С. Липосомы, наносферы, микрокапсулы.

2. Определите общие показатели, по которым стандартизируют ТТС:

- А. Внешний вид, площадь (геометрия системы), скорость высвобождения лекарственных веществ из системы, величина адгезии системы, содержание действующих веществ в системе;

- В. Внешний вид, размер частиц лекарственных веществ, величина адгезии системы;
- С. Вязкость действующих веществ, их количественное содержание в системе, внешний вид, площадь (геометрия системы).
3. *Укажите носители второго поколения для систем направленного транспорта:*
- А. а) липосомы, наносферы, нанокапсулы;
- В. б) микрокапсулы, микросферы;
- С. в) коллоидные носители с моноклональными антителами в качестве вектора;
- Д. г) липосомы, капсулы твердые, мягкие.
4. *В качестве биодеструктивных полимеров можно использовать:*
- А. Желатин, коллаген, хитин, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, ПЭГ, ПВП;
- В. Коллаген, крахмал, магния стеарат;
- С. Карбополы, твин-80, лактозу.
5. *Выберите из перечисленных ниже лекарственных форм трансдермальные терапевтические системы:*
- А. Пластыри, кожные клеи, горчичники;
- В. Пластыри, настойки, горчичники;
- С. Экстракты, суппозитории, пластыри.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Украины / Государственное предприятие „научно-экспертный фармакопейный центр”. – 1-е вид. – Х.: РИРЕГ, 2001. – 531 с.
2. Промышленная технология лекарств: учеб. в 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, Н.Е. Чернов, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. В.И. Чуешова. – Х.: Основа; Изд-во УкрФА, 1999. – 704 с.
3. Технология и стандартизация лекарств: Сб. научн. трудов / ГНЦЛС; Госкоммедбиопрот; Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Х.: «Рирег», 1996. – 779 с.
4. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств / Под ред. И. М. Перцева, И. А.Зупанца.— Х.: Изд-во НФАУ, 1999.— В 2 т.— Т. 1.— 464 с., Т.2.— 448 с.
5. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2/Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой.- М.: Медицина, 1991.

## **ТЕМА 21. ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

**Цель:** Изучить основные характеристики, классификацию и строение липосом, основные принципы и методы их получения.

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Характеристика липосом.
2. Строение липосом.
3. Классификация липосом.
4. Технологические принципы получения липосом.
5. Достоинства липосом как целенаправленной системы доставки лекарственных веществ.

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

Широкий интерес, проявляемый сегодня к нанобиотехнологическим продуктам в фармации, вполне объясним. Эти продукты обладают широким спектром действия и интенсивно используются для диагностики, профилактики и лечения заболеваний различной этиологии.

Создание искусственных мембран, таких, как липосомы, является одним из перспективных направлений современной нанобиотехнологии. Липосомальные препараты обладают рядом несомненных преимуществ:

- защищают клетки организма от токсического действия лекарственных средств;
- пролонгируют действие введенного в организм лекарственного средства;
- защищают лекарственные вещества от деградации;
- способствуют проявлению нацеленной специфичности за счет селективного проникновения из крови в ткани;
- изменяют фармакокинетику лекарственных препаратов, повышая их фармакологическую эффективность;
- позволяют создать водорастворимую форму ряда лекарственных субстанций, увеличивая тем самым их биодоступность.

Липосомы являются разновидностью микрокапсулированных препаратов, обеспечивающих целенаправленную доставку лекарственных веществ в орган-мишень. Они легко проникают через клеточные мембраны и тем самым обеспечивают эффективный транспорт содержащихся в них лекарственных веществ внутрь клеток.

Вначале липосомы использовали только как модели биологических мембран. В дальнейшем было установлено, что их можно применять как микроконтейнеры, которые способны доставлять разнообразные

лекарственные препараты в различные органы и ткани. В липосомы могут быть заключены ферменты, гормоны, витамины, антибиотики, цитостатики, циклические нуклеотиды и т.д.

Липосомы представляют собой искусственно получаемые замкнутые сферические частицы, образованные, как правило, фосфолипидными слоями, в пространстве между которыми содержится сфера формирования (рис. 1).

В основе технологии получения липосом положено то, что сухие фосфолипиды при контакте с водой претерпевают ряд молекулярных перегруппировок, в результате чего образуются смектические мезофазы - последовательности концентрически замкнутых мембран, каждая из которых представляет непрерывный биомолекулярный липидный слой и отделена от другого слоя водной фазой. Полученный раствор может быть использован для изготовления жидких и мягких лекарственных форм (инъекции, эмульсии, мази, линименты, кремы и т.д.). Для получения липосом из растворов в сухом виде используют сублимацию. На основе полученных сухих липосом (в виде порошка) могут быть изготовлены такие твердые лекарственные формы, как таблетки, гранулы, капсулы, микрокапсулы.

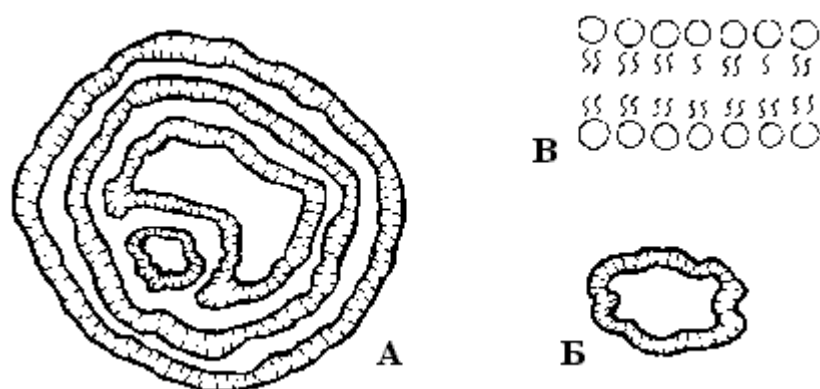


Рис. 1. Схема строения липосом

А – многослойная мембрана; Б – бимолекулярная липидная мембрана; В – бислойная мембрана.

В настоящее время липосомы превратились из предмета лабораторных исследований в перспективный объект практического использования. Сейчас можно получить стабильные, стандартные по размеру и стерильные липосомы, которые превращаются в порошок (путем лиофилизации) и при необходимости возвращаются в исходное состояние.

На рис. 2 представлена модель многослойной липосомы, где показано распределение водо- и жирорастворимых препаратов, инкапсулированных в липосоме.

Использование комплексов липосома–препарат имеет ряд преимуществ: липосомы позволяют доставлять в клетки вещества, которые в отсутствие липосом в них не проникают; присоединение к липосомам соответствующих антител может обеспечить доставку веществ в клетки-мишени; препарат,

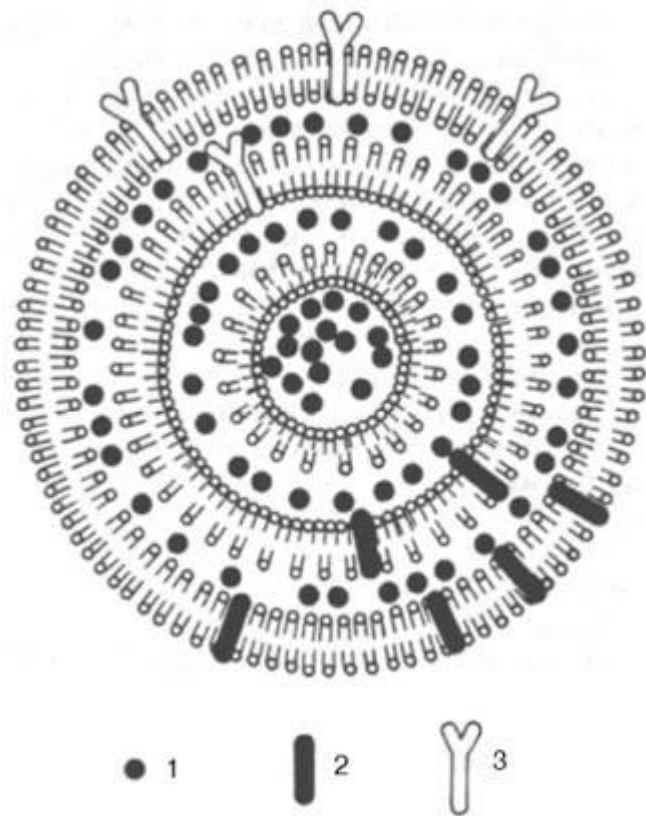


Рис. 2. Модель многослойной липосомы с инкапсулированными водно-жирорастворимыми препаратами.

1 - молекулы, растворимые в водном слое; 2 - молекулы, растворимые в липидном слое; 3 - молекулы, растворимые в водном слое с гидрофобными радикалами, проникающими в липидный слой.

инкапсулированный в липосомы, обеспечивает высокий терапевтический эффект (время

действия увеличивается, при этом доза его может быть значительно снижена); липосомы могут эффективно использоваться как адьюванты, т.е. вещества, стимулирующие иммунологические реакции. Предполагают, что существует, по крайней мере, два пути проникновения липосом в клетку. Первый заключается в том, что вследствие эндоцитоза липосома захватывается клеткой и образуется вакуоль, которая сливается с лизосомами. Фосфолипазы лизосом гидролизуют фосфолипиды мембраны липосом, обеспечивая выход препарата в цитоплазму клетки. Если липосома состоит из нескольких липидных мембран, то постепенный гидролиз их обеспечивает медленное поступление препарата в клетку. Вторым путем – когда липосомы сливаются с клеточной мембраной, при этом липидный компонент липосомы встраивается в мембрану клетки, а водорастворимый препарат проникает в цитоплазму. Таким образом, в обоих случаях вещество, инкапсулированное в липосоме, попадает в клетки несмотря на мембранный барьер.

Для введения липосом в организм могут быть использованы различные пути: внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, пероральный, внутритрахеальный, внутрисуставный и накожный.

Липосомы представляют собой удобную систему для доставки лекарственных веществ к макрофагам печени, селезенки, кожи и легких. В связи с этим открываются большие возможности использования липосомальных препаратов для лечения ряда инфекционных заболеваний, а также для активирования макрофагов при лечении рака. Липосомы, введенные внутривенно, как правило, связываются с органами ретикулоэндотелиальной системы, главным образом, с печенью и селезенкой.

В экспериментах на животных показано, что при внутривенном, внутримышечном и внутрибрюшинном введении липосомы довольно быстро покидают кровяное русло, так как захватываются клетками системы макрофагов, в первую очередь клетками печени и селезенки. Другие органы и ткани поглощают некоторое количество введенных липосом, однако их доля невелика.

Можно получать также “пустые” липосомы и нагружать их лекарственными веществами непосредственно перед использованием.

Разработаны методы, позволяющие контролировать размер липосом и получать стандартные партии стерильных липосомальных препаратов.

Липосомы подразделяются на:

- мультиламелярные с диаметром 500-600 нм;
- моноламелярные с диаметром 200-1000 нм;
- малые моноламелярные с диаметром 25-50 нм;

Липосомы можно получать путем диспергирования водной фазы в органическом растворе фосфолипидов. При испарении органического растворителя получаются моно- и олиголамелярные липосомы.

При обработке ультразвуком крупные частицы распадаются на маленькие, преимущественно двухслойные. В процессе набухания водорастворимые действующие вещества накапливаются между двумя слоями, в то время как жирорастворимые вещества локализуются в липидном слое липосом.

Путем озвучивания многослойных липосом ультразвуком можно получить однослойные липосомы.

Таким образом, в зависимости от используемых технологических приемов возможно получение многослойных или однослойных липосом.

Липосомы сохраняют интактность инкапсулированных в них лекарственных веществ, предохраняя их от связывания белками плазмы, разрушения ферментами, а также снижают возможность возникновения иммунных и других системных реакций организма на вводимые с липосомами вещества, так как последние не проникают через наружный липидный слой липосом в кровь. При этом действие лекарственных веществ, заключенных в липосомы, значительно пролонгируется вследствие медленного их высвобождения.

Использование липосомальных лекарственных препаратов позволяет снизить вероятность побочных реакций организма вследствие биологической инертности применяемых вспомогательных веществ, их биоразрушаемости, хорошей проникающей способности и органоспецифичности.

В настоящее время ведется поиск новых систем (подходов) направленного транспорта лекарственных веществ в организм с помощью липосом.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

1. *Липосомы обеспечивают:*
  - A. целенаправленную доставку лекарственных веществ в орган-мишень;
  - B. целенаправленную доставку вспомогательных веществ в орган-мишень;
  - C. термическую стабильность лекарственных веществ ;
  - D. устойчивость лекарственных веществ в органах-мишенях.
2. *Липосомы представляют собой:*
  - A. искусственно получаемые замкнутые сферические частицы;
  - B. спиралевидные замкнутые частицы;
  - C. альбуминовые образования сферической структуры;
  - D. производные лизосомальных ферментов.
3. *Липосомы образованы:*
  - A. Фосфолипидными слоями;
  - B. Моносахаридами;
  - C. Триглицеридами;
  - D. Производными метилцеллюлозы.
4. *Превращение липосом в порошок происходит с помощью:*
  - A. Лиофильной сушки;
  - B. Микроволновой сушки;
  - C. Ультразвуковой сушки;
  - D. Вакуумирования.
5. *При обработке липосом ультразвуком происходит:*
  - A. Распад крупных частиц на более мелкие;
  - B. Закручивание липосом в спиралевидную структуру;
  - C. Денатурация белковой основы липосом;
  - D. Обезвоживание.
6. *Моно- и олиоламерярные липосомы получают:*
  - A. Путем диспергирования водной фазы в органическом растворе фосфолипидов и последующим испарением органического растворителя;
  - B. Путем диспергирования водной фазы в органическом растворе фосфолипидов;
  - C. Путем диспергирования водной фазы в органическом растворе фосфолипидов с последующим добавлением 75% этанола;
  - D. Путем диспергирования водной фазы в органическом растворе фосфолипидов и последующим испарением водной фазы.
7. *Высвобождение инкапсулированных в липосомах лекарственных веществ происходит:*
  - A. Под влиянием липаз лизосом;
  - B. Под влиянием кислой среды желудка;
  - C. Под влиянием щелочной среды кишечника;
  - D. Под влиянием дегидрогеназ.
8. *Липосомы обеспечивают:*
  - A. Пролонгацию содержащихся в них веществ;



- В. Максимальный единоразовый пик концентрации содержащихся в них веществ;
- С. Абсолютную интактность к продолжительности действия содержащихся в них веществ;
- Д. Максимальное высвобождение содержащихся в них веществ в единицу времени.

### **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 1980. – 440 С.
2. 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.
3. Технология лекарственных форм: Учебник: В 2-х т. Том 2 / Бобылев Р.В., Грядунова Г.П., Иванова Л.А. и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – С. 123-219.

## **ТЕМА 22. НАНОТЕХНОЛОГИИ В СФЕРЕ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**Цель:** изучить особенности технологии получения лекарственных средств на основе нанотехнологий

### **ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

1. Роль и место нано препаратов в современной медицине.
2. История создания нанопрепаратов
3. Материалы, которые используются в при производстве нанопрепаратов
4. Преимущества и недостатки.
5. Технология получения нанопрепаратов.
6. Оборудование, которое используется при производстве нанопрепаратов.
7. Контроль качества

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ**

Впервые термин «нанотехнология» применил Норио Танигучи, инженер из Токийского университета, в 1974 г. Сегодня нанотехнология используются в самых различных отраслях в т.ч. в медицине и фармации, которые наиболее интенсивно развиваются.

Нанотехнологии - междисциплинарная область фундаментальной и прикладной науки и техники, имеет дело с совокупностью теоретического обоснования, практических методов исследования, анализа и синтеза, а также методов производства и применения продуктов с заданной атомарной структурой путем контролируемого манипулирования отдельными атомами и

молекулами, направленные на создание и практическое использование нанообъектов и наносистем с заданными свойствами и характеристиками.

В медицине и фармации наносистемы используют для доставки лекарственных веществ, диагностики и создание имплантатов.

Одно из приоритетных направлений развития нанотехнологий в фармации является адресная доставка лекарств. О значении которой свидетельствует поступательный рост публикаций на эту тему в международных научных журналах. В течение 10 лет количество научных публикаций по этой тематике в мире увеличилось в 4 раза. Растет также число патентных заявок на изобретения, а это указывает на увеличение коммерциализации данной сферы.

Более 50 % фармацевтических компаний-производителей, которые активно работают в этой области, используют нанотехнологии для разработки систем доставки активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) к органам и тканям - мишеням. Среди нанопрепаратов уже есть два блокбастера, не считая других успешных препаратов, вместе их оборот составляет 5 млрд. долл. За последние 20 лет нанотехнологии достигли существенных успехов в разработке систем доставки лекарств, которые решили вопрос растворимости и биодоступности АФИ, помогли уменьшить побочные эффекты. Специфические формы и малые размеры лекарств позволили осуществлять доставку различных терапевтических агентов к труднодоступным целям, например, преодолеть гематоэнцефалический барьер или доставить активные вещества внутрь клеточного ядра.

Адресная доставка лекарств - это система нанообъектов, активность которых и способ доставки к целевой ткани (органу) определяется свойствами этого объекта. К системе адресной доставки предъявляются следующие требования: способность циркулировать в крови в течение длительного времени, аккумулировать в очаге поражения, эффективно переносить молекулы действующих веществ в клетки и ее органеллы, быть совместимой с пептидами, нуклеиновыми кислотами и сохранять физическую стабильность в цельной крови, позволять изменять профиль высвобождения лекарственных средств, обладать способностью нести маркер, с помощью которого можно в режиме реального времени отследить накопления АФИ в очаге поражения при этом его размер может колебаться в интервале 10 - 300 нм.

Использование систем доставки направлено на уменьшение неблагоприятных побочных эффектов лекарственных препаратов (ЛП). На сегодняшний день выделяют 5 основных областей применения нанотехнологий в медицине и фармации: АФИ, новые методы лечения на нанометровом уровне, диагностика *in vivo* и *in vitro*, медицинские имплантаты.

Системы нанодоставки классифицируют в зависимости от природы носителя: органические и неорганические; в зависимости от агрегатного состояния и морфологических особенностей (липосомы, мицеллы, фуллерены, дендримеры, кластеры, наносферы, нанокристаллы). Наноноситель, как правило, состоит из молекулы, из которых создана доля; АФИ,

поверхностного модификатора, который обеспечивает целенаправленную доставку. В качестве наноматериалов, согласно седьмой м/н конференции по нанотехнологиям, выделяют следующие типы наноматериалов: нанопористые структуры, наночастицы, нанотрубки и нановолокна, нанодисперсии (коллоиды), наноструктурированные поверхности и пленки, нанокристаллы и нанокластеры.

Классификация наноматериалов зависит от:

- Назначение (функциональные, композиционные, конструкционные);
- Количества измерений (трехмерные частицы получаемые взрывом проводников, плазменным синтезом, восстановлением тонких пленок и т.д.; двумерные объекты - пленки, получаемые методами молекулярного наслаивания, методом ионного наслаивания и т.д.; одномерные объекты - вискозоров, эти объекты получают методом молекулярного наслаивания, введением веществ в цилиндрические микропоры и т. д.; нанокомпозиты - материалы полученные введением наночастиц в любые матрицы);
- Агрегатного состояния и морфологических особенностей (наносuspензии, липосомы, смешанные мицеллы, кристаллические структуры (лиотропы), микроэмульсии, наноэмульсии, нанокапсулы, сурфактанты, полимерные наночастицы, твердые липидные наночастицы);
- Природы носителя (полимерные наночастицы, липидные наночастицы, вирусные наночастицы, органометаллические наночастицы).

Основными понятиями в при создании нанолечения есть молекулярные объекты - лекарства и мишень. Мишень - это макромолекулярная биологическая структура, вероятно связана с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию и на которую необходимо совершать определенное действие. Наиболее часто встречаются мишени - это рецепторы и ферменты. АФИ - это химическое соединение (как правило, низкомолекулярного), которая специфически взаимодействует с мишенью и тем или иным образом модифицирует ответ клетки, который создается мишенью. Если в качестве мишени выступает рецептор, то лекарства будут, скорее всего, его лигандом, т.е. соединением, специфическим образом взаимодействует с активным сайтом рецептора.

Существуют два способа получения наносистем, они приведены на рис. 1.

К первому способу относятся измельчения в жидкостной среде лекарственных веществ, плохо растворимые в воде и с применением воздушной струи, гомогенизация прямая и с микропреципитации в присутствии поверхностных активных модификаторов (рис. 3), ультразвуковая кристаллизация, жидкостная суперкритическая технология, криоизмельчение, распылительная сушка.

Первый способ «сверху вниз» - путем уменьшения размера частиц твердой или жидкой фазы. Второй - «снизу вверх», путем преципитации.

Вторым способом получают нанокапсулы (липосомы, ниосомы, дендримеры, мицеллы). Схема получения мицелл приведена на рис.2.

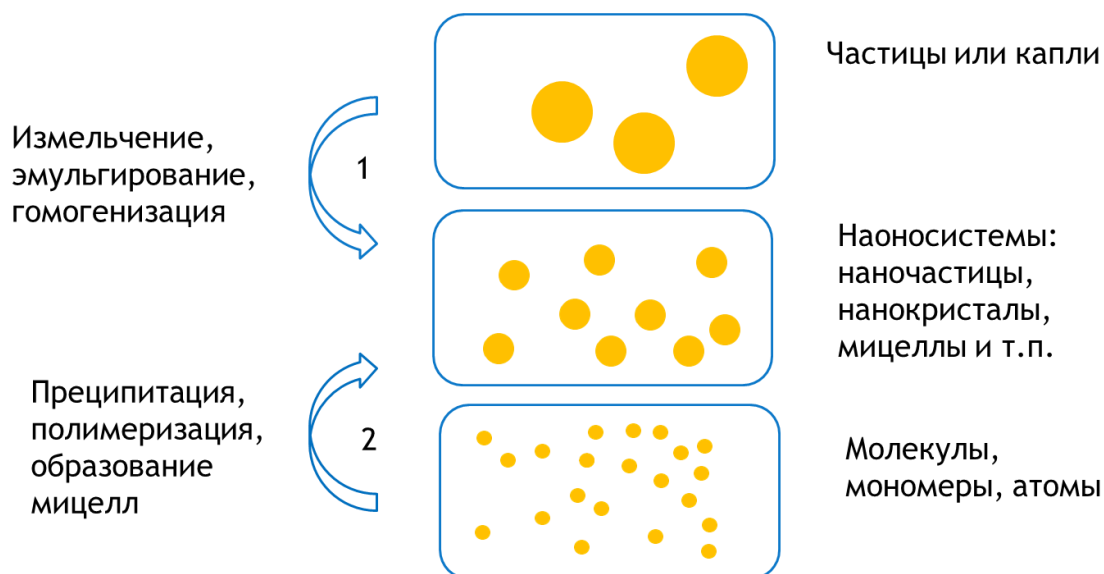


Рис. 1. Способы получения наносистем.

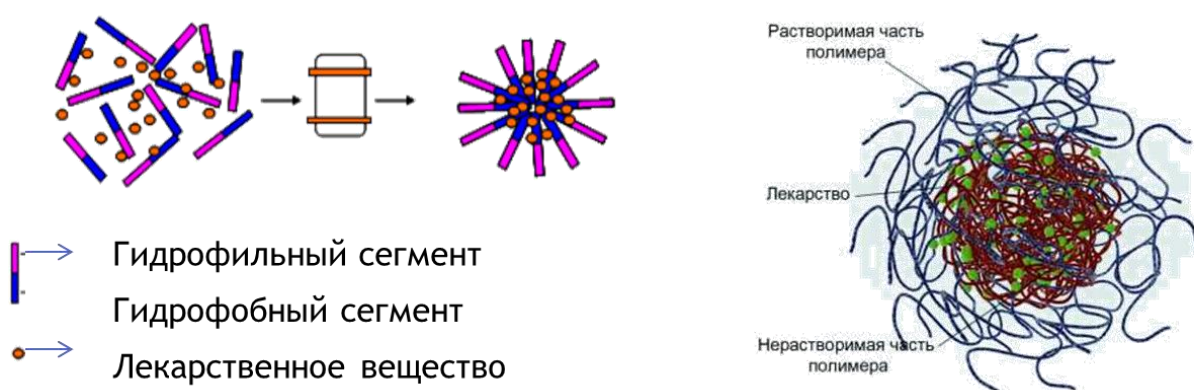


Рис. 2. Схема образованием полимерной мицеллы

Несмотря на успехи развития данной отрасли, остаются нерешенными вопросы, связанные с долгосрочной безопасностью и токсичностью лекарственных наночастиц, а также их биосовместимости и разложением. Появились новые наноматериалы, способны изменить и улучшить технологии доставки малых молекул, макромолекул активных веществ и препаратов на основе нуклеиновых кислот: нанобомбы, нанопокртия и нанотрубки.

Одна из центральных тем исследований в данной области, на сегодняшний день, является синтез наночастиц высокого качества с точным контролем размера, формы, структуры и состава частиц. Для неорганических наночастиц, особый интерес представляют нанокластеры в диапазоне размеров до  $\sim 2$  нм и нанокристаллов (обычно 2-100 нм). Наиболее широкое распространение в последнее время получили магнитоуправляемые

нанопорошки, работающие по принципу «лекарство - орган мишень», и позволяющие создать оптимальную концентрацию лекарственного вещества в зоне реализации лечебного эффекта, что существенно снижает системную токсичность за счет уменьшения общей дозы и более длительного удержания в органе поражения.

Таким образом, применение нанотехнологий для разработки состава и технологии фармацевтических препаратов позволяет создавать высокоэффективные нанолекарственные формы способов доставки АФИ в очаг воспаления.

## ТЕСТЫ ДЛЯ КОНТРОЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

*1. Технология получения нанообъектов заключается в:*

А. локальной стимуляции химических реакций на молекулярном уровне;

В. измельчении и гомогенизации порошкового материала;

С. получении микрокапсул методом коацервации;

Д. равномерном осаждении частиц на полимерном носителе;

Е. экстрагирования в системе газ-твердое тело.

*2. Наноматериалы в зависимости от назначения классифицируют на:*

А. наносuspensions, полимеры, наночастицы;

В. функциональные, композиционные, конструкционные;

С. органометаллические, смешанные, микроэмульсии;

Д. однослойные липосомы, мицелий, микрокапсулы;

Е. многослойные липосомы, липопротеины, монолитные наночастицы.

*3. Основной функцией систем носителей для доставки лекарственных средств являются:*

А. широкое биораспределение лекарственных препаратов;

В. расширение линейки лекарственных форм;

С. доставка лекарственных средств в труднодоступные части организма;

Д. обеспечение населения эффективными и гарантированно качественными фармацевтическими препаратами;

Е. создание действующих и вспомогательных веществ в промежуточном состоянии, что обеспечивает оптимальный терапевтический эффект при минимальном побочном действии.

*4. Нанообъекты это-*

А. структурные элементы, линейные размер которых хотя бы в одном измерении имеет величину, составляющую 10 - 100 нм;

В. структурные элементы микрокапсул;

С. маленькие сферические частицы, полученные соединением порошков действующих веществ и наполнителей;

Д. структурные элементы препарата обеспечивающие связь с пептидами;

Е. вещества, которые обеспечивают затвердевание реакционных олигомеров.

5. Фуллерены - это:

А. графеновые сетки, свернутые в трубки с расстоянием между стенками 0,35 нм;

В. молекулярные соединения, которые представляют собой выпуклые замкнутые многогранники, состоящие из парных трехкоординированных атомов углерода;

С. липидные наночастицы;

Д. наночастицы в агрегатном состоянии;

Е. ферромагнитные частицы.

6. Отличительная особенность дендримера - это:

А. симметричная структура с регулярными разветвлениями;

В. способность к уменьшению концентрации компонента в поверхностном слое вещества;

С. миниатюрная пластина с нанесенными на нее в определенном порядке фрагментами ДНК;

Д. наличие микроскопических пузырьков с жидким содержимым, окруженным одним или несколькими липидными бислойнными мембранами;

Е. наличие большого количества мономерных звеньев.

7. Типы наноматериалов имеют следующую классификацию:

А. липосомы, дендримеры, мицеллы;

В. нанопористые структуры, наночастицы, нанодисперсии, наноструктурированные поверхности, нанокластеры;

С. наночастицы, нанотрубки, нановолокна;

Д. наносистемы, нанообъекты;

Е. нанобиотехнологические, наномедицинские, nanoорганические.

8. К составным частям наносистемы относятся:

А. молекулы, из которых создана частица, поверхностные модификаторы, обеспечивающие целенаправленную доставку лекарств;

В. активное вещество, наполнители, магнитные частицы;

С. кластер, частицы серебра, фуллерен;

Д. темплат, рецептор.

Е. активное вещество

9. За счет чего достигается бактериостатическое действие серебра?

А. за счет нарушения процесса деления в микробной клетке;

В. за счет стимуляции ферментативных процессов;

С. за счет выборочной селективности;

Д. за счет организующей роли при синтезе супрамолекулярных комплексов;

Е. за счет упорядоченной системы пор.

10. Наночастицы получают путем:

А. механического активирования, гомогенизации с микропреципитацией;

В. измельчения, гомогенизации;

С. ультразвуковой кристаллизации, коацервации;

Д. с помощью дисмембратора;

Е. сублимационной сушки.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Львова Л. Нанодоставка: лекарство подано/Л. Львова// Фармацевт-практик. – 2013. – №11.
2. Третьякова О.С. Нанотехнологии в практике кардиолога. Липосомы как идеальное средство доставки лекарственных препаратов/ Третьякова О.С., Заднипряный И.В. // Здоровье ребенка. – 2009. – №3 (18).
3. Барышников А.Ю., Оборотов Н.А. Иммунолипосомы — новое средство доставки лекарственных препаратов // Новое в онкогематологии. — 2001. — Том 3, № 2.
4. Безкаравайный Б.А., Когутницкая М.И. Препараты природного фосфатидилхолина: перспективы применения в педиатрии // Здоровье ребенка. — 2007. — № 6(9). — С. 100-105.
5. Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ // Вопросы медицинской химии. — 1999. — № 1.
6. Кобринский Ю. Липосомы в медицине // Наука и жизнь. — 1988. — № 6.
7. Львова Л. Нанодоставка: лекарство подано /Л. Львова//Фармацевт-практик. – 2013. – №11. С. 18 – 19.
8. Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман И.С., Мовчан Б.О. Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 5(67). — С. 63-68.
9. Третьякова О.С. Нанотехнологии в практике кардиолога. Липосомы как идеальное средство доставки лекарственных препаратов/ О.С. Третьякова, И.В. Заднипрянский//Здоровье ребенка. – 2009. – №3 (18). – с. 68 – 70.
10. Чекман И.С., Швец О.В., Нагорная О.О. Карбоновые нанотрубки: методы получения и перспективы использования в медицине // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 3(65). — С. 86-91.