

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ВОЛОДИМИРА ДАЛЯ

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ
з дисципліни
«ТЕХНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ»
(для здобувачів вищої освіти спеціальності
226 «Фармація, промислова фармація»)
(Електронне видання)

ЗАТВЕРДЖЕНО
на засіданні кафедри ФВТ
Протокол № 8 від 24.12.2021 р.

Сєвєродонецьк 2021

УДК 615.451.13:615.16:615.453.6:665.584.264

Конспект лекцій з дисципліни: «Технологія фармацевтичних препаратів» (для здобувачів вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація») (Електронне видання) / Уклад.: В.П. Шапкін. – Сєверодонецьк: вид-во СНУ ім. В. Даля, 2021. – 315 с.

В конспекті лекцій викладено інформаційний матеріал, який рекомендується студентам денної і заочної форм навчання в оволодінні теоретичними знаннями в галузі виробництва фармацевтичних препаратів. Визначено зміст практичної діяльності інженера-технолога фармацевтичної промисловості, головні завдання якої – вивчення теорії отримання лікарських препаратів і методів їх виробництва, а також перспективи розвитку нових видів готових лікарських препаратів.

Укладач: В.П. Шапкін, к.х.н., доц.

Рецензент: В.Ю. Тарасов, д.т.н., доц.

Зміст

Передмова	5
1 Загальні принципи виробництва готових лікарських форм	
Промислове виробництво твердих лікарських засобів	7
1.1 Загальні принципи виробництва готових лікарських форм	7
1.1.1 Основні терміни і поняття	10
1.1.2 Виробнича нормативна документація у виробництві фар- мацевтичних препаратів	12
1.2 Промислове виробництво твердих лікарських засобів	15
1.2.1 Збори	15
1.2.2 Порошки	20
1.2.3 Розчинні чаї	24
1.2.4 Таблетки	25
1.2.5 Медичні капсули. Мікрокапсули	41
1.2.5.1 Медичні капсули	41
1.2.5.2 Мікрокапсули	44
2 Промислове виробництво екстракційних лікарських форм	59
2.1 Настойки	60
2.2 Екстракти	62
2.3 Очищення витягань	63
3 Особливості промислового виробництва лікарських засобів з сировини природного походження	73
3.1 Екстракційні лікарські засоби з тваринної і рослинної сиро- вини (органопрепарати, ферменти, гормони, біогенні стимулятори, со- ки)	76
4 Промислове виробництво рідких і м'яких лікарських форм та препаратів, що знаходяться під тиском	97
4.1 Медичні розчини	97
4.1.1 Сиропи	103
4.1.2 Ароматні води	110
4.1.3 Алкоголіметрія	113
4.2 Мазі	114
4.3 Креми	117
4.4 Пасты, гелі, лініменти	125
4.4.1 Пасты	125
4.4.2 Гелі	127
4.4.3 Лініменти	141
4.5 Суспензії	147
4.6 Емульсії	149
4.7 Ректальні лікарські форми	153

4.8 Пластирі. Гірчичники	166
4.8.1 Пластирі	166
4.8.2 Гірчичники	166
4.9 Аерозолі	179
5 Промислове виробництво лікарських форм та стерильних препаратів парентерального і офтальмологічного застосування	196
5.1 Стерильні та асептично виготовлені лікарські форми	197
5.1.1 Ін'єкційні розчини в ампулах	197
5.1.2 Інфузійні розчини	206
5.2 Очні лікарські форми	216
6 Промислове виробництво лікарських терапевтичних систем доставки ліків	248
6.1 Технології промислового виробництва лікарських засобів пролонгованої дії. Методи пролонгування дії ліків	248
6.2 Технології виробництва лікарських терапевтичних систем з регульованою чи програмованою дією і систем з спрямованою доставкою лікарських речовин до органу-мішені	256
6.3 Перспективи розвитку технології лікарських форм	263
Література	312

ПЕРЕДМОВА

Дисципліна "Технологія фармацевтичних препаратів" відноситься до обов'язкових компонентів освітньої програми, що визначає зміст практичної діяльності інженера-технолога фармацевтичної промисловості, головні завдання якої – вивчення теорії отримання лікарських препаратів і методів їх виробництва, а також перспективи розвитку нових видів готових лікарських препаратів.

Фармацевтична технологія – наука, яка вивчає сучасні методи та способи виробництва фармацевтичної продукції. З її допомогою вдається розробляти та впроваджувати ефективні та при цьому безпечні технології отримання лікарських форм.

Ключові напрямки розвитку фармацевтичної технології:

- діяльність у галузі досліджень, теоретичні наукові розробки;
- практичні тестування та дослідження;
- одержання лікарських форм, що відповідають стандартам якості та безпеки, відрізняються гарною сполучністю, мінімальними побічними ефектами, високою ефективністю та зручністю застосування для хворих;
- пошук нових допоміжних компонентів, необхідних створення різних лікарських препаратів. Поліпшення використовуваних технологій очищення та підготовки компонентів, призначених для виробництва лікарських форм;
- впровадження методик, що дають змогу збільшити продуктивність та ефективність фармацевтичної компанії, а водночас – зменшити обсяги відходів та побічних продуктів, що утворюються у процесі виготовлення. Крім цього – впровадження технологій, що дозволяють скоротити споживання ресурсів (як енергетичних, і сировинних), зменшити негативний вплив на екологію;
- впровадження сучасних технологій автоматизації та механізації виробничого процесу, пов'язаного з випуском фармацевтичної продукції;

Ключові завдання та проблеми сучасної фармацевтики пов'язані з:

- пошуком, розробкою, дослідженнями, впровадженнями нових лікарських форм. У цьому випадку робота ведеться відразу за декількома напрямками. А зокрема: дослідження та створення нових компонентів (речовин) для лікарських препаратів, створення нових лікарських форм, удосконалення вже впроваджених засобів, проведення досліджень, пов'язаних із запровадженням нових чи вдосконалених фармацевтичних продуктів на ринок;
- реалізацією нових методів аналізу та досліджень. Для вирішення цього завдання недостатньо засобів лише фармацевтики, через що потрібне застосування знань та досягнень інших галузей науки та технології.

Останніми роками ключовими трендами фармацевтичної промисловості стали дослідні та практичні роботи, які у сфері нових біотехнологій. Крім цього, активно застосовуються розробки зі сфери генної інженерії, створюються нові лікарські форми. Усього цього вдається досягти завдяки тісній взаємодії фармацевтичної технології з:

- електронікою;
- робототехнікою;
- комп'ютерними технологіями та іншими технічними науками.

Також до перспективних напрямів розвитку фармацевтичних технологій можна віднести розробку лікарських препаратів, які мають заздалегідь визначені фармакологічні властивості, створення ефективних біодоступних медикаментозних засобів, і в цілому – зниження вартості на фармацевтичну продукцію.

1 ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ВИРОБНИЦТВА ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ. ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1.1 Загальні принципи виробництва готових лікарських форм

Фармацевтична технологія – наука про теоретичні основи і виробничі процеси переробки лікарської сировини в лікарські препарати.

Термін "технологія" (від грец. *technē* – мистецтво, майстерність, уміння і *logos* – поняття, вчення) означає сукупність знань про способи і засоби проведення виробничих процесів. Фармацевтична технологія є складовою частиною фармацевтичної науки, яка є системою наукових знань про дослідження, властивості, виробництво, аналіз, зберігання, реалізацію фармацевтичної продукції.

У сучасне поняття "технологія" вкладають сукупність прийомів і способів отримання обробки або переробки сировини, матеріалів, напівфабрикатів, виробів, здійснюваних з метою отримання готової фармацевтичної продукції. У поняття "технологія" включають також операції здобичі, переробки, дозування (фасування), транспортування, складування вихідної сировини і готової продукції (оскільки вони є складовою частиною виробничого процесу), а також технологічний контроль і науково обґрунтовану стандартизацію виробництва у вигляді технологічних регламентів, методів, правил.

Основні завдання фармацевтичної технології:

- розробка технологічних основ і методів виробництва нових лікарських субстанцій і препаратів;
- вдосконалення існуючих лікарських препаратів;
- пошук, вивчення і використання у виробництві ліків нових допоміжних речовин;
- вивчення стабільності і встановлення термінів придатності лікарських речовин, препаратів, напівфабрикатів;
- вивчення ефективності технологічного процесу, основними показниками якого є: питома витрата сировини, енерго- і трудовитрати на одиницю продукції; вихід і якість готової продукції; інтенсивність процесу; собівартість продукції.

Завдання фармацевтичної технології як науки – виявлення фізичних, хімічних і інших закономірностей, а також найбільш ефективних економічних процесів з метою використання їх у виробництві ліків.

Разом з економічністю виробництва ліків повинен розглядатися і питання їх терапевтичної ефективності. Остання досягається шляхом науково обґрунтованого поєднання лікарських і допоміжних речовин, а також підбору оптимальної лікарської форми, доклінічного вивчення і клінічного

випробування, встановлення умов і термінів зберігання з метою отримання стабільних лікарських препаратів. З урахуванням цієї ж мети розробляються варіанти оптимального пакування, закупорювання, маркування лікарських препаратів.

За даними клінік США, при призначенні деяких ліків, що придбаних від двох різних фармацевтичних фірм і містять однакові дози, встановлено, що ліки однієї форми в два рази активніше за інших. При аналізі відхилень в змісті біологічних активних речовин (БАР) в препаратах обох фірм не виявили.

Це перший випадок терапевтичної нееквівалентності одного і того ж лікарського препарату, виготовленого різними підприємствами, який отримав розголос.

Фармація, що довгий час використовує товарознавський підхід до характеристики лікарських препаратів (маса, колір, зовнішній вигляд, кількісний зміст діючої речовини), не могла обґрунтувати таку терапевтичну нееквівалентність. Пояснення цьому дала нова галузь фармації – біофармація, що знаменує народження біологічного етапу фармації.

Біофармація – наука, що вивчає біологічну дію лікарських препаратів залежно від їх фізичних властивостей, лікарської форми і технології приготування.

Промислове виробництво передбачає серійний масовий випуск готових лікарських препаратів по стандартних прописах.

У основі фармацевтичного виробництва лежить широке використання машин, апаратів, потокових механізованих і автоматизованих ліній.

Готові лікарські препарати в Україні випускаються підприємствами концерну "Укрмедбіопром", фармацевтичними фабриками, аптеками, підприємствами Мінагропрому, Міністерств хімічної, м'ясо-молочної, харчової промисловості та ін.

Особливістю виробництва ліків є профілізація його у рамках галузі, тобто створення спеціалізованих підприємств по випуску обмеженого числа типів продукції.

Спеціалізація підприємств дозволяє сконцентрувати увагу на розробці і впровадженні у виробництво новітніх досягнень науки і практики і удосконалювати якість продукції, що випускається.

Виробництво готових лікарських засобів у всьому світі постійно розвивається і щорічно зростає більш ніж на 10 %.

Виробництво ліків може бути багатосерійним (на хіміко-фармацевтичних заводах (фірмах) і фабриках) і дрібносерійним (у лікарняних і міжлікарняних аптеках). Проміжне положення може займати виробництво лікарських препаратів на малих підприємствах.

Багатосерійне виробництво ліків характеризується високою механізацією технологічних процесів, оснащеністю з тимчасовим устаткуванням, вузькою спеціалізацією виробництва і обмеженою номенклатурою лікарських препаратів, що мають тривалий термін зберігання.

Для дрібносерійного виробництва лікарських препаратів характерна велика різноманітність номенклатури вироблюваної продукції, багатокомпонентність складів, широке використання аптечної заготівлі, номенклатура якої базується на вивченні прописів, що часто повторюються. Готова продукція має обмежений термін зберігання. На жаль, останнім часом в аптеках різко скоротилося виробництво ліків, і розширилися функції по реалізації готових ліків.

Проте досвід показує, що індивідуалізація лікування може бути реалізована за допомогою готових препаратів з декількома варіантами дозувань. Крім того, досягнення фармацевтичної технології дозволяють стабілізувати багато нестійких лікарських препаратів, збільшити термін їх придатності. В той же час вимоги сучасної медицини, що стосуються індивідуального підходу до лікування захворювань, можуть бути максимально реалізовані тільки при прописуванні і приготуванні ліків з урахуванням особливостей перебігу хвороби кожного хворого.

Отже, рішення завдань, що стоять перед фармацевтичною технологією можливо лише за умови високого рівня наукових досліджень, підготовки кваліфікованих кадрів і підтримки ними високій професійній компетентності і, звичайно ж, тісній інтеграції науки з виробництвом.

Організація виробництва на хіміко-фармацевтичних підприємствах має свої специфічні особливості. Виробництво ліків на фармацевтичних підприємствах організовується за цеховим принципом і складається із спеціалізованих цехів, пов'язаних один з одним.

Цех – основний виробничий підрозділ, призначений для виконання однорідних процесів (екстракційний, фасувальний і так далі) або випуску однотипної продукції (таблетковий, аерозольний, ампульний та ін.). У свою чергу, кожен цех має декілька ділянок, де здійснюються однотипні операції, що становлять технологічний процес. Наприклад, цех таблеток може мати наступні ділянки: змішення інгредієнтів, гранулювання, сушки грануляту, пресування та ін.

Залежно від характеру виконуваної роботи цеху діляться на основних, допоміжних і підсобних.

У основних цехах займаються виготовленням основної продукції заводу (таблетки, фітохімічну, мазеву та ін.).

Допоміжні цехи беруть участь у виробничій програмі підприємства і обслуговують основні цехи (ремонтні майстерні, паросиловий цех, лабораторії та ін.).

Підсобні цехи (підприємства) не мають прямого зв'язку з виробництвом, але їх продукція повністю або частково використовується виробництвом (цех картонажної друкарні).

Типи розташування машин і апаратів у цеху:

- цехове розташування;
- розташування по ходу технологічного процесу;
- змішане розташування.

Машини і апарати необхідно розташовувати так, щоб при мінімальних витратах випуск готових лікарських препаратів був максимальним і здійснювався в короткі терміни. Для цього необхідно дотримувати наступні умови:

- рух сировини, допоміжних матеріалів, готових виробів має бути найкоротшим і переходити в одному напрямі (зустрічні потоки в технологічному процесі не допускається);
- виробничі потоки не повинні заважати один одному.

При цеховому розташуванні виробництва однорідне устаткування розміщується в одному цеху. Наприклад, усі подрібнювальні машини розташовуються в подрібнювальному цеху, фасувальні машини – у фасувальному і так далі. Таке розташування апаратури особливе незручно при перевезенні з одного цеху в інший і затягує виробничий цикл, що веде до дорожчання вартості готового продукту.

Розташування машин і апаратів по ходу технологічного процесу є найбільш вигідним і зручним. Відстань між ними така, що робота одного апарату не заважає іншому, шлях руху продукції організований, продукція випускається стандартною, якісною і в короткі терміни.

При виробництві хіміко-фармацевтичної продукції змішаний тип розташування машин і апаратів зустрічається найчастіше.

В останні роки широкою популярністю користуються поточкові автоматизовані лінії, які є поєднаними одна з однією групами машин і апаратів, що виконують послідовно технологічні операції. Наприклад, поточкова лінія в ампульном цеху здійснює миття ампул, наповнення їх розчином, запаювання ампул, перевірку: якості запаювання, чистота розчину в ампулах та ін.

1.1.1 Основні терміни і поняття

Лікарський засіб (лікарська субстанція) – речовина (суміш речовин) синтетичного або природного походження, яке має певну біологічну активність і дозволено до медичного застосування і виробництва з метою діагностики, профілактики або лікування захворювань у людини або тварини.

Лікарські засоби (речовини, субстанції), як і готові лікарські препарати, залежно від міри прояву ними біологічної активності або, точніше, мірі токсичності прийнято розділяти на отруйних, включаючи наркотичні (зберігаються за списком А), сильнодіючі (зберігаються за списком Б) і звичайні лікарські засоби.

Лікарська (фармацевтичне) сировина – лікарські засоби, лікарська рослинна сировина, допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування для виробництва лікарських препаратів або іншої фармацевтичної продукції або напівфабрикатів. Фактично до сировини відносять усі вихідні матеріали, що поступають у виробництво для переробки з метою отримання готового продукту або напівфабрикату.

Лікарська форма – проміжний стан, який наданий лікарським і допоміжним речовинам в процесі отримання лікарського препарату з метою досягнення оптимальної лікувальної дії.

Лікарський препарат (ліки, медикамент) – лікарська форма, фасована, упакована і маркована відповідно до вимог нормативно-технічної документації (НТД), зручна для медичного застосування, транспортування і зберігання, така, що має певний термін придатності.

Готова продукція – продукція, що пройшла усі стадії технологічного процесу, включаючи пакування і маркування.

Готовий лікарський препарат (ліки, медикамент) – дозована лікарська форма в тому виді і стані, в якому застосовується.

Раніше терміном "готові лікарські препарати" (ГЛП) означали ліки промислового виробництва, тепер – готові до застосування ліки незалежно від умов його виробництва.

Таким чином, використовуючи лікарський засіб і допоміжну речовину, після певних технологічних операцій можна отримати лікарську форму (розчин, мазь, таблетку та ін). Кінцевим продуктом технологічного процесу (іноді дуже складного) є лікарський препарат.

Технологічний процес – частина виробничого процесу, що містить науково обґрунтовані дії, спрямовані на отримання готового продукту. Технологічний процес складається з окремих, наступних одна за одною, стадій виробництва.

Стадія виробництва – сукупність технологічних операцій, що призводять до отримання проміжного продукту, – напівфабрикату (на кінцевій стадії – готового продукту), визначуваного кількісно і що характеризується якісно. Наприклад, процес отримання таблеток включає такі виробничі стадії: змішування, гранулювання, пресування. Кожна стадія, у свою чергу, є поєднанням ряду послідовних технологічних операцій.

Технологічна операція – частина технологічного процесу, пов'язана з обслуговуванням одного з основних видів устаткування. Наприклад,

у виробництві таблеток такими операціями являються подрібнення інгредієнтів, зважування, просіювання, зволоження суміші, що підлягає гранулюванню, і так далі

Готовий продукт – кінцевий продукт технологічного процесу, що пройшов одну або декілька стадій обробки.

Проміжний продукт, або напівфабрикат – продукт, який пройшов одну або декілька стадій обробки.

Основна сировина – сировина, що входить до складу готового продукту.

Допоміжна сировина – сировина, що не входить до складу готового продукту.

Відходи – це модифікований або некондиційний залишок вихідної сировини, матеріалів або напівфабрикатів, який без відповідної переробки не може бути використаний для приготування готового продукту. Відходи, які можуть бути використані повторно для приготування готового продукту, називають поворотними.

Якщо відходи виробництва представляють споживчу цінність і надалі можуть бути перероблені, їх називають побічними продуктами. Відходи виробництва, які не підлягають подальшій переробці і не представляють споживчої вартості, є покидьками.

Матеріальні втрати утворюються в процесі виробництва внаслідок розпилу, випару, прилипання матеріалу до стінок апаратури та ін.

Вказані вище поняття, що пояснюють процес переробки фармацевтичної сировини, використовуються при складанні матеріального балансу.

Якість лікарського препарату – сукупність властивостей, які надають лікарському препарату здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством.

Якість лікарського препарату нормується фармакопейною статтею – нормативним документом, який визначає склад, упаковку, термін придатності і вимоги до якості лікарського препарату (лікарській субстанції або допоміжній речовині) і має статус державного стандарту.

1.1.2 Нормативно-технічна документація в промисловому виробництві ліків

Промислове виробництво ліків регламентується відповідною нормативно-технічною документацією (НТД), затвердженою в установленому порядку.

У Україні існують єдині вимоги до змісту, порядку розробки, узгодження і затвердження НТД хіміко-фармацевтичної продукції медично-

го призначення, а також продукції ветеринарного призначення і харчових добавок, вироблених хіміко-фармацевтичними підприємствами і фармацевтичними фабриками.

Нормативна документація – це документи, що встановлюють правила, загальні принципи або характеристики, що стосуються різних видів діяльності або їх результатів.

НТД на лікарські препарати, лікарська рослинна сировина і вироби медичної техніки підрозділяються на наступні категорії:

- 1 Досье виробничої ділянки;
- 2 Технологічні і технічні регламенти;
- 3 Державна фармакопея України (ДФУ);
- 4 Фармакопейні статті (ФС);
- 5 Тимчасові фармакопейні статті (ТФС);
- 6 Державні стандарти (ГОСТ, ДСТУ);
- 7 Галузеві стандарти (ОСТ, ГСТУ);
- 8 Технічні умови (ТУ, ТУ У).

9 Керівний нормативний документ (РД, КД) – інструкції, методичні вказівки та ін.

10 Виробничі та технологічні інструкції.

Досье виробничої ділянки регламентується "Настановою лікарські засоби досье виробничої ділянки СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011".

Досье виробничої ділянки (Site Master File) – документ, який готується виробником лікарських засобів і містить спеціальну інформацію відносно політики і діяльності з управління якістю на ділянці, виготовлення і/або контролю якості при проведенні операцій з виробництва лікарських засобів, здійснюваних на цій ділянці, а також про будь-які тісно взаємопов'язані роботи в сусідніх і прилеглих спорудах. Якщо на цій ділянці здійснюється лише частина виробничих операцій, то в досье виробничої ділянки мають бути описані лише вони (наприклад, аналіз, упаковка і тому подібне).

При представленні до регуляторного уповноваженого органу в досье виробничої ділянки має бути надана чітка інформація відносно діяльності виробника, пов'язаної з GMP, яка може бути корисною при загальному нагляді, а також для ефективного планування і проведення інспекції на відповідність вимогам GMP.

Досье виробничої ділянки повинне містити достатню інформацію, але, наскільки це можливо, його об'єм не повинен перевищувати двадцяти п'яти-тридцяти сторінок з доповненнями. Прості плани, загальні креслення або схеми вважаються кращими, ніж розповідний опис.

Досье виробничої ділянки повинне представляти частину документації, яка належить до системи управління якістю виробника; його слід

регулярно актуалізувати. У досьє виробничої ділянки необхідно відмічати номер версії і термін дії, а також дату наступного перегляду. Цей документ має бути об'єктом регулярного перегляду з метою забезпечення того, що він є актуальним і відображає поточну діяльність. Кожне доповнення може мати окремий термін дії, яка дозволить здійснювати його незалежний перегляд.

Технологічний регламент – нормативний документ, який визначає технологічні методи і технічні засоби, норми і нормативи виробництва лікарського препарату (лікарського засобу або допоміжної речовини), забезпечує оптимум техніко-економічних показників, безпеку проведення робіт і мінімальне забруднення довкілля.

Вимоги цих регламентів гарантують якість продукції, що випускається, раціональне безпечне проведення технічних процесів, збереження устаткування, унеможливлення виникнення аварій і забруднення довкілля.

Таким чином, дія технологічного регламенту поширюється на виробництво конкретного лікарського препарату за умови наявності технічного регламенту.

Дія технічного регламенту охоплює підготовку виробничих (лабораторних, досвідчено-промислових і промислових) приміщень і персоналу до роботи; створення необхідних санітарно-гігієнічних умов виробництва; виконання вимог, пов'язаних з охороною праці, технікою безпеки, пожежною безпекою, охороною довкілля; кваліфіковану ефективну експлуатацію устаткування, що гарантує отримання лікарських коштів згідно з вимогами НТД.

Регламент виробництва хіміко-фармацевтичної продукції використовують як основний технологічний документ при:

- напрацюванню хіміко-фармацевтичної продукції, що розробляється, для доклінічного і клінічного вивчення і постановці нової продукції на виробництво;
- серійному виробництві хіміко-фармацевтичної продукції і напівпродуктів для неї;
- складанні виробничих інструкцій по техніці безпеки, промислової санітарії і протипожежним заходам;
- розробці і здійсненні заходів щодо утилізації відходів виробництва, знешкодження і очищення промислових стоків і викидів в атмосферу;
- встановленні техніко-економічних нормативів, у тому числі норм витрати сировини і матеріалів;
- проектуванні промислового виробництва.

Залежно від стадій розробки продукції, міри освоєння технології її виробництва або цілей здійснюваних робіт, регламенти підрозділяються на наступні категорії:

- технологічні тимчасові регламенти (ТВР, термін до 3-х років);
- технологічні промислові регламенти (ТПР).

Згідно з технологічними промисловими регламентами здійснюється серійне виробництво хіміко-фармацевтичної продукції; ТПР є основним документом для реєстрації лікарського препарату в Україні. Термін дії ТПР – не більше 5-ти років.

Технологічний регламент, незалежно від його типу, повинен містити наступні розділи:

- 1 Характеристика готової продукції.
- 2 Схеми виробництва і технологічний процес:
 - блок-схема виробництва;
 - характеристика сировини, матеріалів і напівфабрикатів;
 - опис стадій технологічного процесу;
 - матеріальний баланс.
- 3 Контроль виробництва.
- 4 Застосування:
 - перелік технологічних інструкцій виготовлення;
 - перелік форм протоколів.
- 5 Безпечна експлуатація виробництва і охорона довкілля.
- 6 Загальний перелік виробничих інструкцій.
- 7 Інформаційних матеріалів:
 - додаток про технічний стан виробництва;
 - інформаційне застосування про лікарський засіб;
 - протоколи валідації виробництва.

Дотримання усіх вимог технологічного регламенту обов'язкове. Регламент є законом виробництва і відступ від нього неприпустимо.

Технологічний вихід, коефіцієнт і норми витрат

Норма витрати – максимально допустима кількість сировини, матеріалів, напівфабрикатів, необхідне для приготування продукції.

Валідація – оцінка і документальне підтвердження відповідності виробничого процесу і якості продукції затвердженим вимогам.

1.2 Промислове виробництво твердих лікарських засобів

1.2.1 Збори

Збори (*Species*) є сумішами різаної або крупно подрібненої рослинної лікарської сировини (окрім рослин, що містять сильнодіючі речовини), до яких іноді додають солі, ефірні олії або інші речовини. У перекладі з латинського слово "збір" означає "рід", "вид" (певний вид або суміш різних видів лікарських рослин).

Людина ще в глибокій старовині мала значний запас відомостей про лікарські властивості різних рослин і широко застосовував їх. Збори лікарських рослин цінні і нині завдяки наявності діючих речовин в сировині в натівному виді, простоті приготування, застосування v. доступності за вартістю сировини. До недоліків зборів відносяться незавершеність лікарської форми (хворий повинен приготувати чай, полоскання та ін.) і неточність дозування (для не дозованих зборів). При заводському виробництві є можливість подальшого удосконалення цієї лікарської форми: поліпшення якості подрібнення і однорідності змішування; усунення основного недоліку зборів – неточності дозування при застосуванні.

Класифікація зборів

Збори класифікують на дозованих (*Species divisae*) і не дозованих (*Species indivisae*). Дозовані збори можна підрозділити на звичайний, пресований і розчинний чай.

По складу збори можуть бути прості і складні. Прості збори складаються з одного виду лікарської рослинної сировини, складні – з декількох рослин і інших лікарських засобів.

Крім того, збори класифікують за способом застосування на збори для внутрішнього, зовнішнього застосування і курильні (інгаляційні) збори. Збори для внутрішнього застосування підрозділяють на:

- терпкі, жовчогінні, потогінні, гіркі (апетитні), грудні, заспокійливі, послаблюючі, вітрогінні, вітамінні та ін.

До зборів для зовнішнього застосування відносять:

- збори для полоскань, для припарок або пом'якшувальні, для ванн та ін.

Курильні збори використовуються для безпосереднього вступу диму, що містить леткі діючі речовини, в легені.

Технологія приготування зборів

Приготування зборів складається з наступних стадій:

- подрібнення;
- просіювання;
- змішування.
- пакування і оформлення.

Подрібнення. Для кращого витягання діючих речовин рослинна сировина, що входить до складу зборів, майже завжди змізернюють. Сировина змізернюють окремо, залежно від структури і виду. Листя, траву, кору, коріння і кореневища ріжуть на траво- і коренерізках. Коріння і кореневища потім подрібнюють на валкових або інших млинах. Плоди, насіння і шкірясте листя (мучниці, брусниці або евкаліпту) подрібнюють за допомогою різних млинів. Квітки, за винятком липового цвіту, коров'яку і ромашки аптечної, використовують цілісними.

Міра подрібнення рослинної сировини визначається призначенням збору. Збори для приготування настоїв і відварів (*Species ad infusum et decoctum*), призначені для вживання – чай, полоскання і примочки, повинні мати розмір часток: листя і трави – 4-6 мм, стебла, кора і коріння – 3 мм, плоди і насіння – 0,5 мм, курильні збори (*Species fumales*) – 3 мм, збори для ванн (*Species pro balneo*) – 2 мм.

Просіювання. Після подрібнення збори мають бути очищені від пилу просіюванням через сито № 32 з розміром отворів 0,2 мм.

Змішування. Складові частини збору змішують в змішувачах з корпусом, що обертається. Отримання однорідної по складу суміші представляє певні труднощі, оскільки окремі частки збору мають різну величину, форму, масу і тому можуть розшаровуватися.

Якщо до складу збору входять ефірні олії або солі, то їх заздалегідь розчиняють: ефірні олії в етанолі, солі – у воді; отриманими розчинами обприскують один з компонентів або увесь збір. У випадках застосування водних розчинів зволожений збір ретельно перемішують і підсушують в сушарках при температурі 40-60 °С. Вологий рослинний матеріал дуже легко піддається ферментативному і мікробному псуванню. Температура сушки не повинна перевищувати 60 °С щоб уникнути денатурації складових частин рослинної сировини. У випадках застосування спиртових розчинів збір сушать на відкритому повітрі до видалення спирту при частому перемішуванні. Маса збору після висушування повинна дорівнювати сумарній масі рослинної сировини і інших інгредієнтів, що входять в збір.

Упаковка зборів. Збори відпускають в картонних коробках, вкладених усередині пергаментним папером, або в подвійному паперовому пакеті по 50, 100, 150 і 200 г. На етикетці вказують склад збору і обов'язково спосіб вживання.

Перспективною формою випуску зборів є брикети за типом пресованої дозованої лікарської сировини.

Приватна технологія зборів

Офіційним є збір протиастматичний (*Specie antiastmaticae*). Склад: листя красавки – 2 частини; листя блекоти – 1 частина; листя дурману – 6 частин; натрію нітриту – 1 частина. Подрібнені до 3 мм листя змішують, обприскують розчином 1 г натрію нітриту в 2 мл води, ретельно перемішують до однорідного зволоження усієї маси і суші при температурі не вище 60 °С до отримання 10 частин. Вміст алкалоїдів в препараті має бути 0,2-0,25 % від загальної маси; волога – не більше 12 %; золи – не більше 25 %. Випускають збір у формі порошку (в упаковці по 80 г) і у вигляді сигарет (по 20 штук) під назвою "Астматол" (*Astmatolum*).

Застосовують при бронхіальній астмі. Спалюють половину чайної ложки порошку і вдихають дим або викурюють сигарету, що містить вказаний препарат. Засвічений порошок повільно і рівномірно тліє до повного озолення.

Зберігати в сухому, прохолодному, захищеному від світла місці.
Список Б.

Численні прописи зборів є неофіційними, і їх якість нормується ФС, ТФС і ТУ У. Часто збори ідентичної лікувальної дії мають різний склад. Існує, наприклад, по чотири прописи грудного і терпкого зборів; по три сечогінного, потогінного, вітрогонного; два прописи проносного та ін. (табл. 1.1).

Нині відзначається тенденція до заміни зборів аналогічними сумарними препаратами, а саме повністю і швидкорозчинним лікувальним чаєм. Технологія такого чаю полягає в тому, що рослинну сировину ретельно екстрагують потім точно розраховану кількість витягів з різної рослинної сировини змішують і подають в розпилювальну сушарку. При цьому продукт швидко зневоднюється при дотриманні щадних технологічних умов. Отриманий порошок дозують і упаковують в одноразові герметичні пакети з фольги або спеціальних видів паперу.

Таблиця 1.1 – Приклади зборів

Найменування Збору	Склад	Композиції (частини по масі)			
		1	2	3	4
Грудний (<i>Species pectorales</i>)	Бруньки соснові	-	-	1	-
	Листя мати-й-мачухи	2	4	-	2
	Листя подорожника	-	3	-	-
	Листя шавлії	-	-	1	-
	Трава материнки	1	-	-	-
	Корінь алтея	2	-	2	2
	Корінь солодки	-	3	2	2
	Плоди анісу	-	-	1	-
	Плоди фенхелю	-	-	-	1
Заспокійливий (<i>Species sedativae</i>)	Листя м'яти перцевої	2	-	-	-
	Листя трилистика	2	-	-	-
	Супліддя (шишок) хмелю	1	-	-	-
	Корінь і кореневища валеріани	1	-	-	-

Продовження таблиці 1.1

Найменування збору	Склад	Композиції (частини по масі)			
Жовчогінний (<i>Species cholagogae</i>)	Суцвіття безсмертника піщаного	4	4	-	-
	Листя м'яти перцевої	2	2	-	-
	Листя трилисника	3	-	-	-
	Трава і суцвіття водяного деревію	-	2	-	-
	Плоди коріандру	2	2	-	-
Терпкий (закріплюючий) (<i>Species adstrigens</i>)	Плоди черемхи звичайної	6	-	-	-
	Плоди чорниці звичайної	4	-	-	-
	Супліддя вільхи	-	7	-	-
	Кореневища горця зміїного	-	3	8	5
	Кореневища шавлю кінського	-	-	-	5
Кореневища перстача прямоствячого	-	-	2	-	
Сечогінний (<i>Species diureticae</i>)	Листя мучниці	6	4	-	-
	Листя берези повислої	-	-	5	2
	Трава хвоща польового	-	-	5	4
	Квіти волошки синьої	2	-	-	-
	Корінь солодки	2	2	-	-
Плоди ялівцю звичайного	-	4	-	4	
Потогінний (<i>Species diaphoreticae</i>)	Суцвіття липи	5	-	2	-
	Плоди малини	5	4	2	-
	Плоди анісу	-	-	2	-
	Листя мати-й-мачухи	-	4	2	-
	Листя брусниці	-	-	2	-
Трава материнки звичайної	-	2	-	-	
Протигемороїдальний (<i>Species antihæmorrhodis</i>)	Листя сени	2	-	-	-
	Трава тисячолістнику	2	-	-	-
	Плоди коріандру	2	-	-	-
	Кора крушини	2	-	-	-
	Корінь солодки	2	-	-	-
Вітрогінний (<i>Species carminative</i>)	Листя м'яти перцевої	3,3	2,5	-	-
	Кореневища з корінням валеріани	3,3	2,5	-	-
	Плоди кмину	3,3	2,5	2,5	-
	Плоди фенхеля	-	2,5	-	-
	Суцвіття ромашки аптечної	-	-	5	-
	Трава материнки звичайної	-	-	2,5	-

1.2.2 Порошки

Порошки (*Pulveres*) – тверда лікарська форма для внутрішнього і зовнішнього застосування, що складається з одного або декількох подрібнених речовин, має властивість сипучості.

Залежно від складу порошки ділять на простих (*Pulveres simplices*), які складаються з одного інгредієнта, і складні (*Pulveres compositi*), такі, що складаються з декількох інгредієнтів. Залежно від характеру дозування порошки підрозділяють на розділених на окремі дози (*Pulveres divisi*) і неподілених (*Pulveres indivisi*). Залежно від способу застосування порошки бувають для внутрішнього і зовнішнього застосування. Крім того, порошки класифікують за подрібненістю, що виражається розміром отвори сита, через яке порошок може повністю проходити.

Порошки як лікарська форма мають ряд позитивних властивостей: простота технології; можливість регулювання міри дисперсності; в деяких випадках позитивний вплив кристалічної структури речовин на біологічну доступність; відсутність наповнювачів; точність дозування; зручність застосування, що особливо важливо для хворих дітей і хворих літнього віку; універсальність складу; зручність зберігання і транспортування – усе це дозволяє максимально використовувати терапевтичну активність лікарських речовин.

Порошкам властиві і недоліки – дрібнодисперсні речовини в результаті різкого збільшення питомої поверхні легко піддаються несприятливим діям світла, вологи і кисню повітря. Гігроскопічні речовини легко відволожуються, а речовини, що містять кристалізаційну воду або леткі компоненти, легко їх втрачають ("вивітрюються") при недосконалій упаковці. Порошки можуть придбавати сторонній запах, адсорбуючи пари пахучих речовин. Крім того, до недоліків цієї лікарської форми відносять: повільніша терапевтична дія в порівнянні з рідкими лікарськими формами; дратівлива дія на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

Основні вимоги, які пред'являються до порошоків, : сипучість, рівномірний розподіл речовин в усій масі складного порошку, однорідність змішування, точність дозування, стабільність. Залежно від медичного застосування і способу вживання порошки повинні мати певний розмір часток.

Технологія порошоків

Процес виробництва цієї лікарської форми складається з наступних стадій:

- 1 Подрібнення вихідних матеріалів.
- 2 Розподіл часток порошку по розмірах.
- 3 Змішування окремих компонентів.
- 4 Фасування і пакування.

Подрібнення вихідних матеріалів. На стадії подрібнення важливий правильний вибір машин, що подрібнюють: враховуються фізико-хімічні властивості матеріалу, розмір початкового матеріалу і кінцевого продукту, загальна кількість матеріалу, підмета подрібненню.

Розподіл часток порошку по розмірах. Залежно від медичного призначення і способу застосування, до порошоків пред'являють різні вимоги відносно дисперсності. Кристалічні порошки, призначені для розчинення перед вживанням їх хворими (магнію сульфат, кислота борна та ін.), зазвичай відпускають у вигляді середньоміlkих, середньокрупних і навіть великих порошоків (0,2-0,3 мм). Порошки-присипки, призначені для лікування різних ушкоджень шкіри або слизових оболонок, мають бути подрібнені дуже дрібно (0,090-0,093 мм) з метою збільшення сумарної поверхні часток цих речовин і зменшення їх травмуючої дії.

При отриманні складних порошоків в заводських умовах кожна речовина, що входить до складу суміші, змізернюють окремо і просіюють крізь відповідне сито. При просіюванні сумішей через отвір сита передусім проходять частки дрібніші і такі, що мають більшу питому масу. Потім відсіваються легші і більші частки. В результаті цього відсівання є масою з шарів різної якості. Тому матеріали після їх просіювання необхідно знову ретельно змішати.

Змішування окремих компонентів. Змішування порошоків виробляють в змішувачах. Найбільш простим і легким способом змішування є такий, при якому інгредієнти складають приблизно рівну кількість, з частками однакових розмірів, близькими по щільності. Усі компоненти засипають в змішувач і перемішують до отримання однорідної суміші. Якщо за вказаних рівних умов питома маса змішуваних порошоків різна, то тоді тривалість перемішування збільшується.

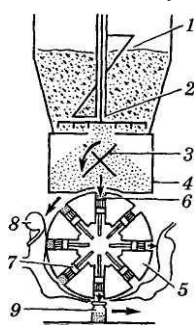
Якщо в суміш входить компонент в невеликій кількості, то для підвищення рівномірності розподілу потрібне додаткове подрібнення його часток. При цьому, чим менше концентрація його в суміші, тим дрібніше мають бути частки цього інгредієнта. При значній різниці в розмірах часток окремих компонентів доцільно зменшити великі частки їх до розмірів найменших з метою отримання більш рівномірної суміші.

Якщо до великої кількості речовин потрібно додати незначну кількість отруйного або сильнодіючого інгредієнта, то спочатку потрібна остання речовина ретельно змішати з одним з інгредієнтів або індиферентною порошкоподібною речовиною. Спочатку в змішувач завантажують речовину, яка є в найбільшій кількості, а потім до нього додають приготувану суміш з отруйною або сильнодіючою речовиною, після чого виробляють ретельне перемішування.

В деяких випадках речовини, що входять до складу суміші в невеликих кількостях, раціонально розчинити. Отриманий розчин змішують з іншим матеріалом.

Ефірні олії в невеликих кількостях додають до порошоків майже так само, як отруйні і сильнодіючі речовини, тобто їх змішують з невеликою кількістю порошку або готують спиртовий розчин.

Фасування і пакування порошоків. Фармацевтична промисловість випускає прості і складні порошки, як правило, в багатодозових упаковках (неподілені). Фасування порошоків виробляється за допомогою спеціальних дозаторів: в основному шнекових і вакуумних, працюючих за об'ємним принципом. Об'ємні дозатори прості по пристрою, нескладні в експлуатації і при відносній погрішності в 2-3 % забезпечують продуктивність до 300 доз в хвилину. Із зменшенням величини дози і збільшенням швидкості дозування погрішність зростає.

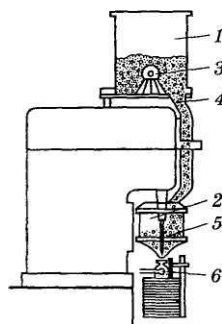


Принцип роботи шнекового дозатора показаний на рисунку 1.1. Порошок завантажують в бункер 1. За допомогою регулювальника він подається направляючою мішалкою 3 через дросельний клапан 4 вниз в завантажувальну воронку 2, в якій підтримується рівень порошку. Процес дозування здійснюється поворотом вертикального дозуючого шнека 5 в підготовлений контейнер 8.

Рисунок 1.1 – Схема принципу роботи шнекового дозатора

Принцип роботи камерного вакуумного дозатора представлений на рисунку 1.2.

Фасований порошок подається в завантажувальну воронку 1. Мішалки 2 і 3, що обертаються відповідно навколо вертикальної і горизонтальної осей, забезпечують рівномірний розподіл порошку в наповнювальній камері 4.



У роторі 5, що замикає низ наповнювальної камери, розташовано 8 дозувальних отворів 6. З центру колеса в ці отвори встановлені на різьбленні дозуючі поршні 7, визначальні об'єм наповнення.

Рисунок 1.2 – Схема принципу роботи камерного вакуумного дозатора.

Ротор періодично, після кожного циклу, обертається на 1/8 його об'єму, дозувальні отвори встановлюються під наповнювальною камерою, при цьому порошок всмоктується в отвори, що знаходяться під

вакуумом. Після двох циклів зовнішня поверхня наповнювального колеса очищується ракелем 8, а надлишок порошку відсисається. Подальші два цикли переводять ротор в положення поєднання з отвором горловини підготовленого контейнера 9. Порошок висипається у контейнер під впливом короткого імпульсу стислого повітря.

Приватна технологія і номенклатура порошків

Сіль карловарская штучна (*Sal carolinum factitium*). Білий порошок, розчинимо в 10 частинах води. Склад: натрію сульфату висушеного – 44 частини; натрію гідрокарбонату – 36 частин; натрію хлориду – 18 частин; калію сульфату – 2 частини. Порошки змізерніють і просіюють. Отримані середньомілки порошки у вказаних вище співвідношеннях змішують, просіюють (розмір 0,2 мм) і знову перемішують. Препарат стандартизують за кількісним змістом кожного компонента суміші.

Застосовують як проносне і жовчогінний засіб. Фасують препарат в скляні банки або поліетиленові пакети по 125 г. Зберігають в сухому, прохолодному місці.

Порошок кореня солодкового складний (*Pulvis Glycyrrhizae compositus*). Зеленовато-жовтого кольору, кропового запаху, гірковато-солодкий на смак. Склад: кореня солодкового і листя сени – по 20 частин; плодів фенхеля і сірки очищеної – по 10 частин; цукру – 40 частин. Середньомілки порошки вказаних речовин змішують, просіюють (розмір 0,2 мкм) і знову перемішують. Застосовують як легке проносне. Препарат упаковують в банки темного скла. Зберігають в сухому, захищеному від світла місці.

Гальманін (*Galmaninum*). Білий або рожевий, жирний на дотик порошок. Склад: кислоти саліцилової – 2 частини; цинку оксиду – 10 частин; тальку і крохмалю – по 44 частини. Усі компоненти мають бути у вигляді наймілкого порошку, тому їх окремо заздалегідь подрібнюють і просіюють (розмір 0,09 мм), змішують і знову просіюють.

Застосовують зовнішньо у вигляді присипки як антисептичний і підсушувачий засіб при пітливісті ніг. Препарат упаковують в картонні коробки по 50 г. Зберігають в сухому місці.

Дитяча присипка (*Aspersio puerilis*). Білий порошок. Склад: крохмалю і цинку оксиду – по 10 частин, тальку – 80 частин. Технологія аналогічна технології гальманіну. Застосовують зовнішньо при захворюваннях шкіри. Препарат упаковують в картонні коробки по 50 г. Зберігають в сухому місці.

Присипка амиказолу (*Aspersio Amycazoli*). Білий або злегка сірватий порошок. Склад: амиказолу – 2 або 5 частин, тальку – 98 або 95 частин. Технологія аналогічна технології гальманіну.

Застосовують зовнішньо як протигрибковий засіб. Препарат випускають в картонних коробках по 40 г. Зберігають в захищеному від світла місці. Список Б.

З простих порошків промисловістю випускаються: магнію сульфат (*Magnesii sulfas*) в упаковці по 5, 10, 30 і 50 г; кислота борна (*Acidum boricum*) в пакетах з поліетилен-целофанової плівки по 10 г; калію перманганат (*Kalii permanganas*) в упаковці по 5 і 10 г та ін.

1.2.3 Розчинні чаї

В даний час відзначається тенденція до заміни зборів аналогічними сумарними препаратами, а саме повністю та швидкорозчинними лікувальними розчинними чаями.

Чаї лікарські – напої, що володіють лікувальними властивостями і готуються з висушених грубо подрібнених частин різних лікарських рослин.

Найбільш відомі такі лікарські чаї:

- апетитні;
- вітрогінні (переважно з коренів валеріани, листя м'яти перцевої, квіток ромашки, трави материнки, плодів фенхелю і кмину);
- вітамінні (плоди шипшини, чорниці, горобини, брусниці, листя кропиви, корінь моркви);
- грудні (коріння алтея, солодки, фіалки, квітки коров'яку, мальви, листя подорожника великого, мати-й-мачухи, трава материнки, плоди анісу, фенхеля, соснові бруньки, квітки шавлії);
- жовчогінні (кошики безсмертника з додаванням листя тріфолі, м'яти, трави деревію і полину, кореня ревеню, плодів коріандру і фенхелю);
- шлункові (з в'язучих плодів черемхи, чорниці, кореня змійовика, перстачу, родовика, шишок вільхи, іноді додаються листя шавлії, плоди кмину);
- сечогінні (включають переважно листя мучниці, ягоди ялівцю, квітки волошки, березові бруньки);
- м'які (квітки ромашки, мальви, бузини чорної, листя шавлії, лляне насіння, трава буркуну);
- потогінні (квітки липи, плоди малини, трава материнки, плоди анісу, листя мати-й-мачухи, квітки бузини);
- проносні (кора крушини, плоди жостеру, листя сени, корінь солодки, іноді плоди анісу, коріандру, фенхелю);
- заспокійливі (корінь валеріани, листя м'яти, плоди кмину, фенхелю).

Чай має тонізуючі властивості завдяки вмісту в ньому кофеїну, ефірних олій і дубильних речовин (чайного таніну).

Технологія розчинних чаїв полягає в тому, що рослинну сировину ретельно екстрагують, потім точно розраховану кількість витяжок з різної рослинної сировини змішують і подають в розпилювальну сушарку. При цьому продукт швидко зневоднюється при м'яких технологічних умовах. Отриманий порошок дозують і пакують в одноразові герметичні пакети з фольги або спеціальних видів паперу.

Сучасні розчинні чаї за своїм хімічним складом і властивостями не дуже відрізняються від чаю, завареного з сухого листа. Позитивною його властивістю є простота та швидкість приготування – не потрібно правильної процедури заварювання. Для споживачів, що на перше місце ставлять стимулюючу дію чаю, зручно те, що приготувати висококонцентрований (і містить велику кількість кофеїну) розчин можна дуже легко – розчинивши в чашці не одну, а кілька разових доз порошку. На відміну від розсипного або пакетованого чаю він не вимагає кип'ятіння води безпосередньо перед заварюванням.

Розчинний чай дуже компактний (разова норма порошку на чашку чаю – близько 0,5 г) і не вимагає для приготування ніякого спеціального посуду. Приготування розчинного чаю практично не залишає відходів.

За своїми смаковими та ароматичними властивостями сучасний розчинний чай не може скласти навіть слабкої конкуренції звичайному байховому чаю, завареному традиційним чином. Причина в тому, що технологія виготовлення розчинного чаю, що включає нагрівання до високих температур, випарювання, що проводяться в металевих ємностях, неминуче призводить до втрати ефірних олій, що становлять основу аромату чаю. Речовини, що входять до складу чаю, не завжди нормально переносять контакт з металом при високих температурах. Внаслідок цього розчинний чай має досить слабкий смак і практично не має аромату. Цей недолік повнюється ароматизацією.

1.2.4 Таблетки

Таблетки – (з латинського – дошка, дощечка, плитка) дозована лікарська форма, яку отримують пресуванням лікарських і допоміжних речовин.

Залежно від призначення і способу застосування таблеток розрізняють наступні групи:

Oribletae – таблетки, вживані перорально. Лікарські речовини всмоктуються слизовою оболонкою шлунку або кишковика. Ці таблетки вживають, запиваючи водою. Пероральна група таблеток є основною.

Resoriblettae – таблетки, вживані сублінгвально; лікарські речовини всмоктуються слизовою оболонкою порожнини рота.

Implantablettae – таблетки, виготовлені асептично, застосовуються для імплантації. Розраховані на уповільнене всмоктування лікарських речовин з метою пролонгації лікувального ефекту.

Injectablettae – таблетки, що виготовляються асептично, застосовуються для отримання ін'єкційних розчинів лікарських речовин.

Solublettae – таблетки, використовувані для приготування розчинів різного фармацевтичного призначення.

Dulciblettae bacilli, boli, uretratoria, vagitoria – пресовані уретральні, вагінальні і ректальні лікарські форми.

Препарати таблеток складають 80 % від загального об'єму ГЛФ.

Переваги:

- належний рівень механізації основних стадій і операцій виробництва, сприяючий високій продуктивності і гігієнічності;

- точність дозування лікарських речовин, що вводяться в таблетки;

- портативність таблеток, зручна для їх відпустки, зберігання і транспортування;

- тривале збереження лікарських речовин в спресованому стані;

- для речовин недостатньо стійких – можливість нанесення захисних оболонок;

- можливість маскування неприємних органолептичних властивостей (смак, запах, фарбувальна здатність), що досягається, шляхом нанесення покриттів;

- поєднання лікарських властивостей, несумісних за фізико-хімічними властивостями в інших лікарських формах;

- локалізація дії лікарської речовини в певному відділі шлунково-кишкового тракту – шляхом занесення оболонок, розчинних в кислому або лужному середовищі;

- пролонгація дії лікарських речовин (шляхом нанесення покриттів, використання спеціальних технологій і складу таблеток-ядер);

- регулювання послідовного всмоктування декількох лікарських речовин з таблетки в організм в певні проміжки часу (багатошарові таблетки);

- попередження помилок при відпустці і прийомі ліків – нанесення на поверхню таблеток відповідних написів.

Проте таблетки мають і деякі **недоліки**:

- дія лікарських препаратів в таблетках розвивається відносно повільно;

- таблетки неможливо ввести в організм при блювоті і непритомному стані;
- при зберіганні таблетки можуть цементуватися, при цьому збільшується час розпадаємості;
- до складу таблеток можуть входити допоміжні речовини, що не мають терапевтичної цінності, а що іноді викликають деякі побічні явища (наприклад, тальк дратує слизову оболонку шлунку);
- окремі лікарські препарати (наприклад, натрію або калію бромід) утворюють в зоні розчинення висококонцентровані розчини, які можуть викликати сильне роздратування слизових оболонок (цей недолік усувається шляхом розчинення таблеток в певній кількості води);
- не усі хворі, особливо діти, можуть вільно проковтувати таблетки.

Класифікація таблеток

За способом отримання розрізняють два класи таблеток:

- пресовані, отримувані шляхом пресування лікарських порошків на таблетованих машинах з різною продуктивністю. Цей спосіб є основним.

- формовані, або тритураційні таблетки, що отримуються формуванням таблетмаси. Вони складають приблизно 1-2 % від усього обсягу виробництва таблеток. Тритураційні таблетки містять невеликі дози лікарських і речовин, що розбавляють: маса їх може складати до 0,05 г.

Класифікація таблеток за конструктивною ознакою:

за складом:

- прості (однокомпонентні);
- складні (багатокомпонентні);

за структурою будови:

- каркасні;
- одношарові;
- багатошарові (не менш 2-х шарів);
- з покриттям або без нього.

Каркасні, або скелетні таблетки (дурули), мають нерозчинний каркас, порожнечі якого заповнені лікарською речовиною. Таблетка є як би губкою, просоченою ліками. При прийомі каркас її не розчиняється, зберігаючи геометричну форму, а лікарська речовина дифундує в шлунково-кишковий тракт.

Одношарові таблетки складаються з пресованої суміші лікарських і допоміжних речовин і однорідні за усім об'ємом лікарської форми.

У багатошарових таблетках лікарські речовини розташовуються пошарово. Застосування хімічнонесумісних речовин обумовлює їх мінімальну взаємодію.

Покриття таблеток класифікують на:

- дражоване;
- плівкове;
- пресоване сухе.

Форми таблеток, що випускаються хіміко-фармацевтичною промисловістю, – найрізноманітніші: циліндри, кулі, куби, трикутники, чотирикутники та ін.

Найпоширенішою є плоскоциліндрична форма з фаскою і двоопукла форма, зручна для ковтання. Крім того, пуансони і матриці для виробництва таблеток простіші у виготовленні і не викликають особливих утруднень при їх установці на таблетмашину.

Більшість фасувальних і пакувальних автоматів пристосована для роботи з плоскоциліндричними і двоопуклими таблетками.

Плоскоциліндрична без фаски форма таблеток для виробництва не рекомендується, оскільки при розфасовці і транспортуванні руйнуються гострі краї таблеток і вони втрачають товарний вид.

Розмір таблеток коливається від 4 до 25 мм в діаметрі, найбільш поширені – від 4 до 12 мм, таблетки діаметром понад 25 мм називаються брикетами. Таблетки діаметром більше 9 мм мають одну або дві риски, нанесені перпендикулярно, які дозволяють розділити таблетку на дві або чотири частини і таким чином варіювати дозування лікарської речовини.

Маса таблеток в основному складає 0,05-0,8 г, що визначається дозуванням лікарської речовини і кількістю допоміжних речовин, що входять до їх складу.

Таблетки повинні мати правильну форму, без вищерблених країв, гладку і однорідну поверхню, мати достатню міцність і не кришитися. Геометрична форма і розміри таблеток визначаються стандартом – ОСТ 64-072-89 "Засоби лікарські. Таблетки. Типи і розміри".

Він передбачає випуск двох типів таблеток: плоскоциліндричних без фаски і з фаскою, двоопуклих без покриття і з покриттями: плівковим, напресованим і дражованим.

Плоскоциліндричні таблетки випускаються 14 типорозмірів з діаметром в діапазоні від 4,0 до 20,0 мм; двоопуклі таблетки без покриття – 10 типорозмірів – від 4,0 до 13,0 мм, таблетки з покриттям – від 5,0 до 10,0 мм. Діаметр таблеток визначається залежно від їх маси.

Висота плоскоциліндричних таблеток має бути в межах 30-40 % від діаметру. Деякі таблетки (у країнах СНД – це таблетки, що містять наркотики), мають на поверхні написи з назвою препарату у вигляді увігнутих відбитків, оскільки опуклі букви на торці таблеток значно більше схильні до стирання і руйнування.

Технологічний процес виробництва таблеток

При виготовленні лікарських форм з порошкового матеріалу, окрім змішення і пресування, проводяться операції подрібнення, грануляції і таблетування.

Подрібнення препарату використовується для досягнення однорідності змішення, усунення великих агрегатів в матеріалах, що грудкують і склеюються, збільшення технологічних і біологічних ефектів.

Подрібнення порошоків призводить до визначеного збільшення міцності і числа контактів між частками і в результаті – до утворення міцних конгломератів. Використовуючи цю властивість, у вугільній промисловості методом обкатки отримують міцні гранули з подрібненого порошку.

Тонке подрібнення лікарських порошоків, незважаючи на можливі переваги біодоступності, не знайшло широкого застосування, за винятком окремих випадків, в технології виробництва твердих лікарських форм. Це обумовлено тим, що кристал є жорстко сформованою структурою з мінімальною вільною і високою внутрішньою енергією і для його руйнування вимагаються значні зовнішні зусилля. У системі кристалів одночасно з подрібненням посилюється тертя, що зменшує зовнішнє навантаження, що додається, до величин, здатних викликати тільки еластичну або незначну пластичну деформацію. Тому ефективність подрібнення, особливо в кристалічних речовинах з високою температурою плавлення, швидко падає.

Для збільшення пластичної деформації в подрібнюваний порошок вводять деяку кількість рідкої фази.

Збільшення вільної енергії кристалів при подрібненні може служити причиною механохімічної деструкції препаратів і зменшення їх стабільності при зберіганні.

Подрібнення високопластичних матеріалів з низькими температурами плавлення, таких, як ковзаючі і змащуючі речовини, може привести до значного збільшення їх ефективності при виготовленні таблеток.

Деякі м'які конгломерати порошоків усувають просіюванням їх або протиранням через перфоровані пластини або сита з певним розміром отворів. У інших випадках просіювання є невід'ємною частиною подрібнення для отримання суміші з певним гранулометричним складом.

Для подрібнення порошоків і гранул запропонований ряд апаратів з різними робочими органами. Нерідко подрібнюючі агрегати входять в комплекс устаткування для обробки вихідних субстанцій і кінцевої продукції – гранул (гранулятори, змішувачі-гранулятори, класифікатори та ін.).

У зв'язку з невеликими кількостями подрібнюваних матеріалів на заводах для цих цілей, зокрема для подрібнення некондиційних гранул, використовуються гранулятори, кульові і молоткасті млини, мікромлини та ін.

Вибір оптимальної технологічної схеми виробництва таблеток залежить від фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарських речовин, їх кількості у складі таблетки, стійкості до дії чинників зовнішнього середовища та ін.

Нині відомий два основні методи отримання таблеток: шляхом прямого пресування речовин і через гранулювання.

Пряме пресування

Метод прямого пресування має ряд переваг. Він дозволяє досягти високої продуктивності праці, значно скоротити час технологічного циклу за рахунок скасування ряду операцій і стадій, виключити використання декількох позицій устаткування, зменшити виробничі площі, понизити енерго- і трудовитрати. Пряме пресування дає можливість отримати таблетки з волого-, термолабільних і несумісних речовин. На сьогодні цим методом отримують менше 20 найменувань таблеток, оскільки більшість лікарських речовин не мають властивостей, що забезпечують безпосереднє їх пресування. До цих властивостей відносяться: ізодіаметрична форма кристалів, хороша сипучість (плинність) і пресуємість, низька адгезійна здатність до пресс-інструменту таблетмашини.

Пряме пресування – це сукупність різних технологічних прийомів, що дозволяють поліпшити основні технологічні властивості матеріалу, що таблетується, – сипучість і пресуємість, і отримати з нього таблетки, минувши стадію грануляції.

Нині таблетування без грануляції здійснюється:

- з додаванням допоміжних речовин, що покращують технологічні властивості матеріалу;
- шляхом примусової подачі таблетматеріалу із завантажувальної воронки таблетмашини в матрицю;
- з попередньою спрямованою кристалізацією пресованої речовини.

Велике значення для прямого пресування мають величина, міцність часток, пресуємість, плинність, вологість і інші властивості речовин. Так для отримання таблеток хлориду натрію прийнятною є довгаста форма часток, а кругла форма цієї речовини практично не піддається пресуванню. Найбільш хороша плинність відзначається у крупнодисперсних порошків з рівноосною формою часток і малою пористістю – таких, як лактоза, фенілсаліцилат, гексаметилентетрамін та ін. Тому такі препарати можуть бути спресовані без попередньої грануляції.

Якнайкраще піддаються пресуванню лікарські порошки з розміром часток 0,5-0,1 мм, насипною масою більше 330 кг/м³, пористістю менше 37 %. Лікарські речовини, використовувані для прямого пресування повинні складатися з достатньої кількості ізодіаметричних часток прибли-

зно однакового фракційного складу і не містити великої кількості дрібних фракцій, їх повинні об'єднувати здатність мимовільного об'ємного дозування і хороша пресуємість.

У разі, коли лікарські речовини не здатні до мимовільного дозування внаслідок вмісту (до 70 %) дрібних фракцій і нерівностей поверхонь часток, що викликають сильне міжчасткове тертя, використовують допоміжні речовини, що відносяться до класу тих, що ковзають.

Таким методом отримують таблетки вітамінів, алкалоїдів, глікозидів, кислоти ацетилсаліцилової, бромкамфори, фенолфталеїну та ін.

Попередня спрямована кристалізація – один з найбільш складних способів отримання лікарських речовин, придатних для безпосереднього пресування, його здійснюють двома методами:

- перекристалізацією готового продукту в необхідному режимі;
- підбором певних умов кристалізації продукту, що синтезується.

Застосовуючи ці методи, отримують кристалічну речовину з кристалами ізодіаметричної структури, які вільно висипаються з воронки і, що внаслідок цього, піддаються мимовільному об'ємному дозуванню.

Для підвищення пресуємість лікарських речовин при прямому пресуванні до складу порошкоподібної суміші вводять сухі речовини, що склеюють, – найчастіше мікрокристалічну целюлозу або поліетиленоксид. Завдяки своїй здатності поглинати воду і гідратувати окремі шари таблеток, мікрокристалічна целюлоза робить сприятливу дію на процес вивільнення лікарських речовин. З мікрокристалічною целюлозою можна виготовити міцні, але не завжди таблетки, що добре розпадаються.

Для поліпшення розпадаємість таблеток з мікрокристалічною целюлозою рекомендують додавати ультраамілопектин.

При прямому пресуванні застосовують і модифіковані крохмалі. Останні вступають в хімічну взаємодію з лікарськими речовинами, значно впливаючи на їх вивільнення і біологічну активність.

Частіше використовують молочний цукор як засіб, що покращує сипучість порошків, а також гранульований кальцію сульфат, що має хорошу плинність і що забезпечує отримання таблеток з достатньою механічною міцністю.

При прямому пресуванні рекомендована мальтоза як речовина, що забезпечує рівномірну швидкість засипки і що має незначну гігроскопічність.

Технологія приготування таблеток полягає в тому, що лікарські препарати ретельно змішують з необхідною кількістю допоміжних речовин і пресують на таблетмашинах. Недолік методу – можливість розшарування таблетмаси, зміна дозування при пресуванні з незначною кількістю діючих речовин і використовуваний високий тиск. Деякі з вказаних

недоліків зводяться до мінімуму при таблетуванні шляхом примусової подачі пресованих речовин в матрицю.

Промислове виробництво таблеток з попередньою грануляцією

У разі незадовільних технологічних властивостей порошкоподібних мас, а саме поганий пресуємості і сипучості, для забезпечення необхідної якості необхідно заздалегідь здійснити грануляцію.

Гранулювання – спрямоване зміцнення часток, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини.

Грануляція потрібна для поліпшення сипучості таблетмаси, яке відбувається в результаті значного зменшення сумарної поверхні часток при їх злипанні в гранули і відповідного зменшення тертя, що виникає між частками при русі. Розшарування багатокомпонентної порошкоподібної суміші, як правило, відбувається за рахунок різниці в розмірах часток і значеннях питомої густини що входять до її складу лікарських і допоміжних компонентів. Розшарування неприпустимий процес, здатний викликати майже повне виділення компонента з найбільшою питомою густиною з суміші і порушення дозування препарату. Грануляція запобігає цій небезпеці, оскільки в цьому випадку відбувається злипання часток різної величини і питомої густини. Гранулят, що утворюється, має постійну насипну масу, крім того міцні гранули менше схильні до стирання і мають кращу сипучість.

Нині процес грануляції здійснюється наступними методами:

- суха грануляція, або грануляція помелом;
- волога грануляція, або гранулювання продавлюванням;
- структурна грануляція.

Метод сухого гранулювання

Цей метод полягає в перемішуванні порошоків і їх зволоженні, з наступним їх висушуванням до грудкуватої маси. Потім масу протирають в грануляторах або подрібнюють на млинах у крупний порошок. Грануляція помелом використовується в тих випадках, зволожений матеріал реагує з матеріалом при протиранні. У разі, коли лікарські речовини розкладаються у присутності води, під час сушки вступають в хімічні реакції або піддаються фізичним змінам (плавлення, розм'якшення, зміна кольору) – їх брикетують. Для цього порошок пресують на спеціальних пресах в таблетки великого розміру (25-30 мм) під високим тиском. Отримані брикети подрібнюють, отриманий порошок фракціонують за допомогою сит і пресують на таблетмашинах. Грануляцію брикетуванням можна використовувати і в тому випадку, коли лікарська речовина має хорошу пресуємість і для нього не вимагається додаткового зв'язування часток речовинами, що склеюють.

Перспективним є застосування сухого гранулювання з використанням сухих речовин, що склеюють (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, поліетиленоксид), які забезпечують під тиском зчеплення часток, як гідрофільних, так і гідрофобних речовин.

Метод вологого гранулювання

На виробництві вологого гранулювання проводиться в спеціальних препаратах званих грануляторами, робочий орган яких, продавлює порошокоподібну масу через отвори в стінках. При цьому виходять гранули ідентичної форми. Грануляція або протирання вологої маси виробляється з метою ущільнення порошку і отримання рівномірних зерен, що мають хорошу сипучість.

Цьому способу гранулювання піддаються порошки, що мають погану сипучість і недостатню здатність до зчеплення між частками.

У обох випадках до маси додають розчини, що склеюють.

Метод вологого гранулювання включає наступні операції:

- змішення порошоків;
- зволоження порошоків розчином речовин, що склеюють і перемішування;
- гранулювання вологої маси;
- сушка вологих гранул;
- обробка сухих гранул.

Змішення порошоків

Метою цієї операції є досягнення однорідної маси і рівномірності розподілу в ній діючої речовини. Для змішення і зволоження порошокоподібних речовин застосовуються змішувачі з лопатями, що обертають, шнекові змішувачі, сумішеві барабани.

При змішенні порошоків необхідно:

- до більшої кількості додавати менше;
- отруйні і сильнодіючі речовини, вживані в малих кількостях, додають до маси окремими порціями у вигляді тритурацій, тобто в розведенні з наповнювачем в концентрації 1:100;
- забарвлені речовини і речовини з великою питомою масою завантажувати в змішувач в останню чергу;
- легколеткі ефірні олії вводити перед пресуванням на стадії опудрювання, щоб уникнути їх звітрювання.

Практика виробництва таблеток показує, що час, необхідний для змішення двух- або трикомпонентної суміші в сухому стані, складає 5-7 хв, для складнішої суміші – 10-12 хв.

Після змішення сухих порошоків в масу окремими порціями додають зволожувач, що необхідно для запобігання тому, що її грудкує.

При вологому зміщенні порошків рівномірність їх розподілу значною мірою покращується, не спостерігається розподіли часток і розширення маси, покращується її пластичність. Перемішування змочених порошків супроводжується деяким ущільненням маси внаслідок витіснення повітря, що дозволяє отримувати твердіші, щільніші гранули. Час перемішування вологої маси: для простих сумішей 7-10 хв, для складних – 15-20 хв. Оптимальна кількість зволожувача визначається експериментально (виходячи з фізико-хімічних властивостей порошків). Помилка може привести до браку: введення недостатньої кількості зволожувача призводить до того, що гранули після сушки розпадатимуться; якщо введений надлишок зволожувача, то утворюється липка, в'язка маса, яка погано гранулюється. Маса з оптимальною кількістю зволожувача є вологою щільною сумішшю, що не прилипає до руки, але що розсипається при здавленні на окремі грудочки.

Гранулювання вологої маси

Волога маса гранулюється на спеціальних машинах-грануляторах, принцип роботи, яких полягає в тому, що матеріал протирається лопатями, пружинячими валиками або іншими пристосуваннями через перфорований циліндр або сітку.

Для забезпечення процесу протирання машина повинна працювати на оптимальному режимі без перевантаження так, щоб волога маса вільно проходила через отвори циліндра або сітки. Якщо маса досить зволожена і в міру пластична, то вона не заклеює отвори і процес відбувається без утруднень, інакше необхідно періодично зупиняти машину і промити лопаті барабана.

Вибір сит для гранулювання має велике значення. Встановлено, що вологу масу необхідно пропускати через сито з діаметром отворів 3-5 мм, а суху – через сито з діаметром отворів 1-2 мм.

Нині волога грануляція – основний вид грануляції у виробництві таблеток, проте він має ряд недоліків :

- тривала дія вологи на лікарські і допоміжні речовини;
- погіршення розпадаємості (розчинності) таблеток;
- необхідність використання спеціального устаткування;
- тривалість і трудомісткість процесу.

Сушка вологих гранул

Для сушки вологих гранул використовують різні типи сушарок : полічні, сублімації, сушарки псевдозрідженого шару.

Висушені гранули перед пресуванням повинні мати деяку вологість звану залишковою.

Залишкова вологість для кожного таблетпрепарату індивідуальна і має бути оптимальною, тобто такої, при якій процес пресування протікає якнайкраще, а якість таблеток відповідає вимогам ДФУ 1.

Недосушені гранули прилипають до пуансонів, нерівномірно заповнюють матрицю і вимагають підвищеної кількості антифрикційних речовин. Пересушені гранули важко пресуються, і таблетки можуть мати порушені краї.

Обробка гранул

В процесі сушки гранул можливе їх злипання в окремі грудки. З метою забезпечення рівномірного фракційного складу висушені гранули пропускають через гранулятор з розміром отворів сіток 1,5 мм, що значною мірою забезпечує постійну масу таблеток. Потім гранули опудрюють, додаючи антифрикційні речовини, і передають на стадію таблетування.

Структурна грануляція

Структурна грануляція забезпечує утворення округлих і однорідних за розміром гранул, що покращує якість таблеток, підвищує точність дозування лікарської речовини. Структурна грануляція може проводитися трьома способами:

- в дражувальному котлі;
- розпилом;
- в псевдозрідженому шарі.

Гранулювання розпилом

Гранулювання розпилом здійснюється пульверизацією в розпилюючу сушарку допоміжних речовин і зволожувача. Для цього заздалегідь готується суспензія з допоміжних речовин і зволожувача (без лікарських речовин) і подають її в розпилюючу сушарку за допомогою форсунок у вигляді дрібних крапель. Сушка здійснюється повітрям при температурі близько 150 °С. При цьому виходять гранули розміром 10-70 мкм. Потім отримані гранули змішують з лікарськими речовинами і, якщо необхідно, додають допоміжні речовини, не введені раніше до складу суспензії. Гранули мають хорошу сипучість і пресуємость, тому таблетки, які отримуються з такого грануляту, мають високу міцність і пресуються при низьких тисках. Цей вид грануляції доцільно застосовувати в тих випадках, коли тривалий контакт гранульованого продукту з повітрям небажаний (наприклад, при виробництві ферментів, антибіотиків, продуктів з тварини і рослинної сировини).

Гранулювання в дражувальному котлі

Для грануляції в дражувальному котлі необхідні лікарські і допоміжні речовини завантажують в дражувальний котел і при його обертанні проводять зволоження, а потім поступове висушування отриманих гранул,

при цьому частки порошоків злипаються між собою і в результаті тертя набувають більш-менш правильної форми.

Гранулювання в псевдозрідженому шарі

Особливість цього методу полягає в тому, що оброблюваний матеріал, а потім і грануляція, що утворюється, безперервно знаходяться в русі. Основні операції – змішення компонентів, зволоження суміші розчином склеюючої речовини, грануляція, сушка грануляту і внесення опудрюючих речовин, що опудрюють, – протікають в одному апараті.

Грануляція в псевдозрідженому шарі може бути здійснена двома способами:

- розпилом розчину, що містить допоміжні речовини і лікарські речовини, в псевдозрідженій системі;
- гранулюванням порошкоподібних речовин з використанням псевдозрідження.

У першому випадку, гранули утворюються при нанесенні гранулюючого розчину або суспензії на спочатку введені в апарат ядра (ядром може бути лікарська речовина або індиферентна речовина, наприклад, цукор), що знаходяться в псевдозрідженому стані.

У другому випадку, в киплячому шарі гранулюються безпосередньо порошки.

При гранулюванні в псевдозрідженому шарі утворюються м'якші і пористіші гранули, ніж при їх отриманні методом вологої грануляції, де утворюються великі зерна, які необхідно подрібнювати.

У технології таблеток дуже часто використовують змішану грануляцію, яку проводять таким чином,:

- препарат змішують з допоміжними речовинами;
- порошкоподібну масу зволожують розчином речовини, що зв'язує;

- вологу масу розкладають тонким шаром і сушать;
- суху масу після сушки протирають через перфоровану пластинку, тобто проводять суху грануляцію;
- отримані сухі гранули опудрюють.

Отже, змішана грануляція є видозміненим методом вологої грануляції, де відсутня операція протирання вологої маси.

Допоміжні речовини

Допоміжні речовини у виробництві таблеток призначені надати масі таблетки необхідні технологічні властивості, що забезпечують точність дозування, механічну міцність, розпадаємість, а також стабільність під час зберігання готових таблеток. При цьому допоміжні речовини виконують три основні функції:

- технологічну, оскільки є формоутворювачами таблетмаси, що легко дозується і пресованої;
- каталітичну – регулюють необхідну швидкість вивільнення лікарських речовин з таблетки;
- терапевтичну, оскільки з біофармацевтичної точки зору, вони виконують роль носіїв і стабілізаторів структурної біологічної інформації лікарських речовин.

За призначенням допоміжні речовини підрозділяються на: наповнювачі, зв'язуючі, розпушуючі, антифрикційні, плівкоутворюючі, коригенти смаку, запаху або кольору, пластифікатори, пролонгатори, розчинники.

До допоміжних речовин пред'являються наступні вимоги:

- вони мають бути хімічно індиферентні;
- не повинні виявляти негативної дії на організм хворого, а також на якість таблеток при їх виготовленні, транспортування і зберіганні.

Наповнювачі

Наповнювачі додають для отримання певної маси таблетки. При невеликому дозуванні лікарської речовини (зазвичай 0,01-0,001 г). До цієї групи допоміжних речовин відносяться буряковий і молочний цукор, натрію хлорид, глюкоза, крохмаль, натрію гідрокарбонат. При прямому пресуванні знайшли застосування такі речовини як похідна целюлоза, модифіковані крохмалі, двохзаміщений фосфат кальцію, сульфат кальцію, оксид кальцію, гідрокарбонат і карбонат основний магнію, маніт, сорбіт, сечовина та ін. Наповнювачі визначають технологічні властивості таблетмаси, фізико-хімічні властивості готових таблеток. Вони значною мірою можуть чинити вплив на кінцевий терапевтичний ефект.

Зв'язуючі речовини

Зв'язуючі речовини збільшують взаємне зчеплення окремих часток таблетмаси і міцність гранул або таблеток, визначають технологічні властивості – поведінка при пресуванні і властивості готової продукції (зовнішній вигляд, міцність, розпадаємість).

Особливу роль грають речовини, що зв'язують, при пресуванні складних порошків, які в процесі таблетування можуть розшаруватися, що призводить до отримання таблеток з різним вмістом інгредієнтів, що входять. Раціональність застосування речовин, що зв'язують, і їх кількість залежать від фізико-хімічних властивостей пресованих речовин.

Функції речовин, що зв'язують, можуть виконувати: вода, спирт етиловий, цукровий сироп, крохмальний клейстер, розчини високомолекулярних сполук (желатину, полівінілового спирту, полівінілпіролідону, оксипропилметилцелюлози, натрію альгінату та ін.).

Воду застосовують в усіх випадках, коли просте зволоження забезпечує нормальне гранулювання порошкоподібної маси. Спирт використовують, в тих випадках коли до складу порошкоподібної маси входять гігроскопічні речовини або сухі екстракти з рослинної сировини, оскільки такі речовини з водою і водними розчинами утворюють клейку, погано гранульовану масу. Концентрація спирту зазвичай тим вище, чим більш гігроскопічний порошок.

Для порошоків, які утворюють з водою і спиртом розсипчасті маси застосовують розчини вказаних вище ВМС. Зв'язуюча здатність ВМС визначається не лише їх концентрацією і в'язкістю, але і величиною молекули.

Розпушуючі речовини

Розпушуючі речовини – сполуки, що забезпечують механічне руйнування (розпадаємість) таблетки в шлунку або кишечнику при контакті з травними соками, вводяться в таблетмасу з метою якнайшвидшого вивільнення лікарських речовин, оскільки відомо, що терапевтична ефективність таблеток, що вводяться в організм, залежить від часу і характеру їх розпадаємісті. За механізмом руйнівної дії ці сполуки розділяються на три групи.

Що адсорбують воду і що руйнують таблетку за рахунок набрякання (крохмаль і його похідні, агар-агар, альгінова кислота і її солі, похідна целюлоза, поліметакрилат, бентоніти, амілопектин, ультраамілопектин та ін.).

Що руйнують таблетку за рахунок газоутворення (суміші карбонату натрію з лимонною або вінокам'яною кислотою). Застосовуються в основному при отриманні "шипучих" таблеток. При проникненні води або травних соків в таблетмасу, що містить суміш вказаних речовин, відбувається хімічна реакція між компонентами суміші, що супроводжується виділенням діоксиду вуглецю, який руйнує таблетку.

Покращуюча змочуваність і водопроникність таблетки (ПАР: спени, натрію лаурилсульфат, твін-80). ПАР застосовується в десятих долях відсотків по відношенню до лікарських речовин в поєднанні, наприклад, з крохмалем, як капіляроутворюючим і що набрякає з водою. Комбінація розпушуючих речовин і ПАР виявляє синергетичну дію на руйнування таблетки, яке обумовлене змочуваністю, капілярністю і набрякає.

Ковзаючі речовини

Однією з проблем виробництва таблеток є отримання хорошої плинності грануляту в живлячих пристроях (воронках, бункерах). Отримані гранули або порошки мають шорстку поверхню. Це утрудняє їх вступ із завантажувальної воронки в матричні гнізда. Крім того, гранули можуть прилипати до стінок матриць і пуансонів внаслідок тертя, в місцях контак-

ту часток з прес-інструментом таблетмашини. Для зняття або зменшення цих небажаних явищ застосовують антифрикційні речовини, які по механізму дії розділяються на три групи,:

- речовини, що покращують сипучість грануляту (що ковзають);
- адгезійні речовини (що змащують);
- речовини змішаного типу (стеарати кальцію, магнію і алюмінію).

Як ковзаючі речовини застосовують високодисперсні порошки тальку, висушеного крохмалю картопляного, каоліну, бентоніту, аеросилу, мікрокристалічної целюлози. Тальку, бентонітів, каоліну в масі таблетки повинно міститися не більше 3 %, аеросилу – 10 %, оскільки вони діють дратівливо на слизові оболонки. Ковзаючі речовини, адсорбуючись на поверхні часток (гранул), усувають або зменшують їх шорсткість, підвищуючи плинність. Найбільшу ефективність ковзання мають частки, що мають сферичну форму.

До представників змащуючих речовин відносяться жири, жирні кислоти і їх солі (стеаринова кислота і її солі), вуглеводні (вазелінове масло) і деякі ВМС (твін-80, ПЕО-4000), кількість яких не повинна перевищувати 1 %. З цією метою застосовується також і тальк. Функція змащуючих речовин полягає в тому, щоб здолати сили тертя:

- між гранулами і стінкою матриці;
- між спресованою таблеткою і стінкою матриці у момент виштовхування нижнім пуансоном з матриці.

Коригуючі речовини

Коригуючі речовини додають до складу таблеток з метою поліпшення їх смаку, кольору і запаху. Поліпшення зовнішнього вигляду таблеток досягається введенням до їх складу фарбувальних речовин (барвників, пігментів). При цьому вирішуються і інші завдання:

- захист світлочутливих препаратів від руйнівної дії світла;
- позначення терапевтичної групи або виділення препарату, що містить сильнодіючі речовини.

Тригураційні таблетки

Таблетки, що отримуються формуванням зволжених мас, називаються тригураційними таблетками. На відміну від пресованих, тригураційні таблетки не піддаються дії тиску; зчеплення часток цих таблеток здійснюється в результаті аутогезії при висушуванні, тому таблетки мають малу міцність.

Тригураційні таблетки виготовляють у випадках, якщо використання тиску з яких-небудь причин небажано (наприклад, при виготовленні таблеток нітрогліцерину, оскільки в цьому випадку використання тиску може викликати вибух), або дозування лікарського речовин мала, а додавання великої кількості допоміжних речовин недоцільне. Виготовити такі

таблетки із-за малого розміру (1-4 мм) і маси лікарської речовини (20-40 мг) на серійних пресах таблеток технічно складно, а в більшості випадків неможливо. Тритюраційні таблетки доцільно виготовляти і в тих випадках, коли необхідно, щоб таблетки швидко і легко розчинялися у воді (таблетки для очних крапель і ін'єкційних розчинів), оскільки в цьому випадку не потрібні антифрикційні речовини, які, як правило, нерозчинені у воді.

Тритюраційні таблетки отримують з подрібнених лікарських і допоміжних речовин. Як допоміжні речовини використовують лактозу, сахарозу, глюкозу, крохмаль і їх суміші. Порошкоподібну масу зволожують найчастіше етанолом (40-95 %), він береться в точно певній кількості до отримання пластичної, але нев'язкою маси.

Для формування тритюраційних таблеток створені спеціальні досить складні машини з продуктивністю до 200 тис. таблеток за зміну. Завантажувальна воронка машин заповнюється кашкоподібною масою, яка за допомогою крильчастої мішалки втирається в перфоровані пластини, – крізні, з циліндричною формою отворів, виготовлені з хімічно стійкого матеріалу (пластмаса, ебоніт, легована сталь). Далі втерта маса виштовхується з пластинок системою невеликих пуансонів, і таблетки, що утворилися, висушуються на повітрі або в сушарних шафах при температурі 30-40 °С.

Тритюраційні таблетки стандартизують за вмістом діючих речовин і фізико-хімічним показником відповідно до фармакопейної статті "Таблетки". Тритюраційні таблетки не випробовують на механічну міцність, а визначення розпадаємості і розчинності мають деякі відмінності.

Гранули

Гранули – лікарська форма для внутрішнього застосування у вигляді крупинок круглої, циліндричної або неправильної форми, що містить суміш лікарських і допоміжних речовин. У ряді випадків порошкоподібні суміші доцільно випускати у вигляді дрібних крупинок – зерен, гранул. Гранулюванням можна підвищити стійкість речовин, що відволожуються, а також сприяти швидшому розчиненню і поліпшенню смаку деяких складних порошків. За допомогою гранул можна поєднати реагуючі між собою речовини. Усе це дає можливість застосовувати їх в педіатрії.

До складу гранул входять лікарські (окрім сильнодіючих) і допоміжні речовини (цукор, молочний цукор, натрію гідрокарбонат, винокам'яна кислота, кальцію дифосфат двоохаміщений, крохмаль, декстрин, глюкоза, тальк, сироп цукровий, спирт, вода, харчові барвники, що ароматизують речовини, консерванти). Гранули можна покривати оболонками. Виробництво гранул здійснюється, як і виробництво грануляту для таблеток – сухим, вологим способами і структурною грануляцією.

Готові гранули мають бути однорідні по забарвленню і по розмірах.

Розмір гранул (визначається ситовим аналізом) повинен бути 0,2-0,3 мкм. Кількість дрібніших і більших гранул не повинна перевищувати в сумі 5 %.

Гранули повинні розпадатися не більше ніж за 15 хвилин; покриті оболонкою – не більше ніж за 30 хвилин. Визначення розпадаємості гранул проводять в наважці 0,5 г. При необхідності проводять випробування на розчинність. Допустимі відхилення у вмісті лікарських речовин в гранулах не повинні перевищувати $\pm 10\%$.

1.2.5 Медичні капсули. Мікрокапсули

1.2.5.1 Медичні капсули

Капсули – це дозована лікарська форма, що складається з лікарського засобу, ув'язненого в оболонку.

Капсули можуть бути призначені для орального, рідше для ректального, вагінального або інших способів введення. Залежно від локалізації оральні капсули підрозділяються на:

- сублінгвальні (валідол, нітрогліцерин);
- шлунково-розчинні (олімітин, вітамін А, Е);
- кишково-розчинні.

Залежно від змісту пластифікаторів і за технологічним принципом розрізняють два типи капсул:

- тверді з кришечками;
- м'які, з цілісною оболонкою.

Желатинові капсули володіють високою біодоступністю, мають красивий зовнішній вигляд, легко проковтуються, проникні для травних соків, лікувальна дія вмісту виявляється через 5-10 хвилин після введення; оболонка із желатина непроникна для летючих рідин, газів, кисню повітря (що дуже важливе для збереження засобів, що легко окисляються), заключення в оболонку зручно при використанні лікарських речовин, що володіють фарбувальним ефектом або неприємним запахом і смаком, оскільки руйнування оболонки і вивільнення речовин, що діють, відбувається в певному відділі шлунково-кишкової системи.

У м'яких і твердих капсулах можна капсулювати препарати в незмінному вигляді, не піддаючи їх вологої грануляції, тепловій дії, тиску як у разі таблеток.

При виробництві капсульованих лікарських засобів дотримується висока точність дозування, оскільки їх виготовлення практично повністю механізоване і автоматизований.

М'які желатинові капсули можуть мати сферичну, яйцевидну, довгасту або циліндрову форму з півсферичними кінцями, з швом або без нього (рис. 1.3).



Рисунок 1.3 – Форми желатинових капсул

У них капсулюються в'язкі рідини, масляні розчини, пастоподібні лікарські речовини, які не вступають у взаємодію з желатином. Вміст капсул може складатися з одного або більш лікарських речовин з можливим введенням допоміжних речовин, дозволених до медичного застосування.

Тверді желатинові капсули призначені для дозування сипких порошкоподібних, гранульованих і мікрогранульованих речовин. Вони мають форму циліндра з півсферичними кінцями і складаються з двох частин – корпуси і кришечки, які вільно повинні входити одна в іншу, не утворюючи зазорів. Для забезпечення «замку» вони можуть мати спеціальні канавки і виступи.

Виробництво желатинових капсул

Виробництво желатинових капсул – складний технологічний процес, що складається з наступних стадій:

- приготування желатинової маси;
- виготовлення (формування) желатинових оболонок;
- виготовлення капсул;
- обробка капсул;
- контроль якості (стандартизація).

В даний час існують два методи приготування капсульної основи: з процесом набухання і без процесу набухання желатину.

По першому процесу приготування желатин в реакторі заливають холодною водою 15-18 °С для набухання протягом 1,5-2 години. Набряклий желатин розплавляють при температурі 45-75 °С залежно від його концентрації, при працюючій мішалці протягом 1 години.

Після розчинення желатину додають консерванти, пластифікатори і інші допоміжні речовини, продовжуючи перемішування протягом 0,5 години. Після відключення мішалки і обігріву желатинову масу залишають в реакторі на 1,5-2 години з підключенням вакууму для видалення з

маси бульбашок повітря. Приготовану масу передають для стабілізації в термостатну ємність з контрольованою температурою і витримують при температурі 45–60 °С (залежно від концентрації желатину) протягом 2,5–3 годин. Перед початком капсулювання контролюють величину в'язкості.

Така технологія пов'язана з високою концентрацією желатину і зазвичай застосовується для отримання капсул методом пресування.

Для приготування желатинової маси без процесу набухання желатину в закритий реактор, забезпечений сорочкою і лопатевою мішалкою, вносять розрахований об'єм води очищеною і нагрівають до 70–75 °С. У нагрітій воді послідовно розчиняють консерванти, пластифікатори і інші допоміжні речовини, після чого завантажують желатин при включеній мішалці. Перемішують до його повного розчинення. Далі поступають так само, як при отриманні маси з процесом набухання желатину, контролюють тимчасові параметри розчинення, роботи мішалки і стабілізації желатинової маси.

Процес отримання капсул проходить в умовах термостатування желатинової маси при постійній температурі 40–45 °С.

М'які желатинові капсули

Виготовлення м'яких желатинових капсул в заводських умовах здійснюється двома методами: краплинним і пресуванням.

Суть краплинного методу полягає в утворенні желатинової краплі з одночасним включенням в неї рідкої лікарської речовини за допомогою двох концентричних форсунок. Отримані капсули охолоджують у вазеліновому маслі (14 °С) і тут же під дією кругової пульсації їм надають строго кулясту форму. Капсули відокремлюють від масла, промивають і сушать в спеціальних камерах потоком повітря, що дозволяє швидко видаляти вологу з оболонки капсул.

Метод характеризується повною автоматизацією, високою продуктивністю, точністю дозування ($\pm 3\%$), гігієнічністю і економічністю витрати желатину.

Цей метод не є універсальним, оскільки його обмежують як розміри капсул – від 300 мг до мікрокапсул, так і вміст (густина і в'язкість розчину повинні бути близькими до масла).

Краплинний метод дуже зручний для капсулювання жиророзчинних вітамінів А, Е, D, К, розчинів нітрогліцерину, валідолу та ін.

Метод пресування. Існує декілька типів ліній, що проводять капсули методом пресування, принцип роботи яких, полягає у виготовленні желатинових стрічок, з яких штампують капсули. Капсули, отримані методом пресування, мають горизонтальний шов. Як і у разі краплинного методу, остаточне формування капсул, протікає з одночасним дозуванням лікарської речовини.

Даний метод дає можливість проводити м'які желатинові капсули з рідкими і пастоподібними речовинами різних розмірів і форм з великою продуктивністю і високою точністю дозування.

Тверді желатинові капсули. Їх отримують методом занурення. Суть методу полягає в тому, що формування оболонки здійснюється за рахунок занурення охолоджених, змащених маслом рами з штифтами в готову капсульну масу. Далі, обертаючи навколо своєї осі їх, поволі піднімають, даючи стекти надлишку маси. Правильний розподіл желатинової плівки забезпечується точним регулюванням швидкості обертання рами, в'язкістю желатину і глибиною занурення. Отримані оболонки піддаються сушці, спочатку при температурі повітря 26-27 °С до відносної вологості 45-50 %, потім при температурі 18 °С до відносної вологості 10-15 %. По закінченню сушки, капсули підрізають і знімаються з штифтів рами і подаються на комплектацію.

М'які желатинові капсули наповнюються за допомогою поршне-вих вакуумних автоматів.

Для наповнення твердих желатинових капсул використовують різні автомати, що відрізняються продуктивністю, точністю дозування і будовою дозатора. Залежно від сипучості і ступеня дисперсності фасованої лікарської речовини автомати працюють з шнековими, вакуумними або вібраційними дозаторами.

Наповнення твердих желатинових капсул проводиться в п'ять операцій:

- орієнтування порожніх капсул;
- розділення (розтин) порожніх капсул;
- наповнення корпусу капсули;
- з'єднання корпусу і кришечки капсули;
- викид наповнених капсул;

При оцінці якості капсул визначають середню масу, однорідність дозування, розпадаємість і розчинення.

Капсули повинні випускатися в щільно закритій упаковці, що оберігає від дії вологи.

Капсули слід зберігати в сухому, прохолодному місці, відповідно до вказівок нормативно-технічній документації на препарат.

1.2.5.2 Мікрокапсули

Поняття мікрокапсулювання

Мікрокапсулювання фармацевтичних препаратів – це порівняно новий і швидкий технологічний процес упакування в індивідуальну оболонку різної природи невеликих кількостей твердих, рідких чи газоподібних лікарських речовин.

Мікрокапсули – дрібні частки твердої, рідкої чи газоподібної речовини, покриті оболонкою з полімерного чи іншого придатного матеріалу.

В даний час у виді мікрокапсул випускається цілий ряд лікарських препаратів: вітаміни, ферменти, антибіотики, серцево-судинні, антиастматичні, снотворні, сечогінні, протизапальні, діагностичні засоби, деякі розчинники, віруси, бактерії й ін.

Мікрокапсульовані лікарські препарати випускаються у виді порошків, таблеток, брикетів, спансул, емульсій, медул, ректальних капсул, суспензій, паст, мазей, пластирів і інших лікарських форм.

Розмір укладених в оболонку часток мікрокапсул може коливатися від 0,5 до 6500 мкм, при товщині оболонки від 0,1 до 200-400 мкм. Вага оболонки 1-70 %. Найбільш широке застосування в медичній практиці знаходять мікрокапсули розміром 100-500 мкм.

Вміст діючих речовин у мікрокапсулах звичайно складає від 15 до 99 % їхньої ваги.

Форма мікрокапсул, як правило, визначається агрегатним станом вмісту і методом одержання мікрокапсул: рідкі і газоподібні лікарські речовини додають кулясту форму, тверді - овальну чи неправильну геометричну форму.

Товщина і механічна міцність оболонок, їхня проникність для лікарської речовини і біорідин і інші властивості залежать від якості матеріалу оболонки, від мети призначення капсулюємої речовини і технологічного процесу одержання мікрокапсул.

Як матеріали для оболонок мікрокапсул використовують понад 50 плівкоутворювачів, що відносяться до натуральних і синтетичних полімерів. Найбільш уживані: желатин, гуміарабік, ефіри целюлози (етил-, метил-, ацетофталат-), полівініловий спирт, кополімер стиролу і малеїнової кислоти, кополімер етилену і вінілацетату, полівініл хлорид, епоксидні смоли, полістирол, поліетилен, поліпропилен, поліамід, полібутадієн, нейлон та ін.

Як правило, вибір плівкоутворювального матеріалу залежить від фізико-хімічних властивостей капсулюємої речовини.

Плівкоутворювальний матеріал повинний давати оболонку, що добре прилипає до капсулюємої речовини і забезпечувати такі властивості, як герметичність, еластичність, міцність і стабільність оболонки при збереженні.

Вимоги до проникності оболонки визначаються призначенням мікрокапсул. Для захисту лікарської речовини від впливу навколишнього середовища оболонка мікрокапсул повинна мати низьку проникність. Ціл-

ком непроникну оболонку одержати важко, і в даний час цілком непроникних оболонок немає

З метою поступового виділення лікарської речовини з мікрокапсул оболонка повинна характеризуватися визначеною проникністю.

Проникність оболонки можна регулювати як у процесі утворення мікрокапсул, так і після завершення процесу мікрокапсулювання. Один зі способів зменшення проникності оболонки – одержання багат шарових покриттів і додаткова їхня обробка, наприклад, одержання твердої полімерної оболонки з мономера (вінілхлорид, акрилонітрил і ін.)

Завдання мікрокапсулювання

Традиційними й основними цілями мікрокапсулювання – нанесення захисних оболонок на лікарські речовини є:

- маскуванню запаху і смаку;
- зменшення летючості лікарського чи препарату його горючості і займистості;
- ізолювання реагуючих між собою лікарських речовин;
- запобігання лікарських речовин від впливу зовнішніх факторів навколишнього середовища.

Крім цього, використання методів мікрокапсулювання у фармацевтичній технології дозволяє вирішити ще цілий ряд цікавих технологічних і фармакотерапевтичних проблем, зв'язаних з удосконаленням старих лікарських форм і створенням нових.

У світлі нових задач біофармації мікрокапсулювання дозволяє:

- спростити технологію і застосування лікарських речовин у виді рідин і газу, переводячи їх у сипучі тверді маси, зручні для дозування, розфасовки і переробки в готові лікарські форми – порошки, багат шарові таблетки, суспензії, емульсії, мазі, пасти та ін.;
- одержувати лікарські препарати зі спрямованою локалізацією дії, наприклад, мікрокапсули стійкі в кислому середовищі шлунка і руйнуються в лужному середовищі кишечника;
- виділення лікарської речовини з регульованою швидкістю за рахунок визначеної пористості оболонки з метою пролонгування дії.

Ці задачі досягаються створенням оболонок, яким у залежності від призначення мікрокапсул, фізико-хімічних властивостей капсулюємої речовини можна додати різноманітні властивості проникності для біологічних рідин і лікарських речовин, що містяться в них.

Мікрокапсулювання має свої недоліки, що полягають у можливій несумісності лікарської речовини з речовиною оболонки, нестабільності оболонки при збереженні. Мікрокапсулювання - економічно дорогий метод і в деяких випадках вимагає досконалої апаратури і спеціальних дорогих установок.

Оболонки мікрокапсул і вимоги до них

Фармацевтична промисловість випускає в основному два типи оболонок для мікрокапсулювання лікарських речовин, призначених для перорального прийому.

Оболонки, практично непроникні для капсулюємої речовини і його розчинників, але що розчиняються чи руйнуються в результаті впливу факторів зовнішнього середовища (рН, тиск, температура) у визначених ділянках травного тракту;

Оболонки, що не розчиняються і не руйнуються в травному тракті, але проникні для води, шлункового соку й заключеної в оболонку лікарської речовини шляхом дифузії.

У медичній практиці найчастіше застосовують мікрокапсули, оболонки яких практично непроникні для капсулюємої речовини і її розчинників, але що руйнуються чи розчиняються в травному тракті за певних умов. Матеріалом для такого роду оболонок можуть служити різні види желатину, гуміараб'як, полівініловий спирт, полівініл-піролідон і інші водорозчинні полімери. Оболонки типу желатинових руйнуються під впливом ферментів чи розчинників.

До цієї ж групи оболонок варто віднести сполуки, що містять у своїй молекулі замісники основного характеру, наприклад, аміногрупи. До таких сполук відносяться п-амінобензоати ацетилцелюлози, диетил- і бензиламінометилцелюлози, алкіламінометилпохідні полістиролу, кополімери диетиламіноетилметакрилату зі стиролом та ін. Оболонки мікрокапсул з цих сполук нерозчинні у воді, але добре розчиняються під впливом шлункового соку.

Оболонки мікрокапсул можуть руйнуватися під дією зовнішніх і внутрішніх факторів.

Зовнішні фактори – тиск, тертя, дія розчинників, температури, ферментів, мікробів.

Внутрішні фактори – тиск парової фази, розширення, просочування. Оболонка мікрокапсули може руйнуватися відразу чи поступово, наприклад, під дією ферментів чи розчинників.

Найпростіший спосіб звільнення (декапсуляції) рідких лікарських речовин – руйнування оболонки під тиском чи розчинення її при підвищеній температурі.

Усе більше застосування в практиці знаходять оболонки мікрокапсул, що нерозчиняються і неруйнуються в травному тракті і звільняють капсулюєму речовину через пори оболонок шляхом дифузії. Наприклад, якщо в мікрокапсулах укладена водорозчинна лікарська речовина, то її виділення у водне середовище через оболонку з етилцелюлози відбувається за рахунок дифузії при вирівнюванні концентрації. Через оболонку вода

спочатку надходить усередину мікрокапсули, розчиняє частину лікарської речовини, отриманий насичений водяний розчин дифундує через оболонку у водне середовище. Капсульована лікарська речовина в цьому випадку надходить в організм в оптимальних кількостях, не робить шкідливої побічної (часто подразнюючої) дії і характеризується тривалістю дії з підтримкою концентрації лікарського препарату на оптимальному рівні. Час пролонгованої дії ліків в мікрокапсулах залежить від ряду факторів і визначається типом полімеру, товщиною і пористістю оболонки, розміром мікрокапсули, характером середовища та ін.

Дуже перспективна ідея мікрокапсулювання в дифузійно-проникні, але не розчинні в шлунково-кишковому тракті оболонки різних ферментів.

Відомо, що напівпроникні мікрокапсули можуть виконувати функції деяких натуральних біологічних кліток. Мікрокапсульовані ензими в комплексі з адсорбентами здатні видаляти визначені речовини з організму шляхом їхньої абсорбції на поверхні адсорбентів і ферментативно діяти на субстрати, що проникли усередину мікрокапсул. Дуже часто ферменти викликають реакцію несумісності в організмі, для якого вони є чужорідними білками. Якщо ж ферменти вводити в організм у формі мікрокапсул з нерозчинною оболонкою, то цього явища не спостерігається, тому що через оболонки не можуть вивільнитися білкові макромолекули, але вони дають можливість низькомолекулярним субстратам і продуктам реакції вільно дифундувати через оболонку.

Мікрокапсули пролонгованої дії можуть містити два різних препарати, що діють з різною швидкістю. Наприклад, відомі мікрокапсули для лікування астми, що містять бронхоспазмалітик і відхаркувальне. При прийомі мікрокапсул виділення відхаркувального препарату відбувається значно повільніше, ніж виділення бронхоспазмалітика, так що відхаркування бронхіального секрету підсилюється тільки після усунення спазмів.

Для регулювання швидкості дифузії лікарських речовин з мікрокапсул проводять спеціальну обробку оболонок мікрокапсул воскоподібними речовинами. Така додаткова обробка приводить до зниження їхньої проникності для рідко-дифузійної екстракції вмісту капсул, що істотно подовжує час вивільнення капсульованих лікарських речовин.

Процес пролонгації дії лікарських речовин у мікрокапсулах у його найпростішому виді можна розглядати як багатостадійний і складається з:

- проникнення біологічної рідини в капсулу;
- розчинення лікарських речовин усередині капсули,
- виходу розчиненої лікарської речовини назовні завдяки наявності різниці концентрацій усередині і поза капсулою.

У диффузійно-проникних мікрокапсулах випускаються багато лікарських речовин, призначені для прийому усередину, але з наявною сильною подразнюючою дією на слизову оболонку шлунка, що іноді приводить до утворення виразок (ацетилсаліцилова кислота, сульфат заліза). У мікрокапсульованому виді ці речовини не мають безпосереднього контакту зі слизовою оболонкою і тому подразнення відсутнє чи помітно зменшується.

Методи мікрокапсулювання

Методи мікрокапсулювання поділяються на три основні групи:

- фізичні,
- фізико-хімічні,
- хімічні.

Фізичні методи

Фізичні методи засновані на механічному нанесенні оболонок на частки лікарської речовини. До них відносяться методи: дражирування, розпилення, напилювання, диспергування в системі рідина-рідина, екструзійні методи, електростатичний метод центрифужного мікрокапсулювання.

Метод дражирування застосовують в основному для мікрокапсулювання твердих лікарських речовин (кристалічного порошку, гранул). Гранули у виді однорідної маси завантажують в обертовий казан і через форсунку, встановлену в отвору казана, розприскують на поверхню матеріалу, що перемішується, розчин плівкоутворювача. Товщина оболонки мікрокапсул залежить від температури, концентрації плівкоутворювача і швидкості пильовизації розчину. Мікрокапсули з твердим ядром, одержувані методом дражирування, називаються також мікродраже.

Метод розпилення використовують при одержанні мікрокапсул із твердим ядром і жировою оболонкою. Ядра лікарської речовини суспендують у чи розчині розплаві жирового компонента (віск, цетиловий спирт, моно – чи дистеарат гліцерину й ін.) і розпорошують у розпилюючій сушарці. При цьому частки лікарської речовини покриваються рідкими оболонками, що твердіє в результаті випару чи охолодження. Одержувані сухі мікрокапсули мають розмір 30-50 мкм.

Методи диспергування в системі рідина-рідина здійснюють у такий спосіб. Пересичений розчин лікарської речовини і розчин для оболонки (водний, водно-спиртовий чи отриманий з використанням іншого органічного розчинника) у виді крапель чи тонкого струменя подається в посудину з охолодженою рідиною, що незмішується, (найчастіше олією), оздоблену мішалкою. При її обертанні відбувається диспергування розчину, що попадає в олію, на дрібні крапельки, величина яких залежить від ряду факторів, але головним чином – від температури олії і швидкості

обертання мішалки. Крапельки, що утворюються, швидко затверджуються унаслідок ізогідричної кристалізації лікарської речовини з нагрітого пересиченого розчину при різкому охолодженні в олії, причому форма мікрокапсул, що утворюються, як правило, наближається до кулястого. Після затвердіння мікрокапсули відокремлюють від масла, промивають і висушують.

Метод напилювання в псевдозрідженому шарі. Апарат, використовуваний для цієї мети, являє собою конічну камеру, у яку перед початком роботи завантажують ядра майбутніх мікрокапсул. Після завантаження включають компресор, що нагнітає в камеру знизу під визначеним тиском повітря, інертний газ чи їх суміші. Ядра переводяться в псевдозріджений стан, тобто починають «плавати» у середній частині камери, після чого в струмінь газу вводять розчин покриваючого матеріалу. Потрапляючи у виді дрібних бризів на поверхню ядер, він швидко висихає, поступово утворюючи на частках лікарської речовини міцну оболонку.

Підбираючи відповідну концентрацію покриваючого розчину, температуру, швидкість його надходження в камеру і час нанесення, одержують мікрокапсули з оболонкою заданої товщини. Після того як оболонка здобуває необхідну товщину, подачу розчину припиняють, мікрокапсули якийсь час висушують у струмені газу, злегка нагрітому, і вивантажують. В даний час є ряд удосконалених апаратів. Так, наприклад, розчин плівкоутворювача розпорошується і миттєво відкладається на кристали лікарської речовини, що інтенсивно перемішуються в апараті, при одночасному випарі розчинника.

Центрифужне мікрокапсулювання. Під впливом відцентрової сили частки капсулюємих лікарських речовин (твердих чи рідких) проходять через плівку розчину плівкоутворювача, покриваються нею, утворити мікрокапсули. У якості плівкоутворювачів застосовуються речовини, розчини яких володіють достатнім поверхневим натягом (желатин, натрію альгінат, полівініловий спирт та ін.) і оптимальною в'язкістю. Від цих параметрів буде залежати розмір і форма мікрокапсул.

Фізико-хімічні методи

Фізико-хімічні методи мікрокапсулювання здобувають усе більше значення в зв'язку з порівняльною простотою застосовуваного устаткування, високою продуктивністю, а головне – можливістю одержання ядра практично будь-якого розміру у виді газу, рідини чи твердої речовини. Причому рідке ядро може являти собою індивідуальну рідку речовину (наприклад, олія), ширий розчин, колоїдний розчин чи суспензію.

Одним з основних фізико-хімічних методів є **мікрокапсулювання з використанням явища коацервації**, що засновано на поділі фаз, тому що дозволяє включати в оболонку лікарська речовина в

будь-якому агрегатному стані й одержувати мікрокапсули різних розмірів з різними властивостями плівок (товщина, пористість, еластичність та ін.).

Одержуючи мікрокапсули даним методом, лікарська речовина диспергують у розчині чи розплаві плівкоутворювача. При зміні якогонебудь параметра дисперсної системи (температура, склад, значення рН, введення хімічних добавок) домагаються утворення дрібних крапельок – коацерватів навколо часток диспергуємої речовини у виді «наміста».

У залежності від хімічного складу і характеру сил взаємодії між речовинами розрізняють просту і складну коацервацію.

Метод простої коацервації спостерігається при додаванні до розчину желатину таких сполук, як спирти, солі, силікати та ін. Молекули желатину, утрачаючи частину молекул води, що утворюють гідратаційну оболонку, починають асоціювати. Утвориться окрема рідка фаза, називана коацерватом. У результаті в розчині виникають дві фази, що містять ті самі компоненти, але вміст розчинника в них різне.

Наприклад, процес утворення мікрокапсул методом простої коацервації протікає в такий спосіб (рис. 1.4).

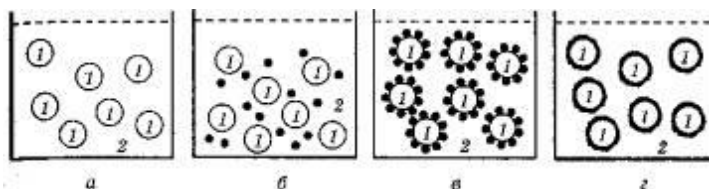


Рисунок 1.4 – Схема мікрокапсулювання методом простої коацервації

а – дисперсія лікарської речовини (1) у розчині полімеру (2); б – коацервація – утворення в розчині фаз з низьким і високим вмістом полімеру; в – «намісто» з мікрокраплин коацервату на поверхні краплі олії; г – злиття мікрокраплин коацервату й утворення мікрокапсули

1. Речовину, що капсулюється, (олія, олійні розчини вітамінів, гормонів і інших лікарських засобів) емульгують у розчині желатину при 50 °С. Утворюється емульсія о/в.

2. У розчин плівкоутворювача при постійному помішуванні додають 20 % водний розчин натрію сульфату. Дегідратуючі властивості натрію сульфату викликають коацервацію желатину.

3. Мікрокапсули коацервату зі зниженням температури починають концентруватися навколо крапель олії суцільною тонкою плівкою желатину, утворюючи мікрокапсули.

4. Для застигання оболонок мікрокапсул суміш швидко виливають у ємність з холодним розчином натрію сульфату (18-20 °С).

5. Видаляють желатин, що не піддався коацервації, і розчин натрію сульфату шляхом промивання мікрокапсул на вібростіт очищеною водою.

6. Сушіння мікрокапсул проводять за допомогою адсорбенту (сілікагельні сушарки) поличних конвективних сушарок в апараті псевдокиплячого шару, обробкою водовіднімаючими рідинами (96 % етанол).

В даний час успішно застосовується **метод складної коацервації**, що супроводжується взаємодією між позитивними і негативними зарядами двох полімерів і викликається звичайно зміною рН. Прикладом такого способу коацервації є змішання розчину желатину і гуміарабіка, заряди молекул яких мають позитивну і негативну величину при нейтральному значенні рН. У цьому випадку молекули притягаються друг до друга, що приводить до коацервації. Складні коацервати можуть бути одно-, дво- і трьохкомпонентними. В однокомпонентних коацерватах обидва полімери відносяться до одній і тій же групі хімічних сполук і несуть рівну кількість позитивних і негативних зарядів, тобто є амфіонами. Позитивні заряди одного амфіону притягаються до протилежного і навпаки. Особливо легко утворюються коацервати з молекул білка чи фосфатидів, що знаходяться в ізоелектричній точці.

Двохкомплексні коацервати виникають при взаємодії двох протилежно заряджених полімерів: позитивні макроіони – макрокатиони чи негативні – макроаніони. Наприклад, коацервати з лужних і кислих білків, фосфатидів і білків, білків і РНК та ін.

При утворенні трьохкомплексних коацерватів беруть участь амфіони (макрокатіон чи макроаніон). При одержанні коацерватів використовують і ряд інших методів; випарювання легколеткого розчинника в рідкому середовищі, затвердіння плівкоутворювального матеріалу при охолодженні в рідкому середовищі та ін.

Мікрокапсулювання методом поділу фаз. Цей метод заснований на застосуванні як водяних, так і неводних розчинів полімеру, що утворюють стінки мікрокапсул.

Схема мікрокапсулювання по цьому способі така ж, як і у випадку застосування коацервації: готують водяний розчин полімеру, у нього вводять капсулюєму речовину у виді дисперсії. Потім шляхом зміни складу чи температури системи полімер у розчині переводять у метастабільний

стан. У результаті в системі утвориться нова дисперсна фаза у виді висококонтрованого розчину.

Цим способом готують мікрокапсули ацетилсаліцилової кислоти. Спочатку порошок ацетилсаліцилової кислоти зволожують буферним одномішеним розчином калію фосфату ($pH = 2.5$), після цього його сушать і подрібнюють, одержуючи стабілізований порошок. Потім у циклогексані при температурі $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ диспергують етилцелюлозу, оцтовий ангідрид і поліетилен і збільшують температуру до $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, що приводить до солубілізації компонентів. Не знижуючи температури в розчині, диспергують стабілізовану ацетилсаліцилову кислоту і поступово, інтенсивно перемішуючи, прохолоджують систему до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Отримані мікрокапсули відокремлюють. У даному випадку роль агента, що викликає поділ фаз, грає поліетилен, що також запобігає гідролізу ацетилсаліцилової кислоти.

До фізико-хімічних методів мікрокапсулювання відноситься також **електростатичний метод**. Його характерною рисою є той факт, що в момент утворення оболонки мікрокапсул як розчин полімеру, так і лікарська речовина знаходяться в стані аерозолу. При цьому матеріал оболонки повинний залишатися в рідкому стані протягом усього процесу мікрокапсулювання. У момент утворення оболонки обоє аерозоля мають протилежні за знаком заряди, що забезпечує їхнє ефективне взаємне притягання.

Установка для одержання мікрокапсул зазначеним методом має три камери: дві розпилювальні, службові для утворення аерозолів полімерного розчину (ядра), і одну змішувальну, де в результаті взаємодії протилежних часток утворюються оболонки мікрокапсул. Після завершення процесу мікрокапсули прохолоджують і збирають у спеціальному колекторі.

Хімічні методи

Одержання мікрокапсул хімічними методами засновано на реакціях полімеризації і поліконденсації на границі роз'єднання двох рідин, що не змішуються. У результаті міжфазної полімеризації мономерів на границі розділу дисперсійного середовища (найчастіше водного) і дисперсної фази (олії) виникає тверда оболонка полімеру, що утворює кулясті мікрокапсули, ядром яких можуть бути рослині, мінеральні і синтетичні олії, а також масляні розчини чи суспензії лікарських речовин. У цих же оліях розчиняється і ряд мономерів, полімери з яких в зазначених оліях зовсім нерозчинні.

Механізм одержання мікрокапсул способом **міжфазної полімеризації** полягає в наступному: в олії спочатку розчиняють лікарську речовину, а потім мономер (наприклад, метилметакрилат) і відповідний каталізатор реакції полімеризації (перекис бензоїла). Розчин для прискорення реакції полімеризації нагрівають 20 хв при температурі $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ и вливають у водяний розчин емульгатора. Емульсію, що утвориться, о/в витримують

для завершення процесу полімеризації протягом 4 год. Отриманий поліметакрилат, нерозчинний в олії, утворює навколо своїх крапельок оболонку. Мікрокапсули, що утворилися, відокремлюють фільтруванням чи центрифугуванням, промивають і сушать.

Мікрокапсулювання **міжфазною поліконденсацією** здійснюють злиттям двох розчинів, що не змішуються один з одним, наприклад, водяного розчину етилендіаміна і толуольного розчину дихлорангідрида, на границі розділу двох фаз утворюється високомолекулярний шар полімерцоліаміда.

Утворення поліаміду викликано тим, що швидкість взаємодії дихлорангідриду з етилендіаміном вище швидкості його омилення при контакті з водною фазою, А оскільки поліамід, що утвориться, нерозчинний ні у водній, ні в органічній фазах, він формується на границі розділу фаз.

Застосування мікрокапсул

Лікарські форми мікрокапсул. В даний час мікрокапсули застосовують у виді наступних лікарських форм: спансул, медул, суспензій, таблеток типу «ретард», брикетів також у ректальних капсулах.

Спансули являють собою тверді желатинові капсули з кришечкою, заповнені мікрокапсулами з жировою оболонкою, що складається, наприклад, із суміші гліцерилмоностеарату і бджолиного воску. Оболонку подібного типу одержують звичайно за допомогою фізичних методів. У желатинові капсули поміщають суміш мікрокапсул з оболонкою різної товщини, вивільнення лікарських речовин з якій здійснюється протягом усього шлунково-кишкового тракту. Спансули є лікарською формою пролонгованої дії.

Медули – тверді желатинові капсули з кришечкою, заповнені мікрокапсулами з плівковою оболонкою, що розчиняється в залежності від рН навколишнього середовища, чи нерозчинна. Медули, як і спансули, ліки пролонгованої дії.

При суспендуванні мікрокапсул (в основному з твердим ядром) у відповідному рідкому дисперсійному середовищі (цукровому сиропі, розчині метилцелюлози чи в неводному розчиннику) одержують суспензії пролонгованої дії для перорального застосування. Перевагою таких суспензій перед іншими лікарськими формами з мікрокапсулами є можливість однократного прийому великої дози лікарської речовини, наприклад сульфаніламідів. Суспензії подібного типу в літературі відомі за назвою «сул-спанзіон».

Таблетки типу «ретард» одержують пресуванням мікрокапсул із твердим ядром, іноді з домішкою мікрокапсул з рідким ядром, у кількості не більш 15 %, на таблеткових машинах. Як допоміжні речовини в цих

випадках застосовують м'які жири, що запобігають руйнування оболонки мікрокапсул у процесі пресування.

Брикети з мікрокапсул готують тим же способом, що і таблетки, з тією лише різницею, що брикети (діаметром понад 25 мм) призначені не для безпосереднього прийому, а для попереднього суспендування, чи емульгування розчинення в залежності від типу ядра й оболонки.

Ректальні капсули одержують звичайним шляхом і заповнюють їх мікрокапсулами розміром 5-50 мкм у тонких желатинових оболонках, що містять поверхнево-активні речовини, які поліпшують всмоктування *per rectum*.

Область застосування мікрокапсульованих ліків не обмежується зазначеними лікарськими формами. В даний час можливе використання мікрокапсул в ін'єкціях, очних краплях, мазях, пластирах і інших лікарських формах.

Контроль якості мікрокапсул

Якість отриманих мікрокапсул оцінюють по наступним параметрах:

- визначення органолептичних показників;
- визначення фракційного складу;
- визначення насипної маси;
- визначення сипкості;
- визначення відносної щільності;
- визначення швидкості вивільнення вмісту з мікрокапсул;
- визначення якісного і кількісного змісту БАР.

Перспективи розвитку технології мікрокапсулювання

Мікрокапсулювання відкриває цікаві перспективи використання ряду лікарських речовин, у порівнянні з їх використанням у виді звичайних лікарських форм. Так, наприклад, нітрогліцерин у тритураційних таблетках широко застосовується при стенокардії, головним чином для купування гострих приступів спазмів коронарних судин. Однак для попередження приступів він малопридатний через короточасність дії. У той же час мікрокапсульований нітрогліцерин, що володіє здатністю довгостроково вивільнятися в організмі, дуже ефективний при використанні з метою попередження приступів стенокардії при хронічній коронарній недостатності.

Застосування мікрокапсул не обмежується метою тільки медикаментозної терапії. Перспективним напрямком в області технології є одержання мікрокапсул з розчинами білків, мікрокапсульованих ферментів, антидотів. Досліджується застосування мікрокапсульованих ферментів – уредази, урикази, трипсину. Так, мікрокапсули з уреазою при внутрішньочеревному уведенні викликають збільшення концентрації аміаку в крові,

після чого сечовина починає дифундувати з крові у внутрішньочеревну порожнину і потім у мікрокапсули, піддаючи новому перетворенню в аміак. Мікрокапсулювання дозволяє також охороняти ферменти від інактивації в результаті утворення антигін-імуноглобулінів при ін'єкційному введенні.

Великий інтерес представляє застосування мікрокапсул з поліуретановою оболонкою, що містять водянні суспензії антидотів: активованого вугілля, іонообмінних смол та інших сполук, що характеризуються здатністю до зв'язування й інактивації токсичних речовин, що утворюються і циркулюють у крові в процесі метаболізму. Очищення крові від зазначених речовин здійснюється спеціальними апаратами, що містять судини з мікрокапсулами, при екстракоріальній циркуляції крові. При цьому кров звільняється також від аміаку. Подібна система може бути ефективно використана при лікуванні ряду захворювань нирок.

Також цікавою областю застосування мікрокапсулювання є діагностика. Для цієї мети виготовляють пасти і плівки, що містять мікрокапсули з рідкими кристалами деяких ефірів жирних кислот і холестерину, що змінюють забарвлення в момент їхнього переходу з кристалічного в рідкокристалічний (анізотропний) і ізотропний стан при нагріванні аж до плавлення. Правильний підбір сумішей різних ефірів дозволяє виготовляти такі суміші, що мають здатність змінювати колір у межах усього видимого спектра у вузьких інтервалах температур. В даний час випускають плівки, що змінюють колір від блакитного до червоного при температурах від 38 до 37 °С, від 24 до 21 °С и від 51 до 45 °С с точністю виміру температури 0,25; 1 і 3 °С відповідно. За допомогою цих плівок чи мазей можна вивчати температурний розподіл по поверхні тіла пацієнта з метою встановлення місця локалізації плаценти, запальних процесів, пухлинних новоутворень і в деяких інших випадках, що супроводжуються інтенсифікацією кровообігу і підвищенням температури.

Контрольні запитання до вивчення теми

- 1 Поняття "технологія"
- 2 Напрямки розвитку фармацевтичної технології
- 3 Ключові завдання та проблеми сучасної фармацевтики
- 4 З якими технічними науками взаємодіє фармацевтична технологія?
- 5 Основні завдання фармацевтичної технології
- 6 Особливості виробництва лікарських засобів
- 7 Специфічні особливості організації виробництва на хіміко-фармацевтичних підприємствах
- 8 Типи цехів та розташування машин

- 9 Основні терміни і поняття
- 10 Категорії нормативно-технічної документації
- 11 Досье виробничої ділянки
- 12 Технологічний регламент. Розділи
- 13 Технологічний вихід, коефіцієнт і норми витрат
- 14 Класифікація зборів
- 15 Переваги та недоліки зборів
- 16 Технологічні стадії приготування зборів
- 17 Порошки як лікарська форма. Переваги та недоліки
- 18 Технологічні стадії приготування порошків
- 19 Особливості фасування і пакування порошків
- 20 Індивідуальна технологія та номенклатура порошків
- 21 Таблетки: визначення, характеристика
- 22 Класифікація таблеток за призначенням і способом застосування
- 23 Переваги та недоліки таблетованої форми препаратів
- 24 Класифікація таблеток за конструктивною ознакою
- 25 Класифікація таблеток за формою. Маса таблеток
- 26 Значимість стадії подрібнення лікарських субстанцій в виробництві таблеток
- 27 Метод прямого пресування в виробництві таблеток
- 28 Методи попередньої грануляції
- 29 Операція сушки вологих гранул
- 30 Структурна грануляція
- 31 Функції допоміжних речовин в виробництві таблеток
- 32 Вплив допоміжних речовин на терапевтичну ефективність препаратів
- 33 Тритураційні таблетки
- 34 Оцінка якості таблеток
- 35 Гранули
- 36 Перспективи розвитку таблетованих препаратів
- 37 Капсули як лікарська форма, класифікації за локалізацією та технологічним принципом
- 38 Форми м'яких желатинових капсул
- 39 Стадії виробництво м'яких желатинових капсул
- 40 Виробництво желатинових капсул краплинним способом
- 41 Виробництво желатинових капсул пресуванням
- 42 Метод занурення в виробництв твердих желатинових капсул
- 43 Поняття мікрокапсулювання
- 44 Завдання мікрокапсулювання
- 45 Методи нанесення оболонки. Мета нанесення

- 46 Вимоги до оболонок мікрокапсул
- 47 Фактори руйнування оболонок мікрокапсул
- 48 Процес пролонгації дії лікарських речовин у мікрокапсулах
- 49 Фізичні методи мікрокапсулювання
- 50 Фізико-хімічні методи мікрокапсулювання
- 51 Хімічні методи мікрокапсулювання
- 52 Види лікарських форм мікрокапсул
- 53 Перспективи розвитку технології мікрокапсулювання

2 ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ЕКСТРАКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Екстракційні препарати з лікарської рослинної сировини за технологією виробництва ділять на три групи:

- галенові (сумарні);
- новогаленові (очищені – МОП препарати);
- препарати індивідуальних речовин.

Галенові препарати необхідно розглядати як специфічну групу лікарських засобів, що разом із хіміко-фармацевтичними та іншими препаратами входять до складу ліків. Галеновими вони називаються за прізвиськом відомого римського лікаря і фармацевта Клавдія Галена, що жив у 131-201 рр. н.е. Термін «галенові препарати» з'явився у XIII столітті.

Витяжки із сировини у виробництві галенових препаратів (настойки, екстракти тощо) не є хімічно індивідуальними речовинами, вони являють собою складні комплекси, що часто діють інакше, ніж окрема хімічно чиста речовина. Тому й лікувальна дія галенових препаратів зумовлена всім комплексом біологічно активних речовин, посилюючи, послаблюючи або видозмінюючи дію основних речовин.

У 60-і роки XIX століття з'явилися нові препарати галенового типу, названі новогаленовими. Вони є витяжками з лікарських рослин, цілком або частково звільненими від супутніх речовин, тому мають ще й назву максимально очищених препаратів (МОП). Це також сумарні препарати, але з вузьким спектром дії на організм і зі своїми особливостями. Так, глибоке очищення підвищує їх стабільність, усуває побічну дію ряду супутніх речовин (смоли, таніни тощо), дозволяє рекомендувати їх для парентерального застосування.

Промислове виробництво лікарських препаратів індивідуальних речовин було організоване в колишньому СРСР у середині XX століття. Якщо порівняно недавно їх виробництво вважалося важкодоступним, то завдяки досягненням у галузі хімії, фізики, технології ліків та фармакології стали можливими їх виділення, всебічне дослідження та аналіз. Поширення набули препарати індивідуальних алкалоїдів, серцевих глікозидів та ін.

Основу виробництва екстракційних препаратів становлять процеси екстракції. У фармації вони широко впроваджені для одержання препаратів із лікарської рослинної сировини (настойки, екстракти рідкі, густі та сухі, екстракти-концентрати, максимально очищені, тобто новогаленові препарати, витяжки зі свіжих рослин тощо) та із сировини тваринного походження (препарати гормонів, ферментів, препарати неспецифічної дії — пантокрин, вітогепат та ін.)

Вирізняють екстрагування в системі тверде тіло-рідина та у системі рідина-рідина, або рідинну екстракцію. Найпопулярніше у фармацевтичному виробництві екстрагування в системі тверде тіло-рідина, де твердим тілом є лікарська рослинна сировина або сировина тваринного походження, а рідиною – екстрагент. Рідинну екстракцію використовують при очищенні витяжок у виробництві максимально очищених препаратів і препаратів індивідуальних речовин з лікарської рослинної сировини.

2.1 Настойки

Настойки – прозорі забарвлені рідкі спиртові, водно-спиртові витягання з лікарської рослинної сировини, що отримуються без нагрівання і видалення екстрагента.

Настойки широко застосовуються в лікувальній практиці як самостійні препарати для внутрішнього і зовнішнього застосування, у поєднанні з іншими настойками, входять до складу мікстур, крапель, мазей, пластирів.

При отриманні настоек прийнято масооб'ємне співвідношення між сировиною і готовим продуктом. Зазвичай з 1 частини по масі не сильнодіючої сировини отримують 5 об'ємних частин готового продукту, тобто 1:5. З однієї частини сильнодіючої сировини отримують 10 об'ємних частин настоянці, тобто 1:10.

Процес приготування настоянок складається із стадій, що послідовно проводяться: підготовка сировини і екстрагента, отримання витягань, очищення стандартизація, фасування і пакування.

Підготовка сировини

Ця стадія включає подрібнення і просіювання лікарської рослинної сировини. Згідно з вимогами НТД рослинна сировина перед екстрагуванням повинна мати певний розмір часток. Подрібнений матеріал просіюють, при цьому строго регламентується вміст більших часток і пилу.

Підготовка екстрагента зводиться до розведення вихідного спирту-ректифікату або до зміцнення, отриманих раніше рекуператів.

Більшість настоек отримують з використанням для екстракції рослинної сировини етанол 70, рідше 40 % (настойка красавки, барбарису, звіробою та ін.), у край рідко інших концентрацій: 90 % (настойка м'яти, стручкового перцю), 95 % (настойка лимонніка).

При розрахунку кількості екстрагента, необхідного для отримання необхідного об'єму Настойки, враховують і той об'єм спирту, який поглинається і утримується лікарською сировиною.

Загальна кількість екстрагента заданої концентрації для отримання настойки V, л, мл, розраховують за формулою

$$V=V_1 + P \cdot K, \quad (2.1)$$

де V_1 – об'єм настойки (готового продукту), л, мл;

P – кількість рослинної сировини, кг, г;

K – коефіцієнт поглинання сировини, який можна застосовувати для трави і листя 2-3; для кори, коріння і кореневищ – 1,5.

Отримання витягань

Витягання у виробництві настоек отримують методами мацерації, мацерації з використанням турбоекстракції, циркуляції екстрагента, дробової мацерації, перколяція.

Мацерація (класичний варіант)

Подрібнену сировину з необхідною кількістю екстрагента завантажують в мацераційний бак і наполягають при температурі 15-20 °С, періодично перемішуючи, протягом 7 діб. Після настоювання витяг зливають, залишок віджимають, віджатий витяг додають до спочатку злитого витягу.

Дробова мацерація

Цей метод полягає в повторному екстрагуванні вихідного рослинного матеріалу окремими порціями свіжого екстрагента, що змінюються. Зазвичай процес проводиться в перколяторах.

У перколятор завантажують суху рослинну сировину і заливають екстрагентом до "дзеркала", завтовшки 30-40 мм і залишають в спокої на 24 години (стадія настоювання). Через добу витяг зливають повністю, а сировину заливають свіжим екстрагентом до "дзеркала" і після настоювання протягом 1,5 години отримують другий злив. Аналогічно отримують третій і четвертий сливи кожен через 1,5 години. Усі сливи об'єднують. Їх кількість має бути рівно необхідному об'єму настойки.

Очищення витягань

Отримані витягання є каламутними рідинами, що містять значну кількість зважених часток. Очищення витягань проводять відстоюванням при температурі не вище 10 °С до отримання прозорої рідини. Після відстоювання протягом не менше 2 діб проводять фільтрування декантацією.

Стандартизація

Настойки повинні відповідати вимогам НТД. У них визначають: зміст діючих речовин або екстрактних речовин (тобто сухий залишок), вміст спирту або густину і важкі метали.

Готові настойки у разі потреби доводять до норми шляхом додавання чистого екстрагента або настоек з іншим вмістом діючих речовин.

Відповідну вимогам НТД готову настойку розливають, закупорюють і маркують на напівавтоматах, автоматах і автоматичних лініях в різну скляну тару.

Зберігання настойок

Зберігають в добре закупореній скляній тарі, в прохолодному, захищеному від світла місці.

2.2 Экстракты

Екстракти – є концентровані витяги з лікарської рослинної сировини.

Рідкі екстракти

Рідкі екстракти – це рідкі концентровані водно-спиртові витягання з лікарської рослинної сировини, що отримуються в співвідношенні 1:1. На фармацевтичних підприємствах рідкі екстракти готують по масі (з 1 кг сировини отримують 1 кг рідкого екстракту). Якщо ж екстракти містять діючі речовини, визначувані кількісно, то замість доведення до стандартного об'єму (чи маси) їх доводять до концентрації діючих речовин як у вихідній сировині.

Як екстрагент при виробництві рідких екстрактів зазвичай застосовують 50-70 % етанол, рідше за інші концентрації.

Застосовують рідкі екстракти самостійно у вигляді крапель або у складі складних рідких лікарських форм.

Процес виробництва рідких екстрактів включає наступні стадії: підготовки сировини і екстрагента; отримання витягу; очищення витягу; стандартизація; фасування; пакування і маркування.

Підготовка сировини і екстрагента проводяться так само, як і при отриманні настойок.

Отримання витягу

Отримання витягу здійснюють методами дробової мацерації, перколяції і реперколяції.

Метод дробової прискореної мацерації за типом протитечії (за ЦАНДІ)

Сушу подрібнену рослинну сировину завантажують в рівних кількостях в три перколятори. Свіжий екстрагент подають тільки в перший перколятор, в три прийоми. На початку заливають сировину в першому перколяторі "до дзеркала" і настоюють 2 год. Після закінчення цього терміну витяг з першого перколятора переносять в другий перколятор, а в перший перколятор знову подають свіжий екстрагент "до дзеркала". Сировину в обох перколяторах настоюють 2 год, після чого витяг з другого перколятора переносять на сировину в третій перколятор, в другий – переносять витяг з першого перколятора, а в перший знову (утре) подають свіжий екстрагент. Завантажені перколятори залишають для настоювання на 24 години. Після настоювання з третього перколятора зливають увесь витяг, що є готовим продуктом. З другого перколятора увесь витяг переносять в

третьої перколятор. З першого перколятора зливають витяг, вивантажують сировину і віджимають. Витяги з першого перколятора об'єднують і використовують для настоювання сировини в другому перколяторі. Обидва перколятори залишають на 2 години. Потім з третього перколятора зливають другу порцію готового продукту. З другого перколятора повністю зливають витяг, сировину вивантажують і віджимають. Усі витягання з другого перколятора передають в третій перколятор, в якому настоюють 2 години. Після закінчення цього часу отримують третю порцію готового продукту, до якого приєднують віджимання з останнього перколятора. Для рівномірного завантаження кожного перколятора загальний об'єм необхідного екстрагенту V ділять на три частини. При цьому

$$V = V_1 + V_2 + V_3 \quad (2.2)$$

Перша порція свіжого екстрагенту визначається із співвідношення

$$V_1 = PK + \frac{V - PK}{3}, \quad (2.3)$$

де P – загальна кількість сировини, кг;

K – коефіцієнт поглинання екстрагенту сировиною.

Друга і третя порція свіжого екстрагенту $V_2=V_3$ можуть бути визначені за рівнянням

$$V_2 = V_3 = \frac{V - PK}{3} \quad (2.4)$$

2.3 Очищення витягань

Отримані витягання відстоюють протягом не менше 2 діб при температурі не вище $10\text{ }^\circ\text{C}$ до отримання прозорої рідини. Відстоювання іноді допускається проводити у присутності адсорбентів, що сприяє кращому очищенню і більшій стійкості при зберіганні і транспортуванні. Частина витягання, що відстоялася, прозору, фільтрують від домішок (глибинне фільтрування), що випадково потрапили, і в останню чергу фільтрують залишок витягання з осадом (фільтрування проводять через воронку, обтягнуту двома шарами марлі з ватою і фільтрувальним папером). Профільтровані витяги ретельно перемішують і проводять стандартизацію.

Стандартизація

У рідких екстрактах визначають вміст спирту етилового (див. розділ «Настойки»), сухий залишок (ДФУ с. 491), вміст діючих речовин за АНД або іншою НТД.

Відповідно вимогам НТД готові рідкі екстракти фасують, закуповують і маркують.

Зберігання

Зберігають в упаковці, що забезпечує стабільність протягом терміну придатності, і, якщо необхідно, в прохолодному, захищеному від світла місці.

Екстракти густі

Екстракти густі – це концентровані витягання з лікарської рослинної сировини, що є в'язкими масами, із вмістом вологи не більше 25 %.

Густі екстракти стандартизують за вмістом діючих речовин, вологи (не більше 25 %, ДФУ с. 491), важких металів (не більше 0,01 %).

Екстракти сухі

Екстракти сухі – це сипкі маси, отримані з лікарської рослинної сировини. Серед сухих екстрактів є препарати (жостеру, ревеню, сабуру, солодкового кореня, марени, безсмертника, алтейного кореня, лагохилусу, сени, термопсису) які отримують без додавання до них яких-небудь наповнювачів. Такі екстракти прийнято називати екстрактами з нелімітованою верхньою межею діючих речовин. Інші фармакопейні екстракти (красавки, опію, блювотного горіха, блювотного кореня) містять наповнювачів (молочний цукор, глюкоза, декстрин картопляний та ін.). Наповнювачі додають для того, щоб вміст в екстракті діючих речовин знаходився в строго певних межах.

Такі екстракти називають екстрактами з лімітованою верхньою межею діючих речовин. Зазвичай їх отримують з сировини того, що містить високоактивні в біологічному відношенні речовини.

Сухі екстракти стандартизують за вмістом діючих речовин, вологи (не більше 5 %, ДФУ 1 с. 493), важких металів (не більше 0,01 %).

Рекуперація екстрагента з відпрацьованої сировини

У відпрацьованій лікарській рослинній сировині – шроті залишається від 2-х до 3-х об'ємів екстрагента по відношенню до маси сировини. Цей екстрагент обов'язково рекуперують вимиванням водою або перегонкою з водяною парою, і повертають у виробництво.

Метод вимивання водою

З метою зменшення втрат екстрактних речовин і екстрагента з шроту заздалегідь віджимають екстрагент і отриманий витяг і отриманий витяг використовують у відповідному процесі. Шрот після пресу заливають водою і настоюють протягом 1,5 діб. При цьому етанол дифундує з сировини у воду. Після чого із швидкістю перколювання отримують промивні води. Їх кількість залежить від концентрації екстрагента.

Так для рекуперації 70 % етанолу отримують близько 5 об'ємів промивних вод по відношенню до сировини, для 40 % етанолу отримують біля 3-х об'ємів. Ці промивні води можуть бути використані для розведення концентрованого етанолу при приготуванні екстрагента або піддані

простій перегонці. У останньому випадку отримують погон, що містить до 88 % етанолу.

Перегонка з водяною парою

Для прискорення процесу рекуперації одночасно використовують "глуху" і "гостру" пару. "Глуха" пара подається в сорочку перколятора, а "гострий" безпосередньо змішується з сировиною. В результаті такої подачі теплоносія сировина швидко прогрівається, етанол, що міститься в сировину, закипає і віддаляється разом з парами води. Отриманий відгін використовують як екстрагент якщо його концентрація відповідає потрібної. При інших концентраціях відгін використовують для приготування екстрагента для сировини того ж найменування, оскільки органічні речовини, присутні в сировину, здатні переганятися разом з етанолом.

Рекуперати і відгонки, що містять 30-40 % етанолу і вище, можуть бути укріплені і очищені ректифікацією.

Новогаленові препарати

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

На відміну від галенових препаратів (настойки, екстракти), які проходять тільки первинне очищення, – освітлення відстоюванням і часткове видалення супроводжуючих речовин з метою підвищення стійкості при зберіганні, новогаленові препарати проходять максимальне очищення з метою виділення суми чистих діючих речовин.

Новогаленові препарати істотно відрізняються від звичайних галенових препаратів майже повною відсутністю супроводжуючих речовин, у зв'язку з чим по своїй фармакологічній дії вони наближаються до хімічно чистих речовин. З цієї причини вони можуть застосовуватися для ін'єкцій, мають підвищену стабільність і меншу шкідливу побічну дію.

Технологія новогаленових препаратів характеризується різко вираженим індивідуальним підходом, обумовленим характером вихідної лікарської рослинної сировини, властивостями діючих речовин і супутніх речовин і характером отриманого препарату. Тому технологічна схема їх отримання може бути намічена в найзагальніших рисах: екстрагування рослинної сировини, очищення витягу, випарювання сушка, стандартизація, отримання лікарських форм.

На стадії екстрагування лікарської сировини особлива увага приділяється вибору екстрагента і методу екстрагування. Екстрагент підбирають експериментально з урахуванням селективності, тобто щоб екстрагент максимально витягав комплекс діючих речовин і мінімально – баластні речовини. Екстрагент також має бути хорошим десорбентом. Саме цим і пояснюється застосування суміші екстрагентів. При отриманні новогале-

нових препаратів разом з широко вживаним етанолом і водою, використовують водні розчини кислот, солей, суміші етанолу з хлороформом або хлористим метиленом та ін.

При виборі методу екстракції прагнуть з найменшою витратою часу і екстрагента отримати концентровані, тобто збагачені діючими речовинами витяги. Тому найчастіше застосовують протитечійну екстракцію, мацерацию з циркуляцією екстрагента або механічним перемішуванням, циркуляційне екстрагування (якщо використовують легко леткі екстрагенти).

Очищення витягань

Очищення витягань від баластних речовин проводиться як можна дбайливіше, без застосування сильних хімічних реагентів, з таким розрахунком, щоб препарат зберіг природний стан діючих речовин, що знаходяться в рослині. До таких методів відносяться денатурація, висолювання, спиртоочистка, діаліз, електродіаліз, сорбція, рідинна екстракція, зміна розчинника та ін.

Денатурація

Це дія нагріву, УФ-радіації, ультразвука на білки, в результаті якого вони випадають в осад. Процес денатурації незворотний.

Висолювання

Полягає в тому, що під дією насичених розчинів сильних електролітів високомолекулярні природні сполуки (білки, камедь, пектини) випадають в осад. Це відбувається тому, що іони електроліту гідратуються, віднімаючи воду у молекул біополімеру. При цьому зникає захисний шар гідрату молекул біополімеру. Відбувається злипання часток і осадження біополімеру.

Спиртоочистка

Механізм спиртоочистки аналогічний механізму висолювання. Спирт є сильно гідрофільним речовиною, при додаванні до водного розчину біополімерів він віднімає у їх молекул захисну оболонку гідрату і при цьому сам гідратується.

Діаліз і електродіаліз

Діаліз заснований на властивостях молекул біополімерів, що мають великі розміри, не проходить через напівпроникні мембрани, в той час, як молекули менших розмірів проходять через них вільно. Для діалізу використовують плівки з желатину, целофану, колодія, нітроцелюлози.

Процес діалізу протікає повільно. Для прискорення цього процесу підвищують температуру, збільшують площу діалізу, підводять електричний струм. У останньому випадку спостерігається явище електродіалізу, до якого схильні в основному речовини, що розпадаються на іони. В процесі роботи виробляється відведення витягу розчинів продіалізованих речовин.

Сорбція

Сорбцією називається процес речовин твердими або рідкими поглиначами. Розрізняють декілька видів сорбції – адсорбцію, абсорбцію і хемосорбцію. У виробництві новогаленових препаратів частіше використовується адсорбція.

Адсорбція – поглинання речовини на поверхні сорбенту. Процес адсорбції селективний і дозволяє адсорбувати певні речовини з розчину. Адсорбція відбувається внаслідок взаємодії сил міжмолекулярного тяжіння в неполярних адсорбентах (активоване вугілля) і силами електричної взаємодії в полярних адсорбентах (силікагель). Адсорбент має обмежену поглинальну здатність, тому процес адсорбції ведуть до повного насичення.

Рідинна екстракція у фармацевтичній технології використовується як один з найбільш м'яких методів очищення витягів від небажаних супутніх речовин.

Процес рідинної екстракції – дифузійний процес витягання розчинених речовин з однієї рідини іншої нерозчинної або обмежено розчинною в першій.

Процес екстракції в системі рідина-рідина складається з декількох стадій:

- 1) змішення початкового розчину з екстрагентом для створення між ними тісного контакту;
- 2) розподіл двох рідких фаз, що не змішуються;
- 3) регенерація екстрагента.

Слід сказати, що найбільша кількість речовини переходить з однієї рідини в іншу у момент утворення міжфазної поверхні і злиття крапель (коалесценції). Тому найбільш ефективною буде така апаратура для рідинної екстракції, в якій постійно оновлюється міжфазна поверхня.

Зміна розчинника

Зміна розчинника полягає в екстрагуванні неполярним або малополярним (органічним) розчинником гідрофобних речовин (хлорофілу, смол) в місці з діючими (сердечні глікозиди). З витягу видаляють відгоном екстрагент і додають до невеликого залишку воду. Потім видаляють відгоном залишки органічного розчинника. При цьому гідрофобні речовини, не розчинні у воді, випадають в осад і їх видаляють екстрагуванням або центрифугуванням.

При очищенні етанольних витягань, що містять сердечні глікозиди, від сапонінів застосовують ефір, у присутності якого сапоніни випадають в осад. Етанольні витягання сердечних глікозидів звільняють від фарбувальних, дубильних, білкових і інших забруднень додаванням водного роз-

чину основного або середнього ацетату свинцю, тобто проводять висолювання.

З водних витягань видаляють білки, пектини, слизи і інші гідрофільні полімери додаючи етанол в концентрації не менше 50 %. Витягання частково очищені від біополімерів, отримують при безпосередньому використанні як екстрагент етанол в концентрації не нижче 70 %.

Олійні екстракти

Олійними екстрактами або медичними оліями називають олійні витяжки ДР з лікарських рослин.

На даний час в медичній практиці використовують олійні екстракти із листя блекоти (олія блекоти); із листя дурману, трави звіробою, олійний екстракт шипшини, каротолін, олія обліпихи.

Олійні екстракти одержують в основному шляхом настоювання подрібненої сировини на олії, яка підігріта до 60-70 °С. Одержані витяжки є сумарними препаратами, оскільки містять комплекс жиророзчинних речовин.

Екстракт блекоти олійний (*oleum hyoscyami*) одержують з листків, які містять не менше 0,05 % алкалоїдів, шляхом настоювання, тобто **методом мацерації**. Екстрагент – соняшникова олія. Готують 1:10. В чугунний реактор поміщають крупноподрібнені листя блекоти, які змочують сумішшю із 75 часток 95 % спирту і 3 часток 10 % аміаку. Масу перемішують і залишають при кімнатній температурі на 12 годин. При цьому солі алкалоїдів, які нерозчинні в олії, переходять в основи алкалоїдів, які добре розчинні в олії. Після мацерації масу заливають соняшниковою олією, додають безводний натрію сульфат, підвищують температуру до 60 °С і постійно перемішують до повного видалення спирту і аміаку. Після цього масу відтискають під пресом і теплу олію фільтрують. Залишають на 48 годин для відстоювання і знову фільтрують.

Олію блекоти одержують і **методом протиплинного екстрагування** в батареї перколяторів. Екстрагент – 70 % етанол і 10 % розчин аміаку. Одержану витяжку фільтрують змішують з рівною кількістю соняшникової олії і в вакуум-апараті відганяють спирт, а потім аміак. Одержаний концентрат розводять до потрібної кількості алкалоїдів відстоюють 4-5 діб, а потім фільтрують.

Олійний екстракт звіробою (*Extractum Hiperici oleosum*) – 1:10. Одержують **методом мацерації при нагріванні** на киплячій водяній бані протягом 3 годин. Олійну витяжку використовують для приготування мазей для лікування профілактичних виразок.

Олійні екстракти шипшини одержують із сухого жому, який залишається після одержання вітамінів С і Р із плодів шипшини. Жом являє собою суміш м'якоти і насіння плодів шипшини, які переробляються окре-

мо. Із м'якоті одержують олійний каротиноїдний препарат каротолін, а із насіння – олію шипшини (*oleum Rosae*).

Каротиноїди швидко руйнуються при зберіганні сухого жому, тому його негайно піддають переробці. Сухий жом подають у сепаратор, де потоком повітря, що продується, відбувається поділ на м'якоть і насіння.

Каротолін із сухої м'якоті може бути отриманий за трьома схемами:

- екстракцією рослинним маслом;
- екстракцією органічним розчинником (дихлоретан, хлористий метилен);
- екстракцією зрідженими газами.

Для екстракції рослинною олією застосовують соняшникову або соєву (останнє краще, тому що вона містить природні антиоксиданти γ - і δ -токофероли. Отриманий препарат являє собою масло помаранчевого кольору в тонкому шарі зі специфічним запахом і смаком. Проводять стандартизацію препарату по кислотному числу та вмісту каротиноїдів.

Екстракцію **органічними розчинниками** проводять у вертикальному шнековому екстракторі, в який завантажують суху м'якоть і назустріч їй безперервно подають екстрагент. Виснажена сировина (шрот) надходить на рекуперацію екстрагента в шнековий випарник, що обігрівается парою. Пара екстрагента конденсуються в холодильнику і у вигляді конденсату направляються в збірник. Шрот звільнений від екстрагента за допомогою шнека вивантажується в збірник відходів. Витяжка, насичена каротиноїдами подається у вакуум-випарний апарат, де після видалення екстрагента отримують пасту каротиноїдів, яку купажують маслом до стандартного вмісту каротиноїдів.

Екстрагування **зрідженими газами** У Харкові (ХНХФІ) у 1983 році проведено дослідження з екстрагування зрідженими газами (хладонами – хлорфторпохідними вуглеводню) речовин ліпофільної природи (ефірні та жирні олії, каротиноїди, токофероли, стерини, хлорофіли та ін.).

Перевага хладонів як екстрагентів, порівняно з рідким вуглецем діоксидом полягає в тому, що робочий тиск в екстракторі (0,08-0,1 МПа) більш ніж у 6 разів нижчий, ніж при екстрагуванні зрідженим вуглецю діоксидом (6 МПа). Згідно із запропонованою схемою суха м'якоть плодів шипшини, подрібнена комбінованим способом (спочатку на молотковій або дисковій, потім на валковій дробарках) до товщини пелюстки 0,1-0,2 мм, екстрагується хладоном-12 протягом 3-х годин при температурі 18-25 °С під тиском 0,45-0,55 МПа та співвідношенні сировини до розчинника 1:5. Після видалення екстрагента (шляхом зменшення тиску) отриманий ліпофільний комплекс купажують соняшnikовою олією. Використання запропонованої технології у виробництві каротоліну дозволило

збільшити вихід на 10-15 %, а також розширити сировинну базу за рахунок використання низькокаротиноїдної сировини.

Отриманий одним із наведених способів каротолін повинен мати: кислотне число трохи більше 3,5; вміст каротиноїдів у перерахунку на β -каротин не менше 1,2 г/л.

Препарат застосовують при трофічних виразках, екземах, атрофічних змінах слизових оболонок, деяких видах еритродермії (псоріатричних, десквамативних); на уражені ділянки тіла накладають серветки, просочені каротоліном і накривають вощаним папером.

Екстракти-концентрати

Екстракти-концентрати, або екстракти для готування настоїв і відварів, – це стандартизовані рідкі і сухі витяжки з лікарської рослинної сировини, призначені для швидкого приготування водних витяжок в аптечній практиці.

Розрізняють рідкі концентрати, що готують у співвідношенні 1:2 і сухі в співвідношенні 1:1. Це означає, що з 1 частини за масою рослинного матеріалу одержують дві об'ємні частини рідкого концентрату або 1 частину за масою сухого концентрату. При одержанні екстрактів як екстрагент використовують етанол низьких концентрацій (від 20 до 40 %). Це пояснюється прагненням наблизити концентрати за вмістом екстрактивних речовин до аптечних водних витяжок.

Технологія одержання рідких концентратів передбачає такі ж стадії, що і при одержанні рідких екстрактів: одержання витяжки з лікарської рослинної сировини, очищення витяжки, стандартизація. Для одержання витяжки найчастіше використовують методи, в яких не застосовують випарювання (кількість кінцевого продукту при цьому буде вищою). Очищення витяжок зводиться до відстоювання і фільтрування відстоюної витяжки. Стандартизують рідкі концентрати за тими ж показниками, що й рідкі екстракти (вмістом діючих речовин, сухим залишком, вмістом спирту або густиною, вмістом важких металів).

Сухі концентрати відрізняються від звичайних сухих екстрактів тим, що вміст діючих речовин у них дорівнює вмісту у вихідній сировині, тобто 1:1 (тільки для сухого концентрату конвалії він дорівнює половинній кількості 1:2). Отже, для приготування настоїв і відварів із сухих концентратів замість прописаної в рецепті кількості лікарської сировини беруть однакову за масою кількість сухого концентрату і розчиняють у розрахованому об'ємі води.

Сухі концентрати, або «концентровані сухі настої і відвари», у зарубіжній фармацевтичній літературі більше відомі під назвою «абстракти». Одна частина абстрактуможе відповідати одній (1:1) або 0,5 (1:2) частинам вихідної лікарської рослинної сировини.

Сухі концентрати одержують аналогічно сухим екстрактам.

Одержання витяжки проводять до повного виснаження сировини, використовуючи найчастіше високоефективні методи (для алтейного кореня застосовують мацерацію). Для очищення витяжок застосовують відстоювання з подальшим фільтруванням. Висушування може проводитися через стадію згущування. У цьому випадку застосовують усі типи апаратів, що використовуються для упарювання витяжок. Наступне висушування проводиться у вакуум-вальцьових сушарках або вакуум-сушильних шафах при 50-60 °С. Якщо висушування проводять без стадії згущування, то застосовують розпилювальні, сублимаційні (ліофільні, молекулярні) сушарки.

Наповнювачі (використовують декстрин, молочний цукор або суміші) вводять під час розмелу висушеного екстракту.

Стандартизацію сухих концентратів проводять за вмістом вологи і важких металів.

Поліфракційні екстракти

Російський вчений Г.Я. Коган запропонував одержувати такі екстракти, які містили б усі діючі речовини, що знаходяться в рослинній сировині. Такими екстрактами повинні бути поліекстракти, які одержують екстрагуванням речовини не одним екстрагентом, а послідовно сировину обробляють різними екстрагентами. Наприклад, спочатку водою, спиртом, ефіром, хлороформом та ін. Потім з кожної витяжки видаляють екстрагент, а сухий залишок підлягає хімічній, фармакологічній і клінічній перевірці. Потім всі екстракти змішують і одержують поліекстракт з комплексом діючих речовин. В такому екстракті можна збільшити кількість діючих речовин, шляхом відбору найбільш активних фракцій.

Вважають, що баластних речовин немає, а є комплекси супутніх речовин. Якщо їх вивчити, то можна створювати галенові препарати з пролонгованою дією – дюрантні препарати.

Співробітники УкрФА в 1973 році запропонували технологію поліфракційного екстракту глоду криваво-червоного. Витяжку одержують за допомогою ультразвуку. Як сировину використовували плоди, листя та квіти. Екстрагент – вода, 70 % спирт, хлороформ та ефір. Листя з квітами подрібнювали, просіювали через сито з діаметром отворів 2 мм, а плоди брали цілими. Подрібнену сировину заливали водою у співвідношенні 1:6 в ємність, яку поміщали в ультразвукову ванну з трансформаторною олією. Озвучували при частоті 490-500 кГц при інтенсивності 126 т/см² поверхні кварцу з експозицією 8 хвилин. Витяжку зливали, а сировину заливали водою (1:5) і озвучували 5 хвилин. Потім витяжку екстрагували 70 % спиртом, хлороформом та ефіром. Процес екстрагування проводили аналогічно. Екстрагування ефіром проводили методом настоювання в ємнос-

ті, яка герметично закривається. Одержані витяжки випаровували, висушували, а потім змішували і одержували поліекстракт.

Поліекстракт із горобини звичайної “фламікар” розроблено В.П. Поповичем.

Контрольні запитання до вивчення теми

- 1 Настоянки. Класифікація
- 2 Методи отримання настойок
- 3 Підготовка сировини та екстрагенту для отримання настойок
- 4 Мацерація
- 5 Перколяція
- 6 Одержання настойок розчиненням екстрактів
- 7 Складні настоянки
- 8 Номенклатура настойок
- 9 Очищення настойок
- 10 Новогаленові препарати
- 11 Стандартизація настойок. Зберігання
- 12 Екстракти. Характеристика
- 13 Класифікація екстрактів за консистенцією та екстрагентом, що застосовується
- 14 Рідкі екстракти – методи одержання, очищення, стандартизація, зберігання
- 15 Номенклатура рідких екстрактів. Густі та сухі екстракти – методи одержання
- 16 Очищення водних і спиртових витяжок
- 17 Номенклатура водних густих екстрактів
- 18 Номенклатура спиртових густих екстрактів
- 19 Олійні екстракти. Методи одержання
- 20 Екстракти-концентрати. Характеристика, класифікація
- 21 Методи одержання рідких екстрактів-концентратів
- 22 Методи одержання сухих екстрактів-концентратів
- 23 Поліекстракти

3 ОСОБЛИВОСТІ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З СИРОВИНИ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

В останні роки лікарські засоби природного походження набувають все більшої популярності у фармакотерапії багатьох захворювань. За статистикою ВООЗ, до 80 % населення планети віддають перевагу препаратам природного походження. Інтерес до застосування лікарських рослин і ліків, отриманих на їхній основі, обумовлений тим, що при правильному дозуванні вони практично нетоксичні, нешкідливі, відносно доступні, ефективні та у деяких випадках завдяки комплексній дії не мають конкурентів. Значні ресурси, доступність сировини, можливість культивування роблять сировину природного походження перспективним об'єктом дослідження з метою розробки нових лікарських засобі.

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

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

- зануренням в спирт або ацетон; засолюванням за допомогою натрій хлориду або його концентрованого розчину;
- заморожуванням.

На ендокринних заводах органопрепарати одержують:

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

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

- заморожування або консервування сировини (спиртом, ацетоном, засолювання натрію хлоридом або його концентрованим розчином);

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

Особливу групу препаратів складають **біогенні стимулятори**. Тканинна терапія, або лікування біологічними стимуляторами, є доволі ефективним методом лікування, започаткованим академіком-офтальмологом В.П. Філатовим.

Згідно основного принципу цього методу, відокремлені від організму тваринні або рослинні тканини, при дії на них несприятливих умов, піддаються біохімічній перебудові і виробляють особливий клас речовин «біогенні стимулятори».

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

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

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

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

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

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

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

Для стандартизації біогенних стимуляторів використовуються наступні тести:

- дріжджовий нефелометричний тест; визначення бродильної енергії;
- визначення біологічної активності препарату за посиленням регенерації епітелію рогівки ізольованого ока жаби;
- тест на фагоцитарну активність;
- визначення окислювальної здатності та рН розчинів.

Гормони – БАР різної хімічної природи, що утворюються спеціалізованими клітинами залоз внутрішньої секреції, які виділяються безпосередньо в кров, лімфу та регулюють обмін речовин і фізіологічні функції організму.

Найчастіше гормони та гормональні препарати класифікують за хімічною структурою:

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

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

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

Препарати гормонів щитовидної залози: тиреоїдин, трийодтироніну гідрохлорид.

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

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

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

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

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

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

Перелік ферментів з сировини тваринного походження включає препарати:

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

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

- ферментів з сіменників (ронідаза, лідаза).

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

На основі процесів мікробіологічного синтезу одержують ферменти амілоризин та амілоусубтилін.

3.1 Екстракційні лікарські засоби з тваринної і рослинної сировини (органопрепарати, ферменти, гормони, біогенні стимулятори, соки)

Лікарську сировину тваринного походження споконвіку людина використовувала для лікування різних захворювань. Особливо широко її використовують у традиційній східній медицині. Сучасна європейська наукова медицина використовує лише деякі види лікарської сировини тваринного походження: продукти життєдіяльності медоносної бджоли, змій,

п'явки; бодягу; риб'ячий жир; жовч медичну тощо. Продукти життєдіяльності медоносної бджоли та ін.

Органопрепарати відносяться до препаратів галенового типу із тваринної сировини (органів, тканин, крові, сечі та ін.). В основі їх виробництва лежать ті ж принципи, що і при виробництві екстракційних препаратів (фітопрепаратів) – екстрагування із органів і тканин тварин біологічно-активних речовин (БАР).

З метою систематизації органопрепаратів їх класифікують за такими ознаками

За природою фармакологічно активних речовин:

- гормональні препарати;
- ферментні препарати;
- препарати амінокислот (амінопектин, гідролізін, гідролізат казеїну);
- препарати вітамінів (камполон, вітогепат);
- фосфоровмісні препарати (МАП – м'язево аденіловий препарат);
- препарати неспецифічної дії.

Залежно від органів, з яких їх одержують: препарати гіпофізу; передньої долі – кортікотропин, пропактин; середньої долі – інтермедін; задньої долі – адіурекрин, окситоцин, пітуїтрин; препарати щитовидної залози – тиреоїдин, парашитовидної залози – паратиреоїдин, наднирників – адреналіну гідрохлорид і гідротартрат, кортин, підшлункової залози – інсулін, статевих гормонів – жіночих – естрон, естрадіол; чоловічих – тестостерон, прогестерон, слизової шлунка – пепсин, шлунковий сік, жовчі – жовч медична консервована, сім'яників і скловидного тіла – лідаза, ронідаза та ін.

За способом одержання і ступенем очищення (технологічна класифікація):

- препарати висушених органів – тиреоїдин, адіурекрин;
- екстракційні препарати для внутрішнього вживання – панкреатин, пепсин, рантарин, пантокрин;
- максимально очищені екстракти і препарати індивідуальних речовин для ін'єкційного (парентерального) введення – пітуїтрин, вітогепат та ін.;
- загальна технологія і стандартизація органопрепаратів.

Особливості підготовки тваринної сировини

Сировину для виробництва органопрепаратів – тканини, залози, органи – одержують на бойнях від здорових, нормально розвинутих тварин (при ветеринарному нагляді). Частіше відбирають крупних тварин (ВРХ, овець, свиней та коней), оскільки їх органи мають великі розміри і містять більше БАР.

При цьому враховують віковий фактор, частіше відбирають дорослих тварин, коли у них необхідні залози найбільш інтенсивно виділяють свої секрети. Кістковий мозок беруть навпаки – з молодих тварин. Підшлункову залозу беруть у ситих тварин, натще вона містить мало БАР.

Необхідно враховувати, що залози різних тварин нерівноцінні – так, щитовидна залоза барана за гормональними властивостями рахується кращою за залози ВРХ, коней і свиней. Для одержання пепсину найпридатніші – шлунки свиней.

Тваринна сировина надзвичайно лабільна і швидко псується під дією мікроорганізмів, ферментів, які стимулюють гідролітичні і оксидативні процеси. Тому сировину із забитих тварин швидко відділяють і відправляють на виробництво лікарських препаратів або терміново консервують.

Основні методи консервування тваринної сировини:

Заморожування при температурі мінус 30-40 °С (така сировина придатна для транспортування протягом року).

Використання органічних розчинників – ацетону, етанолу, які необмежено змішуються з водою і не руйнують БАР та 20 % розчину хлориду натрію.

Сублімаційне висушування – видалення вологи із замороженої сировини під глибоким вакуумом.

При поступленні на виробництво лікарських препаратів сировину готують до спеціальної обробки наступним чином:

- розконсервуюють (розморожують);
- очищують від домішок (забруднень та крові) споліскуванням у воді;
- звільняють від залишків сторонніх тканин (жиру, м'яса);
- подрібнюють на фарш за допомогою механізованих м'ясорубок;

Технологія препаратів висушених органів

Виробництво препаратів висушених органів включає такі технологічні стадії:

- допоміжні роботи (підготовка приміщень, персоналу, матеріалів);
- підготовка сировини;
- швидке висушування сировини (тонким шаром на склі чи підносах при температурі не вище 50 °С);
- знежирювання сухої сировини органічними розчинниками (в апараті Сокслета);
- видалення залишків розчинника з сировини (просушуванням у вакуум-сушильних сушарках або під витяжними шафами на повітрі);

- подрібнення знежиреного сухого матеріалу (у фарфорових кульових млинах);
- таблетування (якщо передбачено НТД);
- фасування та пакування.

Технологія екстракційних органопрепаратів для внутрішнього застосування.

Виробництво екстракційних органопрепаратів для внутрішнього вживання включає такі основні технологічні стадії:

- допоміжні роботи (підготовка приміщень, персоналу і матеріалів);
- підготовка тваринної сировини;
- екстрагування подрібненої сировини одно- або багаторазовою мацерацією (водними розчинами хлоридної та оцтової кислот, етанолу та ін.) в реакторах з мішалками, протягом години або декількох діб);
- проціджування екстракту (крізь щільні тканини,), центрифугування або пресування);
- очищення витяжки від жирів та баластних речовин (відстоювання до 7 діб при охолодженні до 0, 4, 8 °C і фільтрування);
- згущування витяжки, висушування (у вакуум-сушильних шафах) або осаджування органічним розчинником чи висолоювання ферментів (якщо передбачено НТД);
- таблетування або виготовлення спиртових розчинів (якщо передбачено НТД);
- фасування та пакування.

Препарати гормонів, ферментів з рослинної та тваринної сировини. Препарати біогенних стимуляторів та препарати з свіжої рослинної сировини

Історія цих препаратів бере початок з древніх часів. В народній медицині як біостимулятори використовувались яди пчіл, ядовитих риб. Першим був Парацельс, використавши зміну отруту (XVI ст.). Важливі продукти бджільництва (прополіс, перга, препарат «Апілак»),аерозольний препарат «Пропосола», мазь «Пропоцеум», настойка пропол. Особливість препаратів біогенних стимуляторів в тому, що вони викликають активізацію захисних сил організму, головним чином ферментних систем, імунобіологічної реактивності, нормалізацію гормональних функцій.

Останнім часом створено великі потужності поточного промислового виробництва препаратів біогенних стимуляторів. На Одеському ТОВ "Фармацевтична компанія "Біостимулятор" отримують препарати рослинного, тваринного та мінерального походження. Приклади: екстракт алое рідкий – використовують нижні листочки двохрічної рослини. Залишають

для біостимулювання в темноті на 10-12 діб, подрібнюють і заливають водою, настоюють, кип'ятять, фільтрують, перевіряють окисність.

Скловидне тіло – отримують з біостимульованих очей (по Філатову) великої рогатої худоби. Дезинфікують, обробляють фізичним розчином, роблять надріз і вакуумним пістолетом дістають скловидне тіло і заморозжують. Піддають обробці в реакторі, охолоджують, освітляють і стерилізують. використовують як розсмоктуючий та обезболуючий при невралгіях препарат.

Широке застосування мають плацентарні препарати, (аміноцен), з хрящів і трахей ВРХ, (Хонсурид, Румалон), з крові людини (плазмол), з селезінки ВРХ (спленін), з крові тварин (Солкосерил, актовегін).

Препарати з свіжих рослин – особливість їх в тому, що в них міститься весь комплекс БАР, що входять до складу рослини в найбільш природному стані (під час сушки та зберігання БАР піддаються змінам). Після 1,5-2 років зберігання сухої сировини їх кількість (особливо глікозидів і ефірних масел) різко зменшується. Настойка із свіжого коріння валеріани у 3 рази ефективніша ніж з сухого коріння.

Сучасні препарати з свіжої сировини відносять до двох груп – соки і витяжки.

Технологія соків – сировину подрібнюють у вальцях, закладають в полотняні мішки і пресують, до 85 частин соку додають 15 частин етанолу, швидко нагрівають і охолоджують (для інактивації ферментів та згортання білка), центрифугують та додають консервант (етанол або хлорбутанолгідрат). Виготовляють: сік подорожника, каланхое. Настойки з свіжої сировини: настойка валеріани (готують на 70 % етанолі, метод перколяції, містить ефірне масло, валеріанову кислоту, борнеол, алкалоїди, дубильні речовини, цукри).

Препарати мінерального походження – з ілової лікувальної грязі Куяльницького лиману Одеської області готують екстракт лікувальної грязі «Пелоїдин» (завантажують в керамічний бак, додають воду та хлорид натрію і настоюють при постійному перемішуванні, фільтрують двічі; отримують водний екстракт).

Препарати гормонів

Гормони (від грецького *hormao* – приводити в рух, збуджувати) – біологічно активні речовини різної хімічної природи, які утворюються спеціалізованими клітинами залоз внутрішньої секреції, виділяються безпосередньо в кров, лімфу та регулюють обмін речовин та фізіологічні функції організму. Нараховується біля 60 біологічно активних секретів, які виробляються ендокринними залозами і мають гормональну активність.

Гормони та гормональні препарати класифікують за хімічною структурою:

- гормони білкової природи: прості (інсулін, пролактин, гормон росту) та складні (фолатропін, лютропін, тиротропін);
- гормони пептидної природи: глюкоген, кальцитонін, соматостатин, вазопресин, окситоцин;
- гормони ліпоїдної природи(стероїдні): кортикостероїди, адреногени- естрогени;
- гормони – похідні аміноспиртів: адреналін, окситоцин, норадреналін;
- парагормони, тканинні гормони: гастрин, секретин, гепарин).

Отримують гормони ендокринних залоз методом хімічного синтезу, методом генної інженерії. Зараз інтенсивно розвивається фізико-хімічний та генетичний напрям в біотехнології. Методами генної інженерії отримані штами – продуценти пептидних гормонів (інсуліну, соматропіну). Отримання гормонів методом біосинтезу є більш економічно ефективним (так як не потребує високих температур, тиску, каталізаторів). Виробництво препаратів розглянемо на прикладі інсуліну.

Інсулін – препарат підшлункової залози. За хімічною природою – білок. Вперше був виділений в Канаді з підшлункової залози собаки при обробці її підкисленим етанолом. Перші кристали інсуліну були отримані в 1952 році завдячуючи впровадженню новітніх методів очистки гормону.(імуноелектрофорез та рідинна хроматографія) від інших гормональних речовин. Його виділяють із підшлункових залоз рогатої худоби та свиней. Приклад найбільш ефективного способу отримання інсуліну включає ряд стадій:

- подрібнення заморожених залоз і екстракція кислим спиртовим розчином;
- осадження баластних речовин (білків) і звільнення від ліпідів;
- ізоелектричне осадження фракції інсуліну і осадження спиртом, ацетоном, ефіром;
- очистка інсуліну: осадження солями. Фракціонування методами хроматографії (сульфокатіоніт),гель-фільтрація;
- осадження в вигляді кристалів;
- переосадження цинк-інсуліну.

Свіжі або заморожені підшлункові залози подрібнюють на м'ясорубці, і екстрагують способом бімацерації перший раз 80-85 % етанолом в реакторі з мішалкою. Другий раз екстрагують 57 % етанолом, підкисленим до рН 2,8-3. Екстракцію проводять 1,5-4 год при перемішуванні. Підкислений спирт сприяє інактивації трипсину, завдяки цьому вдається зберегти інсулін в незмінному стані. Витяжки об'єднують, залишають на холоді на 48 год для звільнення від небажаних білків, що випадають в осад. Осад видаляють центрифугуванням. Далі для виділення і очистки

інсуліну використовують іонообмінну хроматографію. Здійснюють сорбцію інсуліну з прозорою рідини на макропористому сульфокатіоніті при рН 3-3,3. Жир видаляють промивкою через катіоніт 65-67 % етанолом, баластні білки видаляють промиванням 0,3 М розчином ацетатного буферу. Десорбцію здійснюють швидко 0,01-0,05 М розчином амонійного буферу (при рН 10) і швидко підкисляють кислотою до рН 4,5 і додають ацетон. Осад баластних речовин видаляють. Інсулін осаджують.

Багато фармацевтичних компаній проводять багатомасштабні роботи по вдосконаленню технології. Данська компанія «Novo industry» виробляє інсулін методом, в основі якого лежить заміна залишку аланіну в ланцюгу В на залишок треоніну. Це роблять шляхом ферментативного заміщення та наступною очисткою продукту. (так був отриманий однокомпонентний інсулін, що містить 99 % чистого препарату). Американська компанія «Елі Ліллі» з 1980 р. використовує іонообмінну хроматографію на стадії додаткової очистки. Це найкрупніша компанія по розробці технології інсуліну методами генної інженерії.

Сьогодні випускається інсулін для ін'єкцій, суїнсулін, (цукрознижуючий ефект через 15-20 хв. На протязі 6 год, рідше викликає алергію), суспензія інсулін – протамін (готують з кристалічного інсуліну з додаванням фосфату натрію та сульфату протаміну, ефект настає за 2-4 год. і триває 16-18 год.), суспензія цинк-інсуліну аморфного (стерильна суспензія інсуліну з хлоридом цинку в буферному ацетатному розчині, цукрознижуючий ефект через 1-1,5 год на 10-12 год), суспензія цинк-інсуліну для ін'єкцій (ефект через 2-4 год і досягає максимуму через 8-10 год і триває 24 год), суспензія цинк-інсуліну кристалічного (це кристали, не розчинні в воді, ефект настає через 6-8 год і продовжується 30-36 год. По характеру дії близький до зарубіжного *Insulinum Itralente*.

Останнім часом розроблено нові, очищені від проінсуліну та високомолекулярних білків препарати. Вони краще переносяться і не викликають алергічних реакцій: моноінсулін, суспензія інсулін- семілонг та інсулін – лонг та ультралонг. Крім моноінсуліну(препарат короткої дії) всі останні – пролонгованої дії.

Препарати ферментів

Ферменти входять до складу всіх клітин і тканин живих організмів і регулюють перебіг процесів, які лежать в основі життєдіяльності організму. Відомо біля 2000 ферментів, близько 100 з них отримані в кристалічному стані. Як і всі білки вони є високомолекулярними сполуками. Малостійкі, дуже чутливі до зміни рН середовища і температури.

Для кожного ферменту існує оптимальне значення рН, при якому швидкість реакції максимальна (активність трипсину має оптимум при рН 7,8, панкреатичної амілази – при 6, 7-7,2. Відхилення рН в ту чи іншу сто-

рону веде до зниження швидкості ферментативної реакції). Ферменти, оптимальна дія яких знаходиться в нейтральному або лужному середовищі повністю інактивуються в кислому середовищі шлунку. Оптимальна температура для більшості – 20-40 °С. Підвищення температури до 40-50 °С приводить до зменшення ферментної активності, а іноді і денатурації білків.

За типом реакції, яку вони каталізують, всі ферменти діляться на 6 основних класів:

- 1 Оксидоредуктази;
- 2 Трансферази;
- 3 Гідролази;
- 4 Ліази;
- 5 Ізомерази;
- 6 Лігази.

Більша частина ферментів, які випускає промисловість відносяться до гідролаз.

Розрізняють ферменти: прості білки, які при гідролізі дають тільки амінокислоти і ферменти-протеїни, використовують як лікарська та діагностична сировина (пепсин, трепсин, уреаза).

Складні ферменти, як правило, мають простетичну групу небілкової природи (кофермент), зв'язану з білком. Роль коферментів в загальному процесі каталізу настільки важлива, що їх варто розглядати як окрему групу БАВ з різними механізмами дії.

Так як дуже важко отримати ферменти в гомогенному стані, а вже існуючі препарати містять ще й супутні (крім основної) ензиматичні властивості, то промислові ферменти класифікують за основним компонентом: амілотичні, ліполітичні, целюлозолітичні, протеолітичні. Найбільш розвинена ферментна промисловість у США, Японії, Німеччині, Данії, та Франції.

Виробництво ферментів з сировини тваринного походження

Для промислового виробництва ферментів використовуються відходи м'ясопереробної промисловості (підшлункова залоза, слизисті оболонки кишечника свиней, сечуги великої рогатої худоби, молочних телят, сіменники статевозрілих тварин). Виробництво пов'язане з рядом труднощів: це переробка великих кількостей тканинних матеріалів та створення спеціальних умов для їх зберігання.

Препарати ферментів слизової оболонки шлунку

Пепсин – містить протеолітичний фермент. Сировина – слизова оболонка шлунку свиней,

Де він утворюється у вигляді профермента – пепсиногена. Пепсиноген активується хлористоводневою кислотою аутокаталітично. При

цьому від нього спочатку відщеплюється залишковий поліпептид, а потім інгібітор пепсину. Утворюється активний пепсин. При виділенні протолітичного ферменту основна задача – це отримання його в активній формі. Тому екстракцію проводять з автолізом.

Подрібнені тканини заливають водою, підкисленою до рН 1,9-2,3 (співвідношення 1:10). Настояють при температурі 40 °С продовж 32 год, перемішуючи. Лізати зливають, відокремлюють від верхнього слою жиру, з'єднують, проціджують. Ферментну масу виділяють висалюванням – до лізату при безперервному перемішуванні додають 20-25 % NaCl пепсин впливає на поверхню. Його відділяють, сушать, подрібнюють і просіюють. Використовують при шлункових розладах.

Сік шлунковий натуральний – отримують методом І.П. Павлова (через фістулу шлунка при мінімальному годуванні собак або коней). Консервують саліциловою кислотою.

Препарати ферментів підшлункової залози.

Панкреатин – містить ферменти трепсин, амілазу і незн. к-ть ліпазу. Виготовляють з підшлункової залози великої рогатої худоби (ВРХ) і свиней. В цій залозі протеолітичні ферменти утворюються у вигляді проферментів: трипсиногену, хімотрипсиногену. Активування проферментів проводять в екстракті в лужному середовищі в присутності іонів Ca і з затравкою.

Тканини підшлункової залози подрібнюють, заливають водою, підкисленою оцтовою льодяною кислотою. Настояють в реакторі з мішалкою 4 год при 10 °С. Екстракт відділяють центрифугуванням або проціджуванням з подальшим пресуванням осаду. Для активування проферментів в екстракті створюють рН = 8,1, додають хлорид кальцію, затравку і знову настоюють. Екстракт підкисляють і в ізоелектричній точці осаджують супутні речовини. Осад обезжирюють ацетоном, сушать і розмелюють у шаровій мішалці.

До препаратів ферментів підшлункової залози ВРХ також відносяться: дезоксирибо-нуклеази (ДНКазі), рибонуклеази (РНКазі), трипсин, хімотрипсин, інгібітор нуклеаз (пантрепсин та інсулін), еластолітин, цитохром С (з тканин серця), холензим (слизова тонкого кишківника), хімопсин, фібринолізин та очні плівки (з плазми крові). Подрібнену сировину піддають автолізу, потім екстракція методом бісмацерації водою. Макуху використовують для виробництва інсуліну а з екстракту висолують ферменти сульфатом амонію.

У багатьох випадках препарати виготовляють на виробництвах при м'ясокомбінатах.

Виробництво ферментів з рослинної сировини

Перевагою виробництва ферментів з рослинної сировини є те, що заготівля їх технологічно проста і висушений матеріал можна добре зберігати. Для виділення ферментів часто використовують насіння рослин. Вони багаті на білки і можуть зберігати ферментну активність протягом декількох років, але вміст ферментів в різних частинах рослин не однаковий.

В промислових масштабах використовують наступну сировину:

- плоди динного дерева – папаїн, хімопапаїн;
- плоди та листя інжиру – фіцин;
- плоди, стебла, відходи переробки ананасів – бромелін;
- картопля – кисла фосфатаза;
- коріння хрину – пероксидаза.

Єдина в країнах СНД лабораторія ферментних препаратів вперше отримала такі препарати:

- ліпазу – з насіння чорнушки;
- уреазу – з столових гарбузів (для апарату «штучна нирка»);
- В-амілазу – з проростків пшениці;
- В-галактозидазу – з насіння гороху;
- інгібітор ліпази з насіння рапсу.

Для виробництва ферментів також можуть бути використані продукти бджільництва. Відомо, що мед має яскраво виражену активність ферменту амілази.

Ферменти в рослинній сировині знаходяться у вигляді складних комплексів і для того, щоб отримати їх в кристалічному стані і біологічно активними, підбирають такі методи виділення, при яких не губилась би їх специфічна активність (екстрагент підбирається для кожної рослини індивідуально: вода, водні розчини органічних розчинників, розбавлені розчини кислот і лугів, розчини нейтральних солей, буферні розчини).

Сировину піддають подрібненню для зруйнування клітин. Далі екстрагують. Екстракт містить поряд з ферментами речовини не ферментної природи. Виділення супутніх компонентів та отримання високо очищеного продукту потребує різних методів. На першій стадії використовуються кислотна денатурація (зміною рН переводять білки в нерозчинний стан). Застосовують також осадження неактивних домішок солями важких металів. А для очистки від компонентів, що відрізняються за розмірами молекул проводять діаліз через мембрани з певною величиною пор (целлофан, пергамент, коллодій). Використовують також мембрани з целюлози та її похідних.

Після попередньої очистки екстракт піддають:

- фракціонуванню органічними розчинниками – використовують спирт (етанол, метанол, ацетон, диетилкарбінол);

- нейтральними солями (сульфат амонію, сульфати та ацетати натрію та магнію);
- сорбції-десорбції на різних адсорбуючих матеріалах (активоване вугілля, крохмаль, целюлоза),
- іонообмінними смолами (використовують катіоніти з кислотою реакцією (карбоксиметилцелюлозу – КМЦ, фосфоцелюлозу ФЦ));
- гель-фільтрують.

Використовують сефадекси (полімерні ланцюги полісахариду декстрину – вони утворюють молекулярні сита, що здатні розділити білки за їх молекулярною масою).

Для концентрації використовують ультрафільтрацію (розділення високомолекулярних та низькомолекулярних сполук на селективних мембранах, які пропускають низькомолекулярні сполуки під тиском. Кристалізація ферменту – заключний етап, але кристалічний стан не є критерієм гомогенності ферментного білка і тому можливий диск- електрофорез, ультрацентригування.

Лікарські препарати із тваринної сировини (органопрепарати).

Технологічні стадії виробництва препаратів висушених органів, екстракційних органопрепаратів.

Органопрепарати відносяться до препаратів галенового типу із тваринної сировини (органів, тканин, крові, сечі та ін.). В основі їх виробництва лежать ті ж принципи, що і при виробництві екстракційних препаратів (фітопрепаратів) – екстрагування із органів і тканин тварин біологічно-активних речовин (БАР).

Технологія препаратів висушених органів

Виробництво препаратів висушених органів включає такі технологічні стадії:

- допоміжні роботи (підготовка приміщень, персоналу, матеріалів);
- підготовка сировини (див. вище);
- швидке висушування сировини (тонким шаром на склі чи підносах при температурі не вище 50 °С);
- знежирювання сухої сировини органічними розчинниками (в апараті Сокслета);
- видалення залишків розчинника з сировини (просушуванням у вакуум-сушильних сушарках чи під витяжними шафами на повітрі);
- подрібнення знежиреного сухого матеріалу (у фарфорових кульових млинах);
- таблетування (якщо передбачено НТД);
- фасування та пакування.

Технологія екстракційних органопрепаратів для внутрішнього застосування

Виробництво екстракційних органопрепаратів для внутрішнього вживання включає такі основні технологічні стадії:

- допоміжні роботи (підготовка приміщень, персоналу і матеріалів);
- підготовка тваринної сировини;
- екстрагування подрібненої сировини одно- або багаторазовою мацерацією (водними розчинами хлоридної та оцтової кислот, етанолу та ін.) в реакторах з мішалками, протягом години або декількох діб);
- проціджування екстракту (крізь щільні тканини, центрифугування або пресування);
- очищення витяжки від жирів і баластних речовин (відстоювання до 7 діб при охолодженні до 0, 4, 8 °С і фільтрування);
- згущування витяжки, висушування (у вакуум-сушильних шафах) або осаджування органічним розчинником чи висолювання ферментів (якщо передбачено НТД);
- таблетування або виготовлення спиртових розчинів (якщо передбачено НТД);
- фасування та пакування

Технологічні стадії виробництва органопрепаратів для парентерального введення

Виробництво максимально очищених екстрактів та препаратів індивідуальних речовин для ін'єкційного (парентерального) введення включає такі основні технологічні стадії:

- допоміжні роботи (підготовка приміщень, персоналу та матеріалів);
- підготовка тваринної сировини;
- екстрагування подрібненої сировини;
- проціджування екстракту;
- очищення витяжки від жирів (органічними розчинниками – бензин, ефір та ін., тривале відстоювання на холоді з наступним фільтруванням);
- очищення витяжки від баластних речовин (відстоюванням при охолодженні, висолюванням, термофракціонуванням, кислотно-лужною обробкою);
- очищення витяжки від низькомолекулярних біологічних домішок і речовин, які використовувались на ТС-6 (діалізом, електродіалізом та ультрафільтруванням);
- хроматографування індивідуальних БАР (іонообмінною, адсорбційною, гель-хроматографією) – якщо передбачено НТД;

- стандартизація (біологічним і хімічним методами);
- стерильне фільтрування (крізь мембранні фільтри);
- фасування у контейнери або ампули і ліофільне висушування – якщо передбачено НТД;
- запаювання ампул або закупорювання контейнерів;
- пакування.

Препарати гормонів. Класифікація. Технологічна схема виробництва.

Гормони (від лат. *hormao* – збуджую, приводжу в рух) – це речовини, які утворюються в залозистих клітинах ендокринних залоз, виділяються в кров або лімфу і регулюють обмін речовин та розвиток організму. Хімічна природа: білки, пептиди, похідні амінокислот, стероїди, ліпіди.

Гормональні лікарські препарати одержують, як правило, за загальними технологічними стадіями виробництва препаратів висушених органів, екстракційних препаратів для внутрішнього вживання і максимально очищених екстрактів для парентерального введення.

Препарати гормонів за фармакологічною активністю відносять до лікарських засобів, що впливають на процеси обміну речовин.

Класифікують лікарські препарати гормонів залежно від органів (залоз) з яких їх одержують.

Гормони, їх аналоги і антигормональні препарати

Гормони гіпофізу. Препарати передньої долі гіпофізу

Кортикотропін – одержують з гіпофізу ВРХ, свиней і овець. Це поліпептидний гормон (39АК), діофілізований порошок у контейнерах для ін'єкцій, по 10, 20, 30, 40 ОД кортикотропіну. Список Б.

Тіротропін – одержують із передньої долі гіпофізу ВРХ. Стерильний ліофілізований порошок для ін'єкцій у контейнерах по 10 ОД.

Соматотропін – одержують із передньої долі гіпофізу людини. Стерильний ліофілізований порошок для ін'єкцій у контейнерах по 2 або 4 ОД.

Аденозин – одержують із п.д.г. худоби. Стерильний ліофілізований порошок для ін'єкцій у контейнерах по 50 ОД препарату.

Лактин – одержують з п.д.г. великої і малої рогатої худоби. Стерильний ліофілізований порошок для ін'єкцій у контейнерах по 100 і 200 ОД.

Препарати середньої долі гіпофізу:

Інтермедин – одержують із с.д.г. рогатої худоби і свиней. Ліофілізований порошок у контейнерах по 0,05 і 0,1 г.

Препарати задньої долі гіпофізу:

Окситоцин – розчин для ін'єкцій в ампулах по 1 мл. Список Б.

Дезаміноокситоцин – синтетичний поліпептид. Випускають в таблетках по 50 ОД. Список Б.

Гіфотоцин – очищений екстракт з.д.г. ВРХ і свиней. Прозора рідина без кольору з запахом фенолу (консервант), рН = 3,0-4,0. Випускають в ампулах по 1мл (5 ОД). Список Б.

Маммофізин – одержують із екстракту молочної залози корів і екстракту з.д.г. ВРХ і свиней (1:1). Прозора рідина світло-жовтого кольору з запахом фенолу (консервант), рН = 3,0-4,0. Випускають в ампулах по 1 мл.

Адіурекрин – одержують із з.д.г. рогатої худоби і свиней. Порошок у контейнерах по 1, 5 і 10 г. Список Б.

Препарати, які стимулюють і гальмують функцію щитовидної залози:

Тіреоїдин – одержують із висушених знежирених щитовидних залоз худоби. Вміст йоду в препараті 0,17-0,23 %. Випускають в порошок і таблетках по 0,05 і 0,1-0,2 г покритих оболонкою, а також в гранулах по 0,01 г. Список Б.

Трийодтіронину гідрохлорид – синтетичний препарат. Випускають у вигляді таблеток по 20 і 50 мкг. Список Б.

Мерказоліл – синтетичний тиреостатичний препарат. Випускають в таблетках по 0,005 г. Список Б.

Дійодтирозин – синтетичний препарат. Містить близько 55 % органічно зв'язаного йоду. Випускають в таблетках по 0,05 г. Список Б.

Препарати навколощитовидних залоз і гормоноподібні речовини, які регулюють обмін кальцію

Дигідротахістерон – синтетичний препарат регулюючий обмін кальцію і фосфору. Випускають 0.1 % р-н олії у контейнерах по 10 і 50 мл. Список Б.

Кальцітрин – одержують із щитовидних залоз свиней. Ліофілізований порошок. В 1 мл не менше 60 ОД. Випускають у контейнерах по 10 і 15 ОД.

Гормони підшлункової залози і синтетичні цукрознижуючі препарати

Інсулін (від латинського *insula* – острів) – виробляється гормон В-клітинами острівців Лангерганса. Одержують із підшлункових залоз ВРХ і свиней. Активність не менше 23 ОД в 1 мг інсуліну. Кристалічний порошок використовують для одержання водного розчину для ін'єкцій.

Вперше інсулін виділили в Торонто (Канада) фармацевт Бентінг та фармацевт Бест з підшлункової залози собаки при обробці підкисленим етанолом.

Інсулін для ін'єкцій – одержують шляхом розчинення кристалічного інсуліну у воді підкисленій хлоридною кислотою з додаванням 1,6-1,8 % гліцерину і консерванту фенолу (0,25-0,3 %). Активність 40 або 80 ОД в 1 мл. Випускають у контейнерах по 5 і 10 мл. Список Б.

Суінсулін – розчин інсуліну, який одержують із підшлункової залози свиней в ацетатному буфері. Консервант – ніпагін. В 1 мл міститься 40 або 80 ОД. Випускають у контейнерах по 5 і 10 мл. Список Б.

Інсулін Б – препарат інсуліну пролонгованої дії. Містить в 1 мл 40 ОД. Випускають у контейнерах по 10 мл. (Німеччина).

Суспензія цинк-інсуліну аморфного для ін'єкцій – це стерильна суспензія з хлоридом цинку в ацетатному буфері. В 1мл –40-80 ОД. Консервант – фенол (ефект – 10-12 год).

Суспензія цинк-інсуліну для ін'єкцій – суспензія цинк-інсуліну аморфного і суспензія цинк-інсуліну кристалічного (3:7) в ацетатному буфері. В 1 мл – 40 ОД. Ефект 20-24 год.

Суспензія інсулін – протаміну для ін'єкцій. В 1 мл – 40 ОД. Ефект – 16-18 год.

Протамін цинк – інсулін для ін'єкцій – В 1 мл – 40 ОД. Ефект – 24-36 годин.

Суспензія цинк-інсуліну кристалічного для ін'єкцій – суспензія інсуліну кристалічного з хлоридом цинку в ацетатному буфері. В 1 мл – 40 ОД. Ефект – 30-36 годин.

На даний час розроблені більш очищені суспензії інсуліну – семілонг, лонг, ультралонг (пролонговані).

Бутамід – букарбан, цикпамад, хлоцикламід, глібенкпамід, предіан, хлорпропамід, гліпудіт, гліформін – синтетичні цукрознижувачі засоби.

Гормони кори наднирників і їх синтетичні аналоги.

Кортизон – (кортизону ацетат) – глюкокортикостероїдний препарат. Форма випуску: таблетки по 0,025 та 0,05 г, контейнери по 10 мл з суспензією. Список Б.

Кортин – водний розчин екстракту кори наднирників. Регулює обмін. Випускають в ампулах по 1 мл. В 1 мл – 10 ОД.

Гідрокортизон – (ацетат, сукцинат) – випускають у вигляді 1 і 2,5 % мазі (Угорщина) гідрокортизону; суспензії гідрокортизону ацетату 2,5 % для ін'єкцій та 0,5 % очної мазі.

Преднізон – у 3-5 разів активніший кортизону і менше впливає на мінеральний обмін. Випускають в таблетках по 0,0011 і 0,056 г преднізону ацетату. Список Б.

Преднізолон – дегідрований аналог гідрокортизону. Випускають в таблетках по 0,001 і 0,005 г.

Преднізолон гемісукцинат – ліофілізований порошок в ампулах. По 0.025 г.

Метілпреднізолон – аналог преднізолону. Таблетки по 0.004 г і сухий порошок в ампулах по 0.02 і 0.04 г.

Препарати жіночих статевих гормонів і їх синтетичні аналоги.
Естрогенні препарати стероїдної структури

Естрон – натуральний фолікулярний гормон. Олійний розчин 0,05 і 0,1 % в ампулах по 1 мл. Одержують із сечі вагітних жінок або тварин.

Естрадіолу діпропіонат – 0,1% розчин в олії для ін'єкцій в ампулах по 1 мл.

Метілестрадіол – синтетичний препарат. Таблетки по 0,02 мг. Список Б.

Естрогенні препарати нестероїдної структури

Сінестрол – синтетичний препарат. 1 мг відповідає 10000 ОД. Таблетки по 0,001 г, ампули по 1 мл 0,1 і 2 % олійного розчину. Список Б.

Диместрол – 0,6 % олійний розчин в ампулах по 2 мл.

Октестрол – таблетки по 0,001 г.

Сігетин – таблетки по 0,05 і 0,1 г, ампули по 1 і 2 мл 1% розчину.

Антиестрогенні препарати

Кломіфенцитрат – таблетки по 0.05 г.

Гормони жовтого тіла і їх аналоги

Прогестерон – одержують синтетично. 1 і 2,5 % розчин в олії в ампулах по 1 мл. Список Б.

Оксипрогестероу – синтетичний аналог прогестерону. Форми випуску: ампули по 1 мл з 12,5 і 25 і 25 % розчином в олії. Список Б.

Прегнін – синтетичний аналог прогестерону. Форма випуску: таблетки по 0,01 г. Список Б.

Норкалут – таблетки містять по 0,005 г норетистерону. Список Б.

Алілестренол – таблетки по 0,005 г. Список Б.

Комбіновані прогестино-естрогенні препарати

Бісекурін – містить гестаген-етіндіолу ацетат і естроген. Форма випуску: таблетки. Список Б.

Рігевідон – таблетки містять 0,25 мг гестагену-левоноргестрілу і 0,03 мг естрагену-етілестрадіолу.

Нон-омнопон – драже містить по 1 мг норетистерону ацетату (0,05 мг етінілестрадіолу).

Овідон – таблетки, містять по 0,25 мг левоноргестріолу і 0,05 мг етінілестрадіолу.

Постінор – таблетки, містять по 0,75 мг гестагену-левонолгестролу.

Препарати чоловічих статевих гормонів (андрогени) і їх синтетичні аналоги

Тестостерону пропіонат – одержують синтетично. Випускають в ампулах по 1 мл 1 або 5 % олійного розчину. Список Б.

Тестенат – комбінований препарат, що містить суміш розчинів тестостерону енантату і тестостерону пропіонату в олії. Випускають в ампулах по 1 мл 10 % розчину. Список Б.

Розчин "Тестостерон" – ампули по 1 мл.

Метилтестостерон – синтетичний аналог тестостерону. Випускають в таблетках по 0,005 і 0,01 г. Список А наболітичні стероїди.

Метандростенопон – аналог тестостерону. Випускають в таблетках по 0,001 і 0,005 г. Список Б.

Феноболін – форма випуску ампули по 1 мл 1 і 2,5% розчину в олії. Список Б.

Ретаболіл – ампули по 1 мл 5 % розчину в олії. Список Б.

Метиландростендіон – аналог метилтестостерону. Випускають в таблетках по 0,01 і 0,025 г для приймання під язик. Список Б.

Сіпаболін – має пролонговану анаболічну дію. Форма випуску – ампули по 1 мл 2,5 або 5 % розчин в олії. Список Б.

Ферментні лікарські препарати. Класифікація, технологічні стадії виробництва ферментних лікарських препаратів з тваринної та рослинної сировини

Згідно із сучасною класифікацією всі ферменти поділяють на шість основних класів за типом реакції, яку вони каталізують:

1. Оксидоредуктази.
2. Трансферази.
3. Гідролази.
4. Ліази.
5. Ізомерази.
6. Лігази (синтетази).

Тваринні ферменти

Використовують відходи м'ясопереробної промисловості (підшлункова залоза, слизові оболонки кишечника свиней, сичуги великої рогатої худоби, молочних телят, сім'яники статевозрілих тварин). Накопичено значний досвід з їх переробки, розроблені раціональні технологічні схеми одержання декількох препаратів з одного сировинного джерела. Однак використання тваринної сировини поєднано з багатьма труднощами, обумовленими переробкою великої кількості тканинних матеріалів забійної худоби для одержання необхідної кількості ферментів, створення спеціальних умов для їх зберігання.

Застосовують при розладах травлення (гіпо- і анацидний гаст-рит, диспепсія). Призначають усередину у вигляді розчину в поєднанні з ацидином (бетаїну гідрохлорид). Зберігають у добре закупорених контейнерах у прохолодному (2-15 °С), захищеному від світла місці.

Рослинні ферменти

Для виділення ферментів часто використовують насіння рослин, багате на білки, і яке може зберігати ферментативну активність протягом багатьох років. До вад рослинної сировини можна віднести сезонність її заготівлі і неоднаковий вміст ферментів у різних частинах рослини та регіонах заготівлі.

Загальні принципи технологічних прийомів, включаючи підготовку сировини та обладнання і закінчуючи одержанням очищеного препарату, не є уніфікованими, а формуються і застосовуються залежно від завдань технології, типу та індивідуальних особливостей ферменту.

Технологічні стадії виробництва ферментних лікарських препаратів шляхом мікробіологічного синтезу (біотехнологічними методами). Імобілізація ферментів

Основний напрям мікробіологічного синтезу – використання клітин мікроорганізмів для виробництва ферментів, антибіотиків, вітамінів, алкалоїдів, амінокислот, органічних кислот, полісахаридів та ін.

Промислове виробництво ферментних препаратів здійснюють в основному з культур мікроорганізмів: плісневих грибків, бактерій, дріжджів, актиноміцетів. Останніми роками для промислового виробництва ферментів використовують в основному міцеляльні гриби родів *Aspersillus*, *Penicillinum* і *Rhizopus*, а також організми-продуценти бактерій роду *Bacillus*, *Escherihiacoli* та інших.

Імобілізація ферментів – це підвищення їх стабільності. Ферменти є нестабільними сполуками. Виділені із органів і тканин, та мікробної сировини, особливо у високоочищеному стані, вони швидко інактивуються. Тому, виникає потреба їх стабілізації, використання в імобілізованому вигляді. Імобілізації ферменту можна досягти включенням молекули ферменту в будь яку ізольовану фазу, відокремлену від фази вільного розчину.

Лікарські препарати із свіжої рослинної сировини. Технологія незгушених, згушених і сухих соків та витяжок із свіжої рослинної сировини

Незгушені соки

Сік подорожника (*Suceus Plantaginis*). Суміш соку зі свіжих листів подорожника великого (*Plantago major G.*) і соку трави подорожника блошного (*Plantago psillium G.*). Технологічний процес: збір сировини,

здрібнювання, пресування, консервування соку, відстоювання, фільтрування.

Згущені соки

Екстракт журавлини (*Extracti Oxycocci*). Вичавлюють сік зі зрілих ягід журавлини болотної (*Oxycoccus palustris Pers.*) родини брусничних (*Yacinaceae*) за типовою схемою. Після чого проводять зброжування соку для видалення пектинових речовин, якими багата журавлина. Відокремлюють пектинові речовини центрифугуванням. Згущають сік до концентрації густого екстракту у вакуум-апаратах, усередині висе-ребрених, при розрідженні 0,06-0,065 МПа до вмісту 10 % сухих речовин. У згущеному соку до 3,6 % цукру, 3,25 % лимонної кислоти, аскорбінова кислота, вітамін Р (цитрин). Застосовують як вітамінний сік і смаковий засіб при пропасних станах.

Сухі соки

Для одержання 100 частин сухого стабільного соку чистотілу вихідну сировину беруть у наступних кількостях: здрібнена сировина (трава з квітками) до кашкоподібної маси – 3090 частин, спирту етилового 96 % – 360 частин. Спочатку грубо подрібнюють сировину на траво- і коренерізці. Негайно ж удруге подрібнюють на механічному подрібнювачі чи на машині-вовчку до кашкоподібної маси. Потім сировину загортають у лляні серветки і вичавлюють у перфорованому циліндрі з нержавіючої сталі під пресом із граничним навантаженням. Сік збирають у відстійник, де для консервування й осадження баластових речовин додають 360 частин 96 % етилового спирту, щоб в отриманому рідкому соку містилося його 20 %. Потім сік декантують, центрифугують 10 хв на осаджувальній центрифугі і потім фільтрують. Прозорий відфільтрований сік залишають на семиденне відстоювання в герметично закритому відстійнику. Якщо після 7 діб збереження ви-паде осад, то сік удруге 5 хв центрифугують на осаджувальній центрифугі. Далі із соку випарюють етиловий спирт у вакуум-апараті при залишковому тиску 160 мм рт. ст. і температурі не вище 50 °С до 80 % первісного обсягу. Частково упарений сік розливають у спеціальні склянки для сушіння і збереження і заморожують методом накочування на сушарці КС-6 (Чехія) протягом 1 год. Заморожений сік сушать на зазначеній сушарці 18-20 год при залишковому тиску в системі 100-160 мм рт. ст. і температурі внутрішнього і зовнішнього казанів не вище плюс 55 °С.

Біогенні стимулятори

Технологічні стадії виробництва лікарських препаратів біогенних стимуляторів біологічного та рослинного походження

Біогенні стимулятори (грец. *bios* – життя ; *genneo* створювати) – це біологічно-активні речовини, які утворюються в результаті біохімічних змін у ізольованих тваринних і рослинних тканинах у процесі їх пристосу-

вання до несприятливих умов існування. До головних чинників, що спричиняють утворення біостимуляторів, належать: низька температура (24 °C вище нуля); зберігання в темряві (частин рослин); інтенсивна робота м'язів; опромінення рентгенівськими променями.

Біогенні стимулятори, введені у «великий» організм (шляхом пересадок законсервованих тканин або ін'єкцій екстрактів), активізують у ньому життєві процеси. Посилюючи обмін речовин, вони підвищують фізіологічні функції організму; у разі захворювання організму підвищують його опірність і регенеративні властивості, сприяють видужанню.

Основна особливість препаратів біогенних стимуляторів полягає в тому, що вони спричиняють активацію різних захисних систем організму, головним чином ферментних систем, імунобіологічної реактивності, нормалізацію гормональних функцій, процесів збудження і гальмування в ЦНС. Завдяки індукції, репресії, інгібуванню, підвищенню енергетичного рівня різних ферментів вони впливають на метаболізм організму, а також на весь організм у цілому у чим і пояснюється широкий діапазон їх дії.

Технологічні стадії виробництва біогенних стимуляторів:

- підготовка виробництва;
- підготовка сировини;
- біостимулювання за Філатовим;
- подрібнення сировини;
- приготування біостимулятора у вигляді субстанції сухого соку;
- віджимання соку;
- очищення соку;
- висушування соку.

Контрольні запитання для вивчення за темою

- 1 Методи при зберіганні та транспортуванні тваринної сировини
- 2 Операції отримання органопрпаратів з сировини тваринного походження
- 3 Препарати-біостимулятори рослинного та тваринного походження
- 4 Тести для стандартизації біогенних стимуляторів
- 5 Гормони. Класифікація
- 6 Ферменти. Класифікація
- 7 Лікарська сировина тваринного походження
- 8 Класифікація органопрпаратів
- 9 Підготовка тваринної сировини
- 10 Основні методи консервування тваринної сировини
- 11 Технологічні стадії препаратів висушених органів

- 12 Технологія екстракційних органопрепаратів для внутрішнього застосування
- 13 Препарати гормонів з рослинної сировини
- 14 Препарати гормонів з тваринної сировини
- 15 Препарати ферментів з рослинної сировини
- 16 Препарати ферментів з тваринної сировини
- 17 Препарати біогенних стимуляторів
- 18 Класифікація гормонів та гормональних препаратів за хімічною структурою
- 19 Стадії отримання інсуліну
- 20 Типи реакцій, які каталізують ферменти
- 21 Виробництво ферментів з сировини тваринного походження
- 22 Препарати ферментів підшлункової залози
- 23 Виробництво ферментів з рослинної сировини
- 24 Лікарські препарати із тваринної сировини (органопрепарати)
- 25 Технологія екстракційних органопрепаратів для внутрішнього застосування
- 26 Технологічні стадії виробництва органопрепаратів для парентерального введення
- 27 Препарати гормонів. Класифікація. Технологічна схема виробництва
- 28 Препарати навколощитовидних залоз і гормоноподібні речовини, які регулюють обмін кальцію
- 29 Гормони підшлункової залози і синтетичні цукрознижуючі препарати
- 30 Гормони кори наднирників і їх синтетичні аналоги
- 31 Класифікація, технологічні стадії виробництва ферментних лікарських препаратів з тваринної та рослинної сировини
- 32 Технологічні стадії виробництва ферментних лікарських препаратів шляхом мікробіологічного синтезу (біотехнологічними методами)
- 33 Імобілізація ферментів
- 34 Технологія незгущених, згущених соків із свіжої рослинної сировини

4 ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО РІДКИХ І М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ТА ПРЕПАРАТІВ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

4.1 Медичні розчини

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

Медичні розчини відрізняються великою різноманітністю властивостей, складу, способів отримання і призначення.

Розчини мають ряд переваг перед іншими лікарськими формами, оскільки значно швидше всмоктуються в шлунково-кишковому тракті. Недолік розчинів – їх великий об'єм, а так само можливість протікання гідролітичних або мікробіологічних процесів, здатних викликати швидке руйнування готового продукту.

У медичній практиці у вигляді розчинів застосовують тверді, рідкі і рідше газоподібні речовини. Залежно від природи розчинника розчини підрозділяються на водних або неводних. Як розчинники для виготовлення фармацевтичних розчинів використовують дистильовану воду, етанол, гліцерин, масла жирні і мінеральні, кремнійорганічні сполуки, етилен- і пропиленгліколи, диметилсульфоксид та ін.

Розчинники повинні характеризуватися високою стійкістю, хімічною і фармакологічною індиферентністю, мати хорошу розчинювальну здатність, відсутність запаху і смаку. Розчинники не повинні служити середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Розчини, вживані у фармацевтичній практиці, готують по масі, об'єму і масооб'ємним способом. При масооб'ємному способі речовину, що розчиняється, беруть по масі, а розчинник додають до отримання необхідного об'єму розчину (виробництва йоду 5 % спиртового). Об'ємний спосіб застосовують для виготовлення розчинів етанолу різної концентрації. По масі зазвичай готують розчини на в'язких розчинниках (гліцерині, маслах рослинних і мінеральних та ін.). В цьому випадку розчинна речовина і розчинник беруть в кількостях по масі.

При перерахунку кількості розчинника при масо об'ємному способі виробництва розчину враховують відсотковий вміст лікарської речовини (чи суми речовин). Якщо готують розчин з концентрацією лікарських речовин до 5 %, то кількість розчинника за об'ємом беруть стільки, скільки необхідно отримати розчину. Для отримання розчину з концентрацією лікарських речовин вище 5 % розраховують кількість розчинника за допомогою коефіцієнта збільшення об'єму (КЗО).

КЗО (мг/мл) показує приріст об'єму розчину при розчиненні 1,0 г речовини.

Загальна схема технології розчинів

Технологія розчинів включає наступні стадії: розчинення, фільтрування, упаковку і контроль якості готового препарату.

Розчинення є основною стадією виробництва розчинів. Знання властивостей речовин, що розчиняються, і розчинників дозволяє провести цю стадію з найменшою витратою часу. Серед усіх фізико-хімічних властивостей речовин первинне значення має здатність їх розчинятися у воді або інших розчинниках, що прийнято характеризувати розчинністю. Розчинність кількісно визначається концентрацією насиченого розчину за даних умов.

Лікарську речовину вважають таким, що розчинилася, якщо в розчині при спостереженні у світлі, що проходить, не виявляють її частки. Для речовин тих, що утворюють каламутні розчини, відповідна вказівка приведена в приватній статті фармакопеї.

Деякі лікарські речовини, хоча і мають досить високу розчинність, розчиняються повільно (мідь сульфат амідопірин, кислота борна). Для прискорення розчинення подібних речовин застосовують такі прийоми, як нагрівання, попереднє подрібнення речовини, що розчиняється, і перемішування. При нагріванні зменшується міцність кристалічної решітки, збільшується швидкість дифузії, зменшується в'язкість розчинників. Сила дифузії діє позитивно при розчиненні. Особливо в неполярних розчинниках дифузійні сили мають основне значення, оскільки утворення сольватів в цьому випадку не відбувається. Але підвищення температури іноді викликає і небажані явища: можливі втрати летких речовин (камфора, ментол та ін.).

При розчиненні великокристалічних речовин вдаються до попереднього подрібнення, яке прискорює розчинення за рахунок збільшення поверхні контакту з розчинником.

Перемішування при розчиненні полегшує доступ розчинника до речовини, сприяє зміні концентрації розчину у його поверхні, створює сприятливі умови для розчинення.

Фільтрування. Після приготування розчини обов'язково звільняють від зважених часток шляхом фільтрування. Швидкість фільтрування залежить від тиску, при якому йде процес, величини пір матеріалу, що фільтрує, в'язкості рідини і інших чинників. При фільтруванні в'язких рідин швидкість менша, оскільки опір матеріалу, що фільтрує, пропорційний в'язкості рідини. Для фільтрування використовують різні типи фільтрів (друк-, нутч-фільтри, фільтр ХНХФ та ін.).

Залежно від властивостей і кількості фільтрованої рідини застосовують різні матеріали, до яких пред'являють ряд вимог. Фільтрувальні матеріали повинні мати певну міцність, мати структуру, що забезпечує ефективне затримання часток при високій проникності. Матеріал фільтрів не повинен виділяти в розчин волокна або частки, взаємодіяти з лікарськими речовинами; при цьому він повинен витримувати тиск або розрідження в процесі фільтрування.

Пакування готового розчину є одним із останніх етапів технології фармацевтичних розчинів. Фармацевтичні розчини зазвичай упаковують у контейнери із скломаси з гвинтовою горловиною. При цьому рівень рідини у контейнері не має бути вище за плічки. Для закупорювання контейнерів застосовують пластмасові кришки.

Контроль якості готового препарату проводять відповідно до вимог нормативно-технічної документації. При цьому звертають увагу на прозорість розчинів, колір, запах, смак (дитячі), відхилення в об'ємі та ін.

На виробництві наявні розчини часто необхідно розбавляти або упарювати до заданої концентрації. Для того, щоб виконати ці роботи, потрібно заздалегідь виробити відповідні розрахунки.

Якщо необхідно змішати два розчини різної концентрації, щоб отримати новий розчин, концентрація якого була б менше першого і більше другого, користуються формулами

$$X = P \frac{b - c}{a - c}, \quad (4.1)$$

$$Y = P \frac{a - b}{a - c}, \quad (4.2)$$

$$P = X + Y, \quad (4.3)$$

де X – маса найбільш концентрованого розчину, г;

Y – маса найбільш розбавленого розчину, г;

P – маса суміші необхідної концентрації, г;

a – масовий відсоток найбільш концентрованого розчину;

b – масовий відсоток розчину необхідної концентрації.

Якщо концентрований розчин необхідно розбавити чистим розчинником, то попередні вирази перетворюються до виду

$$X = P \frac{b}{a}, \quad (4.4)$$

$$Y = P \left(1 - \frac{b}{a} \right), \quad (4.5)$$

$$P = X + Y \quad (4.6)$$

В деяких випадках розбавлення рідин необхідно виробляти до заданої густини. При цьому треба враховувати, що залежно від зміни температури змінюється і густина змішуваних речовин.

Якщо розчини дані в об'ємних відсотках, то їх за допомогою відповідних розрахунків переводять в масові відсотки, і тоді розбавлення виробляють по загальних вказаних методах.

Якщо вимагається отримати розчин з густиною d_2 з двох розчинів, що мають густину d_1 і d_3 ($d_1 > d_2 > d_3$), то для вирішення поставленого завдання можна використовувати правило змішення

$$\begin{array}{ccc}
 d_1 & & d_2 - d_3 \\
 & \searrow & / \\
 & d_2 & \\
 & / & \searrow \\
 d_3 & & \frac{d_1 - d_2}{d_1 - d_3}
 \end{array}
 \quad (d_2 - d_3) + (d_1 - d_2) = d_1 - d_2$$

$$X_{об} = P_{об} \frac{d_2 - d_3}{d_1 - d_3}; \quad Y_{об} = P_{об} \frac{d_1 - d_2}{d_1 - d_3}$$

$$X_{в} = P_{в} \frac{d_1}{d_2} \cdot \frac{d_2 - d_3}{d_1 - d_3}; \quad Y_{в} = P_{в} \frac{d_3}{d_2} \cdot \frac{d_1 - d_2}{d_1 - d_3}$$

При цьому

$$P_{об} = X_{об} + Y_{об}; \quad P_{в} = X_{в} + Y_{в}, \quad (4.7)$$

де $P_{об}$ – необхідний об'єм отримуваної суміші, мл;

$P_{в}$ – необхідна маса отримуваної суміші, г;

$X_{об}$ і $X_{в}$ – необхідний об'єм або маса рідини (найбільш концентрованої рідини – d_1), що розбавляється;

$Y_{об}$ і Y_B – необхідний об'єм або маса розчинника (найменш концентрованої рідини – d_3).

Якщо необхідно вирішити, скільки треба додати води X на P розчину з густиною d_1 , щоб отримати розчин з густиною d_2 , то використовують формули

$$X_{H_2O} = P_{об} \frac{d_1 - d_2}{d_2 - d_3}, \quad (4.8)$$

$$X_{H_2O} = P_B \frac{d_3}{d_1} \cdot \frac{d_1 - d_2}{d_2 - d_3} \quad (4.9)$$

Водні розчини

Водні розчини нестійкі при зберіганні, оскільки можливий гідроліз, мікробна контамінація, окислення та ін. Тому номенклатура розчинів обмежена і включає лише препарати масового виробництва, придатні для нетривалого зберігання.

Приготування розчинів з легко- і швидкокорозинних речовин труднощів не представляє.

Розчини речовин, що повільно розчиняються

Речовини, що повільно розчиняються, не розкладаються при високій температурі, розчиняють в гарячому розчиннику або при підігріванні (наприклад, кислота борна, бура та ін.). Проте це допустимо лише в тих випадках, коли ці речовини вводять в розчин в кількостях, що не перевищують межі їх розчинності при звичайній температурі, оскільки інакше після охолодження розчину вони можуть випасти в осад.

Для прискорення процесу рас творіння часто удаються до розмішування.

З розчинів труднорозчинних речовин можливе отримання легко-розчинних комплексів. Кристалічний йод розчиняється у воді 1:5000. Такий розчин для медичних цілей не застосовується. Для отримання більш концентрованих розчинів використовують здатність йоду утворювати легко-розчинні комплексні сполуки з калію йодидом.

Неводні розчини

Спиртові розчини

Номенклатура спиртових розчинів значна і включає розчини йоду, камфори, ментолу, діамантового зеленого, метиленового синього, кислоти мурашиної, саліцилової, борної; нашатирно-анісові краплі.

Гліцеринові розчини

Розчинення лікарських речовин в гліцерині проводять при нагріванні або без нього. Це залежить від термолабільності лікарських речовин. У зв'язку з високою в'язкістю гліцерину для зменшення часу розчинення ведуть підігрівання реакторів до температури 40-50 °С.

Масляні розчини

Жирні масла і вазелінове масло добре розчиняють багато лікарських речовин, які широко використовуються для зовнішнього застосування. Як приклад можна привести масло камфорне (розчинником є соняшникова олія) і розчини ментолу 1 і 2 % у вазеліновому маслі.

Вдосконалення якості неводних розчинів, передусім, пов'язане з розширенням асортименту розчинників. Ставиться також питання про зниження використання в технології лікарських форм етанолу, що має наркотичну дію, обмеженні використання рослинних олій, які легко гіркнуть і є продуктами харчування. Тому великий інтерес представляє впровадження в технологію розчинів ПЕО-400, силіконових рідин.

Розчини захищених колоїдів

Колоїдний розчин як лікарська форма є ультрамікрогетерогенна система, структурною одиницею якої є комплекс молекул, атомів, званих міцелами.

Технологія розчинів захищених колоїдів

У фармацевтичній практиці застосовують головним чином для речовини – коларгол і протаргол – як в'язучі, антисептичні, протизапальні засоби для змазування слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, промивання сечового міхура, гнійних ран. Коларгол містить близько 70 % оксиду срібла і 30 % білка (натрієві солі амінокислот лизальбінової і протальбінової, отриманих при лужному гідролізі яєчного білку). Протаргол містить близько 7-8 % оксиду срібла, решта кількості – продукти гідролізу білку).

Розчин протарголу готують, використовуючи його здатність (завдяки великому вмісту білку) набрякати і потім мимоволі переходити в розчин.

У зв'язку з малим вмістом білку в коларголі (30 %) відбувається його повільне набрякання при виробництві розчинів. Тому розчини коларголу готують шляхом його розтирання з невеликою кількістю води і наступним розчиненням.

Окрім протарголу і коларголу, до лікарських речовин, що утворюють колоїдні розчини, відноситься іхтіол, що є сумішшю сульфідів, сульфатів і сульфонатів, що отримуються з продуктів сухої перегонки бітумінозних сланців. Це сиропоподібна рідина, розчинна у воді і частково в

етанолі. При виробництві розчинів іхтіол розмішують з невеликою кількістю води, потім додають іншу воду.

Розчини захищених колоїдів здатні коагулювати під дією світла, нагрівання, охолодження, при тривалому зберіганні. Зберігають їх в прохолодному, захищеному від світла місці.

4.1.1 Сиропи

Сиропи (*Sirupi*) – це густі, прозорі рідини, що містять одну або більше діючих речовин, розчинених у концентрованих водних розчинах сахарози або інших цукрів, і мають залежно від складу характерний смак і запах.

При необхідності до складу сиропів додають антимикробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, ароматизатори, смакові добавки та інші допоміжні речовини.

Сиропи в залежності від складу та призначення поділяють на: смакові та лікарські. Смакові сиропи використовуються виключно як засоби, що виправляють смакові якості основних діючих речовин лікарських препаратів. До них належать цукровий сироп, а також всі фруктово-ягідні сиропи. Цукровий сироп використовується в таблетковому виробництві в якості склеювальної речовини для приготування гранулятив. Фруктово-ягідні сиропи використовуються як коригенти смаку, у технології дитячих лікарських форм.

Лікарські сиропи містять біологічно активні речовини, що надають їм певну терапевтичну цінність.

Такі сиропи отримують розчиненням сахарози або інших вуглеводів у водному розчині лікарської речовини, у витяжках із свіжої або висушеної рослинної сировини або додаванням лікарських речовин, настоянок, екстрактів до цукрового сиропу.

До них відносяться алтейний сироп, солодковий сироп, пертуссин, сиропи амброксолу, кетотифену та ін.

Для приготування сиропів використовують цукор (сахарозу) вищої очищення – рафінад, що містить не менше 99,9 % сахарози і не більше 0,4 % води. Він не повинен містити ультрамарину, який є причиною псування сиропів внаслідок появи сірководню. У деяких випадках для їхньої консервації додають етиловий спирт. У безводному спирті цукор не розчинний, але за наявності води у спирті його розчинність збільшується. Наприклад, при кімнатній температурі 70 % спирті розчинність цукру становить близько 16 %, а 40 % – до 37 % та ін. Температура кипіння водних розчинів цукру збільшується із збільшенням його концентрації. Так, наприклад, сироп, що містить 50 % цукру, закипає при температурі 101,8 °С, 60 % – при 103 °С, 65 % – при 103,8 °С, 75 % – при 107 °С та ін.

В'язкість розчинів сахарози збільшується з підвищенням концентрації і зменшується з підвищенням температури. Розчини сахарози заломлюють світлові промені; показник заломлення залежить від концентрації її у розчині, що використовується для кількісного визначення. Розчини сахарози не проводять електричного струму, добре розчиняють інші цукру.

Концентровані розчини сахарози мають відновлювальні властивості за рахунок утворення інвертного цукру, що дозволяє зберегти стійкість легкоокислюваних речовин в препараті. Інвертний сироп отримують із цукрового сиропу шляхом інвертування (гідролізу) сахарози при нагріванні цукрового сиропу в присутності кислоти (каталізатор); за необхідності кислоту нейтралізують.

Крім цього, висока концентрація цукру (близько 64 %) створює і високий осмотичний тиск у сиропях, який повністю запобігає ріст і розвиток мікроорганізмів, які зневоднюються і гинуть. Тому сиропи стійкі під час зберігання. Однак сиропи з концентрацією цукру 55 % і щільністю менше 1,301 зберігання не підлягають, але можуть використовуватися для отримання лікарських сирів за умови додавання консервантів (спирт етиловий, ніпагін, ніпазол, сорбінова кислота та ін.). Небажано додавання спирту як консервант у сиропи, призначені для дітей молодшої вікової групи. Введення в сироп густих екстрактів, які містять 25-30 % вологи, призводить до зниження концентрації цукру нижче 60 % і можливої мікробної псування. У такі сиропи також слід вводити антимікробні консерванти.

Для хворих, які обмежують споживання вуглеводів або хворих на цукровий діабет, сиропи готують без сахарози на основі натрію циклома-ту, сорбіту, ксиліту та інших речовин.

70 % водний розчин D-сорбіту на вигляд і смак нагадує цукровий сироп. Необхідну в'язкість у таких сиропях створюють введенням загусника (натрію альгінат, метилцелюлоза), а мікробну стабільність – додаванням консервантів (напагін, ніпазол та ін.).

Смакові сиропи

Цукровий сироп (*Sirupus sacchari*). На фармацевтичних заводах або фабриках цукровий сироп готують у сироповарувальних котлах з паровим обігрівом, які мають якірну мішалку.

Для приготування 100 кг сиропу спочатку в котел засипають цукор 64 кг і змочують його невеликою кількістю води. Суміш залишають на 30 хвилин – за цей час цукор стає пухким і легше розчиняється. Потім доливають решту води з розрахунку 36 л на 64 кг цукру, в котел подають пару і нагрівають суміш до 60-70 °С при перемішуванні. Цукор також можна додавати частинами підігріту воду при безперервному помішуванні.

Після повного розчинення цукру сироп повинен скипіти 2 рази, що утворюється при цьому піну (білкові та слизові оболонки) видаляють. Ознакою готовності сиропу є відсутність утворення піни.

Варіння сиропу має бути нетривалим: нагрівання суміші для розчинення цукру – 35-40 хв та дворазове кип'ятіння суміші – 20-25 хв. Це виключає карамелізацію цукру, що призводить до зміни кольоровості сиропу, збільшення вмісту редуруючих речовин, що спричиняє зниження стійкості сиропів при зберіганні.

При тривалому нагріванні відбувається дегідратація цукру (рис. 4.1).

Утворюються ангідриди глюкози – реакційно-здатні сполуки. Вони можуть з'єднуватися один з одним, або з незмінною молекулою цукру, утворюють реверсії (продукти конденсації). При подальшому нагріванні утворюється метилфурфурол, який, у свою чергу, розпадається з руйнуванням вуглеводного скелета і утворенням мурашиної та леулінової кислот і пофарбованих сполук.

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

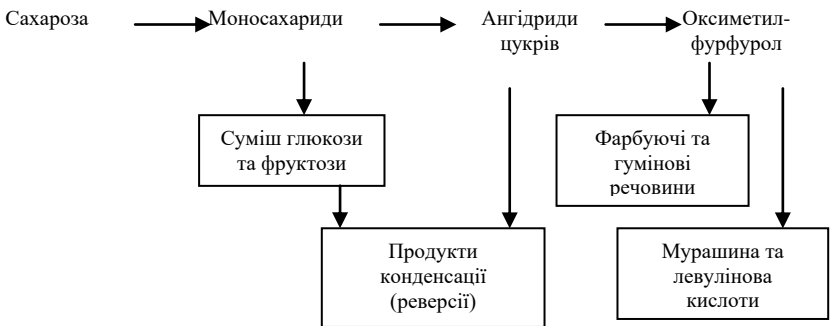


Рисунок 4.1 – Схема хімічних перетворень цукрози при тривалому нагріванні

Для оцінки стійкості проти зацукровування запропоновано метод визначення легкогідролізованих ангідридів (діангідриди цукрів, сполуки ангідридів з незмінним цукром та інші продукти конденсації).

Готовий сироп проціджують через металеву сітку і в гарячому стані фільтрують. Використовують різні конструкції фільтрів (друк-, нутч-фільтри та ін), невеликі обсяги фільтрують через кілька шарів марлі або фільтр-тканини.

Цукровий сироп являє собою прозору безбарвну або слабкожовтого кольору, густу солодку рідину на смак, без запаху, нейтральної реакції, щільність якої 1,308-1,315, показник заломлення 1,451-1,454.

Зберігають цукровий сироп у наповнених доверху і добре укупованих контейнерах, у прохолодному, захищеному від світла місці.

Вишневий сироп (*Sirupus Cerasi*) та **малиновий сироп** (*Sirupus Rubiidae*). Сировину сортують, відбирають зрілі та непошкоджені плоди, видаляють гілочки, листя і плодоніжки. Відсортовані ягоди далі перетворюють на кашкоподібну масу за допомогою вальцевої дробарки.

Свіжі ягоди малини та вишні містять до 82 % води, до 10 % цукру та до 2,7 % органічної кислоти (у перерахунку на яблучну кислоту). Крім цього, до складу їх входять пектини, дубильні, барвники та аскорбінова кислота. Для отримання стабільних сиропів з ягідних соків з останніх повинні бути видалені пектинові речовини, інакше при кип'ятінні з цукром і подальшому охолодженні вони викличуть желеутворення.

Пектинові речовини (протопектин, пектин, пектинова кислота) близькі до вуглеводів. При гідролізі пектину утворюються метиловий спирт, оцтова кислота, арабінозу, галактоза і галактуронова кислота. Можна сказати, що пектин – це полігалактуронова кислота із залишками метилового спирту.

У присутності цукру (65-70 %) та кислоти (рН=3,1-3,5) утворюється желе.

При цьому желююча здатність пектинів збільшується зі збільшенням їх молекулярної маси та метоксильних груп (CH₃O). Тому для руйнування пектинових речовин необхідний процес ферментації.

Подрібнені ягоди (разом з кісточками) поміщають у ширококогорлі скляні балони, наповнюючи їх на 2/3 ємності, засипають зверху невеликою кількістю цукру (1,5-2 %), балони закривають пробками з двома отворами і залишають бродити при 20 °С кілька днів. Бродіння вважається закінченим, якщо з трубки, один кінець якої опущений у воду, а інший поміщений через пробку в балон, припиниться виділення бульбашок вуглекислого газу (CO₂). Суміш іноді перемішують похитуванням балона.

Якщо бродіння не закінчилося, то пробі продукту від доданого спирту з'явиться осад – пектинові речовини, які розчиняються у спирті. Спиртове бродіння, що протікає в балоні сприяє освітленню соку. Після бродіння ягідну масу відфільтровують через полотняний фільтр-мішок, а залишок пропускають через рамний або гвинтовий прес з диференціаль-

ною головкою. Сік відстоюють 2-3 доби, а потім обережно зливають з осаду, фільтрують і відразу ж готують сироп.

У сироповарному котлі його нагрівають до 70 °С, засипають цукор у відповідній пропорції і дають сиропу скипіти, знімаючи піну. Після цього його фільтрують через тканини, що фільтрують. Котли повинні бути емальовані або нікельовані, в інших котлах ягідні сиропи можуть втратити аромат (мідні) або набути бруднуватого відтінку (олов'яні).

Вишневий та малиновий сиропи можуть бути приготовані з відповідних харчових екстрактів найвищої якості. При цьому 4 вагові частини екстракту змішують із 96 частинами цукрового сиропу. Вони широко застосовуються в харчовій промисловості для виробництва мармеладу, желе і пастили та ін.

Малиновий сироп яскраво-малинового кольору, з приємним запахом та кислувато-солодким смаком. Вишневий сироп прозорий, темно-вишневого кольору, з приємним характерним запахом (бензальдегід) та кислувато-солодким смаком.

Щільність для обох сиропів має бути в межах 1305-1330. Зберігають у скляній тарі у прохолодному, темному місці.

Мандариновий сироп (*Sirupus Citri unshii*). Для його приготування використовують настойку шкірки мандарину. При цьому 15 частин настойки змішують з 85 частинами цукрового сиропу. Це прозора рідина буро-жовтого кольору з характерним ароматним запахом та смаком мандаринової кірки. Щільність його 1220-1244.

Лікарські сиропи

Алтейний сироп (*Sirupus Althaeae*). У 100 мл сиропу міститься алтейного кореня екстракту сухого (4:1) (у перерахунку на полісахариди) – 0,15 г; допоміжні речовини: ніпагін, ніпазол, спирт етиловий, цукор, вода очищена. Алтейний сироп є густою прозорою рідиною жовтуватого кольору зі слабким специфічним запахом, солодкого смаку. Щільність його – 1322-1327. Застосовується як відхаркувальний засіб.

Зберігають у склянках ємністю по 100 мл у прохолодному місці.

Алтейний сироп може бути отриманий розчиненням двох частин екстракту сухого кореня алтею в 98 частинах підігрітого цукрового сиропу або з використанням вилучення з кореня алтею.

Технологія приготування алтейного сиропу: 4 частини подрібненого кореня настоюють (мацерація) протягом 4 годин з 50 частинами води і 1 частиною 90 % спирту (консервант). Отриману витяжку проціджують, не віджимаючи залишку. Потім нагрівають 36 частин фільтрату і розчиняють у ньому 64 частини цукру, дають розчину скипіти (знімаючи піну), після чого упарюють до отримання 95 частин сиропу. У охолоджений потім сироп додають 5 частин спирту як консервант.

Солодковий сироп (*Sirupus Glycyrrhizae*). Склад: діюча речовина: солодки кореня густий екстракт. 100 г сиропу містить солодки кореня екстракту густого – 4,00 г (у перерахунку на 8,0 % вміст 18-β-гліциризиної кислоти). Допоміжні речовини: цукор, очищена вода, етанол 90 %.

Солодковий сироп є рідиною жовтувато-бурого кольору зі своєрідним смаком і запахом. Щільність 1290-1310. Добре зберігається у прохолодному місці. Застосовується як відхаркувальний і легкий проносний засіб або в мікстурах. Готується шляхом змішування 4 частин густого екстракту солодкового кореня при слабкому нагріванні з 86 частинами цукрового сиропу, після чого додають 10 частин 90 % спирту.

Пертусин (*Pertussinum*). Розчин 12 частин рідкого екстракту тимиану або чебрецю та 1 частини броміду калію або натрію в суміші з 82 частин цукрового сиропу та 5 частин 96 % спирту. В емальований реактор завантажують цукровий сироп і при перемішуванні розчиняють в ньому бромід калію. Потім додають суміш рідкого екстракту і спирту, знову перемішують протягом 15 хв і залишають відстоюватися на 24 год. Після відстоювання рідину фільтрують через тканину, що фільтрує, і розливають у склянки по 50-100 г.

Пертусин є темно-бурою рідиною з ароматним запахом, солодкою на смак. Щільність 1220-1270. Зберігають у прохолодному місці.

Застосовується в дитячій практиці як відхаркувальний і пом'якшувальний кашель засіб при бронхітах і кашлюку.

Сироп шипшини (*Sirupus Rosae*). 100 г сиропу містить плодів шипшини цілих – 25,45 г; кислоти аскорбінової – 0,4 г; допоміжні речовини: вода очищена, рафінований цукор.

Виробляється з водного концентрату та інвертованого цукрового сиропу (для стабілізації аскорбінової кислоти). В емальований сироповарильний котел з паровим обігрівом і якірною сумішню завантажують, згідно з прописом, цукровий пісок і воду і після додавання лимонної (або виннокам'яної) кислоти нагрівають 30-40 хвилин при температурі 90 °С. За цей час близько 30 % цукру інвертується. Після деякого охолодження сироп перекачують насосом у фільтр-прес. Фільтрат збирають у мірник, звідки його порціями переносять у реактор. Туди ж з мірника надходить водний концентрат шипшини. Після перемішування суміш перекачують насосом у збірник, від якого сироп надходить у фасувальну машину (у контейнери по 100 і 200 г) і по конвеєру далі на упаковку.

Препарат є червонувато-коричневою сиропоутворенню рідиною без зважених частинок. Смак солодкий з смаком і запахом, властивим плодам шипшини. Сухих речовин 71-73 %, аскорбінової кислоти не менше ніж 4 мг на 1 мл, цукру не менше ніж 50 %. Щільність 1,370. Краще збері-

гати за температури не вище 12 °С. Добова доза 1-3 чайні ложки при гіпо- та авітамінозах вітаміну С у дитячій практиці.

Уролесан® (*Urolesan*) – Сироп. Основні фізико-хімічні властивості: рідина світло-жовтого кольору із зеленуватим відтінком, зі специфічним запахом. Допускається опалесценція.

Склад лікарського засобу: діючі речовини: 1 мл сиропу містить ялиці олії – 4,19 мг, м'яти перцевої олії – 1,05 мг, моркви дикої плодів екстракту рідкого (1:1) – 12,04 мг, хмелю шишок екстракту рідкого (1:1) – 17,26 мг, материнки трави екстракту рідкого (1:1) – 11,95 мг. Допоміжні речовини: полісорбат-80; лимонна кислота, моногідрат сорбінова кислота; сироп цукор-ний; динатрію едетат, вода очищена.

Фармакотерапевтична група. Засіб, що застосовуються в урології.

Евкабал® сироп (*Eucabal® syrup*) – Сироп.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора темно-коричнева сироподібна рідина з характерним запахом.

Склад: 100 г сиропу містять: екстракту рідкого подорожника гостролистого 3 г, рідкого екстракту чебрецю (чебрецю) 15 г. Допоміжні речовини: глюкоза, фруктоза, сахароза в рівних кількостях, як розчин інвертованого цукру, метил-4-гідроксибензоат, пропил-4-гідроксибензоат, етанол 6,5 об. %, вода очищена.

Фармакотерапевтична група. Засіб, що застосовуються при кашлі та застудних захворюваннях.

Сироп амброксолу (*Sirupus Ambroxole*). Сироп складається з 0,3 частин амброксолу гідрохлориду, 35 частин D-сорбіту, 10 частин гліцерину, 2 частин спирту етилового 96 %, 0,12 частин ніпагіну, 0,04 частини ніпазолу, 0,1 частини есенції ароматичної, інше вода очищена. Щільність 1130-1150, рН = 30-60. Готовий сироп фасують по 100 мл у контейнери зі скламаси. Термін придатності 2 роки. Застосовується як муколітичний засіб.

Сироп кетотифену (*Sirupus Ketotifeni*). Складається з 0,0276 частини кетотифену фумарату, 35 частин В-сорбіту, 0,2 частин лимонної кислоти, 0,6 частин натрію фосфат, 2 мл спирту етилового 96 %, 0,1 частини ніпагіну, 0,1 частини есенції ароматичної, решта – вода очищена.

Застосовується як антигістамінний засіб для лікування бронхіальної астми, алергічних ринітів.

У номенклатуру лікарських сиропів також входять: ревеню сироп, холосас, сироп алое із залізом, Бронхіпрет (Німеччина), сироп подорожника Гербіон (Словенія), Суприма-бронхо (Індія) та ін.

Сиропа зазвичай контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, рН, супроводжуючі домішки, обсяг вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів), однорідність дозованих одиниць або

однорідність вмісту/однорідність маси, доза і однорідність дозування (для крапель), мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Для в'язких рідких лікарських засобів для орального застосування додатково контролюють щільність та в'язкість.

Для рідких лікарських засобів для орального застосування у вигляді суспензій додатково контролюють стійкість суспензії.

Зазвичай сиропи зберігають у наповнених доверху і добре закупорених контейнерах темного скла в прохолодному, захищеному від світла місці.

Фармацевтичні розчини різноманітні за складом, властивостями, методами отримання та застосування, але вони до теперішнього часу широко застосовуються і не втратили свого значення.

4.1.2 Ароматні води

Ароматні води (лат. *aquae aromaticaе*) – водно-спиртові розчини або водні мікрогетерогенні системи, до складу яких входять ефірні олії.

Лікувальне значення ароматних вод, як правило, обмежується корегуванням смаку та запаху ліків, до складу яких входять речовини з неприємними органолептичними властивостями. Однак вони мають і деякий власний терапевтичний прояв в слабкій антисептичній та слиногінній дії, підвищенні рухової та всмоктуючої здатності шлунку.

Ароматні води отримують двома способами:

1) перегонкою ефірнонаслідної сировини з водяною парою свіжої або висушеної рослинної ефіроолиїної сировини та

2) розчиненням у воді ефірних масел.

Раніше ароматні води отримували виключно перегонкою.

Другий спосіб почав широко застосовуватись як більш швидкий і простий. Однак треба мати на увазі, що ідентичними ароматні води одної назви, але отримані різними способами вважати неможна.

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

$$P = P_b + P_m, \quad (4.10)$$

де P_b – парціальний тиск води;

P_m – парціальний тиск ефірного масла.

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

$$q_b / q_m = (M_b \cdot P_b) / (M_m \cdot P_m), \quad (4.11)$$

де q_b та q_m – маси парів води і ефірного масла;

P_b і P_m – їх парціальний тиск;

M_b і M_m – їх відносна молекулярна маса.

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

Для одержання ароматних вод методом перегонки з водяною парою використовують перегінний куб із паровим обігрівом, барбатором, холодильником і збірником дистиляту.

Цим методом отримують коріандрову спиртову воду (*Agua Goriandri spiritiuosa*) та воду мигдалю (*Agua Amygdalarum amararum*).

При перегонці в ароматну воду переходить весь комплекс летких ароматичних речовин, типових для даної рослини. При приготуванні ароматної води з отриманого з цієї рослини ефірного масла препарат буде позбавлений тих компонентів ефірного масла, які як більш легко розчинні у воді відділились з відгонкою води (конденсат).

Технологія отримання перегнаних ароматних вод включає наступні стадії:

- підготовка виробництва;
- підготовка сировини;
- перегонка;
- очищення;
- стандартизація;
- фасування, пакування і маркування готового продукту;

З метою підвищення виходу ефірної олії при одержанні ароматних вод перегонкою з водяною парою до рослинної сировини інколи додають спирт етиловий, спочатку настоюють сировину з водою або з водно-спиртовою сумішшю.

Ароматні води, які отримують розчиненням (*Aqua aromatica per mixtionem cum oleo paranda*).

Методом змішування отримують ароматні води: м'ятну (*Aqua Menthae piperitae*) та кропну (*Aqua Foeniculi*).

М'ятна та кропна ароматні води застосовуються в мікстурах у якості *corrigenс-menstruum*. Кропна вода використовується, крім того, в дитячій лікувальній практиці при метеоризмі, а м'ятна вода – для полоскань.

Внаслідок розчинення ефірної олії у воді одержують м'ятну та фенхелеву (кропну) воду у співвідношенні олії до води 1:1000, а трояндову – 1:4000. Для кращого диспергування олії у воді додають тальк (10 г на 1 г олії), суміш старанно розтирають і збовтують з водою, нагрітою до 60–70 °С (що дозволяє одержати більш стійку гетерогенну систему). Після охолодження і відстоювання воду фільтрують крізь паперовий фільтр, змочений водою, що забезпечує утримання нерозчинних крапель ефірної олії, які можуть спричинити опік шкіри при її використанні.

Власною терапевтичною дією володіють: гірко-мигдалева, кропна і м'ятна води. Гірко-мигдалева вода застосовується як безбездіяльний засіб, що заспокоїливо діє на нервову систему, знижує температуру тіла і послаблює гарячкові явища.

Кропна вода застосовується, головним чином, при метеоризмі.

М'ятна вода володіє слабкою антисептичною дією.

Технологія отримання ароматних вод розчиненням у воді ефірних масел включає наступні стадії:

- підготовка виробництва;
- підготовка сировини;
- розчинення;
- очищення;
- стандартизація;
- фасування, пакування і маркування готового продукту.

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

При неправильному зберіганні гірко-мигдалевої води в результаті різних хімічних перетворень в препараті може з'являтися амоніак, який спричиняє утворення ціаністого амонію, а також бензгідраміду. В результаті полімеризації бензальдегіду утворюється бензоїн. Окрім цього, бензальдегід, окислюючись киснем повітря, перетворюється на бензойну кислоту.

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

Ароматні води, одержані з одного й того ж виду сировини різними методами, нерівноцінні, оскільки в конденсат переходять всі речовини, що переганяються з водяною парою, а не лише ефірні олії.

Ароматні води не застосовують одразу після виготовлення, а деякий час зберігають у прохолодному і захищеному від світла місці. Ароматні води мають бути прозорими, без затхлого чи сірководневого запаху; допускається слабка опалесценція.

Всі ароматні води повинні зберігатися у заповнених доверху склянках, у прохолодному місці. Термін зберігання ароматних вод обмежений. Ознаками їх псування служать поява муті і пластівців, слизистий смак і затхлий запах.

4.1.3 Алкоголіметрія

Етиловий спирт є одним з найчастіше застосовуваних екстрагентів у виробництві галенових та новогаленових препаратів. На виробництво надходить 96,2-96,7 % етанол, який розводять водою чи слабким спиртом до необхідної концентрації. Офіційними є 95, 90, 70 та 40 % розчини.

Концентрація етанолу виражається в об'ємних відсотках (%) та у відсотках за масою [%(m)]. Якщо немає спеціального позначення, мається на увазі об'ємний відсоток. Співвідношення між об'ємними відсотками та відсотками за масою наведено у алкоголеметричних таблицях ДФУ 1, складених на підставі залежності

$$C_v \times \rho_{б/в} = C_m \times \rho_{ра-ра}, \quad (4.12)$$

де $\rho_{б/в}$ – густина безводного етанолу;

$\rho_{ра-ра}$ – густина водно-спиртового розчину;

Вміст етанолу у водно-спиртових розчинах визначають скляним або металевим спиртометрами, а також густину за допомогою денсиметра або пікнометра. За значенням густини при 20 °С визначають C_v та C_m , використовуючи таблицю в ДФУ 1. За величиною густини, отриманої за інших температур і для показань скляного та металевих спиртометрів, переведення в об'ємні відсотки при 20 °С проводять за допомогою таблиць стандартів, фрагменти яких наведені в ДФУ1.

Розведення водно-спиртових розчинів проводиться за об'ємом та за масою. При цьому зручно виходити з рівняння матеріального балансу за абсолютним спиртом

$$G_1 \times a = G \times v \quad (4.13)$$

де G_1 – кількість міцного спирту;

a – концентрація міцного спирту;

G – кількість спирту необхідної концентрації;

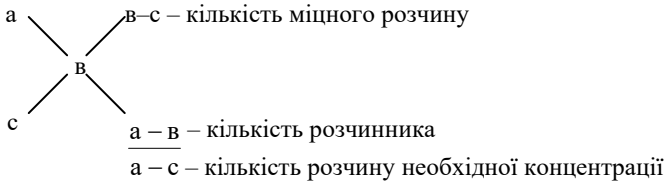
v – потрібна концентрація.

У разі розведення слабкими спиртами:

$$G_1 \times (a - c) = G \times (b - c), \quad (4.14)$$

де c – концентрація слабого спирту.

Розрахунки можуть бути проведені по правилу «хрестика»



Тут зліва записується концентрація міцного розчину (a); внизу ліворуч – концентрація розріджувача, слабого розчину (c), у разі чистого розчинника $c = 0$. У центрі записується потрібна концентрація. Цифри праворуч отримують при відніманні по діагоналі з більшого менше. Вони показують відповідні (по горизонталі) кількості міцного розчину ($b - c$) та розріджувача ($a - b$). При складанні цих величин одержують кількість розчину ($a - c$) необхідної концентрації.

Три останні формули справедливі для розрахунків із розведення, як у масових, так і в об'ємних відсотках. Але слід пам'ятати, що у разі розведення обсягів може бути використана лише об'ємна концентрація, у разі розведення масових кількостей – лише концентрація за масою.

4.2 Мазі

Мазі – велика група різноманітних по складу і дії ліків, що мають в'язко-пластичну консистенцію.

ДФУ 1 визначає мазі як м'яку лікарську форму, призначену для нанесення на шкіру, рани, слизові оболонки.

У заводському виробництві мазі складають близько 10 %. Вони застосовуються не лише для лікування, але і з метою профілактики і діагностики захворювань, а також як засоби захисту рук і відкритих частин тіла від дії хімічних подразників.

Залежно від призначення мазі підрозділяються на дерматологічних, уретральних, мазі для носа, очні, ректальні і вагінальні. Дві останні застосовують за допомогою спеціальних шприців.

Такий розподіл має значення, як з технологічної, так і з біофармацевтичної точки зору. Оскільки мазі, що наносяться на слизові оболонки, рани, опікові поверхні мають бути приготовані в асептичних умовах. Суспензійні мазі, живані для лікування очей, повинні містити наймелльчай-

шіе частки лікарських речовин. Крім того, вибір основ повинен проводитися з урахуванням місця застосування.

По характеру дії мазі діляться на дві групи:

- мазі, що виявляють місцеву (локальну) дію безпосередньо на верхній шар епідермісу шкіри або поверхню слизової оболонки. Прикладами можуть служити дерматоловая, цинкова, ксероформная, вживані при лікуванні дерматитів, екземи і інших захворювань шкіри;

- мазі резорбтивної дії, глибоко проникаючі в шкіру або слизові оболонки, що досягають кров'яного руслу або лімфи і що виявляють дію на увесь організм або окремі органи. Прикладом такого роду мазей являється мазь "Нітронг". Вона містить 2 % масляний розчин нітрогліцерину і застосовується для профілактики нападів стенокардії. Мазь наносять на шкіру грудей, живота або рук тонким шаром і накривають поліетиленовою плівкою. Ефект настає через 30-40 хвилин і зберігається до 3-5 годин.

З точки зору технології, найбільше значення має класифікація, в основу якої покладений тип дисперсної системи.

Гомогенні мазі характеризуються відсутністю міжфазної поверхні розділу між лікарськими речовинами і основою. У таких мазях лікарські речовини розподілені в основі за типом розчину. Залежно від способу отримання це можуть бути мазі-сплави, мазі-розчини.

Гетерогенні мазі характеризуються наявністю міжфазної поверхні між лікарськими речовинами і основою. Залежно від характеру розподілу лікарських речовин в основі гетерогенні мазі діляться на суспензійні (три-тураційні), емульсійні і комбіновані.

Залежно від консистенції на власне мазі, пасти, креми і лініменти.

Технологія мазей

У технології мазей дуже важливими є наступні чинники: міра дисперсності лікарських речовин, спосіб введення лікарських речовин в основу, час, швидкість і порядок змішення компонентів, температурний режим і інші параметри. Вони впливають на консистенцію, властивості реологій, однорідність, стабільність при зберіганні і фармакотерапевтичну ефективність мазей.

Технологічний процес виробництва мазей на хіміко-фармацевтичних підприємствах складається з наступних основних стадій:

- підготовка основи і лікарської речовини;
- введення лікарських речовин в основу;
- гомогенізація мазей;
- стандартизація готового продукту;
- фасування і пакування.

Підготовка основи

Підготовка основи включає операції розчинення або сплаву її компонентів з наступним видаленням механічних домішок методом фільтрації.

Плавкі компоненти розплавляють в електрокотлах або котлах, що мають сорочки для обігріву парою. Якщо до складу основи входять різні речовини з різними точками плавлення, то для усунення перегрівання розтоплення починають з речовин, що мають найбільш високу температуру плавлення. Після їх розплавлення завантажують речовини, плавкі при нижчій температурі, і, нарешті, рідкі речовини. Якщо різниця точок плавлення інгредієнтів не перевищує 30-40 °С, то їх можна відразу завантажувати в котел і розтоплювати разом. Отриманий розплав охолоджують при перемішуванні, яке перешкоджає утворенню внутрішніх мікрокристалічних каркасів, а також викристалізуванню деяких твердих інгредієнтів.

Підготовка лікарських речовин

Ця стадія включає подрібнення, просіювання, якщо лікарські речовини входять в мазь за типом суспензії; розчинення у воді або в компоненті маzewої основи, якщо це мазь-емульсія або мазь-розчин.

Введення лікарських речовин в основу

Введення лікарських речовин в основу може включати додавання твердих речовин до основи (мазь суспензія) або розчинення речовин в основі. Якщо лікарська речовина входить в мазь в незначній кількості, то для рівномірного розподілу його заздалегідь розчиняють в індиферентному розчиннику (спирт, вода, масло) і потім домішують до основи. Якщо ж лікарська речовина нерозчинна в індиферентних розчинниках, то її окремо розтирають з невеликою кількістю основи; отриману мазь в загальному порядку додають до основи.

Для введення лікарських речовин в основу використовуються маzewіе котли або реактори, забезпечені якірними, планетарними або грабельними мішалками.

Гомогенізація

Мазь необхідної дисперсності отримують тільки після відповідного їх розмелювання на мазетерках, вальцях або колоїдних млинах.

Стандартизація мазей

Внутрішньоцеховий контроль мазей здійснюється практично на всіх стадіях і особливо перед фасуванням.

Мазі стандартизують за якісним або кількісним вмістом лікарських речовин. Достовірність мазі визначається візуально на вигляд, органолептичним ознакам, а також за допомогою хімічних реакцій на лікарські речовини, що входять до її складу. Для якісної ідентифікації і кількісного

визначення використовують відповідні методики, приведені в ДФУ, ТФС, ГОСТ, ТУ У.

Для суспензійних мазей визначається дисперсність часток за допомогою окулярного мікроміра мікроскопа. Норми дисперсності твердих часток вказані в приватних статтях ДФУ і НТД для кожної мазі.

Для визначення рН мазі наважку заливають 50 мл очищеної води (50-60 °С) і струшують на вібраторі протягом 30 хв. Отриманий витяг фільтрують і потенціометрично визначають рН.

Окрім цього мазі випробовують на мікробну чистоту.

Зберігання

Мазі незалежно від пакування, повинні зберігатися в прохолодному, захищеному від світла місці. Мазі, що містять дубильні речовини, йод, ртуть не повинні стикатися з металевими предметами. Емульсійні мазі повинні зберігатися в заповнених доверху місткостях (щоб уникнути випару водної фази) і при температурі не нижче за нуль і не вище 30-40 °С. Мазі на жирових основах зберігають при нижчих температурах щоб уникнути їх згіркнення. У таких же умовах слід зберігати мазі, що містять термолабільні речовини і мазі суспензії.

4.3 Креми

Крем – це м'яка лікарська форма для зовнішнього застосування, що є дво- або багатофазною дисперсною системою, дисперсійне середовище якої при встановленій температурі зберігання, як правило, має ньютонівський тип перебігу і низькі значення реологічних параметрів. Розрізняють креми типу «олія/вода» та «вода/олія». У першому випадку невелика кількість олії розподілено у значній кількості води, у другому, навпаки, відносно невелика кількість води розподілено в основній масі олії (жиру).

Властивості кремів

Для ілюстрації властивостей кремів можна звернутися до природної емульсії, знайомої нам від народження – молоку. Звичайне молоко – це емульсія тваринного жиру в концентрації до 6 % у воді. Якщо з молока видалити частину води, а кількість жиру збільшити до 10-20 %, то вийде сметана, яка і буде кремом типу «олія/вода». Її досі успішно застосовують при лікуванні сонячних опіків. Якщо продовжити видаляти зі сметани водну фазу, то в результаті виходить олія з вмістом жиру 72 %. І тоді, у разі, маємо систему «вода/олія». Ще однією широко поширеною емульсією є майонез. Якщо ознайомитися з його складом, то виявиться, що цей продукт є емульсією рослинної олії (76 %) у водній фазі.

Як у першому, так і в другому випадку в системах є олія. Воно виконує кілька важливих функцій:

- технологічна – створює внутрішній каркас крему; краплі олії забезпечують в'язко-пластичні властивості крему;
- фармакологічна – якщо олія має будь-які фармакологічні властивості, вона може використовуватися як активна субстанція, що забезпечує лікувальний ефект;
- допоміжна – виступає як розчинник дерматотропних інгредієнтів.

Ще зовсім недавно креми, як правило, склалися з однієї субстанції та маzewої основи – вазеліну. Сьогодні крем – це багатокомпонентна суміш речовин, покликаних гарантувати її високу ефективність та стабільність. Для забезпечення цих властивостей, крім фармацевтичних субстанцій, використовують ліпофільну фазу (вазелінове масло або ліпофільні комплекси), емульгатори, коемульгатори, структуроутворювачі, розчинники та речовини, що підвищують розчинність складних субстанцій, пластифікатори, гідратанти, консерванти, антиоксиданти.

Характеристика крему, як лікарської форми

Крем – найпоширеніший і найдавніший вид косметичного засобу. Впродовж декількох століть єдиним кремом був так званий кольдкрем (*cold-cream* – холодні вершки), що готувався по пропису галену із спермацету, воску білого бджолиного, олії мигдальної і води. Кольдкрем по справедливості вважався кращим для свого часу охолоджувальним засобом для запаленої від холоду або жару шкіри обличчя і рук.

Застосування кольдкрему ґрунтоване на пом'якшувальній і заспокійливій дії жирів, що поєднується з охолоджувальною властивістю води, що знаходиться в жировій масі. Вода, випаровуючись, віднімає від шкіри тепло і цим її охолоджує.

Нині під словом «крем» мають на увазі будь-яку мазеву суміш, призначену для догляду за шкірою обличчя, рук, голови, нігтями і що має приємний («косметичний») вигляд.

Класифікація кремів

Сучасні креми діляться на кілька груп і в основному є ароматними сумішами різних жирів і жироподібних речовин, рідкими або густими емульсіями.

У косметологічній промисловості існує класифікація кремів на:

- жирові (неемульсійні), кремоподібний стан яких залежить від жирів, що входять до їх складу, тобто жирів і жироподібних речовин (вазеліні, парфумерна олія та ін.), або поєднання тих чи інших;
- емульсійні, кремоподібний стан яких залежить від жирів, що входять до їх складу, та води;

- безжирові – тонкодисперсні водні суспензії колоїдів (гідрозолів, желе), жирних кислот або воску, такі креми або майже зовсім не містять жирів;

За призначенням креми підрозділяються на:

- гігієнічні (профілактичні), оберігаючи шкіру від дії вітру, вогкості, сонцевих променів для живлення шкіри та стимулювання шкірної діяльності;

- лікувальні (спеціальні) – проти веснянок, засмаги, плям, себореї, червоності і поту;

- лекоративні.

Всі перераховані креми, залежно від призначення, можуть містити або не містити групи антисептиків (гексахлорофен, дихлофен та ін.), що дезодорують речовини, світлозахисні речовини, призначені для захисту шкірних покривів від шкідливої дії УФ-променів (етилловий ефір п-амінобензойної кислоти, бензилові ефіри саліцилової кислоти, аміловий ефір коричної кислоти), консерванти (метиловий, пропиловий, етиловий ефір п-оксибензойної кислоти, бензойна кислота, гермаль, вантол та ін.), антиоксиданти (лимонна, аскорбінова кислоти, бутилокситоланіл та ін.)

Жирові креми

Характеристика жирових кремів

Нині жирові креми втратили свої позиції в порівнянні з емульсійними і безжировими кремами у зв'язку зі своєю низькою косметичною ефективністю. Сфера їх застосування в косметології, в основному, обмежується використанням як дисперсійне середовище в суспензійних кремах.

Дія жирових кремів ґрунтована головним чином на дії жирів, тому при розробці рецептур таких кремів особлива увага приділяється властивостям і якості жирів і жироподібних речовин.

В якості жирів і жироподібних речовин використовують сировину як натурального, так і синтетичного походження, враховуючи призначення і відповідно необхідний рівень дії косметичного препарату.

Приготування жирових кремів

При складанні рецептур жирових кремів використовують рослинні олії (оливкова, мигдальна, персикова), ланолін, спермацет, бджолиний віск, мінеральні олії (вазелинова, парфумерна), вазелін, парафін, церезин, стеарин і інші речовини гідрофобного характеру. Шляхом різних комбінацій цих компонентів можливе отримання великого числа кремів і жирових основ.

При розробці рецептури жирових кремів враховуються такі властивості сировини, як в'язкість, температура плавлення і клейкість. Крем має бути «м'яким і ніжним». Ці ознаки визначають не лише органолептич-

ні і споживчі властивості крему, але також забезпечують косметичну ефективність препарату.

Як жилову основу використовують: віск бджолиний, кісточкову олію, саломас кашалотовий, спермацет, ланолін безводний, вазелін, кукурудзяну олію, церезин, касторову олію, льняну олію.

Технологія жирових кремів складається з наступних операцій:

- сплав компонентів;
- охолодження;
- парфумування крему;
- вистоювання;
- пластична обробка крему;
- фасування та пакування готового продукту.

Косметичні вазеліни

Особливу групу косметичних препаратів складають косметичні вазеліни, які застосовуються для пом'якшення шкіри рук і особи, а також для оберігання її від атмосферних дій. Вазеліни є штучними сплавами твердих (церезину, парафіну) і рідких вуглеводнів (парфумерної і вазелінової олії), в деяких випадках додають натуральний вазелін. З метою підвищення в'язкості вазеліну і оберігання його від появи з часом крапельок випоту додають 10-20 % очищеного петролятуму. Вазеліни випускають як самостійний продукт і у вигляді запашного або борного вазеліну, які застосовуються для пом'якшення шкіри і полегшення ковзання пальців при масажі. До рецептур вазелінів входять церезин білий, парафін, парфумерна олія, петролятум.

Борний вазелін містить 0,5-2 % борної кислоти в якості дезінфікуючого засобу, 98,5-97 % вазеліну і 1 % аромату. Запашний вазелін складається з 99 % вазеліну і 1 % аромату.

Технологічний процес виробництва косметичних вазелінів аналогічний технології жирових кремів.

Емульсійні креми

Характеристика і класифікація емульсійних косметичних кремів

Нині саме емульсійні косметичні креми є найбільш поширеними на косметичному ринку, що обумовлено високою косметичною ефективністю і рентабельністю цієї групи косметичних виробів.

Особливості косметичної дії емульсійних косметичних кремів (ЕКК) обумовлені передусім:

- фізіологічною виправданістю використання емульсії в якості основи косметичних засобів, обґрунтованої структурними і функціональними особливостями шкірного покриву, негативні зміни яких попереджають і коригують емульсійні косметичні креми. Так, суха, надто чутлива шкіра,

що характеризується типом «мантії» – о/в, вимагає компенсуючої дії з боку водоолійних систем, а жирний тип шкіри – в/о – застосування систем з переважаючою кількістю води, тобто емульсій о/в;

- раціональним поєднанням води і жирів у складі емульсій, що забезпечує ряд життєво важливих функцій як шкіри, так і організму в цілому. Водожирова система, близька за природою і складу природним складовим шкіри, здатна активно впливати на процеси, що протікають в шкірних структурах. Присутність води сприяє змочуванню, гідратації шкірної поверхні, що, у свою чергу, збільшує її сорбційні властивості. Цьому неабиякою мірою сприяють нативні «епідермальні емульгатори» – холестерин і його ефіри. Покращується контакт з впливаючим середовищем, що сприяє активізації процесів всмоктування і резорбції. Висока біологічна доступність емульсій обумовлена також здатністю гідратованої шкірної поверхні підвищувати свої «пропускні» здібності. Активація всмоктування багато в чому забезпечується поверхнево-активними речовинами (ПАР) – обов'язковим компонентом емульсійних систем, здатними знежирювати шкірну поверхню шляхом солюбілізації нативних ліпідів і деструктувати природні білки, що сприяє підвищенню проникності шкіри. Властивості жирів як теплоізолятора сприяють мацерації і зігріванню шкіри, що викликає кровонаповнення, а також підвищує швидкість всмоктування речовин;

- можливість введення в емульсійні системи речовин з різними фізико-хімічними властивостями, здатними активно впливати на біохімічні процеси в шкірних структурах (амінокислоти, мінеральні солі, вуглеводи, жирні кислоти, вітаміни, гормони і багато що ін.), що дозволяє збільшити їх біодоступність і напрямлено впливати на певні порушення структури і властивостей шкірної поверхні;

- можливість варіювати консистенцією і рівнем дії, обумовленими призначенням крему, залежними від фізико-хімічних властивостей речовин, що входять до складу емульсійного крему.

Таким чином, емульсії є універсальними основами для створення косметичних засобів різних форм і спрямованості дії.

Емульсійні косметичні засоби, будучи багатоскладовими системами активної дії на шкіру, мають досить великий і різноманітний склад. Окрім води і жирових компонентів, обов'язкова присутність стабілізуючих добавок – ПАР, загусників, консервантів, антиоксидантів і т. д., покликаних забезпечити існування стабільної системи із заданими фізико-хімічними властивостями. Група речовин, що надає необхідні фізико-хімічні параметри емульсійній системі, дістала назву «Допоміжних речовин». Проте це визначення в косметології умовно, оскільки ряд допоміжних речовин активний у фізіологічному відношенні і часто сприяють рі-

шенню не лише технологічних, але косметичних і фармакологічних завдань косметичного засобу в цілому.

Емульсійні системи складають основу більшості форм косметичної продукції – кремів, лосьйонів, аерозолів (муссів), бальзамів, декоративної косметики та ін. Найчисленнішою і, отже, найбільш типовою і показовою в усіх відношеннях (фізіологічних, технологічних) являється група емульсійних КЗ у формі крему. Це пов'язано з тим, що засоби по догляду за шкірою є традиційною косметичною продукцією, здатною задовольняти ряду споживчих вимог.

Залежно від значень фізико-хімічних параметрів (в'язкості, напруги зрушення та ін. характеристик реологій) емульсійні креми розрізняють за консистентними властивостями: рідкі креми; власне креми; густі креми. Як рідкі, так і густі креми можуть бути представлені емульсіями 1 і 2 роду, оскільки консистентні властивості емульсій в/м і м/в регулюються за допомогою допоміжних речовин (що емульгують, загущають та ін.).

Враховуючи властивості емульсійних систем, здатність їх проникнення в шкіру, по мірі дії на шкірні структури емульсійні креми можна класифікувати на:

- креми поверхневої дії (епідермальні);
- креми трансдермального дії.

До першої групи відносяться КС, рівень дії яких обмежується зовнішнім шаром епідермісу і забезпечує:

- очищення шкіри;
- зволоження шкіри;
- захист від несприятливих атмосферних впливів, дії хімічних реагентів та ін.

Друга група характеризується наявністю високоактивних біологічних добавок, здатних включатися у біохімічні процеси шкірних структур, стимулюючи трофіку тканин, і впливати на життєдіяльність організму в цілому. Залежно від специфічної спрямованості дії креми цієї групи можна класифікувати на:

- стимулюючі водно-сольовий обмін;
- стимулюючі ліпідний обмін;
- стимулюючі білковий обмін та ін.

Зазвичай цю групу ЕКЗ називають «поживними» кремами. Проте і ця класифікація відносна, оскільки сучасною тенденцією при розробці косметичних засобів є створення поліфункціональних високоактивних рецептур, здатних чинити багатонаправлену, комплексну дію на шкірні структури. Прикладом може служити очищаюче косметичне молочко, що містить гідратуючі і біокаталізуючі добавки; креми, що оберігають від дії

УФ-променів, з біоекстрактами; губні помади, тональні креми, фарби, обполіскувачі для волосся, що містять речовини, що зволожують шкіру.

Створення косметичних кремів на основі таких потенційно нестійких дисперсних систем, якими є емульсії, вимагає спільного використання цілого комплексу допоміжних речовин, що забезпечують фізичну, хімічну і мікробіологічну стабільність крему впродовж певного проміжку часу. Це формотворні речовини, емульгатори, консерванти, антиоксиданти, а також речовини, що покращують споживчі властивості косметичного препарату – барвники, аромати.

Окремі групи допоміжних речовин забезпечують не лише необхідні фізико-хімічні властивості емульсій, але можуть мати певну біологічну активність, що дозволяє їм включатися в ряд біохімічних процесів шкірних структур, потенціюючи косметичну ефективність діючих інгредієнтів. Наприклад, високоактивні формотворні речовини -- натуральні жири і олії стимулюють обмінні процеси в шкірі; ПАР ініціюють процеси всмоктування біологічно активних речовин та ін.

Принципи складання рецептури емульсійних косметичних кремів

У основу складання рецептур емульсійних косметичних засобів (ЕКЗ) різних форм і спрямованості дії покладений принцип раціонального підбору типу емульсійної системи, природи: і кількості складових компонентів.

Однією з основних складових компонентів емульсійних косметичних кремів є жири і жироподібні речовини. Як вже відзначалося, ліпіди є складовою частиною шкірного покриву і мають величезне фізіологічне значення. Це, передусім, пов'язано із захисними функціями, а також забезпеченням еластичності шкірних покривів. Очевидно, що природне убудування ліпідних компонентів з віком при порушенні функції сальних залоз, а також штучне – при використанні миючих засобів, якщо неможливо попередити, то слід компенсувати. З цією метою до складів КЗ вводять різні «жирні» добавки, кількість яких залежить від спрямованості дії крему. Необхідно також враховувати той факт, що природа гідрофобних формотворних речовин визначає міру косметичної дії емульсійного крему.

Від правильного вибору масляної фази залежать не лише споживчі, але і функціональні властивості косметичного препарату. Як вже відзначалося, застосування в якості гідрофобного компонента високоактивних жирів натурального походження забезпечує виражену трансдермальну спрямованість препарату. Використання ж вуглеводневих похідних забезпечує поверхневу епідермальну дію, ґрунтовану на утворенні на поверхні шкіри плівки. Це ж відноситься і до натуральних, і до синтетичних олій.

У косметичних емульсіях типу о/в вміст води, що являється, відповідно, дисперсійним середовищем, переважає і складає близько 70-90%. Кількість масляної фази обмежена 10-30 %.

Подібні системи складають більшість усіх ЕКЗ, що обумовлене їх високою субстативністю до природного водно-жирового мастила поверхні шкіри, широким діапазоном консистентних властивостей, що забезпечує легке нанесення і вбирання шкірою. Емульсії типу о/в не залишають жирного сліду на шкірі, легко віддаляються, змиваються водою.

Технологія емульсійних косметичних кремів

Технологія виробництва емульсійних кремів типу о/в передбачає виконання наступних операцій:

- приготування водної фази;
- приготування масляної фази;
- емульгування;
- охолодження;
- введення термолабільних БАР;
- парфумування;
- фасування та пакування крему.

Технологічні операції процесу виробництва крему типу в/о:

- приготування водної фази;
- приготування масляної фази;
- емульгування;
- охолодження;
- введення термолабільних БАР;
- парфумування;
- пластична обробка;
- фасування та пакування крему.

Суспензійні креми

Характеристика суспензійних кремів

Особливістю суспензійних косметичних препаратів є використання як дисперсна фаза твердих речовин, що нерозчинних у воді і жирах і називаються наповнювачами.

Залежно від призначення косметичного засобу наповнювачі називаються:

- абразивами у разі виконання ними функції механічного очищення (шкіри, зубної емалі та ін.);
- фізичними світлофільтрами (сонцезахисні препарати) і сорбентами (очищаючі і захисні креми) у разі виконання захисної функції.

Косметичні креми на основі суспензій класифікують по:

- призначенню: гігієнічні (що очищає, захисне), лікувально-профілактичні, декоративні;

- сфері застосування (шкіра і її придатки);
- формі випуску (кремоподібна, гелевидна, пастоподібна).

У основі дисперсіологічної характеристики суспензійних кремів лежить вид дисперсійного середовища системи, яка може бути як гомогенної (істинні розчини, колоїдні розчини), так і гетерогенної (емульсії) природи.

Істинні розчини – водні, масляні, водно-гліцеринові; колоїдні -- на основі гелеутворювачів (похідна целюлоза, кислоти альгінової, кислоти кремнієвої, карбополів). При використанні як дисперсійне середовище емульсії косметичний крем має кремо- чи пастоподібну форму випуску (залежно від концентрації наповнювача).

Принципи дії суспензійних кремів

Косметичні креми на основі суспензій гігієнічного призначення (захисні, відбілювальні і дитячі креми, маски, скраби) забезпечують очищаючу, відбілювальну, захисну дію. Діючими речовинами є дисперсна фаза суспензії (наповнювачі), яка представлена сполуками неорганічної природи:

- карбонати: кальцію, магнію;
- силікати: каолін, тальк, бентоніт, цеоліт;
- оксиди металів: цинку, титану та ін.

У рецептурах скрабів і масок відлущуючої дії як абразивів використовуються тверді частки натурального і синтетичного походження органічної і неорганічної природи.

4.4 Паста, гелі, лініменти

4.4.1 Паста

Паста – суспензійні мазі, які містять порошкоподібні лікарські речовини в кількості понад 33 %. Вони характеризуються більш щільною і густою, ніж мазі консистенцією. Їх готують шляхом змішування порошкоподібних лікарських речовин (у тому числі лікарських рослин) з розпавленою основою.

Застосовують паста в дерматології, стоматології.

Залежно від призначення паста поділяють на:

- дерматологічні;
- зуболікарські;
- зубні.

Серед дерматологічних паст у свою чергу розрізняють лікувальні та захисні.

Жирові компоненти лікувальних паст розм'якшують шкіру та сприяють глибшому проникненню лікарських речовин. Маючи здатність поглинати і випаровувати ексудат, паста дають висушуючий і охолодний

ефект і тим самим надають протизапальну дію, яка тим більше виражена, чим більше порошкоподібних речовин міститься в пасті.

Виробництво паст на фармацевтичних підприємствах здійснюється відповідно до технологічних регламентів, розроблених на основі наукових досліджень. Технологічний процес перебуває під суворим контролем, оскільки будь-яке відхилення від регламенту може призвести до зниження якості продукції, що випускається.

Технологічна схема виробництва паст складається з наступних стадій:

- підготовка виробництва;
- підготовка основи для паст та лікарських речовин; введення лікарських речовин в основу;
- гомогенізація;
- стандартизація;
- фасування та пакування.

На кожній стадії виробництва здійснюється контроль якості продукції.

Асортимент паст різноманітний. Основні пасти, які найчастіше використовуються пацієнтами, це: цинкова паста, паста Ласара, паста Теймурова, зубні пасти.

Показаннями до застосування паст, є запальні ураження шкіри (екзема – ураження шкіри інфекційно-алергічного характеру); дерматити (запалення шкіри); пролежні, попрілості, опіки, в тому числі і сонячні.

Дерматологічні пасти

Дерматологічні пасти готують за правилами виготовлення суспензійних мазей, що містять тверду фазу в кількості більше 5%, тобто в теплій ступці ретельно розтирають лікарські речовини з частиною розплавленої основи.

Якщо паста прописана без вказівки основи, готують на основі цинкової пасти.

Пасти, які використовують на практиці: цинкова, цинко-саліцило-сірчана, цинко-саліцилова, левоміцитино-цинко-саліцилова, цинко-іхтіолова та ін.

Особливості технології цинкової пасти: крохмаль додають до напівохолодженої суспензійної мазі, щоб запобігти його клейстеризації. Паста має бути розсипчастою, її призначення – підсушуюче.

Зубні пасти

Використовуються з гігієнічних цілях, зазвичай – заводського виробництва.

Зуболікарські пасти

Зуболікарські пасти – різновид суспензійних мазей.

Для їх приготування використовуються різні порошкоподібні речовини, що склеюються в тістоподібну масу при допомозі ефірних масел, гліцерину та інших рідин, що прописуються *quantum satis* (*q. s.*) до отримання готової маси. Рідини додають краплями до отримання щільних немарких однорідних мас. Масу збирають у грудку і упаковують у скляний контейнер (для запобігання висихання і розсипання маси).

Основними умовами отримання зуболікарських паст є максимально тонке подрібнення порошкоподібних компонентів та обережне дозування рідин. Слід мати на увазі, що навіть незначний надлишок рідини призводить до утворення м'яких та марких продуктів. Щоб уникнути цього, доцільно ділити порошкоподібні інгредієнти на дві частини та при надлишку рідини ущільнювати масу порошками.

Асортимент зуболікарських паст: йодоформна, миш'яковиста, трикрезолова, трикрезолформалінова, мишстоматологічна, нафтестезин.

4.4.2 Гелі

Гель (желе) (*Gel*) – це м'яка недозована лікарська форма переважно для зовнішнього застосування (а також для прийому всередину і парентерального (підшкірного) введення), що має желеподібну напівпрозору консистенцію. Являє собою розчин лікарських речовин на желеподібній основі.

Гель – поширена сучасна лікарська форма. В даний час випускаються наступні види гелю для зовнішнього застосування: по догляду за шкірою і волоссям, для нанесення на шкіру повік, для сухої шкіри.

Гель – лікарська форма в'язкої консистенції, здатна зберігати форму і має пружність і пластичність. За типом дисперсних систем розрізняють гідрофільні та гідрофобні гелі.

Відповідно до ДФУ 1: гелі – м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які являють собою одно-, дво- або багатофазові дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, реологічні властивості яких зумовлені присутністю гелеутворювачів у порівняно невеликих концентраціях. При цьому гелеутворювачі можуть додатково виконувати роль стабілізаторів дисперсійних систем: суспензій або емульсій; такі гелі можуть бути названі відповідно суспензійними гелями або емульгелями.

Гідрофобні гелі (олеогелі) приготовані на основах, які складаються з гідрофобного розчинника (вазелінове, рослинне масло та ін) і ліпофільного гелеутворювача (поліетилен низькомолекулярний, кремнію діоксид колоїдний, алюмінієве або цинкове мило).

Гідрофільні гелі (гідрогелі) приготовлені на основах, які складаються з води, гідрофільного змішаного або неводного розчинника (гліце-

рин, пропиленгліколь, етанол, ізопропанол) і гідрофільного гелеутворювача (карбомери, похідні целюлози, трагакант та ін.).

Гелі отримують шляхом суспендування у воді порошку полімеру (що є за хімічною структурою кислотою) і додаванням дуже невеликої кількості (порівняно з об'ємом води) нейтралізуючого агента (луг, сода, карбонати та гідрокарбонати амонію, аміак, триетаноламін та ін.). При перемішуванні маси (300-500 об/хв.) суміш загусає з утворенням в'язкого гелю. В'язкість зазвичай вимірюють в Пуаз або сантиПуаз. Для гелів характерне відновлення гелевої структури після її руйнування, так званої петлі гістерези.

В даний час йде активне вивчення властивостей гелевих полімерів (бельгійських – Ultrez 10; німецьких – Carbopol 940, Carbopol 941, Carbopol 2020 і Carbopol 2001) з метою впровадження в фармацевтичну практику.

Фізико-хімічні властивості гелів

У колоїдній хімії гелі - дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем, в яких частинки дисперсної фази утворюють просторову структурну сітку. Являють собою твердоподібні ("студеністі") тіла, здатні зберігати форму, що мають пружністю (еластичність) і пластичністю. Типові гелі мають коагуляційну структуру, тобто. частинки дисперсної фази з'єднані в місцях контакту силами міжмолекулярної взаємодії безпосередньо або через тонкий прошарок дисперсійного середовища. Їх характерна тиксотропія, тобто. здатність в ізотермічних умовах мимовільно відновлювати свою структуру після механічного руйнування. Такі гелі утворюються, наприклад, при коагуляції золів (коагелі), зниженні температури або концентруванні міцелярних розчинів мил, виділенні нової дисперсної фази з пересичених розчинів (ліогелі). Гелі можуть виникати у вигляді пухких опадів або утворюють структурну сітку у всьому обсязі спочатку рідкої системи без порушення її макрооднорідності. Гелі з водним дисперсійним середовищем називаються гідрогелями, з вуглеводневою органогелями.

Гелеутворення (желатинування, застуднівання) можливе при вмісті дисперсної фази в системі в кількості всього лише кілька %, іноді – часток %. Чим більш анізотричні частинки і менш ліофільна їх поверхня по відношенню до дисперсійної середовища, тим менший вміст дисперсної фази, при якому система втрачає плинність. Розпад структури гелю та перехід системи у плинний стан називається пептизацією. Цей процес відбувається при введенні ліофілізуючих речовин або при підвищенні температури.

У так званих мезоморфних гелях структурну сітку утворює рідкокристалічна фаза (мезофаза). Такі гелі виникають з розчинів дифільних

блоксополімерів термодинамічно "поганих" розчинниках по відношенню до одного з блоків кополімеру. Мезоморфна фаза зазвичай являє собою міцелоподібні пластинчасті або циліндричні асоціати з тих блоків, які менш розчинні в даному розчиннику; мезоморфні гелі утворюються і в концентрованих розчинах милоподібних ПАР.

Системи, за властивостями подібні гелям, але не володіють тиксотропією (так звані псевдогелі), утворюються при фазовому розшаруванні розчинів полімерів, коагуляції та неповної коалесценції каучукових латексів та емульсій деяких високов'язких нафтопродуктів, жирів, біогенних. Властивості гелів мають піни, стабілізовані високомолекулярні ПАР, і висококонцентровані (спумоїдні) емульсії.

Більшість гелів термодинамічно нестійка; при старінні внаслідок ізотермічної перекоонденсації або рекристалізації оборотна по відношенню до механічного впливу коагуляційна структура перероджується в необоротну конденсаційно-кристалізаційну. Крім того, багато гелів схильні до синерезису – скорочення обсягу з виділенням рідкої фази в результаті мимовільного ущільнення структурної сітки. Видаленням з ліогелей рідкого середовища можна отримати тонко-пористі тіла - аерогелі, або ксерогелі, в яких слабкі коагуляційні контакти між частинками перетворилися в результаті сушіння на міцні адгезійні або фазові (когезійні) контакти. Такі, наприклад, алюмогель і силікагель - сорбенти, одержувані знешкодженням гідрогелів відповідно гідроксиду алюмінію і кремнієвих кислот.

У хімії та технології полімерів гелі - неплавкі та нерозчинні продукти поліконденсації або полімеризації. Момент часу, коли реакційна суміш втрачає плинність внаслідок зшивки зростаючих полімерних ланцюгів, звуть точкою гелеутворення або гель – точкою. Гелями називають також набряклі в розчинниках пошиті лінійні полімери і розчини полімерів, що втратили плинність внаслідок виникнення просторово-молекулярної сітки, стабілізовані хімічною або водневою зв'язками або в результаті міжмолекулярної взаємодії. Такі, наприклад, набряклі у водному середовищі іонообмінні смоли; просторово-пошиті декстрані (сефадекси) та поліакриламіді, що використовуються в гельпроникній хроматографії; набряклі в рідких вуглеводнях кополімери стиролу і дивінілбензолу, а також гуми на основі натурального і деяких синтетичних каучуків; гідрогелі желатини, агару, полівінілового спирту; органогелі деяких ефірів целюлози, акрилонітрилу.

Гелеутворювачі

Гелеутворювачі – сполуки, що надають кінцевому продукту властивості гелю (структурованій високодисперсній системі з рідким дисперсійним середовищем, що заповнює каркас, який утворений частинками дисперсної фази). Хімічна природа речовин, віднесених до гелеутворювачів

чів і загусників, досить різноманітна. У тому числі натуральні природні речовини тваринного (желатин) і рослинного (пектин, агароїди, камеди) походження, і навіть речовини, одержувані штучно (напівсинтетичним шляхом), зокрема з природних джерел (модифіковані целюлози, крохмалі та інших.).

Головною технологічною функцією речовин цієї групи є підвищення в'язкості або формування гелевої структури різної міцності. Однією з основних властивостей, що визначають ефективність застосування таких речовин у конкретній рецептурі, є їх повне розчинення, яке залежить насамперед від хімічної природи.

Залежно від джерела виділення, основні полісахариди з властивостями гелеутворювачів поділяються на кілька груп (целюлоза; крохмалі, камеді гуарова та ріжкового дерева; пектини; гуміарабік, камед, трагакант; агар, альгінати, карагенани, фурцеллеран; ксантани та ін.).

Вищі рослини є джерелами добавок целюлозної природи, крохмалів, пектинів та камедей. Для надання добавкам з целюлози та крохмалів технологічних функцій гелеутворювачів вихідні полісахариди піддають хімічній, фізичній або ферментативній модифікації.

Пектини є найвідомішими представниками гетерогликанів вищих рослин. Головна властивість, на якому засноване застосування пектинів у фармацевтичних технологіях, – гелеутворююча здатність. Гелева структура розчинів пектинів утворюється в результаті взаємодії пектинових молекул між собою і залежить від особливостей будови молекули – молекулярної маси, ступеня етерифікації, характеру розподілу карбоксильних груп. Крім того, на процес гелеутворення впливають температура, рН середовища та вміст дегідратуючих речовин.

Формування просторової структури гелю може відбуватися двома шляхами:

- за рахунок зміни сил електростатичного відштовхування пектинових молекул у присутності дегідратуючих речовин (цукрози) в кислому середовищі (цукрово-кислотне гелеутворення);
- за участю іонів полівалентних металів.

Тип асоціації пектинових молекул визначається ступенем етерифікації. Високоетерифіковані пектини утворюють гелі в присутності кислоти (рН 3,1-3,5) при вмісті сухих речовин (сахарози) не менше 65 %, низькоетерифіковані – у присутності іонів полівалентних металів, наприклад, кальцію, незалежно від вмісту цукрози в широкому діапазоні рН (від 2,5 до 6,5). Пектини високого ступеня етерифікації утворюють високоеластичні гелі, що мають тенденцію до повернення форми у вихідний стан після її зміни при механічному зрушенні.

Пектини низького ступеня етерифікації залежно від концентрації іонів кальцію можуть давати різні за консистенцією гелі – від високов'язких (що не відновлюють вихідну форму після деформування) до вискоеластичних. Комплексоутворююча здатність (утворення циклічних комплексів полівалентних металів) різних пектинів залежить від вмісту вільних карбоксильних груп, тобто ступеня етерифікації пектинових молекул, і не залежить від їх молекулярної маси.

Здатність пектинових молекул пов'язувати полівалентні катіони збільшується при зниженні ступеня їх етерифікації та підвищення ступеня дисоціації вільних карбоксильних груп (тобто при підвищенні рН середовища), а по відношенню до різних катіонів змінюється в ряду:



Таким чином, основні сфери застосування пектинів пов'язані з їх функціональними властивостями. Гелеутворююча здатність використовується у фармацевтичній та косметичній промисловості.

Ксантан

Камедь ксантану – це природний полісахарид, який був відкритий наприкінці 50-х років під час наукових досліджень про промислове використання мікробних біополімерів на базі науково-дослідної лабораторії департаменту сільського господарства США. Наукові дослідження показали, що бактерія *Xanthomonas Campestris*, виявлена у рослинах сімейства капусти, виробляє високомолекулярний захисний полісахарид. Цей полісахарид назвали камеддю ксантана, він виявляє цікаві властивості з технологічної точки зору.

Ксантан – натуральний гелеутворювач, який забезпечує вже у невеликих дозах гелеподібну консистенцію. Він входить до групи вугільних гідратів та виділяється мікроорганізмами. Містить піровиноградну кислоту ~ 1,5 %, азот ~ 1,5 %, використовується у косметичній та харчовій промисловості.

Основна властивість ксантану – це здатність до стабілізації розчинів (утримування частинок у суспензії).

Має досить високу в'язкість, температурну нечутливість і сумісність з кислотами, лугами, солями, ферментами, є стабілізатором емульсій, суспензій, утримує вологу, має властивості створювати плівку, термооброт.

Розчини ксантанової камеді стабільні при температурі 100-110 °C та рН 2-12,0.

Хороший загусник з вищою в'язкістю в гарячому стані, при взаємодії з іншими колоїдами створює ефект синергізму.

Виробництво. Камедь ксантану одержують шляхом ферментації чистої культури за допомогою мікроорганізму *Xanthomonas campestris*.

Використання у фармації. Стабілізатор, загусник, емульгатор, суспендуєчий агент.

Добре змішується з жирними маслами, при збиванні мік-сером утворюючи ніжну кремоподібну емульсію, яка легко поглинається шкірою і має зволожуючу дію.

Завдяки своїм унікальним властивостям (стійкість до ферментів, до рівня рН (2-12), дії високої температури, стійкості до заморожування, формує хорошу структуру, довгостроково стабілізує лікарські засоби.

Оптимальна концентрація у рецептах: 0,1-5 %.

Агар-агар та альгінати

Агар-агар отримують з найдорожчих морських водоростей (анфелція, гелідіум, грацилярія, еухеум). Основними виробниками агар-агару є такі фірми: Volf & Olsen, Algas Marinas SA, B&V, Setexam, Instrimpex consfit import & export company та ін. Основні поставки агар-агару здійснюються з таких країн, як Німеччина, Чилі, Іспанія, Італія, Марокко, Китай та ін.

Агар – найсильніший желуючий агент. Здатність агару утворювати колодні зменшується при його нагріванні в присутності кислот. Водний розчин агару утворює колодні при охолодженні до 45 °С. Температура плавлення водного колодця – 80-90 °С. Колодні, приготовані на основі агар-агару на відміну від усіх інших студнеутворювачів характеризуються склоподібним зламом.

Залежно від вмісту основної речовини желіруюча здатність агару, або міцність гелю (концентрація 1,5 %), може змінюватися від 500 до 930 г/см при 20 °С за Ніконом. Желуюча здатність визначає тип агару: 600, 700, 800, 900.

Агароїд (чорноморський агар) одержують із водоростей філофлори, що ростуть у Чорному морі. Як і агар, агароїд у холодній воді погано розчинний, у гарячій утворює колоїдний розчин, при охолодженні якого утворюється холодець затяжної консистенції. Студне-утворююча здатність агароїду в 2-3 рази нижче, ніж у агару.

Колодні, отримані із застосуванням агароїду, мають затяжку консистенцію і не мають склоподібного зламу, характерного для агару. Температура застуднення у колоднів на агароїді значно вища, ніж у колодця, приготовленого із застосуванням агару. Також агароїд утворює колодні з більш слабкою водоутримуючою здатністю, тому він має знижену стійкість до висихання та зацукровування. У харчовій промисловості агароїд знаходить аналогічне агару застосування.

Альгірати

Серед усіх одержуваних полісахаридів з морських водоростей найбільша частка припадає на альгірати - натрієві, калієві, кальцієві солі альгінової кислоти, що екстрагуються з бурих водоростей. Висока потреба в альгіратах пояснюється тим, що вони знаходять найширше застосування в цілій низці виробництв та галузей промисловості. Альгірати являють собою полісахарид, що складається із залишків D-маннуринової та L-гулуринової кислот. Альгірати були вивчені на людях. В результаті досліджень не виявлено негативного впливу альгіратів на засвоєння кальцію з раціону харчування. За даними експертів ФАО/ВООЗ, допустима добова доза споживання альгіратів становить до 50 мг на 1 кг ваги тіла людини, а це істотно вище за ту дозу, яка може надійти в організм з харчовими продуктами.

Основною властивістю альгіратів є здатність утворювати особливо міцні колоїдні розчини, що відрізняються кислотостійкістю. Розчини альгіратів несмачні, майже без кольору та запаху. Вони не коагулюють при нагріванні та зберігають свої властивості при охолодженні, при заморожуванні та подальшій дефростації. У фармацевтичній промисловості альгінову кислоту та її солі застосовують як склеювальну та розпушуючу речовину при виробництві таблеток, драже, пігулок. Завдяки здатності альгіратів поглинати 200-300-кратну кількість води з утворенням позбавлених смаку, кольору та запаху в'язких стабільних гелів, їх застосовують як компонентні основи для різних мазей і паст. Альгінові гелі використовують також як носії антибіотиків та інших лікарських засобів.

Одним з найбільш цінних і перспективних властивостей розчинних альгіратів є їх здатність затримувати всмоктування радіоактивного стронцію в кишечнику людини, запобігаючи таким чином накопичення цього радіонуклеїду в організмі. Вони перешкоджають також накопиченню солей важких металів. На основі альгірату створено перев'язувальний матеріал – альгіпор, який поряд з вологопоглинаючими та ранозагоювальними властивостями має чітко виражену антисептичну дію. У зв'язку з цим альгіпор може застосовуватися при лікуванні відкритих великих ранових поверхонь, що виникають при опіках та променевих ураженнях.

Каррагінани

Каррагінани отримують водною екстракцією з декількох видів червоних морських водоростей. Широке застосування каррагінанів у харчовій промисловості обумовлено їх унікальними стабілізуючими та ущільнювальними властивостями, вони сприяють поліпшенню структури продукту, збільшують вихід готового продукту, надають еластичність та пружність, стійкість до синьорезису.

Вид водорості впливає на тип і властивості одержуваного каррагінану, які залежать від вмісту полісахаридів.

Каррагінан, отриманий з червоної водорості *Eucheuma cottonii*, призначений для використання як желуюча речовина. Даний вид каррагінану дає чистий колоїдний розчин, формує прозорий гель і може утворювати пружний гель з камеддю ріжкового дерева.

Каррагінан отримують також з ірландського моху (хондрус) – *Chondrus crispus* (L.), що росте на північно-західному узбережжі Ірландії та американського штату Массачусетс. В Ірландії заготівлю водоростей проводять восени, а в Америці – влітку. За хімічним складом хондрус близький до агару і містить 55-80 % полісахаридів-каррагінанів. Основними є а-, b- і g-каррагігани, що відрізняються за кількістю 3,6-ангідро-D-галактози. Крім того, ірландський мох, або хондрус, містить близько 10 % білка, багатий на солі галогенів (йоду, броду, хлору), карбонатом кальцію. Особливістю ірландського моху на відміну від агару є високий вміст сірки.

З балтійської водорості фуруцелярії отримують карагенан під назвою фуруцеларан. Структурна формула фуруцелларану аналогічна формулі каррагінанів. Хоча фуруцелларан містить менше сірки, йому характерні всі властивості, властиві каррагінану. Міцність колодця фуруцелларану менша, ніж у агару, але більша, ніж у агароїда.

Виробництво каррагінанів як важливої сировини для медичної, харчової та деяких інших галузей промисловості розвинене в основному в США, Франції, Канаді, Англії, Швеції, Норвегії, Ірландії, Португалії, Філіппінах та деяких інших країнах. Світове споживання каррагінанів становить понад 14 000 т на рік і збільшується на 1-3 % щорічно.

Одним з великих постачальників фуруцелларану в Україну є естонська фірма Est-Agar. На Далекому Сході та Білому морі налагоджена переробка анфельції та отримання з неї агар-агару. Для цих цілей у Південному Примор'ї використовується грацілярія, введена в марікультуру. Протягом ряду років робляться спроби налагодити випуск каррагінанів з хондрусу шипуватого, але його виробництво фактично відсутнє.

Агар-агар, каррагігани і пектин є схожими за призначенням харчовими добавками, але обмежено взаємозамінними. Через нижчу желіруючу здатність каррагінанів і пектинів для отримання кондитерського виробу з заздалегідь заданими властивостями їх потрібно в кілька разів більше, ніж агар-агару.

Типи каррагінанів. Залежно від особливостей хімічної будови розрізняють, як правило, три типи каррагінану: йота, каппа і лямбда. Однак існує вид каррагінану, який за своєю хімічною будовою займає проміжне положення між каппа-і йота-каррагігананами. Його прийнято називати кап-

па-II-карагінан. Фізико-хімічні властивості їх розчинів та гелів різні. Варіюючи співвідношення цих типів карагінанів, можна отримати суміші із заданими характеристиками.

Синергізм карагінанів. Карагінани виявляють синергізм з багатьма гідроколоїдами, але найвідоміша синергетична взаємодія – з молочним білком. Наприклад, міцність гелів стабілізаторів на основі карагінанів у молочному середовищі приблизно в 2 рази перевищує показник водних гелів.

Карбопол

Карбопол (Carbopol) – карбоксиполіметілен, за міжнародною класифікацією – Карбомер (Carbomer).

Карбополи – це товарна марка крос-кополімерів на основі поліакрилової кислоти.

Це полімерні загусники, в сухому вигляді макромолекули крос-кополімеру містять нейтральні COOH-групи і являють собою згорнуту безладним чином просторову сітку. Взаємодія з водою призводить до гідратації молекули, сітка розтягується та збільшується у розмірах (рН=3-4). Сітка займає максимальний об'єм, зв'язуючи та загущаючи гідрофільний розчинник і розчини, дозволяє створити привабливий прозорий продукт, зберегти прозорість гелів, при введенні до їх складу жиророзчинних компонентів.

У фармації карбопол грає роль гелеутворювача. Використовується в офтальмології: на його основі створені препарати "штучна сльоза" (Оф-тагель, Карбомер МНН).

В даний час йде активне вивчення властивостей гелевих полімерів (вітчизняних – Ареспол, мАРС; бельгійських – Ultrez 10; німецьких – Carbopol 2020 і Carbopol 2001) з метою впровадження у фармацевтичну практику безлічі м'яких лікарських форм на гелевій основі.

Дерматологічні засоби на основі Аресполу, при нанесенні на шкіру утворюють найтонші гладкі плівки, добре розподіляються по ураженій поверхні, забезпечують пролонговану дію, повне та рівномірне вивільнення активних речовин, поглинають шкірні екскреторні та секреторні продукти, надають охолодну дію, не мають токсичності. добре віддаляються водою, не забруднюють одяг. Гелеві та емульсійні основи з Аресполом інкорпоруєть лікарські речовини гідрофільної та гідрофобної природи.

Карбопол дає стабільні рецептури: гель з карбополом не розшарується, не висихає, не грудкується, не змінює колір. Легкий у застосуванні: добре розчиняється у воді, легко змішується з будь-якими активними інгредієнтами.

Переваги карбополу:

- висока в'язкість гелів при низьких концентраціях полімеру;

- термічна та мікробіологічна стійкість;
- стабільність та хімічна стійкість при зберіганні;
- сумісність із багатьма активними речовинами;
- можливість отримання гелів із широким діапазоном рН від 4 до 10;

- легкість контролю в'язкісних властивостей одержуваних гелів;
- здатність стабілізувати емульсії;
- гіпоалергенність;
- легкість нанесення та видалення з поверхні шкіри;
- висока абсорбція активних та лікарських речовин

Рекомендації щодо застосування: відсоток введення 0,1-1,5. Розвести водою, перемішати, почекати 1-2 години до набухання грудочок, ще раз добре перемішати, нейтралізувати лугом (можна додати кілька крапель розчину бури в гліцерині). Гель залишиться густим при рівні рН від 5,5 до 8. Якщо ви додасте шовкових або кислих інгредієнтів, рівень рН зміниться, і гель може перетворитися на воду.

Гуарова камедь

Синоніми: Гуар, гуара, індійська акація та ін.

Латинська назва: *Cyamopsis tetragonoloba*, *Cyamopsis psoroliodes*.

Частини рослини, що використовуються: Внутрішні частини насіння.

Гуар – це ендосперм насіння рослини *Guar plant Cyamopsis tetragonolobus L. Taub* (сімейство бобових). Гуарова камедь головним чином складається з високомолекулярних полісахаридів – галакто- та маннопіранозних ланок, сполучених глікозидними зв'язками, хімічна назва "галактоманнани".

Ендосперм насіння гуара (або гуарова дроблянка) перемелюється в порошок з використанням механічного впливу. Хімічні реагенти у такій технології не застосовуються. При пересушуванні насіння для надання необхідних властивостей дроблянки вона змочується водою перед подрібненням. Згодом вода випаровується при нагріванні. Гуарова камедь є гігроскопічним продуктом, вологість порошку може досягати 11 %.

Активні речовини: Розчинні харчові волокна, що містять білки ~ 5,0 %, жири ~ 0,5 %, галактоманнани ~ 80 %.

Зовнішній вигляд: порошок від білого до світло-жовтого кольору практично без запаху.

Розчинність: диспергує в холодній та гарячій воді, утворює колоїдний розчин рН-значення (1% розчин): 5.5-7.0.

Камедь гуара є стабілізатором, загусником і ущільнювачем. Камедь швидко гідратується в холодній воді та створює в'язкий псевдопластичний розчин.

Є хорошим емульгатором, регулює в'язкість, стабілізує емульсії, надає кремоподібну консистенцію емульсійним продуктам, стабілізує збитість, підвищує еластичність емульсійних сумішей.

Виявляє досить хорошу стійкість у процесах заморожування-відтавання. У поєднанні з ксантаном виявляє синергізм.

Порошкова гуарова камедь може бути диспергована і гідратована в холодній і гарячій воді до утворення в'язкої колоїдної дисперсії або розчину. Досягнута в'язкість залежить від температури, часу, концентрації, рН, швидкості перемішування та розмірів частинок порошку.

У холодній воді максимальна в'язкість може бути досягнута через 1-4 години.

Оптимальна концентрація у рецептах: 0,1-5 %.

Проліпід 141

Prolipid 141. INCI: *Glyceryl Stearate (and) Behenyl Alcohol (and) Palmitic Acid (and) Stearic Acid (and) Lecithin (and) Lauryl Alcohol (and) Myristyl Alcohol (and) Cetyl Alcohol*.

Зовнішній вигляд: білі пластівці вершкового кольору.

Дозування: 3-5 %, залежно від обсягу та складу масляної фази.

Діапазон рН: 38-80.

Шарувата система Проліпід 141 має переваги, які не в змозі запропонувати інші системи:

- чудове зволоження;
- посилення шкірного бар'єру.
- однорідний розподіл активних речовин.

Проліпід 141 також забезпечує чудовий зовнішній вигляд шкіри, оскільки всі жирні компоненти даного гелю, потрапляючи на шкіру, роблять її більш шовковистою і не повідомляють їй жирний блиск.

Рекомендований рівень використання 3-5 %, залежно від об'єму та складу масляної фази.

Рекомендований рівень рН 3.8 – рН 8.0.

Порядок додавання: Зазвичай: розтопити в попередньо приготовленій масляній фазі і розмішувати до утворення однорідної маси.

РапіТікс

РапіТікс™ А-60 є новою розробкою в сімействі добавок для виробництва фармацевтичних засобів та продуктів для особистої гігієни, вироблених компанією ISP. РапіТікс™ А-60 спеціально призначений для застосування в процесах холодного змішування. Цей продукт зручно використовувати, він стійкий до зсувного навантаження, розріджується при зрушенні і ефективний при використанні в малих кількостях.

Характеристики і переваги РапіТікса дозволяють розробити ряд ефективних і привабливих продуктів для особистої гігієни, включаючи

лосьйони для надання блиску волоссям, бальзами для захисту від морозу, креми для укладання волосся і кондиціонують креми для волосся, сонце-захисні креми і гелеві креми.

Рекомендований рівень застосування: 0,2-2,5 % (сухого речовини).

Гідроксиетилцелюлоза

Синоніми: *Cellosize*, ГЕЦ (гідроксиетилловий ефір целюлози), оксиетилцелюлоза, нат-розол, целозайс, тилоза, валоцел, целлобонд та ін.

Опис: похідне целюлози, неіонний водорозчинний полімер, що використовується в косметичних формулах для досягнення в'язкості та стійкості емульсій. Гідроксиетилцелюлоза є біла або жовтувато-біла речовина, легко розчинна в холодній або гарячій воді з утворенням розчинів з широким діапазоном в'язкості. Може згущати, суспендувати, зв'язувати, емульгувати, утворювати плівки, стабілізувати, диспергувати, утримувати воду або забезпечувати захисну колоїдну дію. Завдяки неіонному характеру, має широкий спектр сумісності з іншими продуктами, такими як емульсійні полімери, природні та синтетичні смоли, емульгатори та протипініні засоби.

Отримання: отримують гідроксиетилцелюлозу з бавовни або деревини взаємодією целюлози (мономер глюкози, натуральний полісахарид) з етиленоксидом при 60-100 °С у присутності водного розчину NaOH (у ряді процесів – у присутності органічних розчинників, на вторинних або третинних спиртів, діоксану, петролейного ефіру). Гідроксильні групи глюкози замінюються групами гідроксиетилового ефіру.

Сумісність: у водних розчинах сумісна з хлоридами, нітратами і карбонатами, з більшістю ПАР, полярними органічними розчинниками, іншими водорозчинними синтетичними і природними полімерами (механічні властивості хітозану значно покращуються в суміші з гідроксиетилцелюлозами) і лужноземельних металів та амонію.

Дія: змочуючий агент, що зменшує поверхневий натяг розчину; полегшує вбирання інгредієнтів, змінюючи відповідним чином текстуру косметичного розчину, поверхнево-активна та желуюча добавка, що забезпечує м'яку та однорідну текстуру косметичним виробам.

Властивості: швидко розчиняється у воді, утворюючи в'язкі однорідні розчини. На в'язкість розчинів невеликий вплив мають слабкі кислоти та луги. Завдяки неіонному характеру має широкий спектр сумісності з іншими продуктами. Однією з основних переваг є екологічна нешкідливість, так як гідроксиетилцелюлоза піддається біологічному розкладу, не утворюючи шкідливих речовин. Має знежирювальну дію, всмоктуючи в себе жир "як губка воду".

Винятково добре сприймається шкірою і є ідеальним інгредієнтом для створення кристально прозорих сироваток для водорозчинних активних інгредієнтів.

Застосування: Використовується у фармації як наповнювач, стабілізатор емульсії, плівкоутворювач та регулятор в'язкості водної частини продукту.

Застосовують у різних водних системах як загусник та стабілізатор водних та емульсійних систем.

Технологія виробництва гелів на прикладі технології виробництва гелю з натрію гіпохлоритом для зовнішнього застосування

Технологічний процес гелю з гіпохлоритом натрію – гелю-бальзаму "Гіпофітол" – складається з таких стадій:

ДР-1. Санітарна підготовка виробництва.

ДР-2. Підготовка сировини

ДР-2.1 Відвішування та відмірювання сировини.

ТП-3 Приготування гелю-бальзаму для тіла "Гіпофітол".

ТП-3.1 Розчинення карбополу у воді.

ТП-3.2 Одержання гліцерогелю карбополу.

ТП-3.3 Нейтралізація гліцерогелю карбополу.

ТП-3.4. Введення інгредієнтів в основу.

ТП-3.5. Гомогенізація композиції.

ТП-3.6 Деаерація композиції.

ПМВ-3. Пакування, маркування, відвантаження гелю-бальзаму для тіла "Гіпофітол".

ПМВ-3.1. Фасування та пакування гелю-бальзаму для тіла "Гіпофітол".

ПМВ-3.2. Маркування групової тари, відвантаження готової продукції.

На товарні ваги ставлять тарировану ємність, в яку совком з тари постачальника завантажують рецептурну кількість карбополу 940. Рецептурні кількості води очищеної, розчину натрію гідроксиду, води жарової, ароматизатора парфумерного за допомогою мірної тари дозуються в проміжні ємності.

Рецептурні кількості гліцерину та екстрактів грени тутового шовкопряда та календули також дозують у проміжні ємності з урахуванням щільності. Відміряні та відважені порції сировини перевозять візком або переносять вручну для завантаження реактора-змішувача (стадія ТП-3).

Мірна тара і ваговимірювальні прилади повинні бути перевірені відповідним чином у територіальному державному центрі стандартизації, метрології, сертифікації.

Розчинення карбополу у очищеній воді проводять в реакторі-змішувачі (емальованому або з нержавіючої сталі), забезпеченим тихохідною рамною мішалкою (до 80 об/хв) і обігрівом. У реактор-змішувач із проміжної ємності вносять відміряну кількість очищеної води. Вміст реактора нагрівають до температури 70-80 °С. Потім в реактор-змішувач вносять з проміжної ємності відважену кількість карбополу 940. Включають мішалку, перемішують вміст до утворення системи з однорідною гелеподібної консистенцією.

Потім реактор-змішувач з проміжної ємності вносять відміряну кількість гліцерину. Перемішують до однорідності. Отриманий гліцерогель карбополу нейтралізують розчином гідроксиду натрію, який додають з проміжної ємності при перемішуванні. По завершенню процесу нейтралізації гліцерогелю карбополу вміст реактора-змішувача охолоджують до температури 20-25 °С.

Потім у реактор-змішувач з проміжних ємностей при перемішуванні послідовно додають відмірені кількості екстрактів грени тутового шовкопряда і календули, парфумерного ароматизатора і води жолової. Вміст реактора-змішувача з операції ТП-3.4 ретельно гомогенізують за допомогою якірної мішалки до утворення однорідної системи.

Деаерацію композиції для усунення зайвої заовдушеності маси проводять шляхом відстоювання композиції протягом доби з періодичним її перемішуванням за допомогою тихохідної мішалки або вакуумуванням маси. Після завершення процесу хімік ВКЯ відбирає зразок напівфабрикату для проведення контролю нормативних параметрів відповідно до ТУ У (зовнішнього вигляду, кольору, запаху, рН, масової частки води та летких речовин, термостабільності, масової частки активного хлору). При позитивних результатах аналізу вміст реактора надходить на стадію ПМВ-4. У разі встановлення неоднорідності вмісту реактора його піддають додатковій гомогенізації з подальшою додатковою деаерацією.

Показники технологічного процесу відображають у протоколах виготовлення серії. Після видачі ВКЯ позитивного результату аналізу готової продукції формується досьє на серію препарату, що включає: зареєстрований документ про якість препарату, аналітичні паспорти на використовану сировину, матеріали, всі етикетки, що використовуються під час технологічного процесу (про підготовку приміщень, обладнання та ін.), протоколи виготовлення серії (протокол санітарної підготовки виробництва, протоколи виробництва серії, протокол упаковки серії).

Досьє на серію препарату разом із арбітражними архівними пробами зберігаються у ВКЯ.

Перспективи розвитку гелів як лікарської форми

Порівняно з мазями, гелі є вкрай перспективною лікарською формою, так як мають рН близький до рН шкіри, швидко виготовляються, не закупорюють пори шкіри, швидко і рівномірно розподіляються, гелі можна ввести гідрофільні лікарські речовини, можна виготовити суспензійні гелі (наприклад, гель із сіркою). Переваги кремів і гелів перед мазями – найкраща всмоктування та швидша дія, крім того, шкіра не жирніє в місці нанесення препарату, не брудниться одяг.

Як повідомляє BBC News, медикаменти у формі гелю замінять таблетки, що важко проковтуються, і хворобливі ін'єкції. Такого висновку дійшли індійські вчені, які розробили спеціальний гель для прийому всередину.

Вчені поставили за мету розробити зручну для пацієнтів форму прийому ліків, так як майже половина хворих не приймають препарати так, як призначив лікар. Причому основна проблема полягає саме в тому, що таблетку іноді дуже складно проковтнути, а деякі люди просто бояться придушитися під час ковтання.

Найкраще, вважають дослідники, така лікарська форма підійде для хворих на діабет, дозволивши відмовитися від щоденних ін'єкцій інсуліну.

Гель, на відміну від багатьох таблеток, не руйнується в кислотному середовищі шлунка, "заховані" в нього активні компоненти починають працювати тільки в лужному середовищі кишечника, що дозволяє ефективно використовувати цю лікарську форму і для лікування різних захворювань шлунково-кишкового тракту.

Дослідивши сучасні напрями розвитку технології м'яких лікарських форм вважаю гелі перспективним напрямом, зважаючи на цілу низку унікальних властивостей даної лікарської форми.

4.4.3 Лініменти

Лінімент (*Linimentum, Lin.*) – мазь у вигляді в'язкої рідини. Лініменти застосовуються зовнішньо. Для отримання лініментів використовують рослинні олії (соняшникова олія – *Oleum Helianthr*, лляне масло – *Oleum Lini*; оливкова олія – *Oleum Olivarum* або вазелінове масло – *Oleum Vaselint*). У розгорнутій формі рецепта після вказівки інгредієнтів лініменту і їх кількостей пишуть *Mf linimentum* (сумішей, отримай лінімент). Якщо в рецепті не вказана основа, то лінімент готують на соняшниковій олії.

Лініментами називається відокремлена група лікарських речовин для зовнішнього вживання. Їхня назва (від лат. *linire* – «утирати, натирати») указує на спосіб застосування – шляхом утирання в шкіру, рідше у виді пов'язок і тампонів.

Більшість цих лікарських форм являє собою текучі рідини, що володіють різним ступенем в'язкості (від легкокорухливих до тих, що мають консистенцію рідкої сметани чи густих вершків). Лише деякі лініменти мають порівняно щільну консистенцію і являють собою механічно неміцні системи, які легко плавляться при температурі людського тіла. Однак багато авторів відносять лініменти до категорії рідких мазей і розглядають у розділі «Мазі».

Лініменти являють собою одну з древніх лікарських форм, що не втратили своєї значимості і сьогодні в сучасній медицині. Якщо раніше ці лікарські форми розглядалися головним чином як лікарська форма для лікування дерматологічних захворювань, то в даний час вони досить широко використовуються в проктології, хірургії, офтальмології, гінекології й інших галузях медицини. Слід зазначити той факт, що лініменти знаходять усе більш широке застосування як засоби для діагностики і попередження різних захворювань і як засоби, що впливають на рецепторні поля ряду внутрішніх органів, на окремі симптоми і весь організм у цілому.

Не залишається без уваги той факт, що мазі і лініменти являють собою саму оптимальну лікарську форму, у якій можна сполучити компоненти, різні по хімічній природі, агрегатним станам, призначенням, біологічною активністю. Це пояснюється тим, що в в'язкому середовищі фізико-хімічні процеси (гідроліз, окислювання та ін.) протікають значно повільніше.

Аналіз лініментів на сучасному ринку України показує, що асортимент їх, у залежності від фармакологічної дії, досить обмежений. У зв'язку з цим проблема збільшення асортименту лініментів зважається за рахунок екстемпорального готування їх в умовах аптек.

Лініменти як різновид мазей, їх характеристика і класифікація

Лініменти (або рідкі мазі) – лікарська форма для зовнішнього застосування, що представляє собою густі рідини або драглисті маси, що плавляться при температурі тіла.

Лініменти займають як би проміжне положення між рідкими і м'якими лікарськими формами: вони дуже близькі до інших груп мазей за використовуваними речовинами, способом застосування, у той же час технологічні прийоми виготовлення, рідка консистенція поєднують їх з рідкими лікарськими формами.

Більшість лініментів – це текучі рідини, що володіють різним ступенем в'язкості – від легкокорухливих до тих, що мають консистенцію рідкої сметани чи густих вершків.

Невелика частина лініментів має порівняно щільну консистенцію і являє собою механічно неміцні системи, що легко плавляться при температурі людського тіла.

Зміст призначення лініментів найчастіше зводиться до подразнюючої чи, навпаки, анальгезуючої дії. Рідше мається на увазі в'язка, проти-запальна, висушуюча, інсектицидна чи дезінфікуюча дія.

У довіднику М.Д. Машковського «Лікарські засоби» приведено близько 20 прописів лініментів.

Сучасна екстемпоральна рецептура лініментів різноманітна і може бути досить складною.

Значна кількість лініментів випускається промисловістю.

Це лініменти-розчини капсин, капситрин, перцево-камфорний, перцево-аміачний, хлороформний складний, метилсаліцилату складний, скипидарний складний, санітас; лініменти-емульсії: аміачний, нафталгін; лініменти-суспензії: бальзамічний по Вишневському; комбіновані лініменти: левоміцетину, стрептоциду.

З технологічної сторони лініменти не відрізняються (якщо не говорити про своєрідний асортимент вихідних матеріалів) специфічними особливостями і є групою рідких чи легко розріджуючихся ліків, об'єднаних лише спільністю застосування, але не виробничими ознаками. Багато лініментів відрізняються високим ступенем стійкості при збереженні і відносяться до числа препаратів масової заводської заготівлі.

Існує медична і фізико-хімічна класифікація.

За терапевтичною дією лініменти бувають анальгезуючі, подразнюючі (відволікаючі), протизапальні, в'язкі, висушуючі, інсектицидні, фунгіцидні. Найчастіше зустрічаються анальгезуючі і подразнюючі лініменти.

За фізико-хімічною природою лініменти являють собою дисперсні системи з рідким дисперсійним середовищем. За характером дисперсійного середовища лініменти розділяють на жирні, спиртові, мильно-спиртові, вазоліменти.

За типом дисперсійної системи:

- гомогенні – лініменти-розчини та екстракційні;
- гетерогенні – лініменти-суспензії, емульсії та комбіновані.

Жирні лініменти (*Linimenta pinquia seu Olimenta*) як дисперсійне середовище містять жирні олії або жироподібні речовини (ланолін). Найбільш часто використовують соняшникову, лляну, касторову олії. До складу жирних лініментів можуть входити як рідкі лікарські речовини (хлороформ, скипидар, ефір, дьоготь), так і порошкоподібні (камфора, ментол, новокаїн, дерматол та ін.).

Спиртові лініменти (*linimenta spirituosa*) містять спирт або настійки (найчастіше настійку перцю стручкового), а також різні лікарські речовини.

Мильно-спиртові лініменти (*Saponimenta*) як дисперсійне середовище містять спиртові розчини мила. Вони можуть бути рідкими (якщо містять калієве мило) або щільними, драгледопідними (якщо містять натрієве мило). При втиранні в шкіру викликають емульгування шкірного жиру, тому швидко проникають у неї, захоплюючи лікарські речовини.

Вазоліменти (*Vasolimenta*) характеризуються наявністю вазелінової олії. У зв'язку з хімічною інертністю вазелінової олії вони досить стійкі при зберіганні.

В даний час мильно-спиртові лініменти і вазоліменти застосовуються рідко.

Характеристика основ у лініментах

Жирні лініменти. Ця група лікарських засобів характеризується наявністю в їхньому складі якого-небудь жиру чи жироподібної речовини.

Найчастіше використовуються жирні чи олії приготовлені на них розчини, набагато рідше парафінова олія, сплави чи вазеліну ланоліну.

Спиртові лініменти. Як спиртові лініменти використовуються лікарські спирти, їхньої суміші, а також різні приготовлені в міру потреби спиртові розчини лікарських препаратів.

Вазоліменти (вид *linimentum olei vaselini*) – різновид лініментів, що готуються на основі вазелінової олії. У свій час вазоліменти були створені в результаті прагнення одержати препарат, що володіє властивостями жирних лініментів і одночасно високою стійкістю при збереженні. Внаслідок вмісту вазелінової олії вазоліменти не здобувають прогірклого запаху й у більшості випадків допускають можливість заготівлі на тривалий час.

Складні вазоліменти являють собою розчини різних препаратів, розчинних у жирах, у звичайному чи простому вазоліменті.

Олія вазелінова, рідкий парафін (*Oleum vaselini, Paraffinum liquidum*). Це безбарвна, без запаху і смаку, прозора грузла рідина, що є продуктом переробки нафти.

Сапоніменти. До складу сапоніментів входять спиртові розчини мила, що грають роль дисперсійного середовища.

Технологія приготування лініментів включає наступні стадії:

- розчинення – лікарські речовини, що розчинні в основі, вводять у лікарську форму аналогічно приготуванню неводних розчинів, тобто безпосередньо у сухий відпускний флакон вносять лікарську речовину додаючи розчинник і розчиняють при нагріванні;

- подрібнення – лікарські речовини, що не розчинні в основі і воді подрібнюють до найдрібнішого порошку і диспергують у присутності рідини (вода, гліцерин) до однорідності;

- змішування;

- пакування – відпускають у контейнерах з широким горлом, закривають пробкою з пергаментною прокладкою, оформляють етикеткою «Зовнішне», «Зберігати у прохолодному місці», суспензійні та емульсійні лініменти оформляють додатковою етикеткою «Перед вживанням збовтувати».

Власна технологія лініментів

Жирні лініменти. Ця група утирань характеризується наявністю в їхньому складі якого-небудь жиру чи жироподібних речовини. Найчастіше використовуються жирні олії чи приготовлені на них розчини, набагато рідше парафінова олія, сплави вазеліну чи ланоліну.

Жирні лініменти можуть бути гомогенними чи гетерогенними.

Гомогенні жирні лініменти можуть містити хлороформ, скипидар, метилсаліцилат, ефір і різноманітні медикаменти, розчинні в жирах чи їхніх сумішах з перерахованими речовинами. Прикладами гомогенних жирних лініментів є хлороформна олія, салінімент, складне скипидарне утирання та ін. Готування їх не викликає ніяких складностей.

Серед гетерогенних лініментів розрізняють суспензійні й емульсійні жирні лініменти.

Суспензійні жирні лініменти представлені дуже невеликим асортиментом унаслідок труднощів рівномірного розподілу твердих опадів у в'язких жирних середовищах при збовтуванні. Прикладом таких лініментів може служити бальзамічна мазь Вишневського.

Спиртові лініменти. Як спиртові лініменти використовуються лікарські спирти, їх суміші, а також різні приготовлені в міру потреби спиртові розчини лікарських препаратів. До складу цієї групи лініментів часто входить настоянка стручкового перцю.

Сапоніменти. До складу сапоніментів входять спиртові розчини мила, що грають роль дисперсійного середовища.

При утиранні в шкіру ця група лініментів викликає, емульгування шкірного жиру, тому швидко і глибоко проникає в товщу шкіри, захоплюючи за собою розчинені в них лікарські речовини. У терапевтичному відношенні мильні лініменти відрізняються швидко наступаючим і звичайно різко вираженою дією, викликають розбухання шкірного шару і розпушують епідерміс.

У залежності від характеру мила розрізняють дві групи сапоніментів – рідкі, утримуючі калійне мило, і щільні, студневидні, що містять натрієве мило.

Драглевидні лініменти або оподельдоки. Це лініменти, які являють собою драглевидні розчини мила, в спирті, що перетворюються при температурі тіла в рідину.

До складу оподельдоків входять камфора, нашатирний, винний і мильний спирти, ефірні масла та інші речовини. Якщо для готування лініментів застосовувати розчинники і вищі жирні кислоти з великою молекулярною вагою, то процес желатинування суміші настає швидше. Тому для готування оподельдоків застосовують мила з значним вмістом солей натрію пальмітинової і стеаринової кислот.

Відпускають оподельдоки в широкошийних склянках або контейнерах, які щільно закупорюються, і зберігають у прохолодному місці. Темпер оподельдоки трапляються дуже рідко.

Вазоліменти (вид *linimentum olei vaselini*) – різновид лініментів, що готуються на основі вазелінової олії. У свій час вазоліменти були створені в результаті прагнення одержати препарат, що володіє властивостями жирних лініментів і одночасно високою стійкістю при збереженні. Внаслідок змісту вазелінової олії вазоліменти не здобувають прогірклого запаху й у більшості випадків допускають можливість заготівлі на тривалий час.

Складні вазоліменти являють собою розчини різних препаратів, розчинних у жирах, у звичайному чи простому вазоліменті.

Комбіновані лініменти – це сполучення різних дисперсних систем: емульсій, суспензій, розчинів. Готують їх за загальними правилами виготовлення окремих дисперсних систем. Порошкоподібні лікарські речовини вводять до складу комбінованих лініментів у залежності від їхніх фізико-хімічних властивостей: розчинні в олії – вводять в олійну фазу; розчинні у воді – у водну фазу до одержання емульсії; нерозчинні ні у воді, ні в олії вводять по типу суспензій у готову емульсію.

Комбінований лінімент емульсія-розчин, до складу якого входять пахучі, леткі речовини – розчин аміаку і ментол; дві в'язкі рідини – олія соняшникова і кислота олеїнова. Ментол добре розчинний в олії, отже, його потрібно вводити в олійну фазу до одержання емульсії.

Екстракційні лініменти, або олійно-бальзамічні рідкі мазі. З фізико-хімічного боку екстракційні лініменти являють собою дисперсні системи, що складаються з однієї фази – найчастіше жирної олії, яка містить різні лікарські речовини, екстраговані з рослинних матеріалів.

Застосовується ще мазь професора Ковтуновича, яка ввійшла в фармацевтичний мануал; роблять її з листя волоських горіхів. Крім цього, як олійно-бальзамічні мазі застосовують олійні витяжки з такої рослинної сировини:

Олійні витяжки із хвої: смереки сибірської та смереки білої, одержувані методом мацерації з подрібненої хвої при нагріванні. Як екстра-

гувач застосовується рицина і 95 % спирт у відношенні 100:20. Одержана олійна витяжка містить каротин, вітамін К та інші речовини.

Олійна витяжка з часнику добувається за таким же методом і називається «*Oleum Allii sativi*», являє собою фітонцидний препарат.

Олійна витяжка з трави шавлії клейкої і мускатної. Містить: ефірне масло, дубильні речовини, вітамін С, смолоподібні речовини та ін. (Г.А. Карпенко).

4.5 Суспензії

Суспензії є дисперсними системами, що складаються з твердої дисперсійної фази і рідкого дисперсного середовища.

У медичній практиці найчастіше застосовують суспензії, в яких дисперсійним середовищем є вода, водні витяги лікарських рослин, гліцерин або жирні масла, а дисперсною фазою – різні порошкоподібні речовини.

Суспензії готують коли:

- тверда лікарська речовина нерозчинна в необхідному розчиннику;

- кількість твердої речовини, що регламентується, перевищує його розчинність;

- речовина, розчинна в цьому розчиннику, випадає в осад при збільшенні іншої рідини. Суспензії можуть утворюватися і в результаті взаємодії інгредієнтів, що призводять до утворення нерозчинної речовини.

Суспензії випускаються готовими до застосування або у вигляді порошоків і гранул, призначеними для приготування суспензій, до яких перед вживанням додають воду або іншу рідину (розмір часток дисперсної фази від 0,1 до 1 мкм).

За способом застосування суспензії класифікують: для внутрішнього, зовнішнього і парентерального застосування. Суспензії для парентерального застосування вводять в організм тільки внутрішньом'язово. Не допускається виготовлення суспензій, що містять сильнодіючі і отруйні речовини, вживання яких при неточному дозуванні може привести до небажаних наслідків.

Існує два методи виготовлення суспензій: дисперсійний і конденсаційний. Конденсаційний метод заснований на процесах укрупнення дрібніших часток до розмірів часток, потрібних для отримання суспензії, в результаті коагуляції або хімічних реакцій. Найчастіше суспензії готують дисперсійним методом, який заснований на подрібненні лікарської речовини. При виготовленні суспензій дисперсійним методом слід враховувати, що усі лікарські речовини по відношенню до води слід розділити на дві

групи: гідрофільні і гідрофобні. Класифікацію лікарських речовин за їх відношенням до води наведено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Класифікація лікарських речовин по їх відношенню до води

Гідрофільні: вісмуту нітрат основний, цинку оксид, магнею оксид, глина біла, крохмаль, тальк	
Гідрофобні з нерірко вираженими властивостями: фенілсаліцилат, сульфадиметоксин, сульфамонометоксин	Гідрофобні з різко вираженими властивостями: ментол, камфора, сірка, тимол

Технологічні стадії виготовлення суспензій

Як правило, до складу препаратів окрім речовин суспензій, що входять за типом, входять також речовини, розчинні у воді. Тому, окрім стадій, характерних для технології суспензій, слід враховувати стадії виготовлення водних розчинів – розчинення і фільтрування.

Загальна технологія суспензій, що виготовляються дисперсійним методом, включає наступні стадії: подрібнення, змішення, пакування та оформлення.

Технологія суспензій гідрофільних речовин.

Виготовлення суспензій гідрофільних речовин не вимагає введення стабілізаторів, оскільки на поверхні часток, що мають спорідненість до дисперсійного середовища, утворюється сольватний (гідрат) шар, що забезпечує стійкість системи.

Для отримання тонко подрібнених лікарських речовин рекомендується при подрібненні застосовувати воду або іншу допоміжну рідину в кількості $\frac{1}{2}$ від маси подрібнюваної лікарської речовини (правило Дерягіна). Введення допоміжної рідини засноване на ефекті Ребіндера (рис. 4.2), суть якого полягає в наступному: частки речовини мають тріщини, рідина проникає в них, викликає появи розклинюючого тиску, який перевершує стягуючу дію, що і сприяє подрібненню.

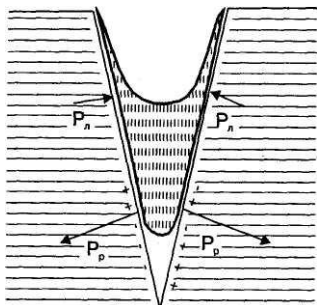


Рисунок 4.2 – Ефект Ребіндера

P_p – розклинюючий тиск; P_l – лапласівський тиск.

Після подрібнення дуже часто удаються до прийому змучування з метою фракціонування часток. Змучування полягає в тому, що при змішуванні твердої речовини

з рідиною, в 10-20 разів що за об'ємом перевищує його масу, дрібні частки знаходяться в зваженому стані, великі частки осідають на дно. Тонку суспензію зливають, осад повторно змізерніють і змучують з новою порцією рідини. Операцію повторюють до тих пір, поки увесь осад не перейде в тонку суспензію.

Суспензію гідрофільних речовин можна отримати в результаті попереднього подрібнення твердої фази з наступним додаванням невеликої кількості рідини до утворення густої суміші. Отриману пульпу ретельно розтирають і при постійному перемішуванні вводять іншу рідину.

Якщо до складу суспензії входить сироп, гліцерин, слиз або рідина, що підвищує в'язкість, то спочатку виробляють розтирання з ними, а вже потім вводяться рідини, що регламентуються.

Особливості виготовлення суспензій гідрофобних речовин з різко і не різковираженими властивостями

Для отримання стійких суспензій гідрофобних речовин потрібний вступ стабілізаторів (ВМС і ПАР). Механізм стабілізуючої дії ПАР або ВМС полягає в тому, що вони, адсорбуючись на поверхні твердих часток, запобігають їх злипанню. Нині розроблені складі і технологія 2 % суспензій сульфомоно- і сульфадиметоксину – лікарських речовин з нерізковираженими гідрофобними властивостями. Як стабілізатор використовують твин-80 і полівінол.

Особливого підходу вимагає виготовлення суспензії сірки. Застосування для стабілізації сірки загальноприйнятих стабілізаторів недоцільно, оскільки вони зменшують фармакологічну активність сірки. Як стабілізатор суспензії сірки для зовнішнього застосування рекомендують мило медичне у кількості 0,1-0,2 г на 1,0 г сірки. З медичної точки зору додавання медичного мила доцільно, оскільки воно розпушує пори шкіри, являючись ПАР, і сприяє глибокому проникненню сірки, яку використовують при лікуванні корости і інших шкірних захворювань.

4.6 Емульсії

Емульсія – однорідна на вигляд лікарська форма, що складається з взаємно нерозчинних тонко диспергованих рідин, призначена для внутрішнього, зовнішнього або парентерального застосування.

Застосування лікарських речовин у вигляді емульсії дозволяє сумістити в одній лікарській формі не змішуючі рідини, маскувати неприємний смак масел, пом'якшувати дратівливу дію на слизисту оболонку деяких лікарських речовин, вводити до складу ліків нерозчинні лікарські препарати. Крім того, масла у вигляді емульсії краще засвоюються в організмі, оскільки всмоктування масел в шлунково-кишковому тракті відбувається тільки у присутності ПАВ, здатних їх емульгувати.

До негативних сторін емульсій слід віднести їх малу стійкість, необхідність в застосуванні додаткових речовин.

Залежно від того, яка з рідин системи є дисперсною фазою, розрізняють два типи емульсій:

1) емульсії масла (маслом прийнято називати неполярну або менш полярну фазу, що входить до складу емульсії) у воді, де дисперсною фазою є олія, а дисперсійним середовищем – вода;

2) емульсії у воді в олії, де, навпаки, вода є дисперсною фазою, а олія дисперсійним середовищем.

Розрізняють також емульсії розбавлені і концентровані. Розбавленими називають такі емульсії, які містять дисперсну фазу в кількості, меншій, ніж 1 % за об'ємом. Розбавлені емульсії – стійкі системи без додавання емульгатора. У концентрованих емульсіях концентрація дисперсної фази може досягати 75 %. Для додавання стійкості такої емульсії необхідне введення емульгатора і використання спеціальних технологічних прийомів. Як емульгатори використовують аніонні ПАР (мила), неіоногенні (твин-80), природні гідрофільні речовини (желатоза, пектин), напівсинтетичні (метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза), синтетичні (емульгатор Т-2).

Технологія емульсій

Технологія емульсій включає ряд стадій: отримання концентрованої або первинної емульсії (змішення масла, води і емульгатора); введення лікарських речовин в первинну емульсію; гомогенізація; фасування і упаковка; контроль якості.

Змішення. При виготовленні емульсій велику роль грає послідовність додавання в суміш масла, води і емульгатора. Тут можливі декілька варіантів:

- всі інгредієнти без всякої послідовності поміщають в апарат і проводять перемішування;

- емульгатор заздалегідь змішують або розчиняють у воді, потім додають масло і перемішують;

- емульгатор змішують або розчиняють в маслі, потім додають воду;

- емульгатор (при необхідності попередній розплавлений) розчиняють або розмішують спочатку з тією рідиною, яка згодом утворює в емульсії дисперсійне середовище. Дисперсійну фазу додають невеликими порціями. Перемішування продовжують до тих пір, поки не утворюється емульсія; потім знову додають нову порцію дисперсної фази і розмішують та ін. – до використання всієї диспергованої рідини. Після цього, при перемішуванні, первинну емульсію розбавляють рідиною, що залишилася, що є дисперсійним середовищем.

Кращий результат досягається, якщо емульсію готувати по 4 варіанту.

Введення лікарських речовин в емульсію

Лікарські речовини залежно від їх фізико-хімічних властивостей і відносної кількості додають до емульсії різними способами. При цьому може бути декілька варіантів.

Лікарська речовина розчинна в маслі, але нерозчинна у воді (ментол, камфора та ін.). У таких випадках лікарську речовину заздалегідь розчиняють. Отриманий розчин вважають маслом. Емульсію готують по загальному методу.

Лікарська речовина розчиняється тільки у воді і нерозчиняється в маслі. Тоді концентровану емульсію готують звичайним методом. Лікарську речовину розчиняють у воді і отриманий розчин малими порціями при постійному перемішуванні додають до емульсії. Якщо додавати соли до емульсії в чистому вигляді або у вигляді концентрованого розчину, то може відбутися дегідратація емульгатора і руйнування емульсії.

Так само додають до емульсії всі водовіднімаючі речовини в розбавленому вигляді (концентрований спирт, настойки, цукрові сиропи та ін.).

Лікарська речовина не розчиняється ні у воді, ні в маслі. Тут може бути декілька випадків. Якщо лікарська речовина олеофільне, то його розтирають з маслом. При цьому даний порошок добре диспергує масло, і на його поверхні виникає масляна плівка. При сумісному емульгуванні утворюється добре диспергована і стійка емульсія – взвіль. Гідрофільні речовини розтирають з готовою емульсією або з водою при додаванні невеликої кількості емульгатора. Отриману суспензію при перемішуванні додають до емульсії. Якщо нерозчинна речовина взаємодіє з емульгатором, то для ослаблення цього небажаного явища його розтирають з чистою водою і отриману суспензію додають до емульсії.

Емульсії з ефірними маслами готують по загальному методу. Але, враховуючи, що міжфазне поверхнєве натягнення на межі вода-ефірне масло більше, необхідно брати емульгатора більше, тобто приблизно стільки ж, скільки узято ефірного масла. Для отримання первинної емульсії потрібний також в два-три рази більше води, чим ефірного масла. Перемішувати суміш з ефірним маслом необхідно триваліший час в порівнянні із звичайними масляними емульсіями (масло у воді).

Гомогенізація

Емульсії, що отримуються при простому перемішуванні або збовтуванні, зазвичай грубодисперсні і містять крапельки різних розмірів. Процес перетворення цих крапельок в ще дрібніші крапельки однакового розміру називають гомогенізацією, а кінцевий препарат – емульсією, що

гомогенізує. Такі емульсії мають явну перевагу перед іншими емульсіями. Апарати, за допомогою яких їх отримують, називають гомогенізаторами.

Для гомогенізації емульсій застосовують як колоїдні млини, так і особливі апарати, що складаються з компресора, який під великим тиском проштовхує грубодисперсну емульсію у вузькі канали і щілини. Тут ця емульсія зустрічає великий опір, і в результаті тертя дисперговані крапельки стають настільки дрібними, що ним властиво броунівський рух.

Одним з перспективних методів отримання емульсій, є процес емульгування за допомогою ультразвукових хвиль. В даному випадку рідкі речовини подрібнюються настільки тонко, що емульсія довгий час не розшаровується. Медичні емульсії виходять настільки дисперсними і так ретельно перемішаними, що їх можна вводити внутрішньовенно. Крім того ці емульсії виходять стерильними, оскільки ультразвук розриває мікроорганізми і їх спори на найдрібніші частинки.

Оцінка якості емульсій і суспензій

Оцінку якості суспензій і емульсій проводять на підставі матеріалів ДФУ 1 і ТФС за наступними показниками: однорідність частинок дисперсної фази, час розшарування (відстоювання). Для суспензій також оцінюють ресуспендируемість, сухий залишок; для емульсій – термостійкість і в'язкість.

Однорідність частинок дисперсної фази

Визначають при мікроскопуванні. У суспензіях і емульсіях не повинно бути неоднорідних, крупних частинок дисперсної фази. Розмір частинок не повинен перевищувати показник, вказаних в приватних статтях на суспензії і емульсії окремих лікарських речовин.

Час розшарування. По величині шару, що відстоявся, при зберіганні судять про стійкість суспензій. Чим менше висота шару, що відстоявся, тим стійкість більша. Розшарування емульсій визначають центрифугуванням. Емульсію вважають стійкою, якщо не спостерігають розшарування в центрифугі з числом обертів 1,5 тис. об/хв.

Ресуспендируемість

При порушенні агрегативної стійкості суспензій і емульсій вони повинні відновлювати рівномірний розподіл частинок за всім обсягом після 24 годин зберігання при збовтуванні протягом 15-20 секунд, після 3 діб зберігання – протягом 40-60 секунд.

Сухий залишок. Визначають з метою перевірки точності дозування суспензій. Для цього відміряють необхідну кількість суспензії, висушують і встановлюють масу сухого залишку.

Термостійкість емульсій

Емульсії системи нестійкі, легко розшаровуються при нагріванні. Емульсія вважається стійкою, якщо витримує температуру нагрівання – 50 °С.

В'язкість. В'язкість емульсій визначають за допомогою спеціальних приладів віскозиметрів.

Зберігання

Суспензії і емульсії зберігають в скляних контейнерах або банках темного скла, щільно закритих кришкою, в прохолодному, захищеному від світла місці.

4.7 Ректальні лікарські форми

Супозиторії (від лат. *suppositoria* – підставляти, підкладати) – лікарська форма, відома людству не одне тисячоліття. Вперше про ректальні супозиторії згадувалося в найдавніших папірусах, що відносяться до 2600 до н. е. З писемних пам'яток нам відомо, що місцеве населення Месопотамії та Єгипту лікувалися супозиторіями, що складаються з рослинних та тваринних жирів, меду, ладану, соків рослин, смол та ін. Ці речовини використовувалися як основи приблизно до XVIII ст., потім до кінця другого десятиліття XX ст. як супозиторну основу використовувалося виключно масло какао. В даний час впроваджено велику кількість супозиторних основ, що замінили попередню, і які мають незаперечні переваги перед маслом какао.

Визначення. Загальні властивості

Супозиторії – тверді при кімнатній температурі і дозовані лікарські форми, що розплавляються або розчиняються при температурі тіла, призначені для введення в порожнини тіла.

Розрізняють супозиторії ректальні (свечки), вагінальні та палички.

Як ректальна лікарська форма можуть застосовуватися капсули, мазі, аерозолі, ректіолі, ректальні тампони та ін., проте найбільш поширеною формою, що часто застосовується, є супозиторії.

Ректальні супозиторії (*Suppositoria rectalia*) призначені для введення у пряму кишку.

Вагінальні супозиторії (*Suppositoria vaginalia*) використовують для введення у піхву.

Палички (*Bacilli*) призначені для введення в сечівник, канал шийки матки, свищеві і ранові ходи, слуховий прохід. Загальна властивість супозиторіїв їх здатність при кімнатній температурі перебувати в стані твердих тіл, а при температурі тіла перетворюватися на рідину, що має важливе значення при медичному застосуванні даних лікарсь-

ких форм. Твердість супозиторіїв дає можливість подолати рефлекторний опір м'язів і тканин, а рідка консистенція в порожнинах тіла – рівномірно розподілити по слизовій оболонці лікарські речовини, які можуть чинити на організм як місцеву (локальну), так і резорбтивну (системну) дію.

В останні роки в Україні збільшився промисловий випуск названих лікарських форм, що зумовлено їх значними перевагами, порівняно з іншими.

Супозиторії можна застосовувати у випадках швидкої невідкладної допомоги, оскільки їхній фармакологічний ефект проявляється значно швидше, ніж у пероральних лікарських форм. Це пов'язано з швидкою всмоктуванням ліки в товстому кишечнику і попаданням його в кров, минаючи печінку, через середні і нижні гемороїдальні вени. За часом впливу супозиторії наближаються до ін'єкційних препаратів, та їх введення не порушує цілісність шкірного покриву. Крім того, ректальне застосування ліків дуже часто дозволяє знизити одноразову дозу за рахунок пролонгованого вивільнення їх з супозиторіїв. Багато ліків при пероральному введенні інактивуються ферментами травних соків, можуть травмувати шлунково-кишковий тракт і печінку, - цих недоліків позбавлені ректальні лікарські форми. Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра із загостреним кінцем, торпеди або сигари з максимальним діаметром 1,5 см.

Маса одного супозиторію повинна знаходитися в межах від 1,1 до 4 м. Довжина свічок – в межах 2,5-4 см при ширині в основі не більше 1,5 см. Маса супозиторію для дітей повинна становити від 0,5 до 1, 5 г.

Вагінальні супозиторії можуть бути сферичними (*globuli* – кульки), яйцеподібними (*ovula* – овулі) або мати форму язика – плоского тіла із закругленим кінцем (*pessaria* – песарії). Маса цих лікарських форм коливається не більше від 1,5 до 6 г.

Палички мають форму циліндрів із загостреним кінцем товщиною 2-5 мм та довжиною до 10 см.

Характеристика основ та допоміжних речовин

З погляду фізико-хімічної науки супозиторії розглядають як дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища, представленого основою, та дисперсної фази, у ролі якої виступають лікарські речовини. Залежно від властивостей лікарських речовин, супозиторії можуть створювати різні дисперсійні системи.

Гомогенні системи утворюються у тих випадках, коли лікарська речовина розчиняється в основі. Гетерогенні системи утворюються у разі введення лікарських речовин в основу типу емульсії або суспензії.

У структурі супозиторіїв розрізняють основні (лікарські речовини) та допоміжні (носії або основа) компоненти.

До супозиторних основ пред'являється низка вимог:

- вони повинні зберігати достатню твердість при кімнатній температурі;
- температура плавлення чи розчинення має бути близькою до температури тіла людини;
- не повинні дратувати слизову оболонку прямої кишки або викликати інші небажані явища, тобто повинні бути фізіологічно індиферентними;
- не повинні перешкоджати вивільненню та терапевтичній дії лікарської речовини;
- не повинні взаємодіяти з лікарськими речовинами, що вводяться в супозиторну масу.

Із зазначеними загальними вимогами тісно пов'язані й технологічні вимоги до основ. До них відносяться:

- хімічна та фізична стабільність основи у процесі виготовлення та зберігання супозиторіїв;
- здатність легко формуватися і зберігати необхідну твердість при введенні;
- здатність емульгувати необхідну кількість розчинів;
- мати певну пластичність, в'язкість, час деформації, тобто певні структурно-механічні властивості.

Цим вимогам задовольняють застосовувані у фармацевтичній промисловості різних країн ліпофільні, гідрофільні основи та їх суміші.

Ліпофільні основи

Як супозиторні основи ДФУ I рекомендує використовувати масло какао, сплави його з парафіном та гідрогенізованими жирами, рослини та тварини гідрогенізовані жири, твердий жир, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів з воском, твердим парафіном.

Олія какао нині у фармакопєях низки країн залишається офіційною фармакопєйною основою. Вона складається із суміші тригліцеридів: тристеарину, трипальметину, триолеїну, трилаурину, триарахіну. Склад олії какао пояснює поліморфні модифікації цієї основи з різними фізичними властивостями.

При плавленні даної основи при температурі понад 36 °C і подальшому охолодженні в різних умовах, а також при зберіганні при температурі вище 10 °C масло какао переходить у модифікацію з низькою точкою плавлення (23-24 °C) і низькою температурою застигання (17-18 °C), що викликає труднощі для формування супозиторіїв. Також масло какао погано емульгує водні розчини, може згрікнути через ве-

ликий вміст олеїнової кислоти (близько 30 %). Крім того, воно може містити життєздатні мікроорганізми.

Для поліпшення структурно-механічних властивостей та здатності до вивільнення лікарських речовин до цієї основи додають різні допоміжні речовини: лецитин, білий віск, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, аеросил, пальмову олію.

Приблизно такими ж властивостями, як і масло какао, мають масла лавра черешкового та коріандру.

Гідрогенізовані жири дозволяють створювати супозиторні основи, позбавлені недоліків масла какао. Ще в 1934 р. А. Г. Босін розробив супозиторну основу бутирол – сплав гідрогенізованих жирів з парафіном. Як замітник мастила какао в даний час широко використовуються сплави гідрогенізованих жирів з жироподібними речовинами, емульгаторами або вуглеводневими продуктами.

У промисловому виробництві супозиторіїв використовується основа Нижньовновгородського хіміко-фармацевтичного заводу, до складу якої входить 30 % олії какао, 49-60 % гідравлічної соняшникової олії та 10-21 % парафіну; ланолева основа, що складається з 60-80 % ланолі (суміш естерів фтолієвої кислоти та високомолекулярних спиртів), 10-20 % кулінарного жиру та 10-20 % парафіну.

Певний інтерес для промислового випуску супозиторіїв представляє твердий кондитерський жир на пальмоядровій основі та на основі пластифікованого саломасу. Ці жири мають дрібнозернисту кристалічну структуру, яка плавиться у вузькому температурному інтервалі без помітних фазових перетворень, що вигідно відрізняє їх від масла какао та інших супозиторних основ.

Для підвищення температури плавлення сплавів використовуються віск, парафін, озокерит та спермацет. Ланолін, лецитин, холестерин вводять для кращого емульгування рідин.

Жирні та жироподібні основи в залежності від складу мають різну в'язкість та пластичність, і від цього залежить вибір методу виготовлення супозиторних форм.

З відомих зарубіжних ліпофільних основ особливий інтерес становлять вітепсол, естарін, лазупол.

Вітепсол або імхаузен (Німеччина) є сумішшю тригліцеридів лауринової та стеаринової кислот, що містить добавки емульгатора моногліцеринового ефіру лауринової кислоти. Температура плавлення становить 33,5-35,5 °С. Час повної деформації основ не більше 15 хв.

Випускається Вітепсол різних груп H, V, S, E, що відрізняються інтервалом фізико-хімічних властивостей.

Естаріnum випускається у вигляді декількох модифікацій, що відрізняються фізико-хімічними характеристиками. У хімічному відношенні основа являють собою суміші моно-, ді- та тригліцеридів насичених жирних кислот.

Лазупол складається з ефірів фталевої кислоти з вищими спиртами (наприклад, цетиловим та стеариловим).

Випускається кількох модифікацій лазупола, що відрізняються температурою плавлення (34-37 ° С), застигання та здатністю до емульгування водних розчинів.

Всі описані зарубіжні ліпофільні основи добре емульгують водні розчини лікарських речовин, швидко тверднуть, мають температуру плавлення, близьку до температури тіла.

Гідрофільні основи

Сучасні гідрофільні основи представлені в основному поліетиленгліколями – конденсованими полімерами етиленоксиду та води. Вітчизняною промисловістю випускаються поліетиленгліколи, що відрізняються молярною масою – ПЕГ-400, 1500, 2000, 4000, 6000. За кордоном поліетиленгліколеві основи відомі під назвою "карбовакс" (США), "скурол" (Франція), "постонал", "суппофарм" (Німеччина). Ця група основ здатна розчинятися в секретах слизових оболонок, повністю вивільняти лікарські речовини, не дратуючи слизову оболонку, мають великий термін придатності, високу фізіологічну індиферентність, порівняно доступна за вартістю.

Желатин-гліцеринові та мильно-гліцеринові основи значно рідше використовуються у виробництві супозиторіїв, хоч і включені у фармакопеї низки країн.

Для забезпечення оптимальних структурно-механічних характеристик супозиторних основ до них додають стеарати алюмінію, магнію та інші солі жирних кислот, а також твини, емульгатори Т-2 № 1, бентоніт, глюкозу, крохмаль, аеросил.

Способи одержання супозиторіїв у промислових умовах. Технічне обладнання для виробництва супозиторіїв

Супозиторії у промислового виробництві виготовляють способами виливання розплавленої маси у форми та пресування на спеціальному обладнанні.

Найчастіше застосовуваний спосіб – це виливання розплавленої маси форми.

Метод виливання. Промислове виробництво супозиторіїв зазначеним способом проводиться за наступною технологічною схемою:

- приготування основи;
- підготовка лікарських речовин та отримання концентрату;

- введення в основу лікарських речовин;
- формування (і пакування) свічок;
- пакування свічок

Спочатку проводять підготовку реакторів, ємностей, збірників, насосів та іншого обладнання шляхом ретельної обробки їх гарячою парою, водою з миючими засобами, ополіскування та сушіння. Проводять санітарну обробку приміщень та підготовку робочого персоналу.

Приготування основи. Спочатку проводять відважування компонентів основи. У реакторі з нержавіючої сталі з паровою сорочкою та мішалкою сплавають компоненти основи при температурі 60-70 °С перемішуванні протягом 40 хв. Основу фільтрують через друк-фільтр, використовуючи латунну сітку або бельтинг, аналізують за температурою плавлення, застигання та часу повної деформації та передають в апаратне відділення.

Потім основу за допомогою стисненого повітря подають у реактор, у якому відбувається приготування супозиторної маси. Після цього вводять лікарські речовини.

Введення лікарських речовин в основу. Лікарські речовини вводять в основу у вигляді водних розчинів (усі водорозчинні), жирових розчинів (жиророзчинні) або суспензій розтертих порошків в основах (нерозчинні у воді та жирах). Отримані розчини чи суспензії називають концентратами.

Водорозчинні компоненти розчиняють у воді, нагрітій до 45 °С, жиророзчинні – у частині розплавленої жирової основи. Отримані концентрати фільтрують через бязь, а потім змішують із рештою основи.

Речовини, нерозчинні у воді та основі, вводять у вигляді суспензії. Попередньо подрібнені лікарські речовини змішують у реакторі з рівною або полуторною кількістю основи, нагрітої до температури 40-50 °С. Отриманий концентрат охолоджують і розмелюють на колоїдних млинах, для термолабільних речовин - за допомогою мазерок тривальцевих. Крім того, для отримання якісних суспензій можуть використовуватись роторно-пульсаційні апарати, ротаційно-зубчасті насоси та інше обладнання. Час розтирання концентрату триває від 2 до 4 год для отримання необхідного ступеня дисперсності лікарської речовини, що вводиться в основу типу суспензії.

Готовий концентрат за допомогою насоса (через шланг з капроновим ситом) вливається в реактор (з турбінною або якірною мішалкою) для змішування з рештою основи. Операція приготування супозиторної маси проводиться при постійному перемішуванні та підігріві до температури 45-50 °С. Після позитивного аналізу (однорідність змішу-

вання компонентів, температура застигання та плавлення, час повної деформації) маса подається на виливання супозиторіїв. Потім проводять формування та упаковку свічок. Найбільш широко використовується для виливання супозиторіїв автоматична лінія «Sarong 200 S» з безпосереднім дозуванням маси у осередки, що формуються, з полівінілхлоридної плівки з подальшим укладанням продукції в пачки. Схема влаштування автоматичної лінії "Sarong 200 S" представлена на рис. 4.3.

Лінія працює в такий спосіб. З двох рулонів (позиція 1) стягуються по одній вертикально стоїть стрічки алюмінієвої фольги. Обидві стрічки спочатку ведуться окремо і (у позиції 2), завдяки ріжучому інструменту, розрізаються у вертикальному напрямку, щоб зробити можливим бездоганне формування.

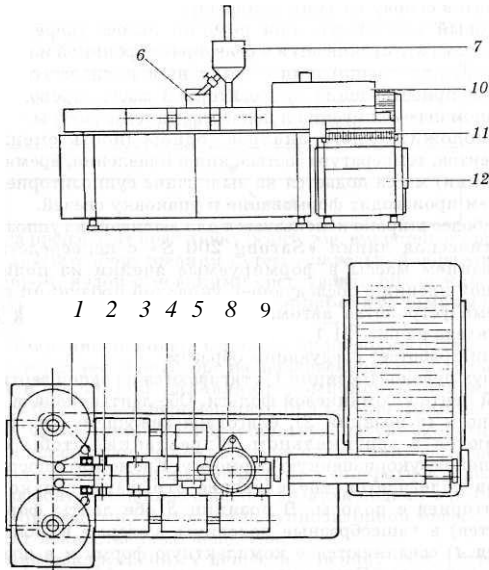


Рисунок 4.3 – Схема пристрою автоматичної лінії "Sarong 200 S"

Крім того, за допомогою розрізів полегшується подальше відривання пакувальних супозиторіїв зі смуги. У позиції 3 обидві стрічки формуються (чекаються) в чашеподібні половини, які в подальшому (позиція 4) з'єднуються в комплектну форму і в позиції 5 термоварюються. При цьому нагорі (кожної форми) залишається відкритим наповнювальний отвір, через який наповнювальна голка (позиції 6, 7) вли-

ває рідку супозиторну масу. Таким чином, сформована з фольги упаковка одночасно є ливарною формою. Наповнювальна двостінна ємність містить 70 приблизно 30 л маси. Необхідна температура маси підтримується постійною за допомогою водяного обігріву при мішалці, що безперервно працює.

Дозування проводиться за допомогою точно працюючого насоса. На наступній позиції 8 упаковка герметично закривається і забезпечується (позиція 9) між додатковими окремо звареними супозиторіями поперечними ребрами твердості (холодне тиснення).

Далі (позиції 10 і 11) від стрічки нарізають смужки за певною кількістю супозиторіїв (5, 6, 10). Відрізана смужка надходить на охолоджувальну ділянку (позиція 12) після пробігу якого утворюється готова упаковка. Зовнішня поверхня фольги (товщина 40 мкм) покрита розтягнутою поліпропіленовою плівкою (12,5 мкм). Внутрішня сторона полірована під зварювання при нагріванні або нашарована поліетиленом високого тиску масою 20 г/м². Продуктивність пристрою 16000-20000 штук на годину.

Для виливання супозиторіїв використовується також автоматична лінія Farmo Dui FD 22/U (Італія), що має приблизно таку ж схему. Продуктивність 22000-25000 штук на годину.

Іноді виливання супозиторіїв роблять на автоматах з роздільними операціями виливки та упаковки. У таких випадках використовується напівавтоматичний пристрій "Франко-Креспі". Виливання ректальних та вагінальних свічок тут відбувається без операції пакування. Пристрій оснащений:

- двома живильними бункерами з паровим обігрівом і лопатевими мішалками (70-600 об/год), в які подається супозиторна маса;
- дозаторами;
- дозуючими насосами;
- трьома дисками, що синхронно обертаються;
- гніздами металевих форм (форми – по 36 шт. – розташовуються на двох крайніх дисках, що обертаються);
- приймачами;
- холодильною установкою;
- ножем, що підігрівається, для зняття надлишку маси;
- пристроєм для виштовхування супозиторіїв у приймальні збірки та лотки.

Після формування супозиторії відбраковуються на вигляд, проводиться їх аналіз. Сушать супозиторії при температурі 10-15 °С протягом 2-3 год з додатковим обдуванням повітрям для видалення компонентів, що охолоджують і змащують.

Готові супозиторії надходять на фасування та упаковку за допомогою напівавтоматів.

Принцип дії напівавтомата для пакування. Супозиторії вручну укладаються в осередки диска, що обертається, з якого горизонтальним штовхачем виштовхуються через вхідний отвір, утворений целофановими стрічками. Свічки приймаються тримачем, штампи, що пресують, покривають і упаковують свічки в целофан. За допомогою відсікаючого пристрою відбувається їх розподіл і відрізання по 5 шт. відрізним пристроєм.

Упаковані свічки надходять на автомати, де вони вкладаються по 10 шт. у картонні коробки, куди вкладають листівку-вкладиш, проставляють на етикетці номер серії та термін придатності.

Зберігають готову продукцію в сухому, захищеному від світла місці, за температури не вище 20 °С.

При приготуванні супозиторіїв методом виливання маса залежить від величини гнізда форми (об'єму), від питомої маси використаних лікарських речовин та основи.

По-перше, коли лікарські речовини входять до складу супозиторіїв у кількості до 5 % або добре розчинні в основі, можна не брати до уваги той незначний об'єм, який вони займають у формах.

По-друге, коли речовини входять до супозиторних основ у великих кількостях, не можна нехтувати обсягом основи, витісненим ними при виливанні у форми. Необхідно знайти точне співвідношення між обсягом, що займається лікарською речовиною, та основою, інакше точність дозування буде порушена. Це співвідношення виражається «коефіцієнтом заміщення» та «зворотним коефіцієнтом заміщення».

Коефіцієнтом заміщення ($E_{\text{ж}}$) називають кількість лікарської речовини, що заміщає одну вагову частину жирової основи з питомою масою 0,95, тобто дана кількість лікарської речовини займає такий же обсяг, як і одна вагова частина жирової основи.

Зворотним коефіцієнтом заміщення ($1/E_{\text{ж}}$) називають кількість жирової основи, що заміщає одну вагову частину лікарської речовини. Тобто кількість жирової основи еквівалентна за обсягом 1,0 г лікарської речовини.

Існує таблиця, в якій наведені значення $E_{\text{ж}}$ і $1/E_{\text{ж}}$ для лікарських речовин, найчастіше зустрічаються в супозиторних лікарських формах. Важливе значення у вдосконаленні технології супозиторіїв має спосіб нетермічного приготування шляхом пресування композицій охолоджених і подрібнених основ з лікарськими речовинами.

Методом пресування на ексцентрикових таблеткових машинах при охолодженні пуансону, матриці та кожуха можна отримувати від

40 до 100 тис. супозиторіїв за годину. Супозиторну масу зазвичай охолоджують у холодильній камері до 3-5 °С, подрібнюють і просіюють. До складу грануляту вводять лактозу, сахарозу, аеросил, крохмаль для коригування технологічних властивостей.

Перевага названого методу — у можливості запобігання деструкції термолабільних лікарських речовин, відсутності седиментації діючої речовини та запобігання її несумісності з розплавленою супозиторною основою.

У процесі виготовлення пресованих супозиторіїв потрібно докладати незначні зусилля виштовхування, так як частинки жирової основи служать мастилом в шарі пристінок внаслідок їх інтенсивного пластичного течії.

Метод пресування придатний у виробництві супозиторіїв із серцевими глікозидами, деякими термолабільними гормональними препаратами, біогенними стимуляторами, оскільки у процесі приготування забезпечується висока точність дозування, стабільність лікарських речовин.

Стандартизація супозиторіїв. Номенклатура

Державна фармакопея України пред'являє до супозиторій такі вимоги:

- супозиторії повинні мати однорідну масу;
- однакову форму
- мати твердість, що забезпечує зручність застосування

Однорідність перевіряється візуально на поздовжньому зрізі за наявністю чи відсутністю крапель.

Крім того, фармакопея регламентує визначати відповідність середньої маси супозиторіїв та відхилення від неї відповідно до норм. Для супозиторіїв, приготованих на ліпофільних основах, визначають температуру плавлення, яка має перевищувати 37 °С. Якщо визначення температури плавлення важко, визначають час повної деформації, який повинен тривати не більше 15 хв.

Для супозиторіїв, виготовлених на гідрофільних засадах, визначають час розчинення. Супозиторій повинен розчинятися протягом 1 год.

У супозиторіях визначають кількісний вміст та однорідність дозування діючих речовин.

Номенклатура супозиторіїв. У номенклатуру супозиторіїв та вагінальних куль промислового виробництва включені наступні найменування (приклади прописів):

Цефекон (*Suppositoria "Cefeconum"*). Склад: саліциламіду 0,6 г, амідопіріну 0,2 г, фенацетину 0,2 г, кофеїну (або кофеїну бензоату натрію) 0,05 г.

Бетіол (*Suppositoria "Bethiolum"*). Склад: екстракту беладони 0,15 г, іхтіолу 0,2 г.

Анузол (*Suppositoria "Anusolum"*). Склад: екстракту беладони 0,02 г (або 0,015 г), ксероформу 0,1 г, цинку сульфату 0,05 г, гліцерину 0,12 г.

Анестезол (*Suppositoria "Anaesthesolum"*). Склад: анестезину 0,1 г, дерматолу 0,04 г, ментолу 0,004 г, цинку оксиду 0,02 г.

Супозиторії з гліцерином (*Suppositoria cum Glycerino*). Склад: гліцерину 1,44 г (або 2,46 г), стеаринової кислоти 0,12 г (або 0,25 г), натрію вуглекислого кристалічного 0,06 г (або 0,13 г).

Супозиторії з дигітоксинном (*Suppositoria cum Digitoxino*) містять дигітоксин 0,00015 г.

Свічки антисептичні біологічні (*Suppositoria antiseptica biologica*). Склад: сухої суміші бичачої плазми та тромбoplastину 0,9 г, левоміцетину 0,02 г, новокаїну 0,12 г, екстракту беладони 0,015 г.

Свічки апілаку (*Suppositoria «Apilacum»*) містять апілака ліофілізованого 0,005 г (або 0,01 г).

Нео-Анузол (*Suppositoria "Neo-Anusolum"*). Склад: цинку оксиду 0,2 г, вісмуту нітрату основного 0,075 г, таніну 0,05 г, йоду 0,005 г, резорцину 0,005 г, метиленового синього 0,003 г.

Свічки з іхтіолом (*Suppositoria cum Ichthyolo*) містять іхтіолу 0,2 г.

Осарбон (*Globuli "Osarbonum"*). Склад: осарсола 0,35 г, борної кислоти 0,3 г, глюкози 0,3 г.

Осарцид (*Globuli "Osarcidum"*). Склад: осарсола 0,3 г, глюкози 0,2 г, борної кислоти 0,3 г, стрептоциду 0,3 г.

Перспективи розвитку ректальних лікарських форм

Ректальні супозиторії – перспективна лікарська форма, що розвивається за декількома напрямками.

Ліофілізовані супозиторії.

Завдяки пористій структурі і великої внутрішньої поверхні, такі супозиторії швидко розпадаються в незначній кількості секрету слизової оболонки прямої кишки і вивільняють які містяться в них лікарські речовини. Готують їх з водних суспензій або емульсій допоміжних та лікарських речовин після виливання у форми, що зазнають глибокого заморожування (ліофілізації).

Пористі супозиторії

Для збільшення поверхні контакту слизової оболонки прямої кишки з введеними супозиторіями і полегшенням вивільнення лікарських компонентів запропоновані пористі супозиторії, які готують шляхом виливання розплавленої маси у форми з подальшим вакуумуванням при глибині вакууму 600 мм рт. ст.

Порожнисті супозиторії, що заповнюються емульсіями, суспензіями або розчинами лікарських речовин, сприяють також більш швидкому вивільненню лікарських речовин.

Багатошарові супозиторії

У ряді країн запатентовані дво- та багатошарові супозиторії. Оболонку таких супозиторіїв виготовляють з основи з менш високою температурою плавлення, що містить лікарські речовини місцевої дії (анестезин, екстракт беладони). У стрижень вводять речовини, що мають резорбтивну дію на організм. Для стрижня використовують основу, що має більш високу температуру плавлення.

Супозиторії з плівковими покриттями

Контрольована доставка лікарських речовин при їх ректальному введенні може здійснюватися шляхом використання супозиторіїв з плівковими покриттями, що уповільнюють дифузію активного компонента або шляхом укладання супозиторіїв у капсули.

Пофарбовані супозиторії. Певний інтерес представляє фарбування супозиторіїв, призначене й не так візуальної ідентифікації різних фармакологічних груп речовин, скільки з метою захисту супозиторіїв від впливу певного спектра променів, викликають окислення, деструкцію вхідних компонентів.

Виробництво ректальних мазей, капсул, аерозолів, тампнів, ректіолей.

Ректальні мазі на гідрофобних та гідрофільних основах останнім часом широко застосовуються у медичній практиці. Як гідрофільні основи використовують емульсії першого роду (о/в), поліетиленгліколі, похідні метилцелюлози. Значне, до 50 г, одноразове введення мазі дозволяє збільшити кількість лікарської речовини, що застосовується. Крім того, велика кількість основи дозволяє призначати лікарські речовини, що при інших способах введення викликають роздратування. Ректальні мазі – дозована лікарська форма, що випускається у шприц-тюбиках з довгим наконечником.

Ректальні капсули – одна з перспективних лікарських форм, що є смістю з желатинової плівки за формою супозиторію, наповнені одноразовою дозою лікарської речовини у вигляді лініменту, мазі, ему-

льсії або розчину. Оболонка капсул готується з вищих сортів желатину з додаванням 30-36 % гліцерину, що забезпечує еластичність та пружність капсул, а також відносно швидке розчинення їх у прямій кишці. До переваг цієї ректальної форми відноситься можливість вибору доступних основ, ширший інтервал температури зберігання та використання в порівнянні з супозиторіями, повна механізація та автоматизація процесу капсулювання.

Ректіолі. Відомо, що з водних розчинів, введених у пряму кишку у формі клізми, лікарські речовини всмоктуються дуже швидко, проте частина розчину виливається назовні. У разі лікарські розчини зручніше вводити з допомогою ректальних піпеток– ректиолей, які з еластичного балончика з наконечником. Балончик виконаний у вигляді гофрованого контейнера ємністю 15-5 мл. Наконечник жорстко прикріплений до нього та виконаний із поліетилену. Використання заповнення ректиолей олеогелей, лініментів, мазей відкриває широкі можливості розширення асортименту проктологічних лікарських форм.

Ректальні тампони є пластмасовим стрижнем, обгорнутим ватою з адсорбованими на ній лікарськими речовинами. Ватний тампон покритий тонким шаром альгінату. Перед застосуванням тампон на деякий час занурюють у воду, внаслідок чого оболонка з альгінату набухає і не перешкоджає дифузії процесу лікарської речовини. Тампон вводять у пряму кишку на 2 год. Застосовують головним чином лікування геморою.

Піноутворюючі препарати в аерозольній упаковці в даний час набули широкого поширення. Піни вигідно відрізняються від інших лікарських форм, що застосовуються у проктології. Мазі та креми не проникають у складки слизових та у більш глибокі зони кишечника. Супозиторії не забезпечують лікування ділянок анального каналу, для них характерна більш короткочасна терапевтична дія в порівнянні з пінами.

Піни утворюються при виході з аерозольної упаковки, якщо до складу концентрату входять піноутворювач (його роль виконують ПАР) і заемульгований або розчинений пропелент (як правило, скраплений під тиском газ). Після видачі через клапанно-розпилювальну систему аерозольного балона пропелент випаровується, і бульбашки газу, збільшуючись в обсязі, утворюють піну — грубу дисперсію парів палива в емульсійній або будь-якій іншій системі. Піни займають великий обсяг при низькій питомій масі. Це дозволяє невеликою кількістю емульсії, переведеної в піну, обробляти значні поверхні або заповнювати великі обсяги. Піна локально та безболісно наноситься на уражену

ділянку, забезпечуючи тепло- та газообмін та створюючи бар'єр для інфікування рани ззовні.

Наявність ПАР надає їй хорошу адгезію і здатність очищати уражену поверхню від некротичних тканин; розширюючись, піни проникають у ранові кишені і порожнини. При правильному виборі допоміжних речовин піни довго зберігають стабільність, забезпечуючи пролонгацію дії лікарських препаратів. Невелика кількість препарату при переході в піну займає великий обсяг, проте концентрація лікарських речовин у міжплівковій рідині залишається високою. У піну можна переводити різні дисперсні системи: розчини, емульсії, суспензії, що відкриває великі можливості для створення комбінованих препаратів.

Пінні препарати в аерозольній упаковці, що застосовуються в проктології, містять у своєму складі антисептики, анестетики, кортикостероїди, протизапальні речовини нестероїдної структури. Докладніше про пінні препарати в аерозольній упаковці викладено у розділі «Аерозолі».

4.8 Пластирі. Гірчичники

4.8.1 Пластирі

Пластирі (*Emplastra*) – лікарська форма для зовнішнього застосування, що має здатність прилипати до шкіри, що впливає на шкіру, підшкірні тканини і часом загальний вплив на організм.

Пластирі - одна з найстаріших лікарських форм, відома з дуже давніх часів, прабабушки сучасних препаратів четвертого покоління – трансдермальних терапевтичних систем, що здійснюють через шкірний транспорт лікарських речовин з метою системного впливу на організм.

Пластир при кімнатній температурі мають вигляд твердої маси, при температурі тіла вони розм'якшуються. При температурі 65-100 °С – плавляться, їх можна сплавляти з різними лікарськими та допоміжними речовинами і змішувати з порошкоподібними матеріалами. Крім того, пластирі випускають у вигляді рідин, поміщених у скляні контейнери, алюмінієві туби, аерозольні балони.

Залежно від медичного призначення пластирі поділяють на епідерматичні, ендерматичні та діадерматичні.

Епідерматичні пластирі застосовують для захисту шкіри від шкідливих впливів, для закриття дефектів шкіри, для зближення країв ран і фіксування пов'язок на поверхні шкіри. Ендерматичні пластирі містять лікарські речовини, що впливають на хвору шкіру.

Діадерматичні пластири містять лікарські речовини, що проникають через шкіру і впливають на глибоко лежачі тканини або загальний вплив на організм.

Епідерматичні пластирі повинні мати хорошу липкість, щільно прилягати до шкіри і не дратувати її. Вони можуть також не містити лікарських речовин, виступаючи як перев'язувальний матеріал. Внаслідок «парникового» ефекту епідерматичні пластирі сприяють розм'якшенню шкіри, посилюють процеси кровообігу та розсмоктування. Ендерматичні та діадерматичні пластирі більш м'які за консистенцією, тому що повинні забезпечувати гарне вивільнення лікарських речовин та їх проникнення на різну глибину тканини або надання резорбтивної дії.

Пластирі випускають у вигляді пластичної маси на підкладці (полотно, шифон, коленкор, папір та ін.); твердих пластирних мас (циліндрів, брусків, плиток, паличок); рідких розчинів (шкірні клеї).

До складу пластирної маси входять лікарські речовини та основа. В якості лікарських речовин використовуються антибіотики, сірка, кислота саліцилова, екстракти, настойки та ін. свинцеве мило), жири, каучук, нітроцелюлозу, кополімери вінілпіролідону з вінілацетатом, поліметакрилати та акрилати, леткі розчинники (ефір, бензин, етанол). До її складу входять пластифікатори (лінетол, рослинні олії, дибутилфталат, цетиловий спирт та ін.), антиоксиданти, наповнювачі та ін.

Залежно від складу пластирі класифікують на свинцеві (свинцево-смоляні та свинцево-воскові); смоляно-воскові; каучукові; рідкі (шкірні клеї).

Технологія пластирів залежить від того, до якої групи вони належать.

Пластирі свинцеві

Свинцеві пластирі містять у своєму складі свинцеве мило. Свинцеві мила сплавляються зі смолами, восками, різними лікарськими речовинами, гігієнічні, стійкі при зберіганні.

Простий свинцевий пластир (*Emplastrum plumbi simplex*). Однорідна тверда маса сірого або жовтуватого кольору, при нагріванні стає в'язкою та липкою. Препарат не повинен бути жирним на дотик і мати прогірклий запах.

Застосовують як основу для приготування інших видів пластирів і зовнішньо при гнійно-запальних захворюваннях шкіри, фурункулах, карбункулах та ін.

Склад: свинцю оксиду (свинцевого глоту) 10,0 г; олії соняшникової 10,0 г; свинячого жиру очищеного 10 г; води очищеної достатньо.

У хімічному відношенні пластир є сумішшю свинцевих солей. В основі промислового способу виробництва пластиру лежить реакція омилення жирів свинцю оксидом у присутності води за температури кипіння маси. Як реактори використовують емальовані котли або котли

з нержавіючої сталі (виключено використання мідних і міднолужених котлів), забезпечені паровою сорочкою та мішалкою.

Приготування простого свинцевого пластиру.

У котел поміщають розраховану кількість свинячого жиру та соняшникового олії і сплавляють, регулюючи температуру шляхом подачі глухої пари. Об'єм котла повинен перевищувати обсяг реакційної маси не менше ніж у 4-5 разів, оскільки маса під час варіння сильно піниться. Свинцевий глет розтирають у дрібний порошок, просіюють через шовкове сито і змішують з 2 частинами свіжопротопленої очищеної води. У розплавлену, але не перегріту суміш жирів вносять суспензію свинцю окису у воді порціями без залишку при постійному перемішуванні та нагріванні. Відбувається реакція омилення, у результаті якої утворюється жирна сіль свинцю (свинцеве мило). Свинцевий пластир є сумішшю свинцевих солей олеїнової, пальмітинової та стеаринової кислот зі значним переважанням перших.

Варіння повинно проводитися при температурі 100-110 °С протягом 2-3 год. Через кожні 5 хв в реакційну масу додають невеликими порціями гарячу воду і стежать, щоб вона не википала, що визначають за наявності дрібнопухирчастої піни. Масу постійно перемішують, тому що реакція відбувається на межі жир – окис свинцю, що мають різну щільність і прагнуть розділитися. Додавання ж великих кількостей води уповільнює процес, що сприяє розшарування системи.

Відсутність піни при нагріванні маси, що триває, вказує на те, що вода википіла і температура суміші може перевищити 110 °С. Додавання чергових порцій води призводить до розбризкування маси, тому необхідно дотримуватися обережності.

У процесі варіння початковий червоний колір суміші поступово переходить в білувато-сірий, а під кінець варіння – в білуватий.

Варіння пластиру вважається закінченим, якщо невелика проба, вилита в холодну воду, є пластичною масою, при умінанні немарку і не прилипає до пальців. Готовий пластир звільняють від гліцерину багаторазовим розмішуванням маси в теплій воді за допомогою тістомісилки, що обігрівается. Відмитий таким чином пластир знову переводять у реактор і нагрівають до 105-110 °С до повного видалення води. Проба висушеного свинцевого пластиру на шпатель має витягуватися в тонку прозору нитку. Погано висушений і недостатньо звільнений від гліцерину пластир при зберіганні стає твердим і ламким, прогоркає та пліснявіє.

На якість пластиру також впливає якість вихідних жирів. Так, наприклад, свинцю оксид не повинен містити домішок сурика (Pb_3O_4), який майже не омиляє жири. Використовувана вода не повинна містити

карбонатів, сульфатів та вуглекислоту, що перетворюють оксид свинцю на сульфати та карбонати свинцю, що не окислюють жирів.

Стандартизація готового препарату проводиться за реакціями справжності та кількісного вмісту свинцю окису. У препараті не повинно бути перекису, свинцю карбонату та свинцю окису. Втрата у масі при висушуванні має перевищувати 3 %.

Простий свинцевий пластир може застосовуватися як самостійна форма, а також входить до складу інших пластирів та свинцевої мазі (діахільної).

Пластирі на основі простого свинцевого пластиру поділяють на свинцево-смоляні та свинцево-воскові.

Пластир свинцевий складний (*Emplastrum plumbicompositum*) – свинцево-смоляний пластир наступного складу: пластиру свинцевого простого 85 частин; каніфолі 10 частин; олії терпентинної 5 частин.

Свинцевий пластир та каніфоль сплавляють у казані з паровим обігрівом. До напівостиглої маси при постійному перемішуванні додають скипидар. З отриманої маси видавлюють чи викочують палички.

Застосовують як легкий дратівливий засіб.

Пластир епіліновий 4 % (*Emplastrum epilini*) відноситься до свинцево-віскових пластирів і має наступний склад: епіліну цитрату 4,0 частини; пластиру свинцевого простого 51,0 частини; ланоліну безводного 20,0 частин; воску 5,0 частин; очищеної води 20,0 частин.

Однорідна липка маса світло-жовтого або буро-жовтого кольору м'якої консистенції. Пластир не повинен мати гіркої запаху.

Застосовується як депілюючий засіб при грибкових захворюваннях шкіри.

Приготування епілінового пластиру. У котел з паровою сорочкою і мішалкою поміщають попередньо звішені простий свинцевий пластир, віск і безводний ланолін. Суміш сплавляють при постійному перемішуванні, фільтрують у гарячому вигляді через капронову сітку. Епіліну цитрат розчиняють у відміреній кількості води, вводять у розплав і емульгують при перемішуванні до утворення однорідної маси та повного її охолодження. Готовий пластир фасують у контейнери темного скла.

Стандартизацію готового продукту проводять за реакціями справжності та кількісним вмістом епіліну цитрату (3,8-4,2 %), органолептичними показниками.

Пластир «Уреапласт» (*Emplastrum «Ureaplastum»*) містить: сечовину 20,0 частин; води 10,0 частин; бджолиного воску 5,0 частин; ланоліну 20,0 частин; свинцевого пластиру 25,0 частин.

Застосовується як кератолітичний засіб при лікуванні оніхомікозів.

Пластирі смоляно-воскові.

Основи смоляно-воскових пластирів складають сплави смол та воску, до складу можуть входити також жири та вуглеводні. Найбільш широко застосовується мозольний пластир.

Мозольний пластир (*Emplastrum ad clavos pedum*) має у складі: кислоти саліцилової 20,0 частин; каніфолі 27,0 частин; парафіну 26,0 частин; петролатуму 27,0 частин.

М'яка однорідна, липка, але не в'язка маса жовтого або темно-жовтого кольору. Температура плавлення не вища за 60 °С. Розплавлений пластир має характерний запах каніфолі.

Застосовується як засіб видалення мозолів (кератолітичний засіб).

Приготування мозольного пластиру. У котел з паровою сорочкою та мішалкою поміщають відважену кількість каніфолі, парафіну та петролатуму і сплавають. Сплав фільтрують у теплому вигляді через капронову сітку і у фільтраті розчиняють при перемішуванні саліцилову кислоту. Отриману однорідну масу розливають у форми 3,0 г, охолоджують. Кожен шматочок пластиру загортають у парафінований папір і пакують у картонні пенали.

Стандартизацію готової продукції проводять за якісними та кількісними реакціями на саліцилову кислоту (19-21 %), органолептичними показниками, температурою плавлення.

Каучукові пластирі

Каучукові, або гумові пластирі, вперше були запропоновані в 1888 р. Пластирі є сумішшю каучуку зі смолами, лікарськими та допоміжними речовинами, набули широкого поширення завдяки багатьом перевагам порівняно з іншими пластирями. Пластирі тривалий час зберігають свою клейкість; до них можна домішувати у значній кількості лікарські речовини, не змінюючи їх консистенцію; вони нешкідливі організму людини; не вступають у взаємодію Космосу з лікарськими речовинами і зручні у застосуванні.

До каучукових пластир відносяться лейкопластир, лейкопластир бактерицидний, мозольний «Саліпод», перцевий, гірчичники.

Лейкопластир (*Leucoplastrum*). Липкий пластир еластичний намазаний (*Emplastrum adhaesivum elasticum extensum*). Пластир має наступний склад: каучуку натурального 25,7 частини; каніфолі 20,35 частини; цинку оксиду 32 частини; ланоліну безводного 9,9 частини; парафіну рідкого 11,3 частини; неозону Д 0,75 частини.

Усі вихідні речовини мають бути вільними від води. Залишкова волога в матеріалах не повинна перевищувати 0,5%, так як пластир спочатку буде липким і марким, а потім відшаровуватиметься від тканини, кришиться. Каніфоль надає пластирній масі великої липкості; містить смоляні кислоти, що володіють дратівливою дією на шкіру. Для нейтралізації цих кислот масу вводять цинку оксид, у результаті утворюються резинати. Цинку оксид має підсушуючу дію, тим самим попереджаючи зайву маркість пластиру. Ланолін та вазелінове масло виконують роль пластифікаторів. Для попередження "старіння" в масу вводять антистаритель – речовини, що уповільнюють окислення каучуку. Це неозон D (феніл-(3-нафтіламін), параоксидефініламін, еджрайт (альдол- α -нафтіламін). Як розчинник застосовують бензин.

Лейкопластирі отримують на основі каучуку шляхом простого тривалого змішування (протягом 6 год) окремо приготовлених:

- гумового клею (розчин у бензині каніфолі та каучуку);
- пасти антистарителів (гомогенізована суміш ланоліну з антистарителем);
- цинкової основи (гомогенізована суміш ланоліну, воску та цинку оксид).

Приготовлена пластирна маса наноситься на стрічку шифону, що рухається, за допомогою клеєпромазочної (шпреди́нг) машини (рис. 4.4). Шифон намотують на дерев'яний валик 2. Кінець стрічки протягують через верхню сушильну камеру з порожнистими плитами 1, що нагріваються парою, повертають назад через нижню камеру охолодження і закріплюють на приймальному валику 3. На заправлену стрічку опускають ніж 5, встановлюючи зазор 0,35 мм. На тканину перед ножом наносять пластирну масу із бункера. Під час руху стрічки ніж рівномірно розподіляє лейкомасу по всій ширині тканини. Швидкість руху стрічки 75-85 м/хв.

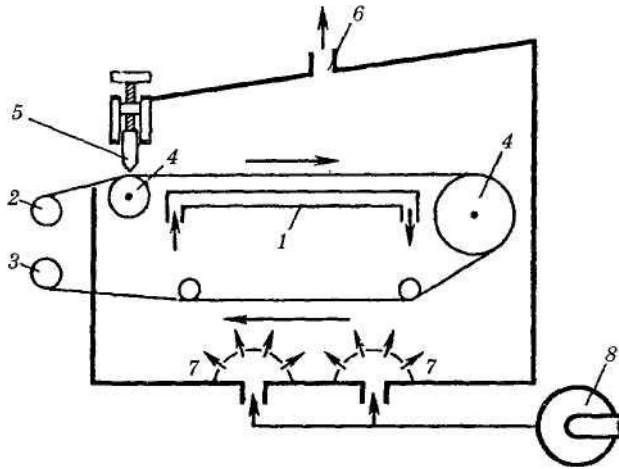


Рисунок 4.4 – Принцип роботи клеєпромазувальної машини

При проходженні стрічки над нагрітою плитою (температура 100-105 °С) з нанесеного шару лейкомаси випаровується бензин, пари його відсмоктуються через трубу 6. Для повнішого випаровування бензину назустріч руху стрічки подають під тиском гаряче повітря. Далі стрічка через вал 4 проходить над струменем холодного повітря (4-16 °С), що подається через отвір 7 за допомогою вентилятора 8, після чого намотується на приймальний валик. По закінченні прийому стрічки на валик 3 машину вимикають і валики міняють місцями, повторюючи знову процес нанесення лейкомаси на тканину. Необхідний шар пластирної маси досягається в результаті 5-6 намазувань. Шар пластирної маси повинен бути такої товщини, щоб шматок шифону з масою, що намазала, розміром 5х5 см мав масу 0,64-0,65 г для шифону артикула 85. Стрічки з валика перемотують за допомогою розмотувальних машин на картонні шпулі в рулони завдовжки 1 м та 5,2 м. Далі рулони розрізають на котушки різних розмірів. Відсмоктуються пари бензину пропускають через адсорбер, де вони поглинаються, а потім десорбуються. Регенований бензин знову вводять у виробництво.

Лейкопластир може випускатися в дрібній розфасовці у вигляді смуг розміром 4х10 і 6х10 см на штапельному полотні, покритих захисним шаром целофану, по 10 шт. у пакеті.

У готовому пластирі визначають: рівномірність намазаного шару (на 1 м² пластиру має бути не менше 120 г лейкомаси); відривна

клейкість – не менше 100 г/см²; кислотне число – 32-37; кількість цинку оксиду – 29-34%.

Лейкопластир може бути основою нанесення лікарських речовин. Так, наприклад, лейкопластир бактерицидний (*Emplastrum adhaesivum bactericidum*) складається з марлевої прокладки, просоченої розчином антисептика (склад: фурациліну – 0,02 %; синтоміцину – 0,08 %; діамантового зеленого – 0,01 % у спирті) і має фіксуєчу лейкопластирну стрічку. Зверху пластир покривається захисним шаром крохмальної марлі та целофаном. Пластир випускається різних розмірів.

Перцевий пластир (*Emplastrum capsici*). Однорідна липка маса жовто-бурого кольору, своєрідного запаху, нанесена на папір або тканину, розміром 12x18, 10x18, 8x18 см, у пакет вкладається по дві пари пластирів, прокладених захисним шаром целофану.

Застосовується як знеболюючий засіб при подагрі, артриті, радикуліті, люмбаго і як відволікаючий засіб при застудних захворюваннях.

Технологія перцевого пластиру складається з процесів приготування каучукового клею, пасти перцевої та борошняної основи.

У реакторі з паровою сорочкою та мішалкою готують каучуковий клей шляхом розчинення в бензині каучуку, каніфолі та антиоксиданту. Окремо готують перцеву пасту. Для цього змішують густий екстракт стручкового перцю 11 % з частиною розплавленого і охолодженого до температури 40-50 °С ланоліну, додають екстракт беладони густий 0,3 % і 0,3 % настоянки арніки. Пасту перцеву вводять у каучуковий клей та перемішують 30 хв. У реактор з перцевою пастою та каучуковим клеєм додають розчин каніфолі в бензині та перемішують 60 хв.

Для приготування борошняної основи пшеничне борошно змішують з розігрітим ланолін, вазеліновим маслом і розчином каніфолі в бензині. Цією основою грунтують тканинну стрічку з мадаполаму, міткालю або ситцю, а потім наносять перцеву лейкомасу на установці УСПЛ-1. На цьому обладнанні передбачено одноразове нанесення пластирної маси та її сушіння. Основу руху стрічки в сушильній камері становить равлікоподібна траєкторія. Сушарка компактна, невеликих розмірів та в технологічному циклі має три зони. У перших двох зонах використовується нагріте повітря 35-40 та 65-75 °С відповідно, швидкість руху полотна 0,8-1 м/с. У третій зоні пластир охолоджується. Довжина стрічки становить 250-300 м. Загальна тривалість сушіння пластирної маси 50 хв.

Ще перспективніша камерно-петлевая сушильна установка (рис. 4.5), що дозволяє використовувати будь-які підкладкові матеріали

(папір, неткані матеріали). Стрічка, що рухається, з пластирною масою 1 за допомогою опорних роликів 3 проходить сушильні блоки 4 і обігрівается нагрітим повітрям через газорозподільні касети 2. Пароповітряна суміш надходить в адсорбер для регенерації бензину.

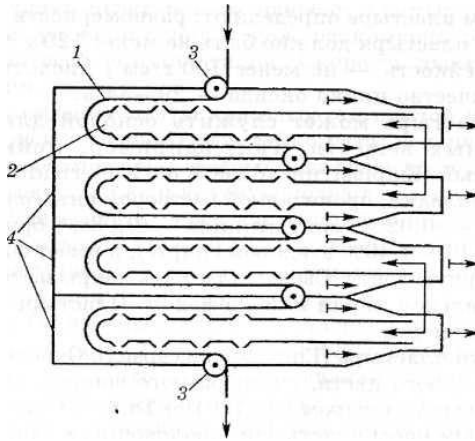


Рисунок 4.5 – Принцип роботи камерно-петльової сушильної установки

Мозольний лейкопластир "Саліпод" (*Emplastrum adhaesivum ad clavos "Salipodum"*). До складу лейкопластиру входять саліцилова кислота і сірка.

Випускається у вигляді прямокутних смуг тканини розміром 6x10см та 2x10см, зверху захищених целофаном.

Пластир кровоспинний "Феракрил" (*Emplastrum hemostatica "Feracrylum"*) має вигляд стрічки лейкопластиру з прокладкою, що складається з шарів марлі, просоченої розчином феракрилу. Феракрил – це неповна залозиста сіль поліакрилової кислоти, яка має здатність утворювати згустки з білками крові.

4.8.2 Гірчичники

Гірчичники (*Sinapismata*) – різновид каучукових пластирів, що випускаються у вигляді прямокутних листів паперу розміром 8x12,5 см, покритого порошком знежиреного насіння гірчиці товщиною 0,3-0,55 мм.

До складу гірчичників входять: гірчичний порошок 98,0 частин; каучук натуральний до отримання маси 100,0 частин; бензин авіаційний марки Б-70100 частин; папір.

Застосовуються як відволікаючий протизапальний засіб.

Сировиною для порошку знежиреного насіння гірчиці служить насіння сарептської (*Semina sinapis juncea*) і чорної (*Semina sinapis nigrae*) гірчиці, які містять глікозид синігрін, що розщеплюється під впливом ферменту мірозину на глюкозу, калію гідросульфат і ефірне масло викликає сильне подразнення та гіперемію шкіри. Насіння після обвалення (видалення) оболонки піддають подрібненню і з них у гідравлічних пресах віджимають жирне масло. Залишки жирної олії із макухи екстрагують в апаратах типу Сокслета. Присутність жирної олії негативно позначається на якості гірчичників – уповільнюється терапевтична дія і знижується їхня стійкість при зберіганні (порошок гірчиці прогоркає і відшаровується від паперу).

Виробництво гірчичників

Технологічний процес складається з 5 стадій:

- 1 приготування каучукового клею;
- 2 приготування гірчичної маси;
- 3 намазування маси на папір, сушіння, розрізання рулону та укладання гірчичників у стопи;
- 4 фасування;
- 5 рекуперация бензину.

Спочатку готують каучуковий клей. Для цього в клеємішалку поміщають розпарений протягом 24-36 год і розрізаний на шматочки каучук, додають бензин і включають лопатеву мішалку на 30-40 хв. Потім фільтрують масу. Отриманий клей (1,35-2 % розчин каучуку в бензині) являє собою густу малорухливу масу, що легко перетворюється на желеподібну масу в міру випаровування бензину.

Приготування гірчичного маси

Гірчична маса – суміш гумового клею та гірчичного порошку у співвідношенні 1:1-1,1:1. Вміст ефірної олії в макуху має бути не менше 1,11 %. Гумовий клей поміщають у масомішалку, додають просіяний (видаляють великі частинки та сторонні домішки) гірчичний порошок і перемішують до отримання однорідної маси. Готову гірчичну масу насосом подають на стіл із ванною для намазування.

Процес намазування, сушіння та різання виконуються на установці безперервної дії. Папір, згорнутий у рулон, проходить через зазор між плитою столу та ванною. Проходячи під ванною, папір зверху покривається шаром гірчичної маси товщиною 0,3-0,5 мм, потім надходить у сушильну камеру (час сушіння 45 хв, температура повітря 80 °C). Повітряна суміш, що утворюється в камері, з бензином поступово відсмоктується і подається на рекуперацию бензину.

Висушену стрічку розрізають на листорізальній машині на листи розміром 75x76x90 см, які охолоджуються протягом 24 год, потім листи розрізають на окремі гірчичники і відбраковують.

Гірчичники фасують у пакети по 10 шт. Кожен десятий гірчичник має на одному боці напис про спосіб застосування. Пакети укладають у пачки по 600 шт. і зберігають у сухому місці. Термін зберігання: 8 міс. Наявність вологи викликає гідроліз синігрину, і гірчичники втрачають активність.

Стандартизація готової продукції проводиться за кількісним вмістом алілізотіоціанату, в гірчичниках (100 см²) його має бути не менше 0,0119 г. Гірчичник, опущений у воду на 5-10 с при температурі 37 °С і прикладений щільно до шкіри руки, повинен викликати сильне печіння та почервоніння шкіри не пізніше ніж через 5 хв.

В даний час випускають також «Гірчичник-пакет», який являє собою термозварений пакет з пористого паперу, що не розмакається, з двох або одного боку і паперу з полімерним покриттям з іншого боку. Пакет заповнений гірчичною сумішшю. Гірчичник-пакет випускається розміром 11x10 см і розділений на чотири рівні пакетики. Кожен паке-тик рівномірно наповнений гірчичною сумішшю.

Шкірні клеї або рідкі пластирі (*Emplastra liquida*), – це в'язкі рідини, що залишають на шкірі після випаровування легколетючого розчинника еластичну липку міцну плівку. Вони частіше застосовуються як епідерматичні та ендерматичні пластирі. Пластирна плівка в них утворюється за рахунок плівкоутворення при висиханні розчинів каніфолі, нітроклітинки (у формі колодію), перхлорвінілової та формальдегідної смол в органічних розчинниках (ефір, етанол, ацетон, рідше хлороформ, диметилформаїд). Для надання плівці більшої еластичності до складу клеїв вводять рослинні олії, лінетол, дибутилфталат, тріацетин, цетиловий спирт. Рідкі пластирі випускають у контейнерах та в аерозольній упаковці. Вони широко використовуються як стерильний перев'язувальний матеріал при стаціонарному та амбулаторному лікуванні у гінекології, дерматології та хірургії.

Клеї умовно поділяються на **колодієві клеї**, до яких відносяться колодій, колодій еластичний, мозольна рідина, рідина Новікова, колапласт та мікропласт, і **смоляні** – креол, фурапласт, клей БФ-6, церигель. Колодій (*Collodium*). Препарат складається з: колоксиліну 4,0 частини; спирту етилового 96 % 20,0 частин; ефіру медичного 76,0 частин. Це безбарвна або злегка пофарбована в жовтуватий колір, прозора або злегка опалесцентна сиропоподібна рідина із запахом ефіру. Містить 4 % колоксиліну.

Застосовується для фіксації хірургічних пов'язок на поверхні шкіри та покриття невеликих ран та садна.

Приготування колодій. У реактор відважують необхідну кількість спирту. Колоксилін обережно подрібнюють, так як це вибухонебезпечне речовина (суміш моно- і динітроклітинки целюлози), відважують і поміщають в реактор, змочуючи його спиртом, додають решту спирту і відважену кількість ефіру. Залишають у добре закритому реакторі до повного розчинення колоксиліну.

Оскільки колоксилін — вибухова речовина, його часто транспортують у вигляді безпечного водного холодцю. При приготуванні пластиру воду з студня витісняють етанолом і алкогель, що утворюється при цьому, колоксиліну розчиняють в ефірі. Колодій випускається у контейнерах по 5 та 15 мл. Застосовується для закріплення на шкірі хірургічних пов'язок та покриття невеликих ран та садна.

Контроль за якістю готової продукції проводять на чистоту. Для цього до 5 мл препарату додають 20 мл води, збовтують і відфільтровують від осаду, що утворився. Фільтрат повинен мати нейтральну реакцію. Сухий залишок має бути від 3,8 до 4,2 %.

Колодій еластичний (*Collodium elasticum*) — це колодій, до якого додано 3 % касторової олії як пластифікатор.

Мозольна рідина (*Liquor ad clavos*) містить у своєму складі: кислоти саліцилової 1 частина; 96 % етанолу 1 частина; колодія 8 частин; діамантового зеленого 0,01 частини.

Рідина Новікова (*Liquor Novicovi*) містить таніну 2 частини; діамантового зеленого 0,2 частини; 96 % етанолу 0,2 частини; олії касторової 0,5 частини та колодію 20 частин.

Застосовується для обробки садна та тріщин.

Колапласт (*Collaplastum*) — 5 % розчин олії касторової в колодій. Мікропласт (*Microplastum*) — 1 % розчин левоміцетину в колапласті.

Смоляні клеї представлені креолом, фурапластом, клеєм БФ-6, це Колоксилін ригелем.

Клеол (*Cleolum*) складається з: каніфолі 45,0 частин; спирту етилового 95% 37 частин; ефіру медичного 17,0 частин; олії соняшникової 1,0 частина.

Клей є прозорою клейкою густуватою рідиною жовтувато- або червонувато-бурого кольору із запахом ефіру, слабокислої реакції.

Застосовується для фіксації хірургічних пов'язок поверхні шкіри.

Приготування креолу

У реактор відважують необхідну кількість спирту. Каніфоль подрібнюють, відважують і упаковують у марлевий мішок, який підві-

шують у реактор зі спиртом для розчинення каніфолі (гравітаційний спосіб). До отриманого розчину додають відважену кількість олії та ефіру, розчиняють при перемішуванні. Розчин відстоюють протягом доби та фільтрують. Розливають у контейнери по 50 мл.

Стандартизацію препарату проводять за кислотним числом (60-93) і сухим залишком (45-54 %).

Фурапласт (з перхлорвініл) (*Furaplastum cum. Perchlor-vinylo*) містить фурациліну 0,25 год: асті; смоли перхлорвінілової 100 частин (плівкоутворювач); диметилфталату 25 частин (пластифікатор); ацетону 400 частин; хлороформу 475 частин. Є рідиною світло-жовтого кольору сиропоподібної консистенції із запахом хлороформу.

Застосовується для обробки дрібних травм шкіри з утворенням еластичної плівки, що стійка до впливу води. Випускається у склянках оранжевого скла по 50 мл.

Клей БФ-6 – 20 % етанольний розчин синтетичної формальдегідної смоли із групи резолів. Як пластифікатор містить полівінілбутираль (бутвар). Застосовується для обробки садна та тріщин. Випускається у контейнерах по 10 та 20 мл.

Церигель (*Cerigelum*) містить: полівінілбутиральною 4 частини; цитілпіридину хлориду 0,2 частини; етилового спирту 96% 100 частин. Клей є безбарвна опалесцентна, дещо в'язка рідина із запахом спирту.

Застосовується для освіти: плівки на руках хірурга та медичного персоналу перед операціями та медичними маніпуляціями при загоєнні крові, виробництві бактерійних препаратів та кровозамінників. Пластир має значну антибактеріальну активність.

Випускається у скляних контейнерах по 400 мл. Зберігають рідкі клеї в добре закупорених контейнерах, у прохолодному, захищеному від світла місці, далеко від вогню.

Плівки та губки, виготовлені з тканин тварин. У сучасній медицині використовується група препаратів, які можна умовно віднести до пластирів – це гемостатичні і ранозагоювальні препарати з тканин тварин у вигляді плівок і губок. Плівка фібринна ізогенна (*Membranula fibrinosa isogena*) є фібрином, отриманим з фібриногену плазми крові людини і просоченим розчином гліцерину.

Має гемостатичну дію, сприяє регенерації тканин і загоєнню ран. Губка, залишена в організмі, розсмоктується.

Випускається у вигляді плівки у стерильних скляних пробірках.

Губка фібринна ізогенна (*Spongia fibrinosa isogena*) – пористий фібрин, який отримується з плазми крові людини. За зовнішнім виглядом є суху пористу масу білого або кремового кольору, розміром 2x2x1 або 6x2x1 см.

Застосовується місцево для гемостазу при травмах та операційних кровотечах. Розсмоктується у ранах.

Випускається у стерильних скляних пляшках.

Губка гемостатична колагенова (*Spongia haemostatica collagenica*) приготавлиється з 2 % розчину колагену з додаванням фурациліну та борної кислоти.

Суша пориста маса жовтого кольору у формі пластин, м'якої еластичної консистенції, рідина, що добре вбирає.

Має гемостатичну та антисептичну дію, стимулює регенерацію тканин.

Випускається у вигляді пластин розміром 5×5 або 10×10 см, упакованих у пакети з поліетилену.

Плівка «Облікол» (*Membranula «Oblecolum»*) — пластини з колагену з додаванням 1:100 обліпіхової олії. Застосовують зовнішньо для лікування ран.

Випускають пластини розміром 5×5 або 10x10 см у поліетиленових пакетах.

Губка желатинова (*Spongia gelatinosa*) виробляється зі спеціально обробленого желатину харчового.

Є сухою пористою масою білого кольору. Чинить гемостатичну дію. Випускається у фасуванні по 0,6 г.

Антисептична губка з канаміцином (*Spongia antiseptica cum Kanamycino*) – суха пориста маса жовтуватого кольору. Містить желатин із додаванням канаміцину сульфату, фурациліну, кальцію хлориду.

Чинить гемостатичну та протимікробну дію. Випускається у вигляді шматків масою 0,5-0,7 г у прозорому папері та полівінілхлоридних пакетах; по 10 губок в упаковці.

4.9 Аерозолі

Аерозолі (від грец. "Аеро" – повітря і "золь" – розчин) – дрібні крапельки рідини або тверді частинки, зважені в газоподібному середовищі.

Перше застосування упаковок під тиском відноситься до кінця XVII ст., коли у продажу почали з'являтися газовані суміші. Російський хімік М. С. Колір (1872-1919 рр.) користувався власним пристосуванням для отримання аерозольного струменя. Перші патенти на пристрої для отримання аерозолу видані в Норвегії та США – автори запропонували застосовувати хлорметил та хлоретил у металевих або скляних упаковках.

У 1933-1934 р. США було видано патенти застосування галогенових вуглеводнів у вогнегасниках.

Бурхливе зростання аерозольної промисловості почалося 1941 р., коли під час Другої світової війни американці запатентували упаковки під тис-

ком, так звані «бог-бомб», що містять суміші фторводнів, хлорводнів та інсектицидів.

В даний час у всіх галузях виробництва використовується принцип аерозольної упаковки для розпилення рідин, порошоків, пін, паст, кремів та ін. Значну частку серед них займають препарати санітарно-гігієнічного призначення: шампуні, засоби для знищення побутових комах, репеленти, дезодоранти, косметичні засоби, ветеринарні препарати.

У нашій країні аерозолі, що входять до асортименту побутової хімії, випускаються з 1959 р. Промислове виробництво фармацевтичних аерозолів вперше організовано в Україні на дослідному заводі ДНЦЛЗ. У 1969 р. було випущено першу промислову партію препарату «Інгаліпт». У наступні роки виробництво аерозолів освоєно на заводах «Стома» та фірмі «Здоров'я» (м. Харків). Основний розробник цієї групи препаратів - лабораторія медичних аерозолів ДНЦЛС (керівник – проф. Г. С. Башура), де розроблено близько 20 аерозольних препаратів ("Лівіан", "Каметон", "Камфомен", "Гіпозоль" та ін.) і закладено основи подальшого їх вдосконалення.

Термін «аерозоль» відноситься до усіх аеродисперсних систем, якщо їх розглядати з погляду фізичної хімії. За технологією, аерозоль – це ліки, що перебувають у герметичному балоні під тиском. А з медичної точки зору - спосіб застосування ліків, дія якого проявляється в диспергованому стані.

Широка популярність застосування фармацевтичних аерозолів у медичній практиці визначається насамперед їх високою терапевтичною ефективністю, зручністю застосування та економічністю.

Переваги аерозольної лікарської форми:

- застосування аерозолів зручно, естетично, гігієнічно;
- забезпечується точне дозування ліків при використанні дозуючих пристроїв;
- призводить до швидкого терапевтичного ефекту за порівняно малих витрат лікарських речовин;
- аерозольний балон герметично закритий, що виключає забруднення лікарського препарату ззовні;
- аерозольний балон захищає препарат від висихання, дії світла та вологи;
- протягом усього терміну придатності аерозолі зберігають стерильність⁴
- при великому числі маніпуляцій скорочується кількість обслуговуючого персоналу.

Аерозолям притаманні деякі недоліки:

- порівняно висока вартість;
- можливість вибуху балона при ударі або дії високої температури;

- забруднення повітря приміщення лікарськими препаратами та пропелентами при маніпуляціях.

Однак, незважаючи на недоліки, застосування аерозолів у медичній практиці вважається прогресивним.

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, поділяються на **фармацевтичні і медичні**.

Фармацевтичні лікарські засоби, що знаходяться під тиском – готова лікарська форма, що складається з контейнера, клапанно-розпилювальної системи і вмісту різної консистенції, здатного за допомогою пропеленту виводитися із контейнера.

За призначенням фармацевтичні лікарські засоби, що знаходяться під тиском, класифікують на: інгаляційні, отоларингологічні, дерматологічні, стоматологічні, проктологічні, гінекологічні, офтальмологічні, спеціального призначення (діагностичні, перев'язочні, кровозупинні та ін.).

Медичні лікарські засоби, що знаходяться під тиском – це засоби одного або декількох лікарських препаратів у вигляді твердих або рідких частинок, одержаних за допомогою спеціальних стаціонарних установок і призначених, головним чином, для інгаляційного введення.

До складу лікарських засобів, що знаходяться під тиском, входять: лікарські, допоміжні речовини, і один або декілька пропелентів.

Для створення аерозолів використовують різні хімічні речовини, які можна поділити на 5 груп: активнодіючі, розчинники, запашники, допоміжні речовини, пропеленти.

Активнодіючі речовини – це основна частина лікарського засобу, що знаходяться під тиском, а всі інші компоненти – допоміжні і застосовуються з метою видачі активнодіючих інгредієнтів в необхідній формі.

Як активнодіючі речовини застосовують лікарські речовини різної фармакологічної дії.

Розчинники – застосовують з метою розчинення активнодіючих речовин і забезпечують за допомогою пропеленту розподіл невеликої кількості розчину лікарської речовини у великому об'ємі повітря.

Як розчинники застосовують різні органічні розчинники (спирт етиловий, жирні олії) і воду.

Для надання приємного і маскування неприємного запаху до складу лікарських засобів, що знаходяться під тиском, можуть входити **запашники**. Тип запашника (аромат) повинен відповідати природі продукту, для якого він призначений. Як запашники використовують: бензальдегід, різні есенції, ефірні олії та ін.

Допоміжні речовини – до цієї групи відносяться емульгатори, ПАР, солюбілізатори, консерванти, консистентні речовини та інші. Вони призначені для забезпечення належної якості аерозолу, створення необ-

хідної форми вивільнення аерозольної упаковки і більш ефективного використання аерозолію.

Важливе значення для видачі продукту із контейнера мають розсіювальні або евакуюючі гази, за допомогою яких всередині контейнерів створюється тиск. Такі гази називають пропелентами.

Пропеленти класифікують за величиною тиску насичених парів, за агрегатним станом при нормальних умовах і за хімічною природою.

В залежності від тиску насичених парів їх поділяють на дві групи:

- основні;

- здатні створювати самостійно тиск не менше 0,2 МПа (до них відносяться фреони-12, -22, -142, а також пропан, ізобутан та ін.);

- допоміжні – здатні створювати тиск менше 0,1 МПа (фреони-11, -114, -21, бутан та ін.). Допоміжні пропеленти окремо не можуть бути використані як виштовхуючі агенти, їх застосовують в комбінації з основними для зменшення тиску основного пропеленту.

За агрегатним станом пропеленти поділяються на три групи:

1. Зріджені гази:

а) фторорганічні сполуки (фтор- і фторхлорвуглеводні або інакше – фреони або хладони);

б) вуглеводні пропанового ряду (пропан, бутан, ізобутан);

в) хлоровані вуглеводні (вініл-, метилхлорид і ін.);

2. Стиснуті (важкозріджені) гази (азот, закис азоту, двоокис вуглеводню);

3. Легколеткі органічні розчинники (метилхлорид, етиленхлорид та ін.).

В технології фармацевтичних аерозолів частіше всього застосовують зріджені гази – фреони -11,-12, -21, -114.

Фреони – це газоподібні або рідкі речовини, добре розчинні в органічних розчинниках і багатьох оліях, практично не розчинні у воді, не горючі, не утворюють вибухонебезпечних сумішей з повітрям і відносно хімічно інертні. Найбільш поширеним у більшості країн світу рахуються фреон-11 (CCl_3F) і фреон-12 (CCl_2F_2), що застосовуються як холодоагенти в холодильниках.

Розглянемо, що являють контейнери і клапально-розпилювальні пристрої.

Для переведення лікарських речовин в аерозольний стан використовуються пристрої, які працюють під тиском і вмонтовані в контейнери. Вони складається із балона, клапана і продукту (вмісту у вигляді розчину, суспензії або емульсії лікарської речовини і пропеленту, що герметично закритий клапаном із розпилювальною голівкою. У балон занурена сифонна трубка, яка призначена для подачі лікарського засобу до отвору

штока клапана. Клапан дозволяє регулювати дозу лікарського препарату. Над продуктом у балоні знаходиться шар газоподібного пропеленту, який чинить тиск на продукт, стінки балону і сприяє виведенню лікарського препарату.

При легкому вертикальному натисканні на головку клапана або при нахиленні клапана в бік (в залежності від конструкції клапана) із отвору в головці видається конусоподібний струмінь або стрічкоподібна маса.

В залежності від стану продукту в балоні струмінь може нагадувати туман (якщо у балоні розчин лікарської речовини), дим або пил (якщо у балоні суспензія).

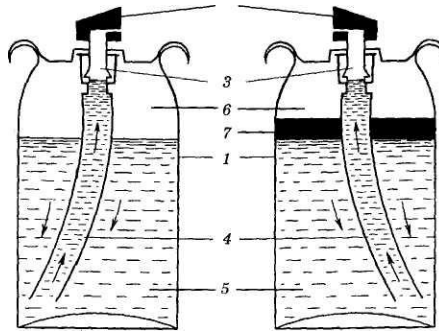


Рисунок 4.6 Влаштування аерозольної упаковки
 а – двофазна система; б – трифазна система; 1 – балон; 2 – розпилувач; 3 – клапан; 4 – сифонна трубка; 5 – розчин лікарської речовини; 6 – пари пропеленту; 7 – пропелент

Стрічкоподібна маса може являти або піну, або видавлюватися у консистенції мазі, крему, емульсії.

Аерозольні балони

В залежності від матеріалу, з якого виготовлені балони, їх поділяють на металеві, скляні, пластмасові і комбіновані. Вміст балонів може бути різним: від 3 мл до 3 л, крім скляних – об'єм яких обмежений 300 мл.

Металеві балони виготовляють найчастіше із алюмінію, внутрішню поверхню яких покривають захисними лаками.

Скляні балони виготовляють із нейтрального скла марки НС-1 і НС-2, зверху їх покривають захисною полімерною оболонкою, яка у разі руйнування втримує осколки. При виготовленні скляних балонів необхідно враховувати дві основні умови: контейнери повинні витримувати внутрі-

шній тиск, створений пропелентом (не менше 2 МПа) і бути стійкими до удару.

За кордоном використовують великий асортимент пластмасових балонів – із поліпропілену, нейлону, поліетилену, полі формальдегіду, целкону та ін. Але, незважаючи на цілий ряд переваг, пластмаси мають проникність для деяких речовин і пропелентів і погано зберігають свою форму при дуже великому внутрішньому тиску.

Останнім часом запропоновані контейнери, що не містять пропелентів. Видача вмісту відбувається стиснутим повітрям за допомогою мікронаосу (механічним пульвелізатором), що нагвинчується на горловину контейнера і створює тиск повітря в ньому 0,5 МПа. Собівартість таких контейнерів висока і їх застосовують досить рідко.

Клапанні пристрої

Клапан аерозольної упаковки повинен забезпечувати її герметичність при тиску в балоні до 2 МПа і евакуацію препарату із контейнера.

Класифікація клапанів

Клапанні системи класифікують за трьома ознаками: принципом дії, способом кріплення на контейнері і призначенням.

Клапани в залежності від принципу дії можуть бути:

- пружинними, що діють при натисканні на розпилювальну головку вертикально вниз (в свою чергу пружинні поділяються на одноразові і багаторазові, безперервні і дозувальні;
- качальними без пружинними, що діють при натисканні на розпилювальну головку збоку;
- клапани з гвинтовим вентиляем.

За способом кріплення на контейнері:

- закріплюються в стандартному отворі контейнера роз тиском вертикальних стінок корпусу клапана під бортик горловини контейнера спеціальним цанговим пристроєм (для металевих контейнерів);
- закріплюються на горловині контейнера завальцовкою корпусу клапана або капсули на спеціальних стінках (для скляних і пластмасових);
- клапани, що нагвинчуються на горловину ємності (для великих контейнерів багаторазового використання).

За принципом видачі (виведення) вмісту із балона, клапани поділяють на: дозуючі, багатократною безперервної дії.

За призначенням: стандартні для рідких продуктів, для пін, для в'язких продуктів, для порошків і суспензій, клапани спеціального призначення.

Вітчизняною промисловістю випускається чотири типи клапанів і дев'ять розпилювачів і насадок до них.

За типом їх поділяють на:

- розпилювачі для інгаляцій,
- для лікування бронхіальної астми,
- для суспензійних
- плівкоутворюючих аерозолів.

Насадки поділяють на стоматологічні, ректальні, вагінальні та ін.

Типи аерозольних систем

Аерозольні системи можуть бути двофазними і трьохфазними в залежності від вмісту.

В аерозольній упаковці пропелент може знаходитися в рідкому і газоподібному стані. У випадку, якщо концентрат утворює з рідким пропелентом розчин, аерозольну систему називають двофазною.

Тиск легкої фази пропеленту поширюється в рівній ступені на всі внутрішні стінки упаковки. Видача вмісту відбувається в тому випадку, якщо атмосферний тиск буде нижче внутрішнього тиску в балоні. При видачі зріджений пропелент швидко випаровується і викликає розпилення продукту у вигляді найдрібніших краплинок, туману або піни.

Для більшості систем застосовуються розчинники: спирт етиловий, жирні і рослинні олії, етилацетат, ацетон. Якщо в якості пропеленту в аерозольній системі використовують стиснутий газ, в якості розчинників можуть застосовуватися вода, гліцерин, гліколі, поліетилен-оксиди та ін.

Ось чому в залежності від розчинників концентрати-розчини поділяються на: водні, спиртові, водно-спиртові, неводні.

Двофазні аерозольні системи можуть бути видані з упаковки у вигляді розчину с послідуочим утворенням плівки, у вигляді піни або крему.

Більшість фармацевтичних аерозолів являють собою системи, в яких концентрат-розчин, емульсія або суспензія не змішуються з рідким пропелентом, і в балоні знаходяться три окремі фази: газоподібна, тверда і рідка. Такі системи називаються трьохфазними.

До трьохфазних систем відносяться аерозолі, які видаються у вигляді пін і аерозолі суспензії.

В залежності від ступеню змішування компонентів основної рецептури з пропелентом, аерозолі поділяють на: аерозолі-розчини, піни в аерозольній упаковці, аерозолі-суспензії, комбіновані системи.

Технологічний процес виготовлення лікарських засобів, що знаходяться під тиском

Виробництво включає наступні стадії:

- виробництво балонів;
- виробництво клапально-розпилювальних систем;
- підготовка пропелентів або їх сумішей;
- приготування концентратів;

- запаювання аерозольних балонів;
- контроль якості;
- маркування, пакування.

Рідкі лікарські засоби або аерозолі-розчини

В рідких лікарських засобах активна речовина розчинена або в пропеленті або в спів розчиннику, який добре змішується з пропелентом. Після видачі вмісту із балону пропелент випаровується, а активна речовина залишається у вигляді туману в чистому вигляді або розчиненим у спів розчиннику.

Виробництво рідких лікарських засобів, що знаходяться під тиском, складається з наступних стадій:

- ДР (крім основних звичайних операцій, ця стадія включає виробництво балонів, виробництво клапально-розпилювальних систем, підготовку пропелентів або їх сумішей);
- приготування розчину активного компоненту (концентрату);
- очищення концентрату від нерозчинних домішок;
- фасування в аерозольні балони;
- герметизація балонів;
- заповнення балонів пропелентом;
- перевірка їх на міцність і герметичність;
- стандартизація;
- маркування, пакування.

Концентрати-розчини приготують як і звичайні розчини ЛР, в реакторах з теплообмінниками і мішалками.

Очищення від домішок проводять шляхом – відстоювання, фільтрування або центрифугування.

Якщо концентрати одержують за допомогою в'язких розчинників (жирних олій), то розчинення проводять при нагріванні, а очищення – під тиском.

У випадку застосування летких розчинників (спирт етиловий) розчинення ЛР проводять в закритих реакторах, а фільтрування також проводять під тиском.

Рішальний фактор в технології аерозолів-розчинів – тиск всередині балона, контролем якого може служити кількісна характеристика деяких фізико-хімічних властивостей:

- повнота видачі вмісту із балона;
- його дисперсність;
- розчинність пропеленту в концентраті.

Чим вище здатність аерозольного концентрату до розчинення пропеленту, тим нижчий тиск в аерозольному балоні.

Прикладом аерозоль-розчинів можуть служити препарати “Інга-ліпт”, “Каметон”, “Камфомен”, “Ефатин” та ін.

Другий приклад двофазних систем – плівкоутворювальні лікарські засоби, що знаходяться під тиском.

Їх застосовують в гінекології, ветеринарії, педіатрії, отоларингології, дерматології.

В аерозольному балоні плівкоутворювального препарату звичайно знаходиться розчин полімеру, лікарської речовини, пластифікатору і пропеленту, при розпиленні яких на поверхні шкіри або тканин утворюється швидковисихаюча і щільно прилягаюча плівка.

Речовини, що застосовуються в якості плівкоутворювачів, не повинні подразнювати шкіру і бути токсичними.

Плівка, що утворюється, повинна бути непроникна для мікроорганізмів, еластичною, міцною, мати високу ступінь адгезії, володіти вираженими біологічними властивостями; не повинна володіти різким або неприємним запахом.

До переваг плівкоутворювальних складів відносяться:

- ізоляція ушкодженої поверхні від інфікування і тканин одягу постраждалого;
- економія часу при масовій обробці хворих;
- зручність, простота і легкість застосування.

Трифазні системи

Лікарські засоби-суспензії, що знаходяться під тиском – це гетерогенні дисперсні системи, які характеризуються присутністю твердої фази, нерозчинної в рідкому аерозольному концентраті. В таких засобах пропелент може бути включений в дисперсну фазу або в дисперсійне середовище. В будь-якому випадку лікарська речовина диспергована в нелеткому розчиннику.

В засоби-суспензії, як правило, вводять речовини інертні в хімічному відношенні, що зводять до мінімуму процеси взаємодії і підвищують стійкість при зберіганні. Деякі аерозолі-суспензії можуть зберігатися довгий час і не поступаються тривалості зберігання активної речовини в сухому вигляді.

Як переваги цієї групи препаратів можна назвати:

- можливість використання речовин як розчинних, так і не розчинних в даному середовищі;
- лікарські речовини мають виражений пролонгований ефект; тривалість їх дії можна регулювати шляхом зміни величини частинок.

Основним недоліком аерозолів-суспензій є термодинамічна нестабільність.

З метою підвищення агрегативної і кінетичної стабільності суспензій застосовують різні технологічні прийоми і методи. Найбільш ефективний метод – зниження поверхневої напруги на межі утворюючих суспензію фаз шляхом додавання ПАР. Як ПАР найчастіше додають спирти жирного ряду, деякі складні ефіри, які перешкоджають злипанню частинок і одночасно змащують клапанну систему. Іноді застосовують і співрозчинники для пропеленту – мінеральні олії, неіонні ПАР, гліколи.

Для аерозолів-суспензій регламентується розмір частинок - повинен бути не більше 40-50 мкм, а для інгаляційних аерозолів найкращий ефект спостерігається при розмірі частинок – 5-10 мкм. При цьому концентрація порошку повинна бути не більше 10 %. Порошок не повинен бути гідрофобним, оскільки з часом частинки будуть збільшуватися у розмірах.

На даний час суспензійні аерозоли використовуються в медичній практиці дуже широко. Наприклад, аерозоли “Оксициклозол”, “Алудрин”, “Оксикорт”, “Астмопент”, “Алупент” та ін.

Суміші, які видаються з контейнерів у вигляді пін

Значна кількість лікарських засобів, що знаходяться під тиском, являє собою емульсійні системи і видаються у вигляді пін. Вони складаються, в основному, із водної фази, яка містить ПАР і заемульгованого пропеленту. Концентрація пропеленту в таких системах становить від 3,5 до 89 %, а для більшості з них – 10-20 %.

Для одержання піноутворювальних аерозолів потрібні ефективні піноутворювачі, які в малих концентраціях забезпечують утворення пишної стабільної піни.

Стабільність піни залежить від багатьох чинників, основними із яких є:

- концентрація піноутворювача;
- наявність електроліту;
- рН середовища;
- в'язкість розчину;
- концентрація і тип пропеленту;
- наявність допоміжних речовин.

Піни поділяють на три класи: водні, водно-спиртові, неводні, які містять органічну рідину типу гліколіз або мінеральні олії.

Водні піни. Водні піни являють саму велику групу препаратів в аерозольних упаковках. Вони складаються з водної фази, що містить ПАР і заемульгований пропелент. При видачі рідкий пропелент бурно закипає і утворює піну. Концентрація пропеленту у водних пінах може бути від 3,5 до 89 % і залежить від типу пропеленту. Найбільш часто застосовують хладон-114, хладон-12, їх суміші (40:60), рідше хладон-142,-152. Хладон-

ІІ у водних аерозольних системах не застосовується у зв'язку з тим, що він легкою гідролізується в присутності води.

Водноспиртові піни – це клас пін, що являють собою систему, яка складається із води, етилового спирту, піноутворювача і пропеленту в таких співвідношеннях, в яких вони взаєморозчинні. При приготуванні водноспиртових пін піноутворювач повинен бути частково розчинним в системі вода-спирт і повністю в системі вода-спирт-пропелент.

Неводні піни. Цей клас пін дозволяє вводити до складу інгредієнти, що чутливі до вологи. Властивості їх можна змінювати в залежності від типу і концентрації ПАР, пропеленту і неводної фази.

Піни, які отримують із аерозольних балонів, оцінюють за наступними показниками:

- зовнішній вигляд піни;
- тип видачі її із упаковки (плавний, переривчастий, шумний);
- стабільність і час життя;
- пружні властивості;
- висушувасмість у відсотках в часі;
- змочуючі властивості;
- густину;
- в'язкість;
- дисперсність.

Способи наповнення аерозольних балонів пропелентом

Приготування сумішей зріджених пропелентів і їх подача на лінію наповнення оцінюються як складні і специфічні операції для виробництва, які вимагають особливих умов і обладнання, що працює під тиском.

Застосовують різні методи заповнення аерозольних балонів пропелентами:

- наповнення під тиском;
- низькотемпературний спосіб або “холодне наповнення”;
- метод наповнення стиснутими газами;
- метод наповнення розчинними стиснутими газами.

Найчастіше застосовують **метод наповнення під тиском**. Принцип його полягає в тому, що в заповнені продуктом і герметизовані клапаном балони нагнітається під тиском пропелент.

Для наповнення аерозольних балонів є велика кількість різних автоматичних установок і ліній, продуктивність котрих може бути від 2 до 20 млн. аерозолів на рік.

Стандартизація препаратів в аерозольних упаковках

Стандартизація аерозольних упаковок на заводах проводиться відділом технічного контролю (ВТК) у відповідності з НТД на даний препарат. Необхідно відмітити, що якість аерозольних препаратів залежить

від багатьох факторів і вимагає особливої форми контролю, а саме після герметизації балона неможливо внести зміни до складу препарату.

Стандартизація аерозолів включає в себе декілька видів контролю:

- органолептичний;
- фізико-хімічний;
- хімічний;
- біологічний (при вмісті в складі серцевих глікозидів і ін.).

Згідно ДФУ 1 лікарські засоби, що знаходяться під тиском, звичайно контролюють за наступними показниками:

- опис;
- перевірка на герметичність;
- вимірювання тиску всередині контейнера;
- визначення відсотка виходу вмісту контейнера;
- ідентифікація;
- супровідні домішки;
- мікробіологічна чистота;
- кількісне визначення.

Для лікарських засобів, що знаходяться під тиском, споряджених дозувальним клапаном, додатково контролюють середню масу лікарського засобу в одній дозі і кількість доз, що витягаються із контейнера.

Для лікарських засобів у вигляді суспензій або емульсій, призначених для загальної дії, що знаходяться під тиском, із клапаном дозувальної дії, додатково контролюють однорідність дозування.

Для лікарських засобів, що знаходяться під тиском, у вигляді суспензій для введення у бронхи й легені додатково контролюють розмір частинок.

Тиск всередині контейнера має бути не вище 0,8 МПа.

Якісні і кількісні показники контролюються методами аналізу окремих інгредієнтів аерозолію.

Аерозольні балони при транспортуванні мають специфічні умови в порівнянні з існуючими правилами, прийнятими для інших лікарських форм. Слід дотримуватися вказаних на упаковці і в технічній документації умов зберігання (уникати ударів, впливу прямих сонячних променів і високої температури).

Нові аерозольні упаковки

В зв'язку з триваючою дискусією про шкідливий вплив фторвуглеводневих пропелентів в аерозольних упаковках на навколишнє середовище і можливою заборонаю цих пропелентів ведуться інтенсивні розробки альтернативних упаковок. Роботи направлені на створення не шкідли-

вих агентів-випусквачів (пропелентів), розробку нових методів розпилення, вдосконалення існуючих конструкцій аерозольних упаковок і ін.

На даний час визначилось чотири напрямки:

- звичайні аерозольні упаковки з пропелентами, що не містять фтору: насичені парафінові вуглеводні метанового ряду (пропан, бутан, ізобутан) і стиснуті гази (азот, закис азоту, двоокис вуглецю і ін.);

- двокамерні балони, в яких пропелент відокремлений від продукту і не надходить в навколишнє середовище;

- упаковки з механічним розпилювачем насосного типу;

- стискувані полімерні і інші балони.

1. Насичені парафінові вуглеводні в порівнянні з фреонами стабільні у водному середовищі і легші від води, ось чому їх вигідно застосовувати для розпилення препаратів на водній основі. Завдяки невеликій густині пропану і бутану для заповнення аерозольного балону їх вимагається значно менше, ніж хладону. Однак горючість цих зріджених газів не дозволяє їм суперничати в препаратах на основі органічних розчинників.

Стиснуті гази відрізняються від зріджених не тільки агрегатним станом, але і властивостями. Тиск стиснутих газів значно менше залежить від температури. Однак тиск в балоні по мірі витрачання продуктів падає, що може призвести до неповного витрачання вмісту балона. Стиснуті гази зазвичай практично не розчинні або відрізняються вельми обмеженою розчинністю. Ось чому в останні роки проводяться пошукові роботи в області підвищення розчинності стиснутих газів.

Кількість стислого газу, необхідного для видушування вмісту упаковки, незначна. Тому такі упаковки дуже чутливі до витоку газу, викликані або недостатньою герметичністю, або необережним поводженням. Для усунення даного недоліку розроблені аерозольні упаковки з розгалуженими або перекидними сифонними трубками, що запобігають видачі препарату в перевернутому положенні.

Пропеленти цієї групи не горючі, дешеві, не мають агресивного впливу на метали і полімерні матеріали.

2. В області створення різних аерозольних упаковок все більше поширення дістає нова упаковка, що одержала назву "бар'єрна". Продукт в ній відокремлений від пропеленту бар'єром, рухомою перегородкою, що запобігає контакту між ними і різко розширює можливості упаковки, т.я. виключається хімічна взаємодія між пропелентом і продуктом, а також надходження пропеленту в атмосферу.

Конструктивно двокамерні аерозольні упаковки виконуються в різних варіантах: з поршнем, з вкладишем, з внутрішнім мішечком і ін.

Кількості пропеленту в таких упаковках мало. Однак струмінь, що видається з таких упаковок, недостатньо дисперсний. Для підвищення ди-

сперсності підбирають малов'язкі рецептури, зменшують прохідне січення отворів і каналів клапанів або вводять дуже малі кількості пропеленте в препарат.

3. Можливою альтернативною аерозольною упаковкою являється тара, що оснащена мікронасосом (механічним пульверизатором). Пульверизатор у вигляді мініатюрного поршневого насоса, що працює від натискання пальцем, нагвинчується на горловину балону (частіше скляного). Тонкодисперсний струмінь в таких випадках одержують при поєднанні високого гідравлічного тиску, що розвивається насосом, з малим прохідним січенням клапанів (для цього застосовують лазерні технології).

В наш час вартість таких упаковок висока і їх застосування економічно ефективно не для всіх препаратів. Для розпилення суспензій з високим вмістом твердих речовин, плівкоутворюючих препаратів, пін і інших високов'язких систем подібні насоси не придатні.

4. Стискувані балони виготовлюються з еластичних полімерів (поліолефінів, акрилонітриле, полієфіре, поліуретанових і інших смол). Принцип роботи їх ґрунтується на дії м'язевої сили стискування такого балону і вичавлюванні продукту через сопло з малим січенням. Такі упаковки - самі дешеві, однак вони вимагають значних зусиль для приведення їх в дію і утворюють грубодисперсні аерозолі.

Усім перерахованим упаковкам притаманний один загальний недолік – неможливість досягнення достатнього внутрішнього тиску, порівнюваного з тиском, що створюється звичайними аерозольними упаковками із зрідженими пропелентами.

Контейнери при їх транспортуванні мають свої специфічні особливості порівняно з чинними правилами, прийнятими для інших лікарських форм. Слід дотримувати зазначені на упаковці та в технічній документації умови зберігання (унікати ударів, впливів прямих сонячних променів і високої температури).

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, пакують у міцні дерев'яні ящики, якщо препарат вогнебезпечний, для менш небезпечних препаратів допускається транспортна тара з картону.

Готові лікарські форми аерозольних упаковок зберігають при температурі від мінус 3 до плюс 35 °С, у сухому, захищеному від світла місці, на відстані від вогню чи опалювальних приладів і оберігають від ударів та механічних пошкоджень.

Контрольні запитання до вивчення теми

- 1 Медичні розчини. Характеристика, класифікація.
- 2 Способи приготування розчинів на хіміко-фармацевтичних підприємствах.
- 3 Способи очищення розчинів.
- 4 Стандартизація розчинів за вмістом діючих речовин та густоти.
- 5 Водні розчини
- 6 Неводні розчини
- 7 Спиртні розчини йоду.
- 8 Розчини захищених колоїдів
- 9 Фасування, пакування, зберігання розчинів.
- 10 Сиропи. Характеристика. Класифікація.
- 11 Вимоги до сировини для сиропів
- 12 Виробництво сиропів.
- 13 Властивості сиропів
- 14 Схема хімічних перетворень цукрози при тривалому нагріванні
- 15 Смакові сиропи
- 16 Лікарські сиропи
- 17 Способи отримання ароматних вод
- 18 Технологія отримання перегнаних ароматних вод
- 19 Ароматні води, які отримують розчиненням
- 20 Технологія отримання ароматних вод розчиненням у воді
- 21 Алкоголіметрія. Концентрація спирту, методи та прилади для її визначення.
- 22 Визначення вмісту безводного спирту у водно-спиртових розчинах. Облік спирту.
- 23 Мазі. Характеристика. Класифікація залежно від призначення та характером дії.
- 24 Технологічні стадії отримання мазі
- 25 Стандартизація мазей.
- 26 Типи та властивості кремів
- 27 Характеристика крему, як лікарської форми
- 28 Класифікація кремів
- 29 Жирові креми
- 30 Косметичні вазеліни
- 31 Характеристика і класифікація емульсійних косметичних кремів
- 32 Принципи складання рецептури емульсійних косметичних кремів
- 33 Технологія емульсійних косметичних кремів (обох типів)
- 34 Характеристика суспензійних кремів

- 35 Принципи дії суспензійних кремів
- 36 Паста. Характеристика, кваліфікація
- 37 Технологія виробництва паст
- 38 Дерматологічні паста
- 39 Зубні та зуболікарські паста
- 40 Загальна характеристика гелів
- 41 Фізико-хімічні властивості гелів
- 42 Гелеутворювачі
- 43 Ксантан
- 44 Агар-агар та альгінати
- 45 Каррагінани
- 46 Карбопол
- 47 Гуарова камедь
- 48 Проліпід 141
- 49 РапіТікс та гідроксиетилцелюлоза
- 50 Технологія виробництва гелю з натрію гіпохлоритом
- 51 Перспективи розвитку гелів як лікарської форми
- 52 Лініменти як різновид мазей, їх характеристика і класифікація
- 53 Медична і фізико-хімічна класифікація лініментів
- 54 Жирні та спиртові лініменти
- 55 Мильно-спиртові лініменти та вазоліменти
- 56 Технологія приготування лініментів
- 57 Класифікація суспензій
- 58 Класифікація лікарських речовин по їх відношенню до води
- 59 Негативні і позитивні властивості суспензій
- 60 Методи приготування суспензій
- 61 Технологія виробництва суспензій гідрофільних речовин
- 62 Технологія виробництва суспензій гідрофобних речовин
- 63 Фасування і пакування суспензій
- 64 Оцінка якості готових суспензій
- 65 Емульсія як лікарська форма. Використання. Позитивні і негативні властивості.
- 66 Типи і стійкість емульсій.
- 67 Стадія отримання концентрованої або первинної емульсії.
- 68 Введення лікарських речовин в первинну емульсію. Варіанти.
- 69 Гомогенізація, емульгування емульсій.
- 70 Фасування і пакування емульсій
- 71 Оцінка якості готових емульсій
- 72 Історія, визначення та загальні властивості ректальних лікарських форм
- 73 Характеристика основ та допоміжних речовин

- 74 Ліпофільні основи
- 75 Гідрофільні основи
- 76 Виробництва супозиторіїв методом виливання
- 77 Робота пристрою автоматичної лінії "Sarong 200 S" для приготування супозиторіїв
- 78 Принцип дії напівавтомата для пакування супозиторіїв
- 79 Стандартизація супозиторіїв. Номенклатура
- 80 Виробництво ректальних мазей, капсул
- 81 Виробництво аерозолів, тампонів, ректіолей.
- 82 Загальна характеристика та класифікація пластирів.
- 83 Епідерматичні та діадерматичні пластирі
- 84 Пластирі свинцеві
- 85 Приготування простого свинцевого пластиру.
- 86 Пластирі смоляно-воскові.
- 87 Лейкопластир
- 88 Перцевий пластир (
- 89 Гірчичники як різновид каучукових пластирів
- 90 Стадії виробництва гірчичників
- 91 Шкірні клеї або рідкі пластирі
- 92 Приготування колодія.
- 93 Смоляні клеї
- 94 Плівки та губки, виготовлені з тканин тварин
- 95 Аерозолі, історія, характеристика
- 96 Переваги та недоліки аерозольної лікарської форми
- 97 Фармацевтичні лікарські засоби, що знаходяться під тиском
- 98 Медичні лікарські засоби, що знаходяться під тиском
- 99 Допоміжні речовини, які використовуються для аерозолів
- 100 Класифікація пропілентів
- 101 Аерозольні балони
- 102 Клапанні пристрої, їх класифікація.
- 103 Типи аерозольних систем
- 104 Технологічний процес виготовлення лікарських засобів, що знаходяться під тиском
- 105 Рідкі лікарські засоби або аерозолі-розчини
- 106 Трифазні системи, що знаходяться під тиском
- 107 Суміші, які видаються з контейнерів у вигляді пін
- 108 Класифікація пін, що знаходяться під тиском
- 109 Способи наповнення аерозольних балонів пропелентом
- 110 Нові аерозольні упаковки

5 ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ТА СТЕРИЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО І ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Лікарські засоби для парентерального і офтальмологічного застосування – це стерильні препарати, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини. До них належать розчини, емульсії, суспензії, порошки й таблетки для отримання розчинів, ліофілізовані препарати, що вводяться в організм парентерально. До цієї ж групи умовно можна віднести очні лікарські форми, котрі потребують тих же умов виробництва, що і лікарські форми для ін'єкцій.

На даний час серед всіх готових лікарських засобів (ГЛЗ), що випускаються фармацевтичною промисловістю, на долю парентеральних препаратів припадає близько 40 %.

Широке розповсюдження ін'єкційного способу введення лікарських препаратів обумовлено рядом переваг:

- швидкість настання терапевтичного ефекту при практично повному усмоктуванні лікарських речовин, що вводяться
- відсутність на шляху лікарських речовин досить потужних ферментних систем, здатних їх інактивувати або змінювати;
- можливість керувати концентрацією речовин в судинному руслі;
- ін'єкційні препарати можна вводити хворому у невідомому стані;
- ін'єкційні препарати можна заготовити в необхідній кількості на тривалий строк зберігання.

Ін'єкційне введення лікарських препаратів передбачає порушення шкіряного покриву, що пов'язане з можливим інфікуванням хворого. Тому виробництво ін'єкційних лікарських форм має особливості у порівнянні з виробництвом інших фармацевтичних препаратів.

До розчинів для ін'єкцій Державна Фармакопея України I видання пред'являє дуже високі вимоги, зокрема, розчини для ін'єкцій повинні бути стерильними, стабільними при стерилізації і зберіганні, не містити пірогенів і механічних домішок. Деякі ін'єкційні препарати повинні бути ізотонічними, ізоіонічними, ізогідричними, мати певну в'язкість.

З метою виконання цих вимог і створення оптимальних умов, котрі забезпечили б випуск високоякісних лікарських форм, останнім часом розроблені вимоги до виробництва стерильної продукції, котрі викладені в GMP Всесвітньої Охорони Здоров'я (ВОЗ) “Sterile pharmaceutical products”, GMP ЄС (Європейського співтовариства) “Manufacture of sterile medicinal products”, Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика СТ-Н МОЗУ.

Однією з умов виробництва якісної стерильної продукції і торгівлі нею на вітчизняному і зарубіжному фармацевтичних ринках є забезпечення якості препаратів за рахунок виконання, в першу чергу, принципів і правил належної виробничої практики (GMP – Good manufacturing practice).

5.1 Промислове виробництво лікарських форм та стерильних препаратів парентерального застосування

Лікарські засоби для парентерального застосування – це стерильні препарати, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій, імплантацій в організм людини або тварини. До них відносяться розчини, емульсії, суспензії, порошки і таблетки для отримання розчинів і імплантацій, ліофілізованих препаратів, що вводяться в організм парентерально (підшкірно, внутрішньом'язево, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, в різні порожнини).

Скляний посуд для ін'єкційних розчинів виготовляють із медичного скла (нейтрального або силікатного), які являють собою твердий розчин (сплави) силікатів, оксидів металів і деяких солей.

5.1.1 Ін'єкційні розчини в ампулах

Підготовка ампул до наповнення

Ампули є скляними посудинами різної місткості (1, 2, 3, 5, 10, 20 і 50 мл) і форми, що складаються з розширеної частини, – корпуси (кульки), куди поміщаються лікарські речовини (у розчині або іншому стані) і 1-2 капіляри (стебла), що служать для наповнення і спорожнення ампул. Капіляри можуть бути рівними або з пережимом.

При оцінці якості ампульного скла, передусім, перевіряють і термічну стійкість, при цьому важливе значення мають його легкоплавкість, безбарвність, прозорість.

Хімічна стійкість скла

Хімічна стійкість скла характеризує опірність стекло руйнівній дії агресивних середовищ.

Хімічна стійкість скла в деяких випадках може бути визначена вже на вигляд. При зберіганні на склі з'являються плівка вологи, що поступово переводить силікати в лузі. Вуглекислота лугу вступає у взаємодію з лугами, утворюючи карбонати лужноземельних металів, що вивітрюються після висихання водної плівки і утворюють брудний наліт або кристали, особливо на внутрішній поверхні ампул. Такі ампули вважаються непридатними для використання.

Не існує жодного сорту скла, яке не піддавалося б змінам при його контакті з водою, кислотами, лугами. При взаємодії з водою на поверх-

ні скла в першу чергу відбувається гідратація і гідроліз силікатів, і перехід в розчин іонів лужних металів – процес вилугування. У хорошому склі вилугування, навіть при тривалій дії води, відбувається тільки на поверхні, тоді як в нижчому за якістю склі це явище охоплює і більш глибоко-лежачі шари. При цьому розрізняють загальну вилуговність, коли відбувається розчинення усіх складових частин скла, і приватну, коли в розчин переходять окремі компоненти скла, в основному іони лужних металів.

Дія кислот, солей і підстав в принципі не відрізняється від дії чистої води. Але розбавлені кислоти нейтралізують іони лужних металів, що перейшли в розчин, і їх дія ослабляється.

Дія лужних розчинів на ампульне скло залежить від концентрації луку: із збільшенням концентрації луку, процес вилугування посилюється, при цьому його дія в першу чергу спрямована на розчинення силікатів.

Для оцінки хімічної стійкості ампульного скла застосовують різні методи визначення: за допомогою різних кислотно-основних індикаторів (по зміні забарвлення); за допомогою рН-метра (по зрушенню рН); вагові методи (по кількості компонентів, що вилужилися, із зважених скляних зразків при контакті з водою) і так далі.

Як контрольні зразки зазвичай використовують воду очищену і різні спеціальні розчини лікарських речовин, що контактують із склом ампул при виготовленні ін'єкційних розчинів і їх зберіганні.

У фармацевтичній практиці використовується нейтральне ампульне скло (НС): 1 класу – НС-1 і НС-3; 2 класи - НС-2 і слаболужне АБ-1.

Для підвищення термічної стійкості ампул їх піддають відпалу. При цьому знімається залишкова напруга, що виникла в ампулах при їх формуванні на напівавтоматах. Процес відпалу полягає в тому, що ампули нагрівають до температури близькою до температури розм'якшення скла, витримують при цій температурі 10 хв і поступово охолоджують до температури 100 °С (30 хвилин), а потім до кімнатної температури.

Підготовка ампул до наповнення включає наступні операції: розтин капілярів, миття ампул, їх сушку і стерилізацію.

Розтин капілярів

Нині на заводах капіляри ампул обрізують в процесі їх виготовлення на склоформуючих автоматах. Крім того, використовуються і самостійні автомати для різання капілярів, типу автомата Резепіна.

У момент розтину капілярів ампул відбувається засмокування всередину часток скляного пилу і навколишнього повітря, що утворюються при розломі скла, з механічними частками, що містяться в ньому, що пов'язано з розрідженням усередині ампули.

Для запобігання цьому явищу в автоматах для різання ампул необхідно забезпечувати їх попереднє підігрівання, подавати в зону різання

чисте профільтроване повітря і встановити в місці різання вузол обмивання капіляра ампули фільтрованою знесоленою водою.

Миття ампул

Процесу миття ампул передує набір ампул в касети.

Крупноємні ампули в касети набираються вручну. Набір дрібноємних ампул (1, 2, 3, і 5 мл) виконують на автоматах Резепіна.

Миття ампул – одна з найвідповідальніших стадій ампульного виробництва. Розрізняють зовнішнє і внутрішнє миття.

Для зовнішнього миття використовують напівавтомат, що є апаратом з кришкою, в який на підставку, що вільно обертається, встановлюється касета з ампулами. Над касетою розташований душуючий пристрій, за допомогою якого на ампули попадається фільтрована гаряча вода. Під впливом струменів води касета обертається, чим і досягається рівномірне обмивання ампул.

Внутрішнє миття ампул здійснюється вакуумним, шприцевим, ультразвуковим, термічним і пароконденсатійним способами.

Найбільш поширений у вітчизняній технології вакуумний спосіб миття. Процес миття здійснюється таким чином: касету з ампулами поміщають в герметично закритий апарат капілярами вниз, так щоб після наповнення апарату водою вони були занурені у воду, потім в ньому створюють і різко скидають вакуум. При створенні вакууму повітря, що знаходиться в ампулах, відсасується і бульбашками проходить через водний шар. У момент скидання вакууму вода з силою спрямовується всередину ампули, омиваючи її внутрішню поверхню, потім при повторному створенні вакууму із зваженими в ній механічними домішками, що раніше знаходилися на стінках ампул, відсасується і зливається з апарату. Цикл повторюється багаторазово, до отримання промивних вод з мінімальною кількістю механічних включень.

Суть шприцевого миття полягає в тому, що в ампулу, орієнтовану капіляром вниз, вводять порожнисту голку (шприц), через яку під тиском подають воду. Турбулентний струмінь води з шприца відмиває внутрішню поверхню ампули і віддаляється через проміжок між шприцом і отвором капіляра.

Ультразвуковий спосіб миття. Проходження ультразвуку в рідині супроводжується стисканнями, що чергуються, і розрідженнями і великими змінними прискореннями. У рідині утворюються розриви, звані порожнинами кавітацій, які у момент стискування закриваються. В цей час тиск в бульбашках може досягати декількох тисяч атмосфер. Пульсуючі бульбашки кавітацій відшаровують частки забруднень. Перевага цього методу перед іншими, окрім високої ефективності видалення міцно утримуваних забруднень (головним чином, часток скла) – можливість від-

бракування ампул з мікротріщинами, які під дією ультразвуку руйнуються.

Процес ультразвукового миття проводиться в апаратах для вакуумного миття, з тією лише відмінністю, що під капілярами на відстані 10 мм знаходяться випромінювачі ультразвуку. Касети з ампулами заповнюються гарячою знесоленою водою вакуумним способом. В цей час на 30 с автоматично включається генератор ультразвуку і при озвучуванні відбувається швидке і повне видалення води із забрудненнями з ампул. Цикл повторюється кілька разів.

Термічний спосіб. Він полягає в наступному: заздалегідь ампули мийуть вакуумним способом, заповнюють водою дистильованою з температурою 60-80 °С і поміщають капілярами вниз в зону інтенсивного нагріву (300-400 °С). При цьому тепловий потік, що передається від стінки ампул до рідини, викликає конвективні струми, рух рідини при кипінні стає інтенсивним. Механічні частки відшаровуються від стінок і разом з водою віддаляються з ампул за рахунок надлишкового тиску пари, що створився в них, над рідиною.

Пароконденсаційний спосіб миття. Суть цього способу полягає в тому, що касету з ампулами поміщають в герметичний апарат, потім з апарата і ампул парою видавлюють атмосферне повітря і апарат наповнюють гарячою водою (температура 80-90 °С). Далі пару, що знаходиться в ампулах, конденсують, внаслідок чого вони майже цілком заповнюються турбулентним потоком води. Під впливом виникаючого вакууму вода в ампулах скипає і миттєво викидається з них. Цикл повторюють кілька разів міняючи воду.

Сушка ампул

Промиті тим або іншим способом ампули після перевірки їх чистоти висушують в сушарних шафах гарячим повітрям при температурі 120-130 °С протягом 15-20 хв. Останніми роками для сушки і стерилізації ампул на великих хіміко-фармацевтичних підприємствах використовуються тунельні сушарні камери, в яких ампули в касетах переміщуються по ланцюговому транспортеру протягом 25 хв при нагріванні інфрачервоними променями в сушарній частині тунелю до 270 °С, а в тій, що стерилізує до 300 °С.

Виробництво розчинів для ін'єкцій, що вимагають спеціального очищення

При виготовленні лікарських форм для ін'єкцій необхідними є наступні умови:

- жорстка асептика;
- лікарські речовини і розчинники мають бути високої якості і апірогенні;

- розчини для ін'єкцій мають бути високої якості і не містити механічних включень;
- стерильність;
- ізотонічність;
- стійкість лікарських форм при стерилізації і зберіганні.

Пірогенні речовини є складними органічними сполуками типу поліпептидів або полісахаридів. До складу деяких пірогенних речовин входять до 75 % фосфорильованих полісахаридних компонентів, що складаються з рамнози, ксилози, глюкози, галактози, ацетилгексозаміну і до 25 % жироподібних речовин. Пірогенні речовини дуже маленького розміру. Вони проходять через фільтри з розмірами пір 0,005-0,001 мкм і зазвичай потрапляють в розчин з повітря при недотриманні умов асептики. Вони термостабільні і повне знищення пірогенних речовин досягається в сушарці при температурі 200 °С протягом 45 хвилин. Введення пірогенних розчинів в організм (особливо внутрішньовенно) може викликати пірогенну реакцію: підвищення температури тіла на 2 -3 °С, озноб, блювоту і інші побічні явища.

Для видалення пірогенних речовин з розчинів можуть бути використані хімічні, фізико-хімічні, ензиматичні методи.

Фізичні методи видалення пірогенів

Найбільш зручним і досить ефективним методом є обробка розчину активованим вугіллям (0,1 %) з метою адсорбції пірогенних речовин.

У виробництві ін'єкційних розчинів застосовується активоване вугілля марки "А", заздалегідь оброблений розчином хлоридної кислоти (до 40 мл дистильованої води додають 1,2 г хімічно чистої хлоридної кислоти і промивають спочатку гарячою водопровідною водою, а потім дистильованою водою). Промите вугілля повинне відповідати наступним вимогам:

- рН водного витягу має бути в межах 4,5-5,0;
- хлориди, сульфати, солі кальцію і важких металів мають бути відсутніми;
- вміст солей заліза – не більше 0,003 %.

Після додавання вугілля розчин ретельно збовтують протягом 5-10 хвилин, потім фільтрують в асептичних умовах в стерильні склянки.

Якщо розчин підлягає обробці активованим вугіллям, то лікарські речовини розчиняють не в усій кількості води. Частиною води, що залишилася, промивають фільтр з вугіллям.

Не усі ін'єкційні розчини можна обробляти активованим вугіллям, оскільки багато препаратів (алкалоїди, їх синтетичні аналоги, гексаметилентетрамін та ін.) можуть адсорбуватися частково або повністю активованим вугіллям. Розчини глюкози, натрію тіосульфату, натрію хлориду,

кальцію глюконату, кальцію хлориду, аскорбінової кислоти і магнію сульфату можна обробляти вугіллям, оскільки вони не адсорбуються.

Для видалення пірогенних речовин також використовується автоклавування. При стерилізації в автоклаві при 120 °С пірогенність зменшується після закінчення 30 хвилин на 25 %, 1 години – на 70 %, 2 годин – на 95 % і після 4 годин – на 100 %.

До фізичних методів видалення пірогенів з розчинів слід віднести знищення їх за допомогою ультразвуку з частотою 2 МГц і інтенсивністю 2 Вт/см² протягом 10 хв. При цьому досягається повне руйнування пірогенних речовин. При дії ультразвуку рН води змінюється на $\pm 0,75$.

Хімічні методи видалення пірогенів. Розчини, що містять пірогени, нагрівають при 100 °С протягом 2 годин з добавкою 0,1 моля перекиси водню, або нагрівають при температурі 116 °С протягом 20 хвилин з добавкою 0,04 моля перекиси водню.

Розроблено ряд методів на використанні розчину перманганату калію. Рекомендується також додавати до розчину невеликі кількості гіпохлориту: на 1 л додають 0,25 мл розчину гіпохлориту натрію із вмістом активного хлору близько 0,5 %, суміш витримують 30 хвилин. Надлишок гіпохлориту видаляють за допомогою активованого вугілля (з розрахунку 15 % від об'єму води). Для видалення пірогенів пропонується також обробляти розчини п-хіноном і антрахіноном, що утворюють з пірогенами комплексні сполуки.

Для знищення пірогенних речовин можна використовувати підігрівання розчину з 0,1 н розчином гідроксиду натрію або хлоридної кислоти протягом 1 години. При цьому відбувається гідролітичне розщеплення пірогенів з утворенням моносахаридів, що не мають пірогенних властивостей. Витрата кислоти і лугу при цьому дуже велика, тому метод неекономічний.

Із-за можливої взаємодії компонентів, хімічні методи мало прийнятні при промислового виготовленні розчинів для ін'єкцій.

Технологія приготування розчинів для ампулювання

Розчини для ін'єкцій готують масооб'ємним способом. За відсутності мірного посуду великих об'ємів для визначення кількості води слід використовувати таблиці (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Коефіцієнти збільшення об'ємів водного розчину при розчиненні лікарських речовин

Лікарська речовина (1 г)	Коефіцієнт збільшення об'єму, мл/г
Кальцію хлорид	0,58
Магнію сульфат	0,50
Гексаметилентетрамін	0,78
Глюкоза (вміст води 10 %)	0,69
Натрію хлорид	0,33

Коефіцієнт збільшення об'єму показує, на скільки мл збільшується об'єм розчину при розчиненні у воді 1 г речовини. У заводських умовах розчини готують в реакторах, забезпечених оболонкою для підігрівання і перемішувачими пристроями.

Фільтрування

Для видалення механічних домішок розчини, призначені для ампулювання, піддають фільтруванню. Найважливіша частина будь-якого фільтру – фільтрувальна перегородка, що затримує тверді частки і що легко відділяє їх. Вона повинна мати достатню механічну міцність, низький гідравлічний опір і хімічну стійкість, забезпечувати можливість регенерації, а також бути доступною за вартістю, не змінюючи при цьому фізико-хімічні властивості фільтрату. Матеріали, що фільтрують, повинні максимально захищати розчин від контакту з повітрям; затримувати дуже дрібні частки і мікроорганізми; не виділяти волокна і механічних включень; витримувати теплову стерилізацію.

Фільтрувальні перегородки перед вживанням мають бути обов'язково промиті до повного видалення розчинних речовин, твердих часток або волокон.

Вибір перегородок, що фільтрують, обумовлюється фізико-хімічними властивостями фільтрованого розчину (розчинювальна здатність рідкої фази, летючість, в'язкість, рН середовища), концентрацією і дисперсністю твердої фази, масштабами виробництва.

При виробництві розчинів для ін'єкцій частіше використовують тонке фільтрування як основне або попереднє, передування мікрофільтруванню.

Перегородки, що фільтрують, використовувані для цієї мети, можуть затримувати частки, як на поверхні, так і в глибині матеріалу, що фільтрує. Залежно від механізму затримання часток розрізняють фільтри глибинні або поверхневі.

Наповнення ампул

Очищені від механічних домішок розчини для ін'єкцій використовують для наповнення ампул. Процес наповнення можна реалізувати вакуумним, шприцевим або пароконденсаційним способами, тобто тими ж способами, що і внутрішнє миття ампул.

Перевагою вакуумного способу наповнення є висока продуктивність: 30-50 тис. ампул в годину на одному апараті.

Недоліки: неточність дозування складає $\pm 15\%$; з вакуум-апарата на повторну фільтрацію подається розчину в три рази більше, ніж його витрачається на заповнення ампул; значно ускладнюється ампулювання розчинів в струмі інертного газу.

Перевагою шприцевого способу наповнення є висока точність дозування – $\pm 2\%$, легко здійснюється газовий захист. Проте продуктивність такого способу значно нижча, ніж вакуумного – 6-9 тис. ампул в годину.

Висока точність дозування – $\pm 2-3\%$ і хороша продуктивність – переваги пароконденсаційного методу наповнення, який знаходить усе більш широке застосування на підприємствах.

При застосуванні того або іншого методу наповнення існують єдині норми наливання в ампули водних або неводних розчинів для ін'єкцій (таблиця. 5.2).

Таблиця 5.2 – Норми заповнення ампул

Номінальний об'єм, мл	Дійсний об'єм для нев'язких рідин, мл	Дійсний об'єм для в'язких рідин, мл
1,0	1,10	1,15
2,0	2,15	2,25
5,0	5,30	5,50
10,0	10,50	10,70
20,0	20,60	20,90
50,0	51,00	51,50
більш 50,0	не більше 2 % номінального	не більше 3 % номінального

Стерилізація

Запаяні на напівавтоматах ампули піддають стерилізації, використовуючи різні методи.

Термічна стерилізація

Існує декілька видів термічної стерилізації:

а) парова – автоклавання при 119-121 °С (1,0-1,1 МПа) протягом 8-15 хв, при 110 °С (0,5 МПа) протягом 30-60 хв;

б) стерилізація текучою парою в паровому стерилізаторі при 100 °С протягом 30-60 хв;

в) повітряна – в ампульному виробництві використовується метод повітряної стерилізації при 180-200 °С. Кращими є стерилізатори з ламінарним потоком повітря, нагрітого до необхідної температури, що покращує створення рівномірного температурного поля і усуває забруднення окалиною від стінок, що обігріваються, і з повітря у момент вивантаження.

Радіаційна стерилізація

Її використовують для термолабільних ін'єкційних розчинів – біологічного і бактерійного походження, антибіотиків. Бактеріцидний ефект іонізуючого випромінювання проявляється в результаті дії на метаболічні процеси в клітині. Для променевої стерилізації використовують гамма-випромінювання від ізотопів $^{60}\text{Co}_{27}$, $^{137}\text{Cs}_{55}$. Проте цей спосіб стерилізації при необхідних дозах опромінення (2,5-5,0 Мрад) в деяких випадках (особливо при малих концентраціях речовини) призводить до сильного розкладання. Цей метод за економічними показниками перевершує асептичне виготовлення розчинів із стерильною фільтрацією, але дещо поступається тепловій стерилізації. Проте в майбутньому може наблизитися до неї із-за неминучого зниження відносної вартості ізотопів – побічних продуктів атомної енергетики.

Хімічна стерилізація

Це газова стерилізація, заснована на застосуванні летких дезінфікуючих речовин, що легко видаляються з середовища шляхом слабкого нагріву або вакууму. Цей метод використовують для стерилізації чутливих до нагрівання речовин. Як дезінфікуючі речовини використовують оксид етилену або суміш оксиду етилену і бромистого метилу в співвідношенні 1:2,5. Стерилізацію здійснюють в спеціальних апаратах, де по черзі створюють вакуум і тиск. Об'єкти, що стерилізуються, заздалегідь упаковують в поліетиленові пакети. Вироби, простерилізовані газовим методом, втримують у вентильованому приміщенні протягом декількох діб.

Стерилізація фільтруванням

Цей метод використовується для стерилізації термолабільних речовин із застосуванням мембранних і глибинних фільтрів, що затримують мікроорганізми і їх спори.

Мембранні фільтри характеризуються ситовим механізмом затримання і постійним розміром пір при експлуатації. Максимальний діаметр пір стерилізуючого мембранного фільтру не перевищує 0,3 мкм.

Глибинні фільтри характеризуються складним механізмом затримання (ситовим, адсорбційним, інерційним) і в більшості випадків непо-

стійним розміром пір. Стерилізацію фільтруванням проводять в асептичних умовах.

Тиндалізація

Ін'єкційні розчини, поміщені в шприц-тюбіки, стерилізують тиндалізацією – тричі, їх нагрівають до 60 °С протягом 30 хвилин, з перервами в добу, протягом якої об'єкти термостатують при температурі 37±1 °С для проростання спорових форм у вегетативних.

5.1.2 Інфузійні розчини

Інфузійні розчини є найскладнішою групою лікарських засобів для парентерального застосування. До них відносяться фізіологічні розчини, які за складом розчинених речовин здатні підтримувати життєдіяльність клітин і органів, не викликаючи істотних зрушень фізіологічної рівноваги в організмі.

Для виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування використовують допоміжні речовини, які забезпечують ізотонічність препаратів щодо крові, регулюють рН, поліпшують розчинність діючих речовин, запобігають розкладанню, забезпечують відповідні антимікробні властивості препарату. Ці речовини у використовуваних концентраціях не повинні негативно впливати на дію лікарського засобу, бути нетоксичними і не викликати небажане місцеве подразнення.

Як допоміжні речовини використовують кислоти аскорбінову, хлороводневу, винну, лимонну, оцтову, натрію карбонат, натрію гідроксид, натрію або калію сульфат, бісульфіт або метабісульфіт, натрію тіосульфат, натрію цитрат, натрію фосфат одно- і двозаміщений, натрію хлорид, ніпагін, ніпазол, динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, спирт полівініловий, хлорбутанол, крезол, фенол тощо.

Кількість деяких допоміжних речовин, якщо немає інших вказівок у приватних статтях, не повинна перевищувати таких концентрацій: для речовин типу хлорбутанолу, крезолу, фенолу – до 0,5 %, сірчистого ангідриду чи еквівалентних кількостей калію або натрію сульфіту, бісульфіту або метабісульфіту – до 0,2 %.

У медичній практиці застосовується велика кількість інфузійних розчинів. За функціональним призначенням інфузійні розчини підрозділяють на групи відповідно спрямованості їх дії.

1. Регулятори водно-сольового балансу і кислотно-основного стану: сольові розчини, осмодіуретики. Розчини здійснюють корекцію складу крові при зневодненні, викликаному діареєю, набряках мозку, токсикозі.

2. Гемодинамічні (протишокові) розчини. Призначення для лікування шоку різного походження і відновлення порушень гемодинаміки, зокрема мікроциркуляції, при використанні апаратів штучного кровообігу

для розведення крові під час операцій та ін. Дезінтоксикаційні розчини, що сприяють виведенню токсинів при інтоксикаціях різної етіології.

3. Препарати для парентерального живлення. Служать для забезпечення енергетичних ресурсів організму, доставки поживних речовин до органів і тканин.

4. Переносники кисню. Відновлюють дихальну функцію крові.

5. Комплексні розчини, що мають широкий діапазон дії і можуть комбінувати декілька вищеперелічених груп інфузійних розчинів.

За складом і особливостями застосування інфузійні розчини можна об'єднати в наступні групи:

1. Плазмозамінні і дезінтоксикаційні розчини. Дана група представлена найбільш широким асортиментом препаратів, що включає:

Препарати для корекції об'єму, складу і деяких функцій циркулюючої крові:

- препарати природного походження – препарати крові (цілісна кров, натівна, суха, заморожена плазма, альбумін); компоненти крові (еритроцитарна і тромбоцитарна маса, лейкоцитарний концентрат, імунологічно активні, гемостатичні препарати);

- синтетичні колоїди (високо-, середньо- і низькомолекулярні), що здатні утримувати воду.

Препарати для підтримки і відновлення об'єму і складу внутрішньо-і позаклітинної рідини:

- розчини глюкози (ізотонічні і гіпертонічні); розчини солей (гіпертонічні та ізотонічні).

2. Субстратвісні препарати, що застосовуються для парентерального живлення:

- препарати – джерела амінокислот;

- препарати – джерела жирних кислот;

- препарати – джерела вуглеводів.

Інфузійні лікарські засоби можна класифікувати залежно від типу лікарської форми, в якій вони існують:

- емульсії;

- концентрати для внутрішньовенних інфузій;

- порошки та ліофілізовані лікарські форми для внутрішньовенних інфузій;

- інфузійні лікарські препарати, приготовлені методом заморожування;

- розчини для внутрішньовенних інфузій.

НТД на інфузійні лікарські засоби включає наступні розділи: опис, достовірність, рН, прозорість, кольоровість, механічні включення, стерильність, пірогенність, токсичність, осмолярність, реактогенність (для

високомолекулярних розчинів), об'єм наповнення, середня маса вмісту (для порошків), однорідність дозування (для порошків), специфічні домішки, супутні або сторонні домішки, важкі метали, кількісний вміст, маркування і пакування.

Інфузійні розчини для внутрішньовенних інфузій

Розчини для внутрішньовенних інфузій призначені переважно для застосування у великих об'ємах. Внутрішньовенні інфузійні розчини не містять антимікробних консервантів і у відповідних умовах спостереження повинні бути прозорими і практично вільними від механічних частинок.

Одним з найпоширеніших розчинників, що застосовуються в приготуванні інфузійних розчинів, є вода для ін'єкцій.

До одного з найпоширеніших інфузійних розчинів відноситься розчин натрію хлориду ізотонічний 0,9 %, що ізотонічний плазмі крові і тому називається фізіологічним.

Номенклатура сольових розчинів, що випускаються підприємствами України, включає також ряд багатоконпонентних препаратів електролітів: «Дісоль», «Трісоль», «Ацесоль», «Хлосоль», «Квінтасоль», розчин Рінгера.

Провідне місце в номенклатурі інфузійних розчинів займає розчин глюкози 5, 10, 20 і 40 %.

Як парентеральне живлення в медичній практиці знайшли широке застосування інфузійні розчини на основі декстрану, такі як «Реополіглюкін», «Поліглюкін».

До поширених інфузійних розчинів, що підтримують колоїдний осмотичний тиск на рівні аналогічного показника крові, належать препарати на основі полівінілпіролідону (з молекулярною масою 8000 ± 2000) – «Неогемодез» і «Гемодез Н».

Для парентерального живлення застосовуються інфузійні розчини, які є гідролізатами, що отримуються з білків крові великої рогатої худоби або людини, казеїну та інших білків, а також такі, що є розчинами «чистих» амінокислот

Емульсії для внутрішньовенних інфузій

Емульсії для внутрішньовенних інфузій є однорідною на вигляд лікарською формою, що складається із взаємно нерозчинних тонкодиспергованих рідин, призначених для парентерального застосування. Емульсії для внутрішньовенних інфузій вимагають тонкого подрібнення дисперсної фази для уникнення емболії при введенні емульсії в кров'яне русло і не повинні виявляти ознак розшарування.

Концентрати для внутрішньовенних інфузій

Інфузійні розчини лікарських засобів випускаються як у готових до застосування формах, призначених для внутрішньовенних вливань без попереднього розбавлення в інфузійних середовищах, так і у формі концентрованих розчинів для інфузій, що містять лікарські речовини в малому об'ємі носія.

Концентрати для внутрішньовенних інфузій є стерильними розчинами, призначеними для інфузій після розведення. Концентрати розводять до вказаного об'єму відповідним розчинником перед застосуванням. Після розведення отриманий розчин повинен відповідати вимогам, що висуваються до інфузійних лікарських засобів.

Однією з додаткових вимог до концентратів для інфузій є сумісність їх з відповідними розчинами, що використовуються для розведення концентратів, стабільність після розбавлення і можливість внутрішньовенного введення.

Як розчинники концентратів для внутрішньовенних інфузій застосовуються в першу чергу сольові розчини і низькоконцентровані (5 % і 10 %) розчини глюкози, а також, у ряді випадків, інфузійні розчини інших груп, зокрема, білкові розчини.

Порошки та ліофілізовані лікарські форми для внутрішньовенних інфузій

Порошки для внутрішньовенних інфузій являють собою тверді стерильні речовини, поміщені в контейнер. При струшуванні з вказаним об'ємом відповідної стерильної рідини вони швидко утворюють прозорий, вільний від механічних частинок розчин. Після розчинення вони повинні відповідати вимогам, що висуваються до внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

Перспективною технологією отримання стабільних інфузійних розчинів є ліофілізація, що набула широкого розповсюдження як метод стабілізації речовин, що легко руйнуються. За цим методом стерильний водний розчин лікарської речовини заморожують у стерильному контейнері, лід і зв'язану воду в асептичних умовах видаляють сублимацією і вакуумною сушкою. Сушку заморожуванням можна проводити в готовій упаковці (флаконі, ампулі зі скла або пластику); можна проводити заморожування у балк-формі з подальшим розподілом ліофілізату. При розбавленні ліофілізатів водою отримують інфузійні концентровані розчини, що підлягають розведенню адекватними інфузійними середовищами-носіями. При ліофілізації знижується рівень забруднення і підвищується якість розчину.

Технологія виробництва інфузійних лікарських засобів

Виробництво розчинів для інфузій здійснюється в приміщеннях класів чистоти А, В, С, Б повітряного середовища.

Необхідний клас чистоти забезпечується за рахунок стерильної вентиляції, застосування установок – очищувачів повітря, створення необхідної кратності повітрообміну, спеціальної підготовки приміщень, устаткування, застосування бактерицидних ламп і підготовки персоналу.

Кожна технологічна операція процесу виробництва стерильних розчинів для інфузій вимагає відповідної чистоти повітря.

До приміщень класу А відносяться локальні зони для проведення технологічних операцій, що вимагають найменшого ризику забруднення: змішування в асептичних умовах, стерильної фільтрації розчину, наповнення первинної упаковки (контейнери, контейнери, пакети та ін.), герметизації первинної упаковки, збірки стерилізуючих фільтрів, вивантаження стерильних закупорювальних засобів. Умови приміщень класу А передбачають наявність ламінарного потоку повітря з однорідною швидкістю $0,45 \text{ м/с} \pm 20 \%$.

Приміщення класу В є навколишнім середовищем для зони класу А у випадках приготування і наповнення в асептичних умовах.

Приміщення класів С і D включають чисті зони для проведення технологічних операцій, що допускають підвищений ризик контамінації при виробництві інфузійної продукції, яка підлягає термічній стерилізації в кінцевій упаковці (приміщення, в яких здійснюється підготовка первинної упаковки і закупорювальних засобів, приготування і фільтрація розчинів, наповнення первинної упаковки, її герметизація і стерилізація продукції в первинній упаковці).

Для попередження мікробної контамінації і забруднення механічними частинками при виробництві інфузійних препаратів передбачаються технологічні і санітарні способи підготовки вентиляційного повітря виробничих приміщень, технологічного устаткування та інвентарю, персоналу і технологічного одягу Очищення повітря, що подається в приміщення А, В і С класів чистоти, повинне бути тріступінчастим. На першому ступені застосовуються чарункові фільтри типу ФЯВ або ФЯМ, на другому – сухі ролонні фільтри типу ФРП, на третьому - чарункові фільтри типу ФЯЛ, ЛАЙК, комбіновані фільтри типу 4 Ф або фільтри типу НЕРА або ULPA. Оптимальною для досягнення необхідного класу чистоти є система розміщення фільтрів, в якій фільтри НЕРА сполучені трубопроводами з центральною системою повітрообміну.

У приміщеннях класу чистоти А горизонтальні або вертикальні ламінарні потоки стерильного повітря у всьому об'ємі приміщень створює спеціальне устаткування.

Відповідно до вимог GMP, що висуваються до виробничих приміщень, всі поверхні повинні бути гладенькими, непроникними і непошкодженими, щоб звести до мінімуму утворення і накопичення пилу та мікроорганізмів, а також забезпечувати можливість багатократного застосування очищаючих і дезінфікуючих засобів. Покриття підлоги повинне бути не слизьким, стійким до стирання і мати щільну структуру.

Під підготовкою виробничих приміщень до роботи розуміють комплекс заходів, що складається з вологого прибирання, дезінфекції та УФ-опромінення, направлених на досягнення відповідного класу чистоти приміщень.

За умовами GMP ВООЗ, для виробництва стерильної лікарської продукції слід використовувати устаткування, яке можна ефективно стерилізувати парою, сухим жаром або іншими способами.

Підготовка тари і закупорювальних засобів

Підготовка первинної упаковки інфузійних лікарських засобів включає ряд операцій: розтарювання, перегляд і відбраковку, набір у касети (за необхідності), миття, сушіння, стерилізацію. Кожна з них або групи операцій повинні проводитися в приміщеннях певного класу чистоти, обумовленого особливостями виробництва конкретного препарату.

Підготовки контейнерів

Миття зовнішньої і внутрішньої поверхні контейнерів здійснюється в основному із застосуванням шприцевого або ультразвукового методу або їх комбінацій.

Метод шприцювання оснований на обробці контейнерів під тиском профільтованими водою очищеною, парою, повітрям при положенні контейнера горловиною вниз.

Ультразвуковий спосіб миття оснований на використанні коливань, що випромінюються магніострикційними перетворювачами, вмонтованими у дно або кришку апарата. При даному способі миття контейнери занурені у воду на певній відстані від випромінювачів.

Ефективнішим є контактнo-ультразвуковий спосіб очищення за рахунок безпосереднього контакту стінок контейнера з джерелом коливань. При цьому ультразвукові коливання збуджуються у самому виробі, що очищається, який стає випромінювачем, і очищення поверхні здійснюється як за рахунок специфічних ефектів, що виникають в рідині (імпульси тиску при захопванні кавітаційних порожнин), так і за рахунок механічних коливань самого контейнера.

У промислових умовах миття контейнерів здійснюється на типовому устаткуванні вітчизняного виробництва (наприклад, лінія підготовки контейнерів АЛВ виробництва Маріупольського ЗТО) або на імпортованих.

Обполіскування контейнерів проводять водою для ін'єкцій, профільтрованою через мембранний фільтр з порами розміром не більше 5,0 мкм.

Після миття контейнери за допомогою передавального пристрою надходять на стерилізацію. На цьому етапі використовуються сушильно-стерилізаційні установки тунельного типу, де контейнери проходять три зони: нагрів до температури стерилізації, витримка при цій температурі протягом заданого часу і охолодження. У всі зони тунеля подається профільтроване через фільтр тонкого очищення стерильне повітря в ламінарному потоці. Температура стерилізації в зоні повинна підтримуватися в межах 315 ± 35 °С, залежно від цього тривалість стерилізації складає від 5 до 30 хвилин.

Прикладом використовуваного устаткування для стерилізації може служити тунель сушильної стерилізації (камера Крупіна, Росія (рис. 5.1)); установка сушильної стерилізації LAS (Данія); тунельний стерилізатор «Пірокленз» (Голландія) та ін.

Підготовка закупорювальних засобів

Для підготовки пробок і ковпачків у виробничих умовах необхідно використовувати поліфункціональне устаткування з програмним управлінням, що дозволяє здійснювати всі операції в одному апараті.

Початковою стадією підготовки пробок і ковпачків є перегляд і обробка пробок на відповідність вимогам НТД, які проводяться з метою виключення вторинної контамінації мікроорганізмами або механічними включеннями після миття. Для перегляду закупорювальних засобів повинні бути спеціальні закупорювальні столи, обладнані джерелом денного світла.

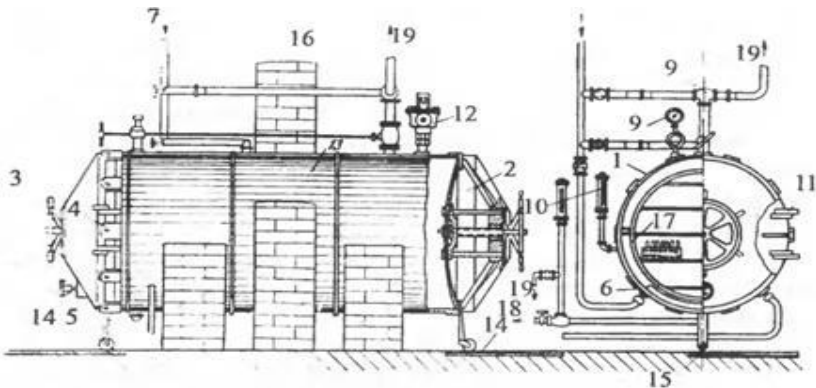


Рисунок 5.1 – Стерилізаційна камера Крупіна:

1 – корпус; 2 – кришка; 3 – штурвал, 4 – пази; 5 – повітряний клапан; 6 – змійовик; 7 – трубка; 8 – ежектор; 9 – манометр; 10 – термометр; 11 – петля кришки; 12 – запобіжний клапан; 13 – теплоізоляція; 14 – рейки для відводу матеріалу; 15 – рейки для відводу кришки; 16 – стінка; 17 – матеріал; 18, 19 – труби для виходу пари

Миття пробок і ковпачків включає декілька операцій почергової обробки миючими розчинами і обполіскування.

НТД регламентує наступну послідовність обробки пробок: відмивання гумової крихти й інших механічних забруднень, миття в розчині миючого засобу, дозволено до застосування, кип'ятіння в розчині натрію гідроксиду, соди кальцинованої або тринатрійфосфату, кип'ятіння в розчині кислоти хлороводневої.

Після кожної операції проводять обполіскування пробок проточною водою, потім очищеною.

Останнє обполіскування проводять проточною водою для ін'єкцій, профільтрованою через мембранний фільтр з порами розміром не більше 0,5 мкм.

Допускається проведення силіконування пробок.

Стерилізацію пробок проводять в автоклаві обробкою насиченою парою у воді для ін'єкцій з подальшою сушкою стерильним гарячим повітрям.

Для підготовки пробок використовуються промислові пральні машини і казани (для кип'ятіння пробок).

Послідовність обробки ковпачків включає миття ковпачків в розчині миючого засобу, обполіскування проточною водою питною, кип'ятіння ковпачків у воді очищеній або, при необхідності, в розчині миючого засобу або тринатрійфосфату, обполіскування водою очищеною. Останнє обполіскування проводять проточною водою для ін'єкцій, профільтрованою через мембранний фільтр з порами розміром не більше 5,0 мкм.

Стерилізацію ковпачків проводять насиченою парою в автоклаві у воді очищеній або в електростерилізаторі. Сушка ковпачків проводиться стерильним гарячим повітрям. Підготовлені стерильні матеріали первинної упаковки передаються в чисту зону через вмонтований у стіну стерилізатор із двостороннім доступом.

Матеріали первинної упаковки повинні проходити випробування на мікробіологічну чистоту. При виробництві інфузійних лікарських засобів, що не підлягають термічній стерилізації, слід контролювати їх стерильність і при необхідності – пірогенність.

Також матеріали первинної упаковки контролюються на вміст механічних включень.

Останнім часом наповнення інфузійних розчинів в промислових умовах почали здійснювати в контейнери полімерні з шийкою з полівінілхлориду різного об'єму (250, 500, 1000 мл). Контейнери комплектуються засобами герметично закупорювальними, наприклад, RAC 00410 виробництва фірми S.I.F.R.A. EST. S.p.a., Італія.

Інфузійні розчини, що випускаються в полімерних контейнерах, мають ряд переваг у порівнянні зі скляною тарою та полімерними пакетами.

Так, технологія виробництва забезпечує герметичність контейнера, що виключає можливість потрапляння сторонніх предметів і мікроорганізмів у розчин (у тому числі дрібних часток скла, які можуть бути у склянному пакуванні).

Контамінація голки і лікарського препарату при проколюванні закупорювального засобу контейнера пристроєм крапельниці виключена.

Контейнери из ПВХ, які поступають на виробництво повністю стерильні і не потребують стадій підготовки первинної тари і закупорювальних засобів

Іншою її перевагою є гарантія автентичності лікарського засобу, адже препарати в такому пакуванні практично неможливо підробити в силу специфіки виробничого процесу.

Додатково на виробництві проводиться стерилізація контейнерів з розчинами в автоклаві.

Приготування інфузійних розчинів

Основними стадіями виробництва інфузійних розчинів є:

- підготовка виробництва;
- підготовка сировини і води для ін'єкцій;
- підготовка контейнерів до наповнення;
- приготування і фільтрація розчину;
- наповнення, закупорювання і закатування контейнерів;
- пакування, маркування готової продукції.

Місткості (реактори), в яких здійснюють приготування розчинів для інфузій, повинні бути скляні, фарфорові, емальовані або із спеціальних сортів сталі, герметично закриватися, бути забезпеченими мішалкою і, у ряді випадків, паронагрівачем. Вони не повинні мати вад, щоб уникнути забруднення розчинів або хімічної дії на них. Всі частини технологічного устаткування, що стикаються з розчинами, повинні бути виготовлені з хімічно стійких матеріалів.

Закриті ємності для вихідних розчинів чи напівпродуктів повинні бути попередньо очищені та простерилізовані; у чистих приміщеннях про-

водять контроль на наявність частинок у стані спокою, при роботі установок і в процесі виробництва. Застосовують лазерний пристрій для підрахунку частинок.

Будь-який газ (стиснений, природний, інертний), що контактує в ході технологічного процесу з розчинами чи іншою проміжною продукцією, повинен пройти стерилізуючу фільтрацію.

Розчини для інфузій готують за масооб'ємним принципом, тобто речовини, що розчинюються, беруть по вазі, а розчинника стільки, щоб отримати заданий об'єм розчину.

Для збільшення швидкості розчинення можна змінювати температурний режим, зменшувати в'язкість шляхом зміни гідродинамічних умов і попередньо подрібнювати вихідну речовину. Часто технологічний процес розчинення проводять у реакторах, що мають обігрів парою або охолодження системи водою чи розсолем, і перемішувачий пристрій. Перемішування дозволяє переміщати шари рідини в реакторі, змінюючи різницю концентрацій речовини у розчиннику і замінюючи молекулярну дифузію в рідкому середовищі на конвективний і турбулентний масоперенос. Інтенсивне перемішування зменшує товщину дифузійного межового шару, інтенсивний масоперенос сприяє швидкому завершенню розчинення.

Перемішування в рідкому середовищі здійснюють кількома способами:

- механічне – за допомогою мішалок різної конструкції;
- пневматичне – стисненим повітрям або інертним газом з пульсацією чи без неї;
- гравітаційне – перемішування, основане на різній щільності розчинника і розчину, здійснюється самочинно, наприклад, розчинення відбувається за рахунок циркулюючих потоків різної концентрації;
- акустичне (ультразвукове) перемішування досягається застосуванням магнітострикційних та гідродинамічних типів рідинних свистків і роторно-пульсаційного апарата. У цьому випадку за рахунок кавітації, механічної дії подрібнюється тверда фаза, що значно прискорює процес розчинення;
- циркуляційне (перемішування перекачуванням рідини за допомогою насоса з ємності і повертання до неї через розбризкуючий пристрій). Циркуляцію всередині реактора можна створити подаванням пари в рідину через сопло, при цьому одночасно здійснюють нагрівання.

Найбільш поширеним та використовуваним у виробництві при приготуванні інфузійних розчинів є механічне перемішування за допомогою мішалок різної конструкції. Залежно від швидкості обертання вони діляться на тихохідні ($0,2-1,3 \text{ c}^{-1}$) та швидкохідні ($2-30 \text{ c}^{-1}$). Робочою їх частиною є лопаті різної форми, які кріпляться на валу і приводяться в

обертальний рух від електродвигуна через передавальний механізм. За влаштуванням лопатей розрізняють мішалки лопатеві, пропелерні, турбінні та ін. Вони застосовуються для перемішування рідин малої в'язкості і складаються з двох чи більше лопатей і навіть можуть бути багаторядними (багатоярусними), коли для збільшення об'єму перемішуваних шарів на одному валу кріпиться декілька лопатей на різній висоті.

Пропелерні мішалки мають гвинтоподібно зігнуті лопати – кут нахилу по довжині від 45° біля маточини до 20° на кінці лопаті, що забезпечує захоплення всіх шарів рідини. Швидкість обертання для в'язких рідин складає $2-8 \text{ с}^{-1}$, а для рухомих – $3-30 \text{ с}^{-1}$.

Турбінні мішалки можуть бути відкритого і закритого типу з плоскими і похилими лопатями. Забезпечують інтенсивне перемішування, створюючи радіальні та осьові потоки рідини.

У ряді випадків приготування розчинів для інфузій супроводжується додатковими операціями: підготовкою сировини (наприклад, прожарення субстанції натрію хлориду) або очищенням розчинів від каламутності, опалесценції або солей важких металів (адсорбцією).

Інфузійні розчини повинні піддаватися стерилізуючій фільтрації.

Після стадії фільтрації наступною є стадія наповнення первинної упаковки інфузійними розчинами, закупорювання контейнерів або герметизація полімерних ємностей. Цей процес на фармацевтичних підприємствах частково або повністю автоматизований і здійснюється за допомогою дозуючих установок різної конструкції і продуктивності.

5.2 Промислове виробництво лікарських форм та стерильних препаратів офтальмологічного застосування

У сучасних фармакопеях і НТД різних країн до офтальмологічних засобів висуваються такі ж вимоги, як і до ін'єкційних розчинів: вони повинні максимально очищатися від механічних і мікробних забруднень, мати точну концентрацію речовин, бути ізотонічними, стерильними і стабільними, а в окремих випадках мати пролонговану дію і буферні властивості.

Крім того, необхідно враховувати і той факт, що фізіологічна область рН слезової рідини, як і рН крові, складає 7,4 (безболісна), область терпимості охоплює рН від 7 до 9, причому відхилення в кислий бік чутливіші для ока. Дослідним шляхом встановлено, що розчини з рН нижче 5,8 і вище 11,4 в 99 % випадків викликають подразнення ока.

Для досягнення необхідного значення рН розчинів для очей застосовуються в основному фосфатні, ацетатні та інші буферні розчини.

Виготовлення очних лікарських засобів здійснюють в асептичних умовах: це обумовлено тим, що вони наносяться на кон'юнктиву хворого

ока. У нормі сльозова рідина містить лізоцим, що володіє здатністю руйнувати мікроорганізми, що потрапили на кон'юнктиву, проте при очних захворюваннях вміст лізоциму (мурамідози) у сльозовій рідині знижується і око виявляється недостатньо захищеним від дії мікроорганізмів. У зв'язку з цим, умови проведення технологічного процесу виробництва очних лікарських засобів і всі підготовчі операції повинні бути такими ж, як і у виробництві інших стерильних лікарських форм.

Серед офтальмологічних ОЛЗ найбільшу питому вагу мають очні краплі, мазі, вставки.

Класифікація очних лікарських форм та вимоги до них

Відповідно до визначення Державної фармакопеї України очні лікарські засоби – це стерильні рідкі, м'які або тверді препарати, призначені для нанесення на очне яблуко і (або) кон'юнктиву чи для введення в кон'юнктивальний мішок. Очні лікарські засоби класифікують таким чином:

- очні краплі;
- очні примочки;
- очні м'які лікарські засоби;
- очні вставки.

Крім того, до них також належать:

- офтальмологічні ін'єкції:
 - а) субкон'юнктивальні, які вводять в кон'юнктивальний мішок, звідки лікарська речовина дифундує через склеру в око;
 - б) ретробульбарні, які вводять за очне яблуко;
- очні спреї;
- мазі для повік, призначені для застосування на зовнішній поверхні очної повіки;
- рідини для обробки контактних лінз – стерильні, зволожувальні і дезінфікувальні водні розчини для зберігання, очищення та полегшення аплікації контактних лінз або контактних стекол офтальмологічних приладів, які використовуються для досліджень ока.

На сьогоднішній день вимоги до препаратів, які застосовуються в офтальмологічній практиці, значно зросли. Сучасні фармацевтичні кодекси, специфікації різних країн, Державна фармакопея України не роблять суттєвої різниці між ліками для лікування захворювань очей і парентеральними препаратами. І ті і інші повинні бути максимально звільненими від механічних і мікробних забруднень.

Лікарські засоби для очей мають бути: стерильні, стабільні, ізотонічні (осмолярні або осмоляльні), містити точне дозування лікарської речовини, не мати видимих неозброєним оком механічних забруднень, деякі повинні мати пролонговану дію, зручні в застосуванні.

Принципи стерильності та стабільності

Необхідність виготовлення очних лікарських форм у асептичних умовах зумовлюється тим, що вони наносяться на кон'юнктиву хворого ока. За нормальних умов слізна рідина містить особливу антибіотичну речовину – лізоцим (за сучасною класифікацією ферментів має назву муромідаза), який здатний до лізису мікроорганізмів, що потрапляють на кон'юнктиву. При більшості захворювань очей кількість лізоциму в слізній рідині знижується, у результаті чого око стає недостатньо захищеним від впливу мікроорганізмів, тому застосування нестерильних ліків може призвести до важких наслідків, іноді навіть до втрати зору.

Проблеми уникнення мікробного обсіменіння і псування лікарських засобів для очей пов'язані з тим, що в цих ліках можуть створюватися сприятливі умови для розмноження мікроорганізмів. Ступінь ризику обсіменіння ліків залежить від багатьох чинників, таких як: наявність патогенної мікрофлори у повітрі виробничого приміщення, порушення режимів стерилізації, умов застосування тощо. Мікробна контамінація неприпустима не лише з санітарно-гігієнічної точки зору, але й з позиції збереження хімічної стабільності ліків, оскільки обсіменіння мікроорганізмами прискорює розкладання лікарських препаратів під дією бактеріальних ферментів і призводить до їх псування внаслідок різноманітних реакцій (окиснення, відновлення, полімеризації тощо). У зв'язку з цим умови проведення технологічного процесу виробництва очних лікарських засобів та всі підготовчі операції мають бути такими, як і під час приготування інших стерильних лікарських препаратів.

Особливо зростає роль асептичних умов при виготовленні очних лікарських засобів, що не підлягають термічній обробці (стерилізації), а також тих, що містять термолабільні лікарські речовини (спреї, емульсії, суспензії тощо). При нагріванні в них різко посилюються процеси кристалізації, флокуляції і коалесценції. Дотримання правил асептики – єдиний спосіб забезпечення належної якості таких ліків.

На практиці це досягається завдяки тому, що термолабільні речовини в асептичних умовах розчиняють у попередньо простерилізованому розчиннику або в основі для мазі в стерильному посуді, додаючи за необхідністю консерванти і стабілізатори. Для гарантування стерильності деякі розчини фільтрують через фільтри, здатні затримувати мікроорганізми. Наповнення первинної тари та закупорювання теж слід проводити в асептичних умовах. Ці маніпуляції здійснюються в спеціальних блоках, модулях, боксах, де ступінь чистоти дорівнює класу А або В.

Очні лікарські препарати, що містять термостабільні речовини, готують у виробничих приміщеннях класу С або D з обов'язковою стерилізацією (термічною, газовою або радіаційною).

Лікарські речовини, які застосовуються у складі очних засобів, за ступенем стійкості під час стерилізації умовно поділяють на такі групи, водні розчини яких:

- витримують стерилізацію при температурі 100-120 °С протягом 30 хв без додавання стабілізаторів;

- не витримують теплової стерилізації (антибіотики, коларгол, протаргол, срібла нітрат, дезоксирибонуклеаза, лідаза, трипсин, хімопсин, етакридин, фізостигмін);

- витримують стерилізацію при температурі 100 °С протягом 15-30 хв із додаванням стабілізаторів і консервантів.

Додавання консервантів проводиться в тому разі, коли не можна гарантувати збереження стерильності під час застосування лікарської форми або тоді, коли запобігти мікробній контамінації іншими засобами неможливо. Але вибір консерванту має бути науково обґрунтованим і валідованим, щоб не завдати шкоди хворому та забезпечити високу якість препарату.

Принципи ізотонічності та ізогідричності

Ізотонічність – необхідна умова приготування очних лікарських форм. Відомо, що як гіпертонічні, так і гіпотонічні розчини погано переносяться хворими. Це пояснюється тим, що при введенні розчину з великим осмотичним тиском (вище 725,2 кПа) у результаті різниці тисків вода виділяється з клітин, які контактують з розчином, що призводить до їх зморщування. Уведення ж розчину з невеликим осмотичним тиском викликає розбухання клітин, при цьому відбувається розривання клітинної оболонки. В обох випадках ці явища супроводжуються сильним відчуттям болю. Тому важливим технологічним завданням є виготовлення очних препаратів, осмотичний тиск яких відповідав би осмотичному тискові слізної рідини.

Велике значення при застосуванні очних лікарських форм має значення рН розчину. Середнє значення рН слізної рідини – 7,4. Очні засоби з таким значенням рН найбільш сприятливі з огляду на сприйманість організмом. Однак відносно комфортними є також препарати, що мають рН від 5,8 до 9,0. Очні засоби з іншими значеннями рН викликають сильну сльозотечу, відчуття печії, різі. Для регулювання значення рН очних крапель застосовують буферні розчинники (фосфатні, борато-ацетатні, цитратно-фосфатні та ін.), прагнучи при цьому забезпечити як терапевтичний ефект, так і добру сприйманість крапель при інстиляціях.

Застосування буферних розчинників поруч зі збільшенням хімічної стабільності в ряді випадків сприяє підвищенню терапевтичної активності лікарських компонентів очних крапель, а також зменшує почуття дискомфорту в ділянці очного яблука. Виготовлення очних крапель на

буферних розчинниках здійснюється вибором такого буферного розчину, склад і рН якого максимально забезпечують стабільність лікарської речовини в лікарській формі. Правильно підібрані розчинники дозволяють регулювати концентрацію водневих іонів не тільки для стабілізації розчинів, але й для створення такого значення рН, при якому лікарські речовини виявляють максимальний терапевтичний ефект.

Принцип пролонгованої дії

Пролонгування дії лікарських речовин має важливе значення в терапії багатьох захворювань, оскільки забезпечує стабільну концентрацію активних інгредієнтів на терапевтичному рівні протягом тривалого часу.

Вимоги, що висуваються до препаратів пролонгованої дії, полягають у тому, що оптимальний рівень лікарської речовини в них має забезпечуватися протягом зазначеного часу, його концентрація не повинна піддаватися значним коливанням у міру вивільнення з лікарської форми, а прийоми, які використовуються для одержання ефекту пролонгації, мають бути економічними і не впливати негативно на організм.

Серед способів пролонгування виділяють: використання в'язких розчинників, додавання до складу біорозчинних полімерних речовин або розробку нових лікарських форм з регульованою швидкістю вивільнення діючих речовин.

Для збільшення тривалості дії лікарських речовин в очних краплях намагалися замінити воду різними маслами: стерильним рибачим жиром, рафінованою олією соняшниковою, однак значного поширення ці розчинники з різних причин не отримали. Останнім часом для заміни води були запропоновані біорозчинні полімерні матеріали синтетичного походження, використання яких для депонування лікарських речовин знімає шкідливі наслідки, пов'язані з тривалою дією полімерних виробів на організм. У той же час дослідження біодеструкції цих полімерів в організмі та в змодельованих середовищах є необхідним етапом на шляху вдосконалювання старих і створення нових матеріалів, які здатні руйнуватись під впливом чинників зовнішнього середовища.

Альтернативною формою пролонгованих препаратів для очей є очні вставки.

Очні краплі

Очні краплі є найбільш розповсюдженою лікарською формою в офтальмології. Вони являють собою стерильні водні та масляні розчини або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин, призначених для інстиляції в око. Інстилювання проводиться крапельним способом на рогівку ока або в кон'юнктивальний мішок нижньої повіки. В окремих випадках для забезпечення стабільності очних крапель їх можуть випуска-

ти в сухій, стерильній формі, яка безпосередньо перед використанням розчиняється або суспендується в запропонованій стерильній рідині.

Як розчинники для очних крапель застосовуються вода для ін'єкцій, буферні розчинники, стерильні жирні олії (персикова, мигдалева та інші), вазелінове масло.

Розрізняють водні очні краплі з добре розчинних у воді лікарських речовин (30%-вий розчин натрію сульфацилу, 0,25%-вий розчин цинку сульфату, 1%-вий розчин атропіну сульфату, 25%-вий розчин гоматропіну гідроброміду, 25%-вий розчин скополаміну гідроброміду, 1%-вий розчин пілокарпіну гідрохлориду), малорозчинних у воді (0,01%-вий розчин фосфаколу, 0,005 і 0,01%-ві розчини арміну) і масляні краплі (0,01 і 0,02%-ві розчини пірофосу, 5%-вий розчин клофосфолу).

Основні вимоги, що ставляться до якості очних крапель – стерильність, певна величина рН і осмотичного тиску, кількісний вміст діючих речовин, відсутність механічних включень, в'язкість, прозорість – описано в усіх провідних фармакопеях світу. Не менш важливими є і споживчі властивості крапель: комфортність під час інстиляцій, зручність застосування, неможливість розкриття упаковок дітьми.

Термін «комфортність» визначає відповідність значень рН і осмотичного тиску (ізотонічності) очних крапель і слізної рідини. Очні краплі зі значенням рН = 7,4 найбільш сприятливі з огляду сприйманості організмом. Важливим показником комфортності очних крапель при інстиляції є осмотичний тиск. Характеристикою осмотичного тиску розчинів є ізотонічність і осмолярність (осмолярність). У нормі слізна рідина має такий же осмотичний тиск, як плазма крові (приблизно 730 кПа). На здорове око не чинять болісної дії розчини з осмолярністю, еквівалентною концентраціям натрію хлориду в межах 0,6-2,0 %, що відповідає 220-680 моль/л. Гіпертонічні та гіпотонічні водні розчини при інстиляції в око викликають дискомфорт і погано переносяться хворими, тому очні краплі потребують ізотонування.

Однак у літературі є дані, що неушкоджене око краще переносить гіпотонічні розчини, ніж гіпертонічні. Ізотонія є небажаною, якщо лікарська речовина має пройти через неушкоджене око до його передньої камери. Для оперованих й uszkodжених очей рекомендовано ізотонічні розчини, а для неушкоджених – тільки в тому разі, якщо речовина повинна краще впливати на його поверхню. Виняткові випадки мають обговорюватися в пояснювальній документації, про що зазначається в ДФУ 1.

Необхідною умовою для виробництва очних крапель є стабільність, оскільки великосерійне виробництво вимагає, щоб терміни придатності препаратів були досить тривалими. Руйнування лікарських речовин у краплях може відбуватися при стерилізації і три-валому зберіганні.

Основними причинами нестабільності водних очних крапель є гідроліз лікарських речовин, їх окиснення і забруднення розчинів мікроорганізмами. До стабілізаційних факторів належать: уведення буферних розчинів, склад і рН яких найбільшою мірою забезпечують не тільки стабільність лікарських речовин, але і виявлення максимального терапевтичного ефекту; консерванти й антиоксиданти.

Солі алкалоїдів і синтетичних азотистих основ, а також інші речовини, стійкі до гідролізу й окиснення в кислому середовищі, рекомендується в очних краплях стабілізувати розчином кислоти борної 1,9–2 %-вим. Борна кислота є недостатньо ефективним стабілізатором для таких очних крапель: розчину атропіну сульфату, пілокарпіну гідрохлориду, скополаміну гідроброміду, дикаїну і новокаїну. У зв'язку з цим для подібних речовин рекомендують як стабілізатор комбінацію розчинів кислоти борної і левоміцетину, наділених консервуючими та ізотонуючими властивостями. Так, розчини пілокарпіну гідрохлориду 1 %-вого і атропіну сульфату 1 %-вого, приготовлені на розчині кислоти борної 1,9 %-вому з розчином левоміцетину 0,2 %-вим, залишаються стійкими протягом 16-24 місяців.

У лужному середовищі стійкі сульфацил-натрій, норсульфазол та інші, тому їх можна стабілізувати розчинами натрію гідроксиду, натрію гідрокарбонату, натрію тетраборату та буферними сумішами з лужним значення рН.

Лікарські речовини, стійкі в нейтральному чи слабколужному середовищі, стабілізують у розчинах різними буферними сумішами, натрію цитратом та ін.

Для стабілізації водних розчинів легкоокиснюваних речовин як антиоксиданти застосовують натрію сульфїт і метабісульфїт та ін.

Деякі нестійкі препарати можуть випускатися у вигляді наважки сухої речовини у контейнерах, яку розчиняють у воді для ін'єкцій або іншому стерильному розчиннику перед використанням.

Біологічна доступність очних лікарських засобів значною мірою залежить від часу контакту лікарської речовини з тканинами в передрогівковій ділянці ока. Збільшення тривалості дії лікарських речовин дозволяє зменшити дозу та частоту вживання лікарського засобу, нерідко уникнути побічної дії.

З метою уникнення вимивання, а також продовження дії лікарських речовин в очних краплях робилися спроби збільшити в'язкість розчинів застосуванням натуральних олій (стерильної персикової, мигдальної), але значного поширення ці розчинники з різних причин не отримали. До їх вад відносять утворення жирової плівки, неповне вивільнення речовин, підвищену сльозотечу, що швидко вимиває діючі речовини. На сьогодні

рекомендована в'язкість очних крапель має перебувати в межах 15-30 мПа·с при 37 °С, а коефіцієнт заломлення – 1,336-1,338.

За останній час з метою пролонгування дії очних крапель використовують біорозчинні полімерні матеріали синтетичного походження – полівініловий спирт (ПВС), поліакриламід та ін. Широкого використання набули водні розчини метилцелюлози в концентрації 0,5-2 %, що мають високу в'язкість і коефіцієнт заломлення (1,336), близький до аналогічного коефіцієнта у води (1,334), що має суттєве значення для забезпечення нормального зору. Однак метилцелюлоза затримує про-цеси регенерації епітелію рогівки, а в деяких випадках викликає под-разнення тканин ока, у зв'язку з чим окреслилася тенденція до скоро-чення виробництва очних крапель з використанням метилцелюлози.

Зараз на основі метилцелюлози випускають очні краплі: 25 %-ві розчини гідробромідів гоматропіну і скополаміну, 1 %-вий роз чин пілокарпіну гідрохлориду і 30 %-вий розчин сульфацил-натрію розчинного.

Для пролонгування дії очних крапель використовують й інші по-хідні целюлози – карбоксиметилцелюлозу, а також її сіль натрій-КМЦ, метилоксипропілцелюлозу, які добре розчиняються у воді і легко змішу-ються зі слізною рідиною.

Для підвищення в'язкості водних очних крапель використовують 1,5 %-вий ПВС. Він не подразнює слизової оболонки ока, не порушує ці-лісність епітелію рогівки і прискорює епітелізацію еродованої рогівки, а також сприяє загоєнню виразок і опіків рогівки. Розчини ПВС можна вво-дити у відкриту очну рану. Він сумісний з більшістю лікарських речовин і консервантів. Застосування ПВП і ПВС викликає деяке зниження поверх-невого натягу. Щоб лікарський розчин рівномірно розподілявся рогівкою, його поверхневий натяг повинен бути близьким до 31 мН/м. Поверхневий натяг слізної рідини при 32,1 °С (середня температура рогівки) складає 46,29 мН/м.

Для пролонгування дії очних крапель з противірусними речови-нами флорепалем і глудантаном запропоновано застосовувати стерильні 1 %-ві водні розчини поліакриламід у та поліглюкіну.

Перспективними розчинниками для одержання очних крапель пролонгованої дії, що збільшують біологічну доступність препаратів, є 25 %-вий розчин ПЕГ-400, який дозволяє одержувати стійкі протягом 18 місяців розчини місцевих анестетиків (дикаїн, новокаїн та інші) після сте-рилізації автоклавуванням протягом 8 хв.

Багато закордонних фірм використовують у процесі приготу-вання очних крапель розчинник-носії «ізанто» (фірма «Алкон»), при зака-пуванні якого око вкривається невидимою найтоншою плівкою, яка більш

ніж утричі подовжує терапевтичну дію розчиненої в ній лікарської речовини.

Необхідною умовою для крапель є відсутність вегетативних і спорових форм життєздатної флори, оскільки слизова оболонка ока легко інфікується.

Стерильності очних крапель легко досягти дотриманням правил асептики під час приготування, а також стерилізацією. Стерильності очних крапель можна досягти, використовуючи методи теплової, хімічної або радіаційної обробки.

Імовірність мікробного забруднення очних лікарських форм значною мірою зростає при багаторазовому їх використанні, що вимагає частого розкриття упаковки і відмірювання розчину піпеткою. Уже при відкритті контейнера та першому застосуванні краплі обсіменяються мікрофлорою. У зв'язку з цим поряд з термічною обробкою і стерилізаційною фільтрацією до їх складу вводять консерванти, що мають бактерицидну або бактеріостатичну дію.

Як консерванти для очних крапель вивчені: мертіолат, хлоробутанолгідрат, бензалконію хлорид, цитилпіридинію хлорид, феніл меркурію нітрат (борат, ацетат), левоміцетин у сполученні з кислотою борною та ін.

Запобігти мікробному обсіменінню лікарських препаратів без застосування консервантів можна лише завдяки використанню одноразових упаковок.

Технологія виготовлення очних крапель практично повністю повторює загальну технологію виробництва ін'єкційних розчинів і має такі основні стадії: одержання або попередня підготовка розчинника й інгредієнтів сполуки; розчинення (у разі необхідності стабілізація, ізотонування, уведення консервантів) і фільтрація; наповнення й закупорювання первинної упаковки; стерилізація; контроль якості та пакування, маркування готової продукції.

Очні суспензії

Очні суспензії – найтонші суспензії порошків лікарських речовин у водному або маслянистому дисперсійному середовищі. Одержують їх дисперсійним способом, коли суспензія утворюється внаслідок поступового зменшення ступеня дисперсності вихідної нерозчинної речовини, тобто її подрібнювання, або конденсаційним способом, коли утворення суспензії має місце в результаті збільшення ступеня дисперсності вихідного матеріалу, який раніше знаходився в іонному, молекулярному або колоїдному ступені дисперсності. У разі подолання седиментаційної нестійкості суспензій і збереження в них тонких частинок одержані препарати не відчуються пацієнтом і мають такий же терапевтичний ефект, що і очні краплі.

Суспензії для очей, що застосовуються в медичній практиці, виготовляють у заводських умовах і перед застосуванням їх досить розбавити водою. Зараз у вигляді суспензій для офтальмології застосовують препарати стероїдних гормонів. Для уникнення утворення агрегатів або частинок, що погано змочуються дисперсійним середовищем, до їх складу вводять ПЕГ-400 і 0,1-0,15 %-вий розчин натрію хлориду.

Очні порошки і таблетки

Таблетки – це тверда лікарська форма, яка одержується шляхом формування на спеціальних (тритураційних) таблеткових машинах. Очні порошки і таблетки застосовуються для попереднього їх розчинення з метою одержання очних крапель або рідше – очних примочок. В обох випадках порошки і таблетки мають легко, без залишку розчинятися у відповідному розчиннику (зазвичай у воді для ін'єкцій) і не містити компонентів, які подразнюють або травмують око. Очні порошки і таблетки мають бути стерильними, тому їх виробництво проводять у відповідних асептичних умовах і пакують в стерильні контейнери з контролем відкупорювання. Після розчинення отримані розчини повинні відповідати всім вимогам, висунутим до очних крапель.

Асортимент препаратів для лікування очних захворювань, що виробляються в Україні, а також у країнах СНД, вкрай обмежений; і на сьогодні виробництво останніх здійснюється в основному на 2–3 заводах. Розширення асортименту препаратів для офтальмології і створення умов для організації виробництва дозволяють максимально зменшити валютні витрати на закупівлю препаратів в іноземних фірмах. Однак відсутність необхідного технологічного устаткування, яке ні в Україні, ні в країнах СНД не виробляється, заважає швидкому поліпшенню становища.

Таке устаткування можна закупити в Німеччині, Італії, Швейцарії. Провідні закордонні фірми Німеччини (група Бош, група Рота), Індії (фірми Клейндзайдс, Форчун), Італії (Фармомак) та інші виготовляють комплектні технологічні лінії, які забезпечують весь комплекс операцій з підготовки склотари, пробок і ковпачків, розливання розчинів, закупорювання контейнерів і подальшого їх пакування в групову тару. Монтаж обладнання слід проводити в «чистих» приміщеннях певних класів чистоти. Тільки за цих умов можлива організація виробництва, яке відповідатиме вимогам міжнародних стандартів.

Проблеми виробництва очних крапель в оптимальній упаковці

Дослідження вчених відокремили два основні напрями в технології виробництва очних крапель, зумовлені видом упаковки цієї лікарської форми.

Традиційним видом упаковки є скляні контейнери з дозувальними пристроями або без них. Але вони мають деякі вади: використання скла може негативно відбиватися на якості розчину в зв'язку з його вилужуванням; складність збереження стерильності лікарської форми; великий об'єм у флаконі, який неможливо використати протягом доби; також виникає небезпека стикання піпетки з поверхнею забруднених предметів, що призводить до інфікування хворих очей.

Важливою вимогою, що висувається до упаковки лікарських препаратів, є конструктивне її вирішення, яке усуває можливість розкриття її вмісту дітьми. За літературними даними, більше 37 % від загального числа патентів, виданих на створення нової тари й упаковки, припадають на такі конструкції. Оскільки багато препаратів, що випускаються у вигляді очних крапель, мають у своєму складі сильнодіючі речовини, ця вимога до упаковки є основною.

Тому потрібно створити спеціальний вид упаковки, який запобігав би інфікуванню очних крапель при багаторазовому застосуванні, передбачаючи можливість не занурювати очну піпетку в розчин. Останнім часом визначився і почав стрімко розвиватися напрям виробництва очних розчинів у полімерних посудинах – тубик-крапельницях.

Інтерес до полімерних матеріалів пояснюється тим, що вони мають таке поєднання цінних властивостей, якого не має жоден з інших матеріалів. Так, порівняно зі склом високополімерні матеріали виявляють меншу крихкість або зовсім позбавлені її при задовільній механічній міцності, жорсткості і поверхневій твердості. Багато пластмас хімічно інертні та нейтральні, але у той же час стійкі до дії лугів, кислот, окисників тощо. Вони переробляються у вироби складної конфігурації, а еластичність деяких полімерів дозволяє створити з них принципово нові конструкції тари та упаковки.

Нині завдяки полімерній упаковці з'явилися реальні можливості випуску очних лікарських препаратів, які дозволяють ще на стадії виробництва ізолювати лікарську форму від впливу шкідливих чинників навколишнього середовища, тобто надійно забезпечивши її стерильність і стабільність, і донести лікарську речовину безпосередньо до застосування без порушення її герметичності.

Пластмасові контейнери для очних лікарських засобів (тубик-крапельниці) виготовляються з одного або декількох полімерів, які не містять шкідливих для організму речовин, які можуть екстрагуватися рідиною, що входять до їх складу, і виявляти токсичну дію.

Тубик-крапельниця являє собою поліетиленовий контейнер місткістю найчастіше $1,5 \pm 0,15$ мл для упакування, транспортування, стерильного зберігання і інстиляції водних розчинів ліків для очей. Вона скла-

дається з корпусу, що герметизується в асептичних умовах після заповнення стерильним розчином, і захисного ковпачка з проколювальним пристроєм.

Спосіб застосування тьюбик-крапельниці дуже простий: при прокручуванні захисного ковпачка до упору відбувається проколювання закріпленим у ковпачку штирем герметично запаюної поліетиленової посудини-корпусу, після чого ковпачок знімають і злегка натискають на еластичні стінки корпусу з метою видавлювання і введення краплі розчину в око.

Корпус тьюбик-крапельниці виготовляється з поліетилену високого тиску, що не містить стабілізаторів і барвників. Захисний ковпачок виробляють з нестабілізованого поліетилену низького тиску.

Поліетилен високого і низького тиску характеризуються оптимальним поєднанням корисних властивостей і порівняно високою хімічною індиферентністю відносно лікарських речовин найрізноманітнішої хімічної будови. Поліетилен, особливо високого тиску, відповідає багатьом сучасним вимогам, що висуваються до пакувальних матеріалів, які використовуються в медицині. Цінними властивостями поліетилену високого тиску є надійне екранування вмісту упаковки від можливої інвазії мікроорганізмів, механічна міцність, прекрасні діелектричні властивості, легкість, нешкідливість.

Уперше технологія виготовлення очних розчинів в тьюбик-крапельницях була запроваджена на Каунаському заводі ендокринних препаратів на початку 70-х років. Це був принципово новий підхід до промислового виробництва і упаковки стерильної продукції. На сьогоднішній день в Україні на ПАТ "Фармак" (м. Київ) використовується технологію «видування-наповнення-герметизація» при виробництві офтальмологічних препаратів у полімерній упаковці. Обладнання для цієї технології являє собою складну споруду спеціальної конструкції, в якій протягом одного безперервного технологічного циклу з термопластичного грануляту формуються контейнери, наповнюються і потім герметизуються в межах одного автоматичного комплексу. Використання технології «видування-наповнення-герметизація» при виробництві офтальмологічних препаратів у полімерній упаковці гарантує повну стерильність продукції і відповідає сучасним вимогам ОМР.

Загальна технологія виробництва очних розчинів в тьюбик-крапельницях складається з таких стадій:

- підготовка виробничих приміщень, повітря, обладнання, персоналу та одягу;
- формування захисних ковпачків;
- виготовлення полімерних стерильних корпусів;

- приготування розчину та його стерильна фільтрація;
- наповнення корпусів і герметизація їх;
- маркування корпусів крапельниці;
- зборка корпусів та ковпачків;
- пакування готової продукції.

Цикл починається з переробки гранул полімерних матеріалів. Як правило, термопласт екструдуються шнековим пресом і формується головкою екструдера в трубку певного діаметра. Коли трубка досягає потрібної довжини, нижня пресформа закривається, при цьому затискачі підтримують трубку в необхідному положенні, а різальний пристрій відокремлює її від головки екструдера. Після закінчення цієї операції закрита прес-форма пересувається в бічному напрямі для видування, наповнення і закриття контейнера. Для цього спеціальний сердечник занурюється до рівня нижньої прес-форми, і після продування струменем повітря стінки гарячої трубки прилипають до стінок прес-форми. Одночасно в отриману посудину через живильник і доза-тор подають рідкий лікарський засіб. При наповненні контейнера повітря, що міститься в ньому, виводиться через вихідний канал. При контакті з рідиною стінка контейнера миттєво твердне, сердечник повертається у вихідне положення, а прес-форма закривається, одночасно формуючи шийку посудини, і герметично закупорений контейнер сходить з установки.

Розчини в тьюбик-крапельницях готують в приміщеннях С класу чистоти, але наповнення і герметизація корпусів може проходити в локальній «чистій» зоні з класом чистоти А. Розчини лікарських речовин готують у нікельованих апаратах із нержавіючої сталі або скляних реакторах відповідно до пропису лікарської форми. Для стерилізаційної фільтрації використовують такі ж вискоефективні фільтри, як при виготовленні ін'єкційних препаратів.

Тьюбик-крапельниці піддають візуальному контролю на відсутність механічних включень на білому і чорному фоні. Крім оптичного перегляду проводять також додаткову вибіркову перевірку за всіма показниками – 5 % від кожної партії.

Упаковують тьюбик-крапельниці в одномісні футляри, у картонні коробки або в поліхлорвінілову плівку (Крім цього для упаковки очних крапель рекомендовані скляні контейнери з пробкою-піпеткою з нестабілізованого поліетилену).

Очні примочки

Очні примочки – це стерильні водні розчини, призначені для змочування і промивання очей, а також для просочування матеріалів, які накладають на око. Вони повинні відповідати усім вимогам, що висуваються

до очних лікарських форм. Технологія виробництва очних примочок аналогічна виробництву очних крапель.

Очні примочки, призначені для використання при хірургічних процедурах і для надання першої медичної допомоги, не повинні містити антимікробних консервантів і мають випускатися лише в контейнерах для одноразового використання. Багаторазовий контейнер може містити не більше 200 мл очної примочки.

До цієї ж групи очних лікарських засобів слід віднести рідини для обробки контактних лінз. Це стерильні, зволожувальні і дезінфікувальні водні розчини, які використовують для зберігання, очищення і полегшення аплікації контактних лінз або контактних стекол офтальмологічних приладів, що застосовують для досліджень ока.

Очні м'які лікарські засоби

Очні м'які лікарські засоби – це однорідні, стерильні мазі, креми або гелі, призначені для нанесення на кон'юнктиву ока. Вони можуть містити одну або більше діючих речовин, розчинених чи диспергованих у придатній основі. До очних м'яких лікарських засобів належать і мазі для повік, які застосовуються для змазування зовнішньої поверхні або країв очної повіки.

Очні мазі мають відповідати таким показникам якості: стерильність, відсутність подразнювальної дії, необхідна терапевтична дія, стабільність, хороший розподіл лікарської речовини або її розчину в мазі, м'якість консистенції, швидке утворення найтоншої плівки на очному яблуці, добрий контакт з оком і відсутність злипання повік. рН мазі повинен відповідати рН слізної рідини, оскільки в протилежному разі виникає сльозотека і відбувається швидке вимивання ліків.

Важливим критерієм у технології виготовлення очних мазей є консистенція. Очні мазі мають бути м'якими в температурному інтервалі 15–50 °С, тобто виявляти стабільну в'язкість. При температурі 30 °С в'язкість повинна складати 0,3–1,0 Па·с. Необхідну консистенцію забезпечують мазеві основи. Основи для одержання м'яких лікарських засобів для очей поділяються на гідрофобні, гідрофільні (водозмивні, водорозчинні), адсорбційні. Мазева основа не повинна мати сторонніх включень і домішок; необхідно, щоб вона була стерильною, нейтральною; легко і рівномірно розподілялася слизовою оболонкою кон'юнктиви й очей.

ДФУ 1 рекомендувала як гідрофобну основу сплав вазеліну (90 частин), що не містить речовин-відновників, і безводного ланоліну (10 частин). Багато очних мазей з антибіотиками готуються на основі, що являє собою сплав ланоліну безводного з вазеліном у співвідношенні 4:6. Як мазева основа пропонується композиція з вазеліну, води, рідкого парафіну та безводного ланоліну (7:5:3:6). Запропоновано основи, що містять про-

дукти переробки ланоліну: основа ХНДХФІ, що складається зі спиртів шерстного воску, церезину, вазелінового масла і вазеліну в співвідношенні (4:24:60:10), а також гідролін (гідрогенізований ланолін) та ін.

Поряд з гідрофобними мазями розробляються також гідрофобні гелі із силіцію діоксидом, стеаратами або ж полімерами в ролі гелеутворювачів. Однак до цього часу вони не отримали належного визнання, оскільки після антимікробної теплової обробки спостерігається значна зміна їхньої в'язкості.

Альтернативою гідрофобним основам є гідрофільні основи, такі як гідрогелі, гелі на основі ПЕГ, емульсійні й гідрофільні основи на метилцелюлозних гелях, емульсії типу олія-вода. Лікарські форми, отримані на гідрофільних основах, також мають вади. Мазі на гідрофільних основах спочатку не викликають печії в оці, однак викликають неприємне відчуття «піску» і мають здатність після висихання склеювати повіки. Час їхнього перебування в кон'юнктивальному мішку менший, ніж у гідрофобних мазей, що забезпечує меншу тривалість терапевтичної дії. Застосування мазей на поліетиленгліколевій основі обмежене через подразнювальну дію, спричинену високою осмолярністю. Сприйманість емульсійних мазей типу олія-вода залежить від ступеня подразнювальної дії використаних емульгаторів.

Останнім часом при вивченні біофармацевтичних характеристик очних мазей встановлено, що ефективність вивільнення лікарських речовин збільшується при застосуванні офтальмологічних основ емульсійного типу порівняно з водними розчинами (краплями). Вивільнення лікарських речовин залежить від їх роз поділу між масляною і водною фазами емульсійної мазевої основи, дифузії лікарських речовин з основи. Застосування офтальмологічних мазей на емульсійних основах дозволить суттєво знизити дозу лікарського препарату і його побічну дію.

Традиційні офтальмологічні лікарські форми для місцевого застосування мають низьку біодоступність через швидке передрогівкове виведення, абсорбцію на кон'юнктиві, часткове використання введеної дози через лакримацію та нормальну сльозотечу, у результаті чого ефективність препарату при закапуванні не перевищує декількох відсотків. Для посилення терапевтичної дії збільшують або концентрацію діючих речовин, або частоту інстиляцій. Усе це примушує зробити висновок про необхідність пролонгування дії, що з одного боку, дозволить збільшити час контакту між ліками і рогівкою і поліпшити терапевтичний ефект, а з іншого боку, буде сприяти комфортності в застосуванні.

Один з підходів для забезпечення необхідного часу вивільнення лікарської речовини, що практикується нині, полягає в застосуванні в'язких препаратів, найчастіше гідрогелевого типу.

Гідрогелі – це полімери, що мають здатність набухати у воді або у водних розчинах. Полімерна структура здатна утворювати набухлу гелеподібну фазу, яка зберігає розчинник, а у разі крос-зв'язаних полімерів не розчиняється без розчинника.

Однак в'язкі препарати мають низку вад: кількість вивільненої речовини в процесі зовнішнього застосування може змінюватися, незважаючи на точні вказівки; розмір крапель або їх об'єм – неоднорідні; а наявність в'язкого розчинника або деяких допоміжних речовин викликає затуманення зору або інші небажані побічні ефекти.

Удосконалюванню технології очних мазей буде сприяти спрямований пошук нових мазевих основ, зокрема застосування гелів рідкозшитого кополімеру кислоти акрилової – карбополу. На основі гелю карбополу готують мазі з протизапальними препаратами (кортизон, дексаметазон), антибіотиками (тетрациклін, хлоротетрациклін), вітамінами (В₂, В₆, В₁₂, А, Е, Б).

Технологія одержання очних мазей типова і включає такі стадії:

- підготовка лікарських речовин і мазевої основи;
- одержання мазевої основи;
- уведення лікарських речовин в основу;
- гомогенізація мазі;
- фасування, пакування і маркування готової продукції.

Очні мазі мають готуватись з найсуворішим дотриманням правил асептики; а лікарські речовини, нерозчинні в мазевій основі, повинні бути здрібнені до мінімального ступеня дисперсності, що забезпечує повну цілісність слизової оболонки і відсутність відчуття дискомфорту при нанесенні мазі. Особливості зміни технології одержання очних мазей вказуються в спеціальній НТД.

Для пакування очних мазей використовують стерильні металеві туби з лакованою внутрішньою поверхнею для запобігання контакту металу з лікарською речовиною. Усе більшого поширення знаходять і полімерні матеріали для упаковки одноразової дози мазі. Вміст туби має бути не більше 5 г, вони мають бути щільно закупореними, щоб запобігти мікробному забрудненню.

Очні олівці

Останнім часом дуже рідкісна лікарська форма. Очні олівці застосовують в офтальмологічній практиці для припікання слизових оболонок; їх одержують плавленням основи і діючих речовин з подальшим виливанням у спеціальні форми, де вони застигають і, втрачаючи вологу, тверднуть.

Очні вставки

Одне зі справжніх досягнень в галузі фармації очних лікарських засобів – це створення очних лікарських вставок.

Очні вставки являють собою стерильні тверді або м'які препарати, призначені для вставки в кон'юнктивальний мішок. Їх розмір і форма спеціально призначені для офтальмологічного застосування. Вони зазвичай складаються з матриці, в яку або включена лікарська речовина, або діюча речовина оточена мембраною, що контролює швидкість її вивільнення. Діюча речовина повинна добре розчинятися у фізіологічній рідині і вивільнятися протягом певного періоду часу.

Очні вставки можна використовувати для місцевої або системної терапії. Основне їх завдання полягає в збільшенні часу контакту препарату і кон'юнктиви. Очні лікарські вставки мають суттєві переваги перед традиційними очними лікарськими формами.

При введенні очних крапель у кон'юнктивальний мішок лікарська речовина швидко евакуюється слізною рідиною, і як результат значна частина препарату втрачається і не чинить лікувальної дії. Для досягнення терапевтичного ефекту потрібно доводити кількість інстиляцій до 5-8 на добу, а іноді й більше. Унаслідок чого часто розвивається стійкість мікрофлори ока до введених антибіотиків і сульфаніламідних препаратів; іноді спостерігаються алергічні реакції. Указані вади тією чи іншою мірою властиві й іншим лікарським формам для очей.

Очні лікарські вставки дозволяють здійснювати точне контрольоване дозування лікарських речовин, забезпечувати пролонгування їхньої дії в результаті повільного, поступового розчинення вставки в слізній рідині, зменшити кількість уведень (інстиляцій) препарату, підвищити його терапевтичну концентрацію в тканинах очей, скоротити курс лікування в 2-3 рази, а також проводити лікування в умовах, коли інші способи застосування ліків утруднені або неможливі.

Сучасна класифікація очних вставок побудована на їх розчинності:

- розчинні;
- нерозчинні;
- біорозчинні.

Розчинні офтальмологічні вставки

Цей клас є найдавнішим. Оскільки вставки повністю розчинні, немає необхідності їх видаляти з ділянки застосування, що має позитивне значення для пацієнта. Розчинні вставки досить добре вивчені й оцінені тестами *in vitro* та *in vivo*. Але для них характерні такі вади, як висока швидкість проникнення слізної рідини до вставки; затуманювання зору,

викликане солюбілізацією компонентів; недостатність контакту з поверхнею ока через їх структуру (вони сухі і гладкі).

Залежно від природи використаних полімерів розчинні очні вставки поділяються: на отримані на основі натуральних полімерів і отримані на основі синтетичних чи напівсинтетичних полімерів.

Розчинні очні вставки на основі натуральних полімерів.

Уперше вставки, що містять натуральний полімер – колаген, були розроблені С.М. Федоровим у вигляді пов'язки після хірургічних операцій ока. З тих часів наукові дослідження в основному спрямовані на поліпшення профілю (виду) вивільнення лікарських речовин і способів їхнього введення до вставки. Такі системи дають можливість зменшити число ускладнень і прискорити загоєння ушкоджених тканин ока. Кінетику вивільнення ліків із вставок цього виду доцільно порівняти з кінетикою вивільнення лікарських речовин з гідрофільних контактних лінз.

Розчинні очні вставки на основі синтетичних і напівсинтетичних полімерів.

Цей вид вставок найчастіше описується в літературі, їхні переваги полягають у простому дизайні, матеріалах, які традиційно використовуються в офтальмології, легкій технології одержання (повільне випаровування, екструзія, стискання або пресування у формах).

Вивільнення діючих речовин з таких систем характеризується двома різними фазами: перша відповідає проникненню слізної рідини у вставку, що викликає дифузію речовини й утворення шару геля навколо пори вставки. Таке зовнішнє гелеутворення спричиняє другу фазу, що відповідає зменшенню швидкості вивільнення, яке продовжує контролюватися дифузією.

Нерозчинні офтальмологічні вставки

Цю групу очних вставок класифікують у такий спосіб:

- дифузійні системи;
- осмотичні системи;
- гідрофільні контактні лінзи.

Основною вадою нерозчинних вставок є необхідність обов'язкового видалення після їх використання.

Дифузійні офтальмологічні вставки

Вони складаються із центрального резервуара і ліків, помічених в ньому. Резервуар складається зі спеціальних напівпроникних або мікропористих мембран, завдяки чому лікарські речовини дифундують з певною швидкістю. Вивільнення з таких систем контролюється слізною рідиною, що проникає через мембрану і сприяє досягненню необхідного внутрішнього тиску, який дозволяє керувати вивільненням речовин із резервуара.

Резервуар може складатися з гліцерину, етиленгліколю, пропиле-н-гліколю, води, суміші метилцелюлози з водою, натрію альгінату, поліві-нілпіролідону, поліоксіетиленстеарату, жирних кислот. Мікропористі мембрани можуть виготовлятися з полікарбонатів, полівінілхлоридів, поліамідів, полісульфонів, поліетерів, полівінілацетатів, поліуретану, акри-лових смол, естерів целюлози, кросзшитих поліетиленоксиду, полівінілпі-ролідону, полівінілового спирту.

Швидкість вивільнення лікарських речовин з таких систем харак-теризується трьома фазами. Початкова швидкість звичайно висока, що відповідає досягненню стану рівноваги між резервуаром і поверхнею ока. Потім швидкість зменшується до деякого сталого значення, що відповідає рівномірній швидкості вивільнення речовин. У третій фазі відбувається остаточне зменшення швидкості вивільнення, що відповідає зниженню кількості діючих речовин.

Осмотичні офтальмологічні вставки

Вони складаються з центральної частини, оточеної периферійною. Центральна частина може складатися як із простого резервуара, так і з двох різних відділів. У першому випадку резервуар складається з ліків, розподілених в полімерній матриці. Водопроникна матриця може бути виготовлена з кополімерів етиленвінілових естерів, пластифікованих полі-вінілхлоридів або поліамідів, поліізобутелену, поліетилену, кросзв'язаного полівінілпіролідону, поліуретану.

Резервуар, поряд з лікарською речовиною, може містити розчине-ні допоміжні речовини для створення осмотичного тиску. З цією метою використовують натрію хлорид, натрію і калію сульфати, кальцію суль-фат, калію гідрофосфат, магнію хлорид або сульфат, літію хлорид, каль-цію лактат, магнію сукцинат, кислоту винну, ацетамід, сорбітол, манітол, глюкозу і актозу.

В іншому випадку ліки і речовини для створення осмотичного ти-ску уміщують у два різні відділення. Резервуар із лікарською речовиною оточений еластичною непроникною мембраною, а резервуар із допоміж-ними речовинами – напівпроникною мембраною.

Периферійна частина осмотичних вставок містить плівку з нероз-чинного напівпроникного полімеру на основі, наприклад, похідних ацети-лцелюлози, етиленвінілацетату, поліестерів акрилової та метакрилової кислот, естерів полівінілалкілу, полістиролу. Характер вивільнення лікар-ських речовин з осмотичних вставок різний і залежить від їх будови.

Гідрофільні контактні лінзи

Тепер цей клас офтальмологічних вставок розвивається найшви-дше. Контактні лінзи являють собою когерентну систему; це ковалентно кросзв'язаний гідрофільний або гідрофобний полімер, структура якого

дозволяє утримувати воду, водні розчини лікарських речовин або тверді компоненти. Полімерна сітка складається з повторюваних одиниць тих же самих або різних мономерів, які утворюють довгі ланцюги. Ці ланцюги з'єднані внутрішніми містками або крослініями, які відповідають за когерентну структуру системи. Такі крослінійні системи не розчиняються, але можуть набухати, абсорбуючи воду.

На сьогодні у світовій класифікації контактні лінзи поділяють на п'ять груп: жорсткі, напівжорсткі, еластомерні, м'які гідрофільні та біополімерні.

Можливість уведення ліків у контактні лінзи залежить від того, чи є їх структура гідрофільною чи ні.

Гідрофільні контактні лінзи – це системи, що містять від 35 до 80 % води. Вони не забезпечують доставку ліків тієї ж концентрації, яку забезпечують інші офтальмологічні системи, оскільки технологічні аспекти (кількість лікарських речовин, час замочування контактних лінз та інше) сприяють помітній різниці вивільнення ліків. Вивільнення з таких систем спочатку дуже швидке, а потім відбувається за експоненційною кривою. У літературі наводяться різні способи, що дозволяють зменшити швидкість вивільнення і забезпечити рівномірне утримання діючих речовин. Суть цих способів – зменшення гідрофільності через додавання гідрофобних компонентів, уведення лікарських речовин у мономерну суміш та ін.

Використання контактних лінз як системи доставки лікарських речовин, крім того, ускладнене ще з двох причин. По-перше, у процесі застосування відбувається постійний контакт рук пацієнта з лінзами, що призводить до високого ризику контамінації і частих процедур промивання, а це викликає втрату ліків. По-друге, це висока ціна.

Великою перевагою контактних лінз є те, що це єдиний клас офтальмологічних лікарських форм, здатних коректувати рефракційні вади зору і забезпечувати поліпшення гостроти зору.

Перспективи розвитку контактних лінз як носіїв лікарських речовин пов'язані з вирішенням питань щодо створення лінз для постійного носіння протягом усього періоду лікування.

Біорозчинні офтальмологічні вставки являють собою матрицю з гомогенно дисперговою лікарською речовиною, яка включена або не включена в гідрофобний шар. Цей шар є непроникним для діючих речовин.

Основними компонентами цього виду вставок є так звані «біорозчинні полімери», тобто матеріали, що піддаються гідролізу хімічних зв'язків і, отже, розчиненню. Біорозчинність тут визначається як властивість матеріалу протягом тривалого часу розпадатися на складові частини або

виділятися зі структури внаслідок дії на нього середовища ока. Цей процес не повинен чинити токсичного впливу на око.

З біорозчинних очних вставок важко контролювати процес вивільнення лікарських речовин. Але на сьогодні запропоновані різноманітні методи контролю вивільнення: використання нових перспективних біорозчинних матеріалів; зміна складу введенням різних допоміжних речовин для збільшення або зменшення швидкості ерозії вставки (як правило, аніонні ПАР прискорюють процес ерозії, катіонні – сповільнюють його). Вдалими біоерозійними матеріалами для офтальмологічного застосування є поліортоестери і поліортокарбонати. При вивільненні ліків з таких систем важливим є контакт засобу зі слізною рідиною, включаючи поверхневу біоерозію матриці. Але основна користь цих біоерозійних полімерів полягає в можливості модуляції швидкості їх ерозії через модифікацію їхньої кінцевої структури упродовж синтезу.

Хотілося б відзначити, що сучасні офтальмологічні засоби доставки ліків мають багато позитивних ознак, однак тільки деякі з них знайшли своє застосування. У майбутньому застосування твердих офтальмологічних засобів буде розширюватися завдяки розвитку нових полімерів, появі нових ефективних лікарських речовин, що мають мінімальну кількість побічних ефектів, збільшенню ефективності лікування через забезпечення оптимальної концентрації ліків в оці протягом тривалого часу.

До очних вставок відносять очні плівки, які розробляються і вичаються в Україні.

Очні лікарські плівки виготовляються з біорозчинного і сумісного з тканинами ока полімеру з включеними в його склад лікарськими речовинами. Вони призначені для введення цих речовин у кон'юнктивальну порожнину при вірусних, бактеріальних, алергічних та інших захворюваннях ока. Очні лікарські плівки являють собою пластинку овальної форми розміром 9,0x4,5x0,35 мм і середньою масою 0,015 г.

Очною лікарською формою одноразового застосування, призначеною для закладання в кон'юнктивальний мішок, є **ламельі** – невеликі желатинові овальні диски діаметром 3 мм, які містять у складі желатинової маси різні лікарські речовини, що застосовуються в офтальмологічній практиці.

Уперше ламелі були запропоновані в 70-х роках минулого століття військовим лікарем-офтальмологом Альменом, однак великого поширення ламелі не одержали, хоча і продовжують застосовуватися в окремих випадках дотепер і їх навіть включено у фармакопеї деяких країн. Ламелі виготовляють в умовах фармацевтичного виробництва за умов стерильності з використанням високоочищених лікарських речовин з дотриманням

суворої асептики. В останні роки проведено вдалі експерименти зі стерилізації ламелей етиленоксидом.

Оригінальною очною лікарською формою одноразового застосування слід назвати **мінімси**. Це невелика ємкість з високополі-мерного матеріалу, розрахована на невелику кількість (4–12 крапель) рідких або мазеподібних (біля 0,5 г) ліків. Форма цієї ємкості дозволяє легко розкрити її, видавити одну краплю розчину або 100 мг мазі, струснути їх для очищення вихідного отвору, а потім внести на слизову оболонку в кон'юнктивальний мішок одного або обох очей декілька крапель розчину або порцію мазі.

Виготовляються мінімси за кордоном багатьма фармацевтичними підприємствами на спеціальних формувальних машинах. Як вихідний матеріал використовують гранульований поліетилен високого тиску, що стерилізується етиленоксидом і подається на автоматичне заповнення за допомогою дозувального автомата стерильним розчином або маззю із вмістом відповідної лікарської речовини. Після наповнення мінімси герметизуються в асептичних умовах, знову стерилізуються етиленоксидом, упаковуються у фольгу або інші матеріали, на які наносяться необхідні дані (назва ліків, доза, дата виготовлення, термін придатності, серія, спосіб вживання та ін.).

Очні спреї

Останнім часом за кордоном з'явилась нова лікарська форма для лікування офтальмологічних захворювань – очні спреї.

Очні спреї являють собою дозований (або такий, що дозується) аерозоль, який містить стерильні розчини для впорскування. Розчини для впорскування повинні бути зручними й гігієнічно бездоганними для амбулаторного лікування, оскільки наносяться на око безконтактним способом.

Для дозувальних аерозолів невеликого об'єму (20–50 мл) як носії використовуються азот і нітрогену діоксид. Щоб точно дозований викид потрапляв на око не струменем, тиск пропеленту не повинен перевищувати 210 кПа при 20 °С. Стерильності цієї лікарської форми досягти складніше, ніж стерильності інших лікарських форм для очей. Як консерванти не повинні застосовуватися четвертинні амонієві сполуки через небажане легке піноутворення під час викидання.

Аерозольні частинки добре адсорбуються на слизовій оболонці, що забезпечує швидке усмокування лікарської речовини. Застосування аерозолів безболісне, використання їх завдяки високій дисперсності частинок дозволяє значно підвищити терапевтичну ефективність ліків.

Контроль якості очних лікарських форм

Очні краплі згідно з ДФУ 1 контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, супровідні до-

мішки, об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів), стерильність, механічні вклучення, кількісне визначення. Для очних крапель у вигляді масляних розчинів додатково контролюють кислотне й перекисне число. Для очних крапель у вигляді суспензій додатково контролюють розмір частинок. Не допускається наявність частинок розміром більше 90 мкм. Багаторазовий контейнер має містити не більше 10 мл препарату.

Очні примочки мають бути практично прозорими, вільними від частинок та стерильними. На етикетці багатодозових контейнерів зазначають термін зберігання препарату після розкриття контейнера, який не має перевищувати чотирьох тижнів.

Очні м'які лікарські засоби повинні відповідати вимогам загальної статті «М'які лікарські засоби для місцевого застосування».

Очні м'які лікарські засоби, що містять дисперговані тверді частинки, мають витримувати випробування на розмір частинок.

Очні мазі додатково контролюють за такими показниками якості: маса вмісту контейнера, металічні частинки, стерильність, герметичність контейнера. Для очних мазей, основи яких містять тригліцериди жирних кислот, додатково контролюють кислотне й перекисне числа.

Для очних вставок за необхідністю проводять визначення відповідно до вимог статті ДФУ 1 «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу».

Особливості технології виготовлення очних ліків

Розглянемо особливості технології деяких очних лікарських форм, запропонованих до промислового випуску і які випускаються фармацевтичною промисловістю.

Розчин сульфацил-натрію 20 і 30 %-вий. Сульфацил-натрій (натрію п-амінобензенсульфацетамід) у вигляді розчинів різної концентрації (20 і 30 %-вий) давно використовується в офтальмологічній практиці як високоефективний засіб при стрептококових, гонококових і колібацилярних інфекціях. Однак нестійкість сульфацил-натрію у водних розчинах створює значні труднощі при широкому його застосуванні в клініці в рідких лікарських формах і складає серйозну технологічну проблему в разі широкомасштабного заводського виробництва препарату у вигляді очних крапель.

Для підвищення стійкості препарату при зберіганні у водні розчини сульфацил-натрію вводять спеціальні стабілізатори й антиоксиданти. Однак цей шлях не дозволяє повністю вирішити проблему серійного випуску препарату, оскільки на процеси деструкції сульфацил-натрію значною мірою впливають різні чинники зовнішнього середовища (температура, радіація, наявність кисню повітря тощо), інтенсивність впливу яких

часто знаходиться у певній залежності від виду упаковки і природи її матеріалу.

Як розчинник для приготування 20 %-вого розчину сульфацил-натрію використовують воду для ін'єкцій. Розчини готують масооб'ємним способом як із додаванням, так і без додавання стабілізаторів. Фільтрування розчинів здійснюють через стерильні фільтри. Для визначення необхідної чистоти розчину спочатку проводять попередню прояснювальну, а далі стерилізаційну фільтрацію у стерильну посудину з нержавіючої сталі, потім розчин розливається в стерильні тюбик-крапельниці на герметично закритій автоматичній лінії.

Визначення відповідності партій препарату вимогам фармакопейної статті проводять як відразу після приготування, так і в процесі зберігання.

Найбільш оптимальним способом, що забезпечує стабільність 20 %-вого розчину сульфацил-натрію, є використання як стабілізатора трилону Б (0,05 %-вого). У такому разі розчин препарату залишається стабільним незалежно від виду обробки тюбик-крапельниць.

Для більш надійної стабілізації 30 %-вого розчину сульфацил-натрію в тюбик-крапельницях використовують такий стабілізатор: суміш натрію тіосульфату 0,15 %-вого і 3,5 мл розчину 1 моль/л кислоти хлорводневої на 1 л розчину.

Розчин пілокарпіну гідрохлориду 1,42 %-вий. Лікувальні властивості алкалоїду пілокарпіну ґрунтуються на його здатності звужувати зіницю і знижувати внутрішньоочний тиск (ВОТ) при глаукомі та інших захворюваннях. Ця специфічна активність пілокарпіну зумовила широке його застосування в офтальмологічній практиці у вигляді очних крапель різної концентрації. Застосування розчинів пілокарпіну в літньому віці у вигляді щоденних інстиляцій має профілактичне значення і приводить до усунення симптомів, характерних для постійного підвищення ВОТ, або зупиняє розвиток глаукоматозного процесу.

Важко назвати інший препарат, що настільки покращує трофіку структур очного дна, як пілокарпіну гідрохлорид. Велика потреба в цьому виді очних крапель уже давно призвела до необхідності його серійного випуску фармацевтичними підприємствами. Однак заводське виробництво очних крапель пілокарпіну, як і інших препаратів для лікування очей, вимагає радикального вирішення як проблеми упаковки, так і стабільності цього алкалоїду.

Для приготування стабільних розчинів пілокарпіну гідрохлориду Б.Л. Поляковим було запропоновано комбінований стабілізатор і консервант, що складається з 0,2 %-вого левоміцетину і 2 %-вої кислоти борної. Згодом роботами Ю. І. Зеліксона було доведено доцільність використання

для стабілізації очних крапель 1 %-вого розчину пілокарпіну гідрохлориду, 0,2 %-вого левоміцетину і 1,9 %-вої кислоти борної.

Взявши до уваги те, що хворі, які використовують розчини пілокарпіну у формі очних крапель, користуються ними постійно, було вирішено відмовитися від додавання левоміцетину в розчин пілокарпіну, вважаючи, що часте й безкінечне застосування цього антибіотика при лікуванні захворювань очей може призвести до появи в різних видів мікробів стійкості до цього препарату, а також викликати у хворих алергічні кон'юнктивіти.

Запропоновано такий спосіб приготування розчину пілокарпіну. Стерильна посудина з оболонкою місткістю 20 л заповнюється на 2/3 водою для ін'єкцій і нагрівається до температури 38-40 °С, після чого при перемішуванні розчиняють 380 г кислоти борної і 200 г пілокарпіну гідрохлориду. Потім розчин розводять водою до 20 л і фільтрують. Заповнення розчином тубик-крапельниць і їх закатування здійснюють в асептичних умовах.

Розчин атропіну сульфату 1 %-вий широко застосовується в офтальмологічній практиці з діагностичною і лікувальною метою у зв'язку з вираженою здатністю цього алкалоїду тропанового ряду, отриманого з різних рослин родини пасльонових, сильно розширювати зіницю і підвищувати ВОТ. Найчастіше атропіну сульфат використовують для дослідження очного дна, визначення справжньої рефракції, при гострих запальних захворюваннях (ірит, іридоцикліт, кератит) і травмах очей.

Способи виготовлення і форми упаковки цього препарату для застосування в очній практиці не забезпечують його стабільність і мікробіологічну чистоту, особливо при використанні в домашніх умовах після ушкодження герметичності тари. Пропозиції, що стосуються уникнення бактеріального обсіменіння розчину додаванням консервантів, не вирішили повністю проблему; і в сучасних умовах найбільш перспективним є випуск атропіну сульфату в індивідуальних упаковках малої місткості.

На сьогодні використовуються тубик-крапельниці із застосуванням як розчинник 1,9 %-вого розчину кислоти борної. Приготовлені препарати зберігають при кімнатній температурі, піддаючи зразки періодичному контролю за показниками кольоровості, рН, мікробного обсіменіння та вмісту атропіну сульфату.

Розчин цинку сульфату 0,25 %-вий з кислотою борною. У профілактиці й лікуванні кон'юнктивітів та інших захворювань очей суттєву роль відіграють очні краплі, що містять цинку сульфат і кислоту борну. Незважаючи на оновлення асортименту очних ліків і появу нових високо-ефективних лікувальних препаратів, розчин цинку сульфату і кислоти борної дотепер користується популярністю в офтальмологів, оскільки він

має м'яку, але надійну антисептичну дію, сприяє коагуляції змінених білків слизової оболонки ока в результаті утворення нерозчинних комплексів із цинком і чинить при цьому підсушувальну і легку протизапальну дію.

Кислота борна у вказаній лікарській формі виконує роль дезінфікувального засобу, який змінює рН слізної рідини в кислую сторону, що негативно позначається на життєдіяльності патогенних мікроорганізмів, а також є стабілізатором розчину цинку сульфату.

Однак очні краплі цинку сульфату з кислотою борною, як і інші рідкі препарати в процесі тривалого зберігання і застосування можуть змінювати свої властивості під впливом різних зовнішніх чинників, з яких найбільшу небезпеку становить мікробне обсіменіння.

Пропомікс. Упродовж багатьох віків народи різних країн використовують з лікувальними цілями продукти бджільництва: мед, пилок, периз, бджолину отруту, маткове молочко, прополіс. Серед цих продуктів прополіс, або бджолиний клей, користується, мабуть, найбільшою популярністю.

Спиртовий екстракт прополісу – прозора рідина червоно-коричневого кольору. Після видалення спирту з екстракту на дні посудини залишаються блискучі пластинки коричневого відтінку, які названі прополісовим бальзамом, і при тривалому зберіганні злежуються в щільну масу зі специфічним запахом толутанського бальзаму.

Водний екстракт прополісу має слабкокисло реакцію, а спиртовий – слабколузну.

Застосовують прополіс при лікуванні різних захворювань органів зору, слуху, шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів, шкіри. При дослідженні екстрактів прополісу, отриманих із використанням води очищеної, бензину, ефіру, спирту етилового різної концентрації, бензену, кислоти оцтової, було встановлено, що в них міститься 50-85 % смол, 4,5-15 % ефірних масел та інших летких сполук, 12-50 % восків, 4-10,5 % дубильних речовин, до 15 % механічних домішок, 0,5-1 % пилу, причому кількість воску і механічних домішок, як правило, залежить від якості збору прополісу.

В офтальмологічній практиці застосовуються 0,3-1 %-ві розчини прополісу, що характеризуються такими властивостями:

- водний розчин прополісу при застосуванні в офтальмологічній практиці має виражений знеболювальний, протизапальний і бактерицидний ефекти, прискорює епітелізацію, у концентраціях 0,3-1 % не викликає ніяких токсичних або алергічних реакцій;

- застосування препаратів прополісу скорочує терміни лікування герпетичних, травматичних, гнійних і опікових уражень очей;

- використання в амбулаторних умовах водного розчину прополісу як безпечного засобу не викликає набряку або ерозії рогівки.

О. І. Тихонов і співавтори, узагальнюючи ці дані, рекомендують для застосування в очній практиці 1 %-ву мазь із прополісом при лікуванні хімічних і термічних уражень слизової оболонки очей у комбінації з препаратом прополісу у формі 0,3-1 %-вих очних крапель.

Взявши до уваги вищенаведені властивості прополісу, що підтверджують його високу ефективність при лікуванні ряду захворювань очей, були виготовлені очні краплі в тюбик-крапельницях за назвою «Пропомікс» (0,5%-вий розчин прополісу).

До складу препарату «Пропомікс» входить поліфенольний ліофільний препарат прополісу (0,0075 г) і вода для ін'єкцій (1,5 мл). Це прозора рідина світло-лимонного кольору, гіркувата на смак зі специфічним запахом; змішується з водою, спиртом і гліцерином.

Діючий компонент пропоміксу – поліфенольний препарат, отриманий із прополісу, що виявляє протизапальний та протимікробний ефекти і сприяє регенерації тканин. Розчин пропомікса застосовують для лікування травматичних пошкоджень, хімічних і термічних опіків рогівки та кон'юнктивіту.

Розчини клофеліну 0,125, 0,25 і 0,5 %-вий. Клофелін – похідна імідазоліну, за будовою і фармакологічною дією ідентичний зарубіжному препарату клонідину, що успішно застосовується для лікування артеріальної гіпертензії.

Налагоджено промисловий випуск 0,125, 0,25 і 0,5 %-вих очних крапель у тюбик-крапельницях місткістю 1,5 мл. Захисні ковпачки тюбик-крапельниць із розчином клофеліну забарвлюють у зелений колір. Це досягається додаванням до поліетилену низького тиску брильянтового зеленого або пігменту зеленого фталоціанінового в різних концентраціях, а саме: для забарвлення ковпачків тюбик-крапельниць із 0,125 %-вим розчином клофеліну додають 0,005 % – вий розчин одного з барвників, з 0,25 %-вим розчином клофеліну – 0,03 %-вий барвника, із 0,5 %-вим розчином клофеліну – 0,1 %-вий розчин барвника.

Розчин гентаміцину сульфату 0,3 %-вий. Гентаміцин належить до групи аміноглікозидних антибіотиків і продукується штамми *Micromonospora purpurea*. Препарат виявляє бактеріостатичну дію по відношенню до спектра грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі протей, кишкової палички, сальмонел, штамів стафілококів, стійких до пеніциліну та ін. Резистентність до гентаміцину розвивається повільно.

Серед антибіотиків, які застосовуються в сучасній практиці, гентаміцин обіймає чільне місце не тільки у зв'язку з вираженими бактерици-

дними властивостями, але і завдяки високій стабільності в розчинах при різних значеннях рН середовища. Це стало підставою для вибору гентаміцину сульфату як об'єкта для виготовлення очних крапель.

Для пролонгації дії цього антибіотика розроблений 0,3%-вий розчин гентаміцину сульфату у формі очних крапель. До складу препарату крім гентаміцину сульфату, увійшли трилон Б, поліглюкін і вода для ін'єкцій.

Очні краплі гентаміцину сульфату – прозора, безбарвна або з жовтуватим відтінком рідина без запаху, рН розчину 3,6-6,5.

Препарат застосовують для лікування гострих і хронічних кератитів, кон'юнктивітів, іритів, виразок рогівки, блефариту та інших інфекційних запальних захворювань очей, викликаних стафіло коком і синьогнійною паличкою.

Очні краплі гентаміцину сульфату виявляють пролонговану дію завдяки поліглюкіну з молекулярною масою $60\,000 \pm 10\,000$, що входить до складу цієї лікарської форми. При інстиляції 3-4 разів на добу препарат добре проникає в тканини ока.

Перспективи створення й організації виробництва очних засобів в Україні

Асортимент препаратів для лікування очних захворювань, які виробляються в Україні, вкрай обмежений і на сьогодні. До 1989 року спеціальних наукових підрозділів, що займалися б розробкою препаратів для офтальмології, не було. Уперше такий підрозділ створений в Україні в ДНЦЛЗ, де була розроблена програма, що передбачає розробку й організацію виробництва асортименту лікарських форм для лікування й профілактики глаукоми, катаракти, антимікробних, протівірусних, антиалергічних препаратів репаративної дії і препаратів, що впливають на ферментні процеси.

Успіхи, досягнуті у сфері використання нових видів упаковки очних лікарських засобів в умовах великомасштабного промислового виробництва, порушили питання про розширення асортименту препаратів, які застосовуються в офтальмологічній практиці. У цьому відношенні перспективно вважається ферментна терапія.

Останнім часом добре вивчена дія багатьох ферментів на тканини ока при їхньому введенні у вигляді крапель, мазей, ін'єкцій під кон'юнктиву, у склоподібне тіло, ретробульбарно або електрофоретично, а також внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

Розмаїтість шляхів введення дозволяє вибирати найбільш прийнятну методику застосування і здійснювати комбінований вплив ферментами, антибіотиками та іншими препаратами, досягаючи в окремих випадках синергічного ефекту.

Найбільшу зацікавленість викликають протеолітичні ферменти, або протеази, які впливають на найскладніші субстрати і виконують роль трансфераз, що каталізують перенос частини молекули-донора до молекули-акцептора. Основними протеазами, що знайшли своє застосування в офтальмології, є трипсин, хемотрипсин і папаїн.

Безсумнівно цікавий для офтальмологів фермент – лізоцин. Нині встановлено, що лізоцин являється основним білком із низькою молекулярною масою, стійкий у кислому розчині, має високу термостабільність. При дії на мікроорганізми лізоцин викликає лізис клітин, причому найбільш чутливі до цього ферменту грам-позитивні бактерії.

До групи тромболітичних ферментів відноситься фібринолізин – фермент крові, одержаний із профібринолізину плазми крові людини при його активації трипсином. Клінічне застосування препаратів ґрунтується на його здатності зберігатися під час лізису кров'яного згустка при свіжому тромбозі. До ферментів гіалуронідазної дії належить лідаза і ронідаза, отримані із сім'яників великої рогатої худоби. Вітчизняною промисловістю лідаза випускається у вигляді ліофілізованого порошку у контейнерах по 64 ОД.

До значних успіхів сучасної молекулярної біології і генетики слід віднести виділення й очищення особливої групи ферментів, які отримали назву нуклеаз. Одним із таких ферментів, що знайшли застосування в очній практиці, є дезоксинуклеаза, або ДНКаза – фермент, який міститься в підшлунковій залозі і слизовій оболонці кишечника.

ДНКаза гальмує розвиток патогенних вірусів, зокрема вірусів грипу, герпеса, аденовірусів, що дозволяє застосовувати її при лікуванні захворювань, викликаних цими вірусами.

Найбільш широке застосування в медицині знаходять іммобілізовані ферменти, що дозволяють за рахунок стабілізації їхньої структури значно збільшити терміни дії і зберігання. У нашій країні офіційне визнання одержали трицелім-трипсин «пришитий» до целюлозного носія, протеазин, іммобілізовані бактеріальні протеази та ін.

При розгляді асортименту очних ліків, які можуть застосовуватися в перспективі, не можна не зупинитися на препаратах противірусної дії з інгібуючою дією на репродукцію вірусу герпесу. Препарат "ИДУ" (5-йодо-2-дезоксіурин), відомий також як керецид, стоксил, ідуколл, дендрит, ефективний при лікуванні герпетичного кератиту, причому не тільки на початкових стадіях захворювання, але і при глибоких ураженнях рогівки. До групи противірусних препаратів відноситься флореналь – очні краплі, бонафтон у таблетках, хелепин – препарат рослинного походження, поліакриламід у вигляді 1 %-вого розчину та ін.

Для лікування гнійних інфекцій очей ефективні інстиляції антис-тафілококового гама-глобуліну, особливо в тих випадках, коли збудник резистентний до сульфаніламідів і антибіотиків.

Виражені протизапальну, протиалергічну й антитоксичну дії при вірусних і бактеріальних інфекціях очей мають гормони наднирникової залози – кортизон, гідрокортизон, дезоксикортизон.

Виражені протівірусна і противомікробна дія притаманна деяким сульфаніламідним препаратам. Сульфаметоксин – очні краплі, інгамід – 15 %-ва очна мазь, таблетки келоризину та ін.

Згадуючи про препарати антибіотиків, які використовуються в офтальмології, слід назвати дитетраміцинову очну мазь – комбіновану очну лікарську форму, якій властива синергічна дія антибіотиків групи тетрацикліну і макролідів.

Одним із найбільш ефективних препаратів у відношенні багатьох патогенних грибків, збудників різних захворювань, є полієновий антибіотик амфотерицин В, продукований актиноміцетом *Streptomyces nodosus*. Застосування як розчинник цього жовтого або оранжевого порошку 5%-вого розчину глюкози дозволило створити очні краплі з чітко вираженою лікувальною дією при кератомікозах.

Велику зацікавленість експериментаторів і клініцистів викликають простагландини – гідрокисловані продукти перетворення в організмі полінасичених жирних кислот, що складаються з 20 атомів карбону і містять циклопентанове кільце.

Використання простагландинів і близьких до них біологічно активних речовин дозволяє краще зрозуміти патогенез підвищення внутрішньоочного тиску при глаукомі, порушення метаболічних процесів при деяких видах ретинопатій, а також при інших ураженнях очних тканин.

Вивчення простагландинів – перших стабільних речовин мембранного синтезу з різноманітними і далеко ще не з'ясованими функціями може надати сучасному лікознавству нового спрямування і сприяти створенню на їх основі лікувальних препаратів, які контролюють біологічно активні речовини на клітинному рівні.

Крім простагландинів, увагу дослідників привертає й низка інших нових біологічно активних сполук. Так, на поверхні нервових клітин розташовані особливі структури – ендорфіни або екзогенні морфіни, що мають здатність синтезувати хімічні речовини. Ендорфіни – низькомолекулярні пептиди, побудовані всього-на-всього з десятків або навіть із декількох амінокислот, унаслідок чого вони є прийнятними моделями для спрямованого хімічного синтезу.

Увагу офтальмологів привертає насамперед висока безбеспокоїлива активність ендорфінів, яка більш ніж у 100 разів перевищує дію мор-

фіну. Такі препарати можуть стати корисними при хірургічних операціях, при захворюваннях, які супроводжуються вираженими больовими відчуттями.

На підставі викладеного матеріалу і наведених даних можна зробити висновок, що значний вплив на ефективність нових препаратів в офтальмології справляє вибір способу їхнього застосування; і це ще раз підкреслює складність і неординарність очних лікарських форм.

Контрольні запитання для вивчення теми

- 1 Характеристика лікарських засобів для парентерального застосування
- 2 Переваги парентерального способу введення лікарських форм
- 3 Підготовка ампул до наповнення
- 4 Хімічна стійкість скла
- 5 Розгин каплярів
- 6 Зовнішнє і внутрішнє миття ампул
- 7 Ультразвуковий спосіб миття ампул
- 8 Термічний спосіб ампул
- 9 Пароконденсаційний спосіб миття ампул
- 10 Сушка ампул
- 11 Виробництво розчинів для ін'єкцій, що вимагають спеціального очищення
- 12 Фізичні методи видалення пірогенних речовин з розчинів
- 13 Хімічні методи видалення пірогенів
- 14 Технологія приготування розчинів для ампулювання
- 15 Технологія приготування розчинів для ампулювання
- 16 Методи стерилізації запаяних ампул
- 17 Класифікація інфузійних розчинів за функціональним призначенням
- 18 Класифікація інфузійних розчинів за складом і особливостями застосування
- 19 Інфузійні розчини для внутрішньовенних інфузій
- 20 Концентрати для внутрішньовенних інфузій
- 21 Порошки та ліофілізовані лікарські форми для внутрішньовенних інфузій
- 22 Технологія виробництва інфузійних лікарських засобів
- 23 Підготовка тари і закупорювальних засобів для інфузійних лікарських засобів
- 24 Основні стадії приготування інфузійних розчинів
- 25 Апаратурне оформлення стадії розчинення ЛР під час приготування інфузійних розчинів

- 26 Класифікація очних лікарських форм та вимоги до них
- 27 Принцип стерильності та стабільності при виготовленні очних лікарських форм
- 28 Принципи ізотонічності та ізогідричності при виготовленні очних лікарських форм
- 29 Принцип пролонгованої дії при виготовленні очних лікарських форм
- 30 Очні краплі, характеристика, вимоги
- 31 Основні причини нестабільності водних очних крапель
- 32 Пролонгування дії очних крапель
- 33 Технологія виготовлення очних крапель
- 34 Очні суспензії
- 35 Очні порошки і таблетки
- 36 Проблеми виробництва очних крапель в оптимальній упаковці
- 37 Загальна технологія виробництва очних розчинів в тьюбик-крапельницях
- 38 Очні примочки
- 39 Очні м'які лікарські засоби
- 40 Технологія одержання очних мазей
- 41 Очні олівці та вставки
- 42 Розчинні офтальмологічні вставки
- 43 Дифузійні офтальмологічні вставки
- 44 Осмотичні офтальмологічні вставки
- 45 Гідрофільні контактні лінзи
- 46 Біорозчинні офтальмологічні вставки
- 47 Очні спреї
- 48 Контроль якості очних лікарських форм
- 49 Особливості технології деяких очних лікарських форм
- 50 Перспективи створення й організації виробництва очних засобів в Україні

6 ПРОМИСЛОВЕ ВИРОБНИЦТВО ЛІКАРСЬКИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКІВ

Для фармацевтичної промисловості, як і для інших галузей виробництва, характерна зміна поколінь продукції, що випускається. За останні десятиріччя серед лікарських форм змінилось декілька поколінь.

До ліків принципово нового типу відносяться терапевтичні лікарські системи (ліки нового покоління), для яких властиве контрольоване вивільнення діючих речовин та їх цільовий транспорт до мішені.

Терапевтична лікарська система – це пристрій, що містить лікарську речовину, елемент, який контролює вивільнення лікарської речовини, платформу, на якій розміщена система і терапевтична програма.

Можливість створення таких ліків з'явилась з розвитком біотехнології.

У зв'язку з цим в технології ліків виділяють 4 етапи розвитку, що характеризуються створенням лікарських форм різни поколінь.

Перше покоління – традиційні лікарські форми, друге – традиційні лікарські форми з контрольованим вивільненням, третє – системи доставки лікарського засобу, четверте – системи спрямованого транспорту лікарських речовин у мішені (тканини, органи, клітини).

При створенні лікарських форм 3 і 4 покоління широко використовується взаємодія компонентів на міжмолекулярному рівні, покриття частинок лікарської речовини оболонкою, взаємодія між частками і різні сполучення цих підходів.

6.1 Технології промислового виробництва лікарських засобів пролонгованої дії. Методи пролонгування дії ліків

В останні десятиріччя отримали широкий розвиток роботи по пролонгуванню дії лікарських препаратів.

Пролонговані лікарські форми (від лат. *prolongare* – подовжувати, *longus* – довгий, тривалий) – лікарські форми з модифікованим вивільненням, забезпечуюча збільшення тривалість дії лікарської речовини шляхом уповільнення його вивільнення.

Застосування лікарських препаратів пролонгованої дії не тільки створює можливість зменшити за рахунок кращого використання загальну кількість лікарського препарату, що вводиться в організм протягом всього курсу лікування, і число прийомів або ін'єкцій, але має і ряд інших істотних переваг.

Завдяки застосуванню лікарських сполук пролонгованої дії зменшуються або усуваються коливання концентрації активної речовини в крові і тканинах, неминучі при прийомах звичайних лікарських препара-

тів, що періодично повторюються; при використанні лікарської сполуки пролонгованої дії в крові і тканинах може підтримуватися постійна концентрація активної речовини, що не перевищує терапевтичної дози, як це часто буває при застосуванні звичайних лікарських препаратів.

Застосування лікарських засобів пролонгованої дії забезпечує можливість зниження частоти вияву побічних ефектів (в тому числі за рахунок усунення дратівливої дії ЛВ на шлунково-кишковий тракт) зменшує імовірність небажаних наслідків, у випадку якщо хворий пропустить призначений час прийому ліків. Крім того, застосування лікарських препаратів пролонгованої дії дає значну економію часу, що затрачується на процедури (замість 4-5 прийомів або ін'єкцій – 1), що має велике практичне значення при лікуванні в клініках.

Продовження часу дії лікарських засобів є важливою проблемою фармацевтичної технології, оскільки в багатьох випадках необхідна тривала підтримка суворо певної концентрації препаратів в біологічних рідинах і тканинах організму.

Ця вимога фармакотерапії особливо важливо дотримувати при прийомі антибіотиків, сульфаніламідів і інших антибактерійних ліків, при зниженні концентрації яких падає ефективність лікування і виробляються резистентні штами мікроорганізмів, для знищення яких потрібно більш високі дози ліків, а це, в свою чергу, веде до збільшення побічної дії. Все це ще раз підкреслює важливість і актуальність проблеми пролонгування дії лікарських речовин.

Класифікація пролонгованих лікарських форм

В залежності від шляхів введення:

- **лікарські форми депо** (від франц. *depot* – склад, латин. *depono* – відкладати; синонім: лікарські форми що депонуються) – парентеральні пролонговані лікарські форми для ін'єкцій і імплантацій, що забезпечують створення в організмі запасу лікарського засобу і його подальше повільне вивільнення. Лікарські форми депо завжди попадають в однакову навколишню середу, в якій вони нагромаджуються, на відміну від середі шлунково-кишечного тракту, що змінюється. Їх можна вводити з більш тривалими інтервалами (іноді до тижня), ніж пероральні пролонговані лікарські форми;

- **лікарські форми ретард** (від латин. *retardo* – вповільнювати, *tardus* – тихий, повільний; синонім: ретардети, лікарські форми ретардування) – ентеральні пролонговані лікарські форми, що забезпечують створення в організмі запасу лікарського засобу і його подальше повільне вивільнення.

Застосовуються переважно пероральний, але є і ректальні форми ретард. У залежності від технології отримання розрізняють лікарські форми ретард двох принципових типів – резервуарний і матричного.

Форми резервуарного типу являють собою ядро, яке містить лікарську речовину, і полімерну (мембранну) оболонку, якою визначається швидкість вивільнення. Резервуаром може бути одинична лікарська форма (таблетка, капсула) або лікарська мікроформа, безліч яких утворює кінцеву форму (мікрокапсули та ін.). **Форми ретард матричного типу** містять полімерну матрицю, в якій розподілена лікарська речовина, і часто мають вигляд звичайної таблетки.

У залежності від кінетики процесу:

Лікарські форми з перервним вивільненням (синонім: лікарські форми з багаторазовим вивільненням, лікарські форми з переривистим вивільненням) – пролонговані лікарські форми, при введенні яких в організм діюча речовина вивільняється порціями, що по суті нагадує плазматичні концентрації, що створюються звичайним прийомом таблеток кожні 4 години. Забезпечують повторну дію лікарського засобу.

Лікарські форми з безпервним вивільненням (синонім: лікарські форми з тривалим вивільненням) – пролонговані лікарські форми, при введенні яких в організм вивільняється початкова доза речовини, а інші (підтримуючі) дози вивільняються з постійною швидкістю, відповідною швидкості елімінації і забезпечують постійність бажаній терапевтичної концентрації. Забезпечують підтримуючу дію лікарського засобу.

Лікарські форми з відстроченим вивільненням – пролонговані лікарські форми, при введенні яких в організм вивільнення лікарської речовини починається пізніше і триває довше, ніж із звичайної лікарської форми. Забезпечують уповільнений початок дії лікарського препарату.

Вимоги до лікарських форм пролонгованої дії

До пролонгованих лікарських форм пред'являються наступні вимоги:

- концентрація ЛР по мірі вивільнення з препарату не повинна знаходити значних коливань і повинна бути в організмі оптимальною протягом певного періоду часу;
- допоміжні речовини, введені в лікарську форму, повинні повністю виводитися з організму або інактивіруватися;
- способи пролонгування повинні бути простими і доступними у виконанні і не повинні надавати негативного впливу на організм.

Методи пролонгування дії лікарських речовин

В цей час встановлено, що пролонгування дії лікарських речовин може бути забезпечене за рахунок зменшення швидкості вивільнення їх з лікарської форми, депонування лікарської речовини в органах і тканинах,

зниження міри і швидкості інактивації лікарських речовин ферментами і швидкості виведення з організму.

Відомо, що максимум концентрації лікарської речовини в крові прямо пропорційний введеній дозі, швидкості всмоктування і зворотно пропорційний швидкості виділення речовини з організму.

Пролонгованої дії ліків можна досягнути використанням різних методів, серед яких можна виділити групи фізіологічних, хімічних і технологічних методів.

Фізіологічні методи

Фізіологічні методи – це методи, які забезпечують зміну швидкості всмоктування або виведення речовини під впливом різних чинників (фізичних чинників, хімічних речовин) на організм.

Найчастіше це досягається наступними шляхами:

- охолодження тканин в місці ін'єкції ліків;
- використання кровососної банки;
- введення гіпертонічних розчинів;
- введення вазоконстрикторів (судинозвужувальних коштів);
- придушення видільної функції бруньок (наприклад, застосування етаміду для уповільнення виведення пеніциліну) та ін.

Однак необхідно відмітити, що ці методи можуть бути досить небезпечними для пацієнта, в зв'язку з чим мало використовуються. Як приклад можна привести спільне застосування в стоматології місцевих анестетиків і вазоконстрикторів для продовження місцевоанестезуючої дії перших за рахунок скорочення просвіту кровоносних судин. Побічно при цьому розвивається ішемія тканин, що приводить до зниження надходження кисню і розвитку гіпоксії аж до некрозу тканини.

Хімічні методи

Хімічні методи – методи пролонгування, за допомогою зміни хімічної структури лікарської речовини шляхом комплексоутворення, заміни одних функціональних груп на інші, полімеризації, етерифікації, утворення труднорозчинних солей та ін.

При цьому лікарські речовини основного характеру приєднують до катіонів з сульфогрупами (що створюються при контакті з рідиною рН 2,0) або з карбоксильними групами (рН 5,0-6,0). Останні віддають катіони в шлунковому соку дуже швидко, в той час як сульфокатіоніти – значно повільніше.

Процес іонного обміну в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) продовжується значний час, а швидкість звільнення лікарської речовини на всьому протязі шлунково-кишкового тракту залишається приблизно однаковою і у разі приєднання лікарської речовини до сильних іонітам

(наприклад, сульфюіонітам) залежить від іонної сили травних соків і майже не залежить від рН.

Звільнення лікарської речовини сповільнюється внаслідок вільної дифузії молекул цієї речовини крізь мережу полімерних ланцюгів, створюючих іоніт. При цьому швидкість звільнення змінюється, в залежності від розміру частинок іоніту, а також від кількості розгалужень полімерних ланцюжків.

Речовини кислого характеру, наприклад похідні барбітурової кислоти, з метою пролонгування приєднують до аніонітам. Однак в шлунково-кишковому тракті такі речовини звільняються не більш ніж на 80 %.

Іоніти з адсорбованими на них лікарськими речовинами випускаються в формі твердих желатинових капсул з кришечками або в формі таблеток. Препаратами вказаного типу є таблетки, вмісні лікарські речовини, пов'язані з катіонітами (наприклад, алкалоїди: ефедрин, атропін, гіосціамін, гіосцин, резерпін) або з аніонітами (барбітурати).

Лікарські речовини, які містять вільні аміногрупи, для продовження їх терапевтичної дії зв'язують з таніном. Амінотаніновий комплекс утворюється внаслідок реакції спиртового розчину лікарської речовини з лишком таніну. Потім комплекс осаджують водою з йодом і піддають вакуумній сушці. Комплекс нерозчинний, але в присутності електролітів або при пониженні рН здатний поступово звільняти лікарську речовину. Випускається у вигляді таблеток.

Утворення комплексних сполук з лікарськими речовинами може бути здійснене за допомогою полігалактуранових кислот (полігалактурановий хінідин), карбоксиметилцелюлози (дигітоксин) або декстрану (наприклад, препарат «Ізодекс», який являє собою комплекс ізоніазиду і радіаційно-активованій декстран).

Технологічні методи пролонгування дії лікарських речовин

Технологічні методи пролонгування дії лікарських речовин набули найбільшого поширення, частіше за все використовуються на практиці. У цьому випадку продовження дії досягається наступними прийомами:

1) Підвищення в'язкості дисперсійної середовища

Цей спосіб зумовлений тим, що при збільшенні в'язкості розчинів сповільнюється процес всмоктування лікарської речовини з лікарської форми.

На даному принципі засноване застосування в ін'єкційних формах як розчинники жирних масел (оливкового, персикового), етилолеату. У разі ін'єкційних форм можливо застосування як істинних масляних розчинів, так і масляних суспензій (в тому числі мікронізованих). У даних лікарських формах випускаються препарати гормонів і їх аналогів, антибіо-

тиків і інших речовин (наприклад, «Синестрол» – масляний розчин синтетичного естрогену гексестролу, масляна суспензія амоксициліну).

Пролонгуючий ефект можна отримати і при використанні як дисперсійна середа інших неводних розчинників, таких як поліетиленоксиди, пропиленгліколь.

Крім використання неводних середовищ, можна застосовувати і водні розчини з додаванням до них речовин, що збільшують в'язкість – природних, полусинтетичних і синтетичних полімерів: похідних целюлоза (метилцелюлози (0,5-2 %), натрій-карбоксиметилцелюлози (0,5-1 %)), полівінілового спирту (1,5 %), аубазидану (0,1-0,3 %), полівінілпіролідону, желатину, декстрану, колагену, альгінатів та ін. Наприклад, очні краплі з пілокарпіну гідрохлоридом, приготовані на дистильованій воді, вимиваються з поверхні рогівки ока через 6-8 хв. Ці ж краплі, приготовані на 1 % розчині метилцелюлози і що мають велику в'язкість, а значить, і адгезію до поверхні всмоктування, утримуються на ній протягом 1 год.

Останнім часом широке поширення в фармацевтичній практиці отримало вивід діючих речовин в гелі і гідролі високомолекулярних сполук. Вони застосовуються в якості пролонгаторів в м'яких лікарських формах (мазях, лініментах, пластирах), а також можуть служити компонентами (резервуарами) макромолекулярних систем як матричного, так і мембранного типу.

2) Імобілізація лікарських речовин

Імобілізовані лікарські форми – лікарські форми, в яких лікарська речовина фізично або хімічно пов'язана з твердим носієм — матрицею з метою стабілізації і пролонгування дії. Це може забезпечуватися за рахунок неспецифічних ван-дер-ваальсових взаємодій, водневих зв'язків, електростатичних і гідрофобних взаємодій між носієм і поверхневими групами лікарської речовини. Внесок кожного з типів скріплення залежить від хімічної природи носія і функціональних груп на поверхні молекули лікарської сполуки. Імобілізація лікарської речовини на синтетичних і природних матрицях дозволяє зменшити дози і частоту введення лікарського препарату, захищає тканини від його дратівливого впливу. Препарати в імобілізованих лікарських формах здатні завдяки наявності кополімерної матриці адсорбувати токсичні речовини.

Кополімери, що використовуються як матриці при імобілізації ЛР, повинні відповідати ряду вимог:

- певна молекулярна маса;
- відсутність залишкових мономерів з високою токсичністю;
- вузький молекулярно-масовий розподіл і висока міра композиційної однорідності, тобто розподіл функціональних груп, що беруть участь в утворенні зв'язків при імобілізації, повинен бути рівномірним.

Фізична іммобілізація лікарських речовин приводить до створення твердих дисперсних систем (ТДС); лікарські форми з хімічно іммобілізованими лікарськими речовинами відносять до систем терапевтичних хімічних. У цей час в медичній практиці використовують іммобілізовані форми деяких ферментів, гормонів, амінокислот, полі- і моносахаридів, нуклеозидів, антибіотиків, стероїдів.

3) Іммобілізація ферментів

Серед біологічно активних полімерів можна відмітити декілька груп високомолекулярних сполук, в яких БАР або угруповання, визначальна наявність активність, пов'язані з полімерним носієм хімічним зв'язком, руйнування якого не передбачається під час функціонування системи.

Зокрема, це відноситься до так званих іммобілізованих ферментів, вживаних в складі водорозчинних лікарських препаратів. Скріплення ферменту з полімерним носієм або модифікатором дозволяє підвищити його стійкість до денатурації, що приводить до втрати активності. Іншою важливою якістю модифікованого полімером білка є його більший час циркуляції в кровеносному руслі, що дозволяє значно підвищити ефективність препарату.

Найбільш дослідженими в цьому відношенні виявилися препарати модифікованого декстраном ферменту стрептокінази (препарат "стрептодеказа"), що використовується для розчинення ліпідних утворень всередині кровеносних судин, і препарати модифікованого гемоглобіну – переносника кисню, що розглядається як кровозамісника. Принцип створення водорозчинних іммобілізованих ферментів заснований на тому, що частина функціональних груп білка не бере участь в формуванні його активного центра і може вступати в різні взаємодії, в тому числі, і хімічні реакції, з функціональними групами полімерного модифікатора. Крім стрептокінази в медицині застосовуються і іммобілізовані форми таких ферментів як лізосомальна β -D-N-ацетилгексозамінідаза (іммобілізована на полівінілпиролідоні для лікування хвороби Тея-Сакса), трипсин (іммобілізований на полімерному полотні серветок для лікування гнійних ран), а також хімотрипсин, терилітин, уриказа, в-галактозидаза, різні види нуклеаз з іммобілізацією на декстрані, полівінілпиролідоні, полівінілового спирті, поліетиленгліколі та їх похідних.

Перспективним методом є застосування мікрокапсулювання для виробництва препаратів ферментів.

Історично першим підходом до проблеми мікрокапсулювання ферментів було їх включення в полімерні мікрокапсули, що забезпечують надійне утримання і захист ферменту і вільне проникнення відносно низькомолекулярних субстрат і продуктів ферментативної реакції.

Основні переваги мікрокапсулювання наступні:

- мікрокапсула виключає контакт ферменту з біологічними рідинами;
- в мікрокапсулу можуть бути включені відносно високі концентрації ферменту, досягнення яких в кровотоці при використанні ферменту в натівному вигляді неможливе;
- в мікрокапсулу можуть включатися різні ферменти одночасно;
- фермент в мікрокапсулах може бути додатково стабілізований всередині- або міжмолекулярним зшиттям або модифікацією розчинними полімерами.

Враховуючи до того ж, що зараз є підходи до отримання мікрокапсул не тільки з синтетичних полімерів (поліамідів, поліуретанів та ін.), але і з природних або їх аналогів (полімолочної кислоти та ін.), тобто, знімається проблема утилізації матеріалу оболонки мікрокапсул в організмі, подібного роду ферментні препарати представляються вкрай перспективними. Потрібно підкреслити, однак, що їх застосування обмежене випадком, коли терапевтичний фермент повинен діяти на розчинний субстрат відносно невисокої молекулярної маси.

Перші успішні експерименти по застосуванню мікрокапсульованих ферментів на тваринах були проведені з використанням уреазы (для пониження вмісту сечовини в крові), каталази (для лікування тварин з каталазною недостатністю) і аспарагінази (для придушення зростання аспарагінозалежних пухлин). Першим прикладом використання мікрокапсульованих ферментів в клінічній практиці є опис в роботах дослідників застосування мікрокапсульованої каталази для лікування в ротовій порожнині людини ран, що утворюються при акаталаземії внаслідок накопичення перекису водню, що виділяється бактеріями.

Імобілізація гаптенів

Іншим прикладом систем з постійним скріпленням (імобілізацією) є імуноактивні полімери, що являють собою кон'югат полімерного носія і активного, звичайне низькомолекулярного угруповання (так званого гаптена), зухвало роздратування рецепторів імунокомпетентних кліток. Гаптеновою активністю володіють різні речовини, як аналогічні детермінантні групи антигенів, так і відмінні від неї, наприклад: вітаміни, пептиди, коферменти, ароматичні нітросполуки та ін. Гаптени використовують для виявлення будови активних детермінантних антигенів і при створенні штучних вакцин, в яких полімерний модифікатор забезпечує взаємодію системи з поверхнею імунокомпетентних кліток. При створенні штучних вакцин велику роль можуть грати полімерні, частіше за поліелектролітні модифікатори антигенів (адьюванти), які посилюють дію останніх.

Імобілізація живих клітин

Необхідно відмітити, що імобілізації можуть зазнавати не тільки молекули лікарських речовин, але і цілі клітини. Такі розробки існують, наприклад, для виробництва препаратів з групи пробіотиків. Перевагами таких препаратів є велика стабільність і ефективність дії за рахунок оберігаючого (захисного) впливу полімерних агентів на клітини.

Для імобілізації клітин мікроорганізмів можуть бути використані речовини органічної (хітин, деревина, целюлоза) або неорганічної (глини, пісок, кремнезем, вугілля) природи, штучні неорганічні носії (вуглецеві матеріали, металеві сплави, кераміка) і синтетичні полімери (поліетилен, нейлон, поліуретани), а також природні біодеградуючі полімери (пектин, альгінат, хітозан, каррагінан, фукоідан).

При цьому поширені методи імобілізації клітин можна розділити на три групи: скріплення на твердому носії, включення в просторову структуру носія і імобілізація з використанням мембранної технології.

У разі імобілізації живих кліток потрібно брати до уваги можливий шкідливий вплив агентів, що використовуються на життєздатність клітин, а також створення всіх умов для підтримки цієї життєздатності і метаболічної активності. Крім цього, хімічна модифікація, якою зазнають клітини в процесі імобілізації, може небажаним образом змінювати їх властивості. Таким чином, позитивні сторони при використанні м'яких умов імобілізації, говорять про доцільність практичного застосування.

Імобілізація шляхом адсорбції і включення в просторову структуру біодеградуючих полімерів найбільш м'який і переважний для живих клітин спосіб фіксації. Клітини можна включати в полімерну сітку шляхом проведення полімеризації або реакції поперечного зшиття геля в присутності клітин. Оскільки розміри клітин відносно великі, то має значення використання носіїв з низькою мірою зшивки для збереження потрібних дифузійних властивостей. Також представляється можливим проведення модифікації імобілізованих форм природними полімерами, що створюють захист від руйнуючих чинників середовища.

Прикладами даних лікарських засобів є: група препаратів Примадофілус (Примадофілус, Примадофілус Біфідус, Примадофілус Джуніор), що являють собою клітини культур мікроорганізмів, включені в структуру біодеградуючого полімеру мальтодекстрана, взяті в желатинову капсулу, покриту додатковою ацидорезистентною оболонкою.

Перспективним напрямом є імобілізація інсулін-продукуючих клітин для використання при лікуванні цукрового діабету. Так, в США були розроблені альгінат-хітінові капсули, через часи яких йде виділення інсуліну, вони можуть бути трансплановані людині і не зазнають відторгнення на відміну від не імобілізованих клітин.

Створення інших лікарських форм

Під створенням інших лікарських форм мається на увазі заміна звичайних лікарських форм формами з повільним вивільненням (наприклад, що повільно розчиняються).

Очні плівки

Одним з яскравих прикладів є використання в офтальмології очних плівок замість очних крапель з метою зменшення кількості інстиляцій і пролонгування дії лікарських речовин за рахунок подовження часу контакту плівки з поверхнею тканин кон'юнктивального мішка.

Плівки очні – це стерильні полімерні плівки, які містять лікарські речовини в певних дозах і розчинні в слізній рідині.

Очні плівки мають ряд переваг перед іншими очними лікарськими формами: з їх допомогою вдається продовжити дію і підвищити концентрацію лікарської речовини в тканинах ока, зменшити число введеній з 5-8 до 1-2 разів за добу.

Очні плівки закладають в кон'юнктивальний мішок, за 10-15 секунд вони змочуються слізною рідиною і стають еластичними. Через 20-30 хвилин плівка перетворюється у в'язкий згусток полімеру, який через приблизно 90 хвилин повністю розчиняється, створюючи тонку рівномірну плівку.

Вони, на відміну від крапель, які швидко псуються і легко вимиваються сльозами, забезпечують тривалу дію ліків на ока хворого. Основа таких плівок – ті ж водорозчинні полімери. Полімерна основа плівки розчиняється в слізній рідині, поступово звільняючи ліки, і забезпечує пролонговану дію на протязі доби.

У якості плівкоутворюючів використовують:

- природні речовини тваринного і рослинного походження (желатин, колаген, хітин, пектин, трагакант, агар, камеді та ін.);
- крахмаловмісні похідні (ацетилкрахмаль, оксидилкрахмаль, оксипропилкрахмаль);
- похідна целюлоза (МЦ, NaKMЦ, оксидил- і оксипропилметилцелюлоза);
- похідні акрилової кислоти, полівінілові похідні, полімери оксидилену і його похідні.

Запропонована основа для очних плівок: 60 частин кополімеру акриламід, 20 частин вінілпіролідону, 20 частин етилакрилату і 50 частин пластифікатору – поліетиленглікольсукцинату.

Запропонована також оригінальна очна форма тривалої дії – очна терапевтична система "Ocuser", вмісна пілокарпин. Це мембранна система із зовнішньою матрицею з інертних пластик політетрафторетилену. Такі

мембрани здатні виділяти пілокарпин дозовано і рівномірно протягом від п'яти діб до тижня.

Тверді лікарські форми пролонгованої дії

Великі успіхи досягнуті в області отримання твердих лікарських форм пролонгованої дії. У цей час вони багатоманітні, створюються на основі різних технологічних принципів, а також із застосуванням широкої гамми нових допоміжних речовин.

До твердих лікарських форм пролонгованої дії потрібно віднести наступні:

- шаруваті (багатошарові) таблетки і драже;
- таблетки з нерозчинним скелетом;
- таблетки з іонітами;
- "просвердлені" таблетки і драже;
- таблетки, побудовані на принципі гідродинамічного балансу і "осмотичного насосу";
- таблетки пролонгованої дії з покриттям;
- таблетки, гранули і драже, дія яких зумовлюється матрицею або наповнювачем;
- таблетки, що імплантуються з регульованим вивільненням лікарської речовини та ін.

Багатошарові (шаруваті) таблетки і драже дають можливість поєднувати лікарські речовини, несумісні по фізико-хімічних властивостях, пролонгувати дію лікарських речовин, регулювати послідовність всмоктування лікарських речовин в певні проміжки часу. Популярність багатошарових таблеток зростає по мірі вдосконалення обладнання і накопичення досвіду в їх приготуванні і застосуванні.

Сухе напресування дозволило також розділити несумісні речовини, вмістивши одну лікарську речовину в ядро, а інше в оболонку (наприклад, вітаміни групи В від вітаміну С). Стійкість до дії шлункового соку можна додати додаючи до грануляту, створюючому оболонку, 20 % розчин ацетилфталілцелюлози. У цих таблетках шари лікарської речовини чергуються з шарами допоміжної речовини, які перешкоджають вивільненню діючої речовини до свого руйнування під дією різних чинників ЖКТ (рН, ферментів, температури та ін.).

Різновидом багатошарових таблеток пролонгованої дії є таблетки, які пресують з гранул, що мають покриття різної товщини, що і зумовлює їх пролонгуючий ефект. Такі таблетки можуть пресуватися з частинок лікарської речовини, покритих оболонкою з полімерних матеріалів, або ж з гранул, покриття яких відрізняється не своєю товщиною, а часом і мірою руйнування під впливом різних чинників ШКТ. У таких випадках використовують покриття з жирних кислот з різною температурою плавлення.

Вельми оригінальними є багатошарові таблетки, вмісні в медіальному шарі мікрокапсули з лікарською речовиною, а у зовнішньому шарі, що захищає мікрокапсули від пошкодження при пресуванні, – альгінати, метилкарбоксихелюлозу, крохмаль.

За допомогою багатошарових таблеток можна добитися пролонгування дії лікарської речовини. Якщо в шарах таблетки будуть знаходитися різні лікарські речовини, то їх дія виявиться диференцовано, послідовно, в порядку розчинення шарів.

Перспективні також таблетки з нерозчинним скелетом, з якого лікарська речовина поступово вивільняється вимиванням. Таку таблетку порівнюють з губкою, часи якої заповнені розчинною субстанцією (сумішшю лікарської речовини з розчинним наповнювачем – цукром, лактозою, поліетиленоксидом та ін.). Ці таблетки не розпадаються в травним тракті і зберігають геометричну форму. Матеріалом для скелета служать деякі неорганічні (сульфат барію, гіпс, дво- і трьохзаміщений фосфат кальцію, титану діоксид) і органічні (поліетилен, поліхлорвініл, трудноплавкі віск і ін.) речовини.

Скелетні таблетки можуть бути отримані шляхом простого пресування лікарських речовин, створюючих скелет. Вони можуть бути також багатошаровими, наприклад, трьохшарові, причому лікарська речовина знаходиться переважно в середньому шарі. Розчинення починається з бічної поверхні таблетки, в той час, як з великих поверхонь (верхньої і нижньої) спочатку дифундують тільки допоміжні речовини (наприклад, лактоза, натрію хлорид). Після закінчення певного часу починається дифузія лікарської речовини з середнього шара через капіляри, що утворилися в зовнішніх шарах. Прикладами таких препаратів є: Сустанк (форте і мите), де одна частина препарату всмоктується відразу ж, і дія спостерігається вже через 10 хв після його прийому, а подальша абсорбція проходить повільно, і дія триває 10 год, а також Цифран ОД (антибіотик нового покоління) – покриті оболонкою таблетки 500 і 1000 мг, що складаються з шарів швидкого і уповільненого вивільнення діючої речовини.

Великий інтерес представляють таблетки, гранули і драже, пролонгована дія яких зумовлюється матрицею або наповнювачем. Пролонговане вивільнення лікарської речовини з таких таблеток досягається шляхом використання техніки лиття під тиском, при якій лікарська речовина береться в матрицю, наприклад, при використанні як матриці катіоно- або аніонозамісних пластмас. Початкова доза береться в розчинному в шлунковому соку термопласт з епоксидної смоли, а доза, що запізнюється – в нерозчинному в шлунковому соку кополімер. У разі ж використання інертної, нерозчинної матриці (наприклад, поліетиленової) вивільнення ліків з неї відбувається шляхом дифузії. Використовуються біодеградуючі копо-

лімери: віск, іонообмінні смоли; оригінальним матричним препаратом є система, що складається з компактного матеріалу, що не всмоктується організмом, в якому знаходяться порожнини, пов'язані з поверхнею каналами. Діаметр каналів, принаймні, в два рази менше діаметра молекули полімеру, в якому розташована активна речовина.

Продовження дії ліків в формі таблеток можливе шляхом збільшення молекули лікарської речовини, наприклад, осадження його на іонообмінної смолі. Речовини, пов'язані з іонообмінною смолою, стають нерозчинними і вивільнення їх в травному тракті засновано виключно на обміні іонів. Швидкість вивільнення лікарської речовини змінюється в залежності від міри подрібнення іоніту (частіше використовують зерна розміром 300-400 мкм), а також від кількості його розгалужених ланцюгів. Речовини, що дають кислу реакцію (аніонну), наприклад, похідні барбітурової кислоти, зв'язуються з аніонітами, а в таблетках з алкалоїдами (ефедрину гідрохлорид, атропіну сульфат, резерпин та ін.) використовуються катіоніти (речовини з лужною реакцією). Таблетки з іонітами підтримують рівень лікарської речовини в крові звичайно протягом 12 год.

Для виробництва таблеток і гранул пролонгованої дії використовують різні наповнювачі, які по мірі свого руйнування звільняють лікарську речовину. Як наповнювач для гранул пролонгованої дії запропонована суміш субстрату з ферментом. Ядро містить активний компонент, який покривається оболонкою. Оболонка препарату містить фармакологічно прийнятний, водонерозчинний, плівкоутворюючий мікромолекулярний компонент і водорозчинний пороутворювач (естери целюлози, акрилові смоли і інші матеріали). Створення таблеток такого типу дає можливість вивільнювати з них макромолекули діючих речовин протягом тижня.

Деякими зарубіжними фірмами в цей час розробляються так звані "просвердлені" таблетки і драже пролонгованої дії. Такі таблетки формуються з однієї або двох площинами на її поверхні і містять розчинний у воді інгредієнт. "Просвердження" площин в таблетках створює додаткову поверхню розділу між таблетками і середою. Це в свою чергу зумовлює постійну швидкість вивільнення лікарської речовини, оскільки по мірі розчинення діючої речовини швидкість вивільнення меншає пропорціонально зменшенню площі поверхні таблетки. Створення таких отворів і збільшення їх по мірі розчинення таблетки компенсує зменшення площі таблетки по мірі її розчинення і підтримує швидкість розчинення постійною. На таку таблетку наноситься покриття з речовини, яка не розчиняється у воді, але пропускає її.

По мірі просування таблеток по ШКТ всмоктуваність лікарської речовини зменшується, тому для досягнення постійної швидкості надходження речовини в організм для препаратів, які зазнають резорбції протя-

гом всього ШКТ, швидкість вивільнення лікарської речовини зростає. Цього можна досягнути варіюванням глибини і поперечника в "просвердлених" таблетках, а також зміною їх форми.

Створені таблетки пролонгованої дії, засновані на принципі гідродинамічного балансу, дія яких виявляється в шлунку. Ці таблетки гідродинамічні збалансовані так, що вони володіють плавучістю в шлунковому соку і зберігають цю властивість аж до повного вивільнення з них лікарської речовини. Наприклад, за рубежем випускають таблетки, які понижують кислотність шлункового соку. Дані таблетки двошарові, причому гідродинамічно збалансовані таким чином, що при контакті зі шлунковим соком другий шар набухає і зберігає таку густину, при якій він плаває в шлунковому соку, і зберігається в ньому до повного вивільнення з таблетки всіх антикислотних сполук.

Одним з основних методів отримання матричних носіїв для таблеток є пресування. При цьому як матеріали матриць використовуються самі різні полімерні матеріали, згодом що розпадаються в організмі на мономері, тобто практично повністю розкладаються. По режиму вивільнення лікарської речовини всі ці таблетки можна поділити на три основні категорії:

- форми з уповільненим виділенням, коли процес вивільнення лікарської речовини з таблетки починається після закінчення певного часу з моменту її введення в організм;
- форми з пролонгованим виділенням, коли поступове вивільнення діючої речовини починається з моменту прийому таблетки;
- форми повторної дії, коли відповідно до діагнозу введення ліків в організм показано проводити двократно. До таких таблеток пролонгованої дії можна віднести такі імпорتنі препарати, як Фероградумет, Пекторекс, Форістарлонтаб, Полярамін та ін. У Україні методом пресування отримують таблетки пролонгованої дії, які містять сальбутамол, а як допоміжна речовина – акрилову смолу.

Часто вивільнення лікарської речовини з таблеток пролонгують покриттям їх полімерною оболонкою. Для цієї мети застосовують різні акрилові смоли разом з нітроцелюлозою, полісилоксан, вінілпіролідон, вінілацетат, карбоксиметилцелюлозу з карбоксиметилкромхалем, полівінілацетат і етилцелюлозу. Використовуючи для покриття пролонгованих таблеток полімер і пластифікатор, можна так підібрати їх кількість, що з даної лікарської форми буде здійснюватися вивільнення лікарської речовини із запрограмованою швидкістю.

Однак при їх використанні необхідно пам'ятати, що при цьому можливі вияви біологічної несумісності імплантатів, явища токсичності; при їх введенні або видаленні необхідне хірургічне втручання, пов'язане з

больовими відчуттями. Важливі також їх значна вартість і складність процесу виготовлення. Крім цього, необхідно застосовувати спеціальні заходи безпеки для виключення витоку лікарських речовин при введенні цих систем.

Таким чином, в цей час у нас в країні і за рубежом розробляються і випускаються різні види твердих лікарських форм пролонгованої дії від більш простих таблеток, гранул, драже, спансул до більш складних таблеток, що імплантуються, таблеток системи "Oros", терапевтичних систем з саморегулюванням. При цьому необхідно відмітити, що розвиток лікарських форм пролонгованої дії пов'язаний з широким використанням нових допоміжних речовин, в тому числі полімерних сполук.

Суспендування розчинних лікарських речовин

Цей метод також іноді використовується для отримання пролонгованих лікарських препаратів. Прикладом може служити суспензія цинку-інсуліну кристалічного для ін'єкцій (Монотард МС), фармакологічна дія якої триває біля 30-36 годин (на відміну від звичайних форм короткої дії – 6-8 годин). При виготовленні цієї суспензії до розчину інсуліну додають розчин хлориду цинку, з яким інсулін утворить малорозчинний комплекс. При відповідній температурі і рН середовища (ацетатний буфер) комплекс, що утворюється, має стабільну кристалічну структуру і діє тривало.

Введення речовин в плівкову оболонку

Цей метод використовується, передусім, для отримання твердих лікарських форм пролонгованої дії. При цьому таблетки покриваються різними оболонками, зокрема покриттями типу Aqua Polish. Ці покриття забезпечують пролонговане вивільнення субстанції. Вони володіють алкаліфільними властивостями, завдяки яким таблетка здатна пройти через кисле середовище шлунка в незмінному стані. Солюбілізація покриття і вивільнення активних речовин відбувається в кишечнику. Час вивільнення лікарської речовини можна контролювати шляхом підбору в'язкості покриття. Також можливо задати час вивільнення різних субстанцій в комбінованих препаратах.

Приклади складів покриттів Aqua Polish:

- метакрилова кислота / етилацетат;
- натрій-карбоксиметилцелюлоза;
- тальк;
- діоксид титану

В іншому варіанті покриття натрій-карбоксиметилцелюлоза замінюється на поліетиленгліколь.

Як один з прикладів можна привести таблетки «Сульфасалазін» пролонгованої дії, покриті плівковою оболонкою, до складу якої входять всі вищепоказані компоненти.

Необхідно відмітити, що плівкове покриття не тільки сприяє пролонгуванню, але також оберігає від руйнування речовини, нестійкої в кислому середовищі шлунка (що дозволяє вводити їх перорально), і усуває дратівливу дію деяких ліків на слизову шлунка.

Таким чином, пролонгування дії лікарських речовин, безсумнівно, є однією з найбільш важливих проблем фармацевтичної технології. Пролонговані лікарські форми в порівнянні із звичайними мають цілий ряд істотних переваг, про які вже було згадано вище.

Дослідження в даній області ведуться досить давно (протягом декількох десятків років), тому в цей час існує досить велика кількість розроблених і вивчених способів продовження ефекту діючих речовин. Деякі з них вже знайшли успішне застосування в промисловому виробництві лікарських препаратів, інші – ще знаходяться на стадії розробки.

У будь-якому випадку лікарські форми пролонгованої дії є перспективним продуктом фармацевтичної технології, в зв'язку з чим їх асортимент на ринку в майбутньому буде тільки збільшуватися і стане ще більш різноманітним.

6.2 Технології виробництва лікарських терапевтичних систем з регульованою чи програмованою дією і систем з спрямованою доставкою лікарських речовин до органу-мішені

Сучасне лікування захворювань передбачає застосування широкого арсеналу традиційних лікарських засобів у вигляді капсул, таблеток, пластирів, ін'єкцій і інших лікарських форм. Для фармацевтичної промисловості, як і для інших галузей виробництва, характерна зміна поколінь продукції, що випускається. Як відмічено в розділі 6.1 за останні десятиліття серед лікарських форм змінилося декілька поколінь (чотири).

Вчені вже виділяють і п'яте покоління ліків – генну терапію, яку пов'язують зі спрямованою доставкою терапевтичних агентів у генетично уражені клітини методами генної інженерії та нанотехнології.

Складність застосування цих лікарських препаратів у тому, що при введенні цих лікарських препаратів не вдається уникнути коливань концентрації діючої речовини в біологічних рідинах, концентрація активних речовин у кров'яному струмі не регулюється і часто відрізняється від терапевтичної.

Оптимальне наближення до природних фізіологічних процесів організму людини мають лікарські форми третього і четвертого поколінь,

головною перевагою яких є регульованість і програмованість вивільнення активних речовин.

Удосконалення регульованості та спрямованості дії БАР віднедавна – головний напрям у розвитку фармацевтичної технології. Найбільшою уваги серед лікарських форм з регульованою швидкістю вивільнення лікарських речовин (ЛР) заслуговують терапевтичні лікарські системи.

Терапевтичні системи (ТС) на відміну від традиційних не розпадаються відразу ж після їх уведення в організм, а функціонують протягом необхідної тривалості терапевтичної дії.

Велика перевага ТС полягає в тому, що їх одноразове введення в організм забезпечує тривалу дію, забезпечуючи на постійному рівні терапевтичну концентрацію. Такі форми гарантують стабільне постачання організму лікарськими речовинами і зменшення їх побічних ефектів, забезпечують точність дозування, безпечність, широкий спектр дії і зручність для пацієнта.

Застосування ТС дає можливість зменшити курсову дозу ЛР. Час вивільнення лікарських речовин залежить від виду терапевтичної системи. Він може складати від кількох діб до кількох років, що особливо важливе для лікування хронічних захворювань. У цей період терапевтичні системи повинні забезпечити постійну концентрацію лікарської субстанції в організмі.

Швидкість вивільнення лікарських речовин не залежить від їх кількості в системі і узгоджується з кінетикою нульового порядку, вона не зменшується одночасно зі зменшенням кількості субстанції в цій формі, а залежить від властивостей допоміжних речовин і виду системи. ТС характеризується не дозою, а кількістю лікарської субстанції, що надійшла до організму за одиницю часу.

Терапевтичні лікарські системи мають частково або повністю характеризуватися:

- пролонгованою дією;
- регульованим або програмованим вивільненням ЛР;
- цільовим транспортом ЛР до органу-мішені.

До «ідеальної» ТС висувається низка вимог:

- простота отримання;
- стабільність і збереження при зберіганні та прийманні (зокрема стерильність);
- відсутність токсичності та алергенності; забезпечення захисту активних речовин від деградації;
- акумулювання препарату в місці дії і вивільнення його в терапевтичній дозі;
- біодеградування при мінімальній токсичності.

ТС, як правило, складається з таких елементів:

- лікарської речовини (яка деяким чином приєднана до носія або включена в нього);
- терапевтичної програми;
- носія всієї системи або джерела енергії;
- елемента зв'язку з біологічною системою – акцептора або елемента «упізнання», що забезпечує процес специфічного впізнання і скріплення речовин.

Макро-, мікро- і наносистеми, створені з сучасних біосумісних матеріалів і з'єднані з лікарською формою, застосовуються для лікування важких захворювань, включаючи діабет, туберкульоз, астму, пухлини різної етіології та ін.

Метою появи таких систем доставки ліків є поліпшення фармакокінетики і фармакодинаміки ліків, запобігання токсичності, іммуногенності систем для кращої терапевтичної ефективності.

Розробка систем доставки препаратів обумовлена необхідністю ефективного націлення препарату на місце захворювання, підвищення переносимість його пацієнтом і зниження вартості медичної допомоги. Нові класи препаратів також не можуть ефективно доставлятися традиційними методами.

Тому зараз звернено велику увагу на розвиток нанотехнології. Пролонгування дії і специфічна активність лікарського засобу залежить від виду лікарської форми, технології та раціонального шляху введення лікарського препарату.

Для тривалої підтримки постійної концентрації лікарської речовини, його рівномірного надходження в кров і тканини використовують хімічні, фізичні, фізіологічні і технологічні способи пролонгування.

Системи доставки лікарських засобів. Загальна характеристика

Системи доставки лікарських засобів (СДЛЗ) представляють пролонговані лікарські форми, в яких лікарська речовина (ЛР) розчинена або диспергована в масі полімеру або захищена полімерною оболонкою.

Під лікарською формою пролонгованої дії (синонім – дюрантної) мають на увазі лікарську форму, що володіє більш тривалою терапевтичною дією, ніж інші лікарські форми, що містять ті ж лікарські речовини.

Системи доставки лікарських засобів створюють для лікарських речовин, що потребують регулярних тривалих трансформаційних змін, швидке руйнування в організмі.

СДЛЗ розроблені з метою пролонгування дії лікарських речовин від декількох годин, днів до декількох років, забезпечення постійної концентрації лікарських речовин і створення максимального терапевтичного

ефекту, дешевого і безпечного лікування хворих і зниження побічної дії лікарської речовини за рахунок зменшення його дози, економії унікальних лікарських препаратів.

СДЛЗ класифікують:

- за розміром;
- за біологічною дією;
- за конструкцією;
- за кінетикою виділення лікарських речовин;
- за способом введення;
- за місцем застосування;
- за доставкою лікарської речовини.

Розшифровка класифікації:

- СДЛЗ за розміром: макромолекулярні і мікроскопічні;
- СДЛЗ за біологічною дією: гіпотензивні, антиангінальні, контрацептивні, протипухлинні та ін.;
- СДЛЗ по конструкції: матричні і резервуарні (мембранні).

Терапевтичні системи з контрольованим вивільненням

До переваг терапевтичних систем з контрольованим вивільненням лікарських речовин належать:

- ефективніша терапія;
- виключення можливості як передозування, так і недодозування;
- підтримання концентрації активної речовини на необхідному рівні;
- нечасті введення препарату;
- зручність для пацієнта.

Водночас системи з контрольованим вивільненням мають деякі недоліки, які полягають в можливій токсичності та бінесумісності матеріалів, що входять до складу таких систем, утворенні небажаних продуктів розпаду, необхідності хірургічного втручання для інсталяції або видалення системи, можливого дискомфорту пацієнта, достатньо високій вартості порівняно з традиційними лікарськими формами.

На підставі перелічених вище переваг і недоліків систем з регульованим вивільненням лікарських речовин можна сформулювати вимоги до такої системи: вона має бути інертною, біосумісною, механічно міцною, зручною для пацієнта, здатною інкорпорувати в себе достатню кількість лікарських речовин, легко інсталюватися і видалятися з організму; технологія її виготовлення повинна бути простою і система має легко піддаватися стерилізації.

СДЛЗ за способом введення:

- імплантуються (капсули Норплант, таблетки Еспераль та ін.).
- оральні (таблетки Сустанг, Нітронг, Мікале, Орос);

- ректальні ;
- букальні (таблетки Тринітролонг, Леворин, Естрадіолу);
- пластирні (трансдермальні терапевтичні системи - Скоподерм);
- ін'єкційні (ліпосоми, наночастинки).

СДЛЗ за місцем застосування:

- нашкірні;
- підшкірні;
- внутрішньопорожнинні;
- внутрішньосудинні;
- внутрішньосуглобові та ін.

СДЛЗ з доставки ЛР можуть бути:

- з контрольованим вивільненням ЛР;
- зі спрямованою доставкою ЛР до органів, тканин, клітин. Терапевтичні системи з контрольованим вивільненням розподіляють на групи залежно від механізмів вивільнення і шляхів проникнення лікарського засобу в організм хворого. Їх поділяють:

- на пасивні, у яких сили, що спричиняють вивільнення ЛР, виникають усередині системи (дифузія, осмос тощо);
- активні, у яких сили, що вивільняють ЛР, виникають під дією набухання або біодеструкції в організмі;
- системи, що самопрограмуються, вивільнення з яких відбувається за ендосигналом, наприклад системи, що містять інсулін, реагують на рівень глюкози в крові.

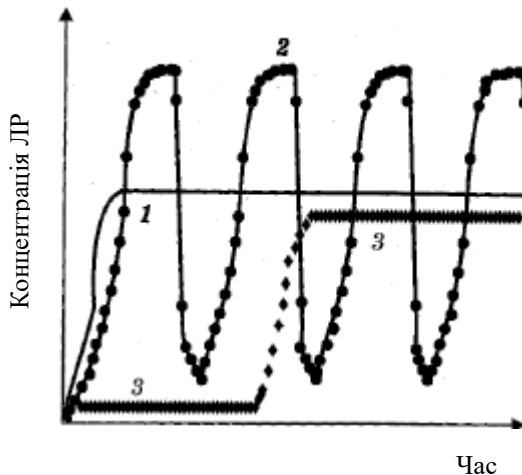


Рисунок 6.1 – Основні типи концентраційних профілів контрольованого вивільнення лікарської речовини:

1 – постійний упродовж тривалого періоду часу; 2 – циклічний упродовж тривалого періоду часу; 3 – доставка ЛР відбувається під впливом певних чинників середовища або інших зовнішніх дій.

Зараз розглядають три основні типи контрольованого вивільнення лікарських речовин ТС можуть вивільняти ЛР шляхом таких механізмів:

- дифузії – резервуарні і матричні, виготовлені зі стабільних і деградуючих полімерів;
- хімічного руйнування полімеру за осмотичним механізмом або активацією розчинниками;
- з магнітним і ультразвуковим регулюванням вивільнення, а також з управлінням мікрокомп'ютерами.

Дифузія відбувається, коли лікарська речовина виходить із системи з контрольованим вивільненням у навколишнє середовище. Така дифузія може відбуватися на макроскопічному (через отвори в матриці системи) або на молекулярному (проходження між молекулами матриці) рівні.

Полімер і активна речовина можуть утворювати гомогенну систему (рис. 6.2). Прикладом матричних систем з контрольованим вивільненням є полімерні мікросфери.

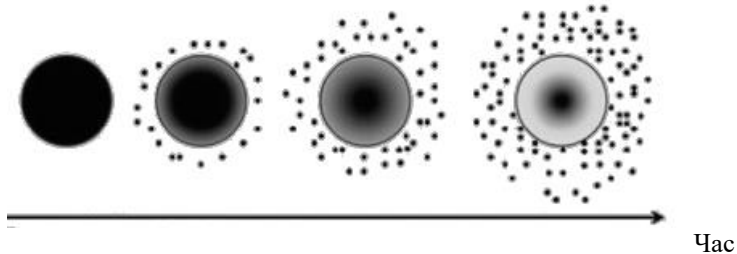


Рисунок 6.2 – Дифузія лікарських речовин з гомогенних ТС з контрольованим вивільненням

Системи, що реагують на зміни навколишнього середовища, забезпечують вивільнення лікарських речовин тільки в особливих умовах. До того, поки така система не потрапляє в певне середовище, вона непроникна для БАР. Такі системи принципово відрізняються від резервуарних і матричних систем, які є стабільними в біологічних середовищах і не змінюють своїх розмірів шляхом набухання або деградації.

Системи контрольованого набухання спочатку сухі, а після потрапляння в організм вони абсорбують воду чи іншу рідину організму і набухають. При набуханні збільшується розмір полімерної системи, і розчинник проникає всередину системи, забезпечуючи дифузію лікарських речо-

вин через сітку набряклої системи в навколишнє середовище. Як матеріал для таких систем використовують гідрогелі, які набухають без розчинення при потраплянні у воду чи іншу біологічну рідину. Такі гідрогелі можуть абсорбувати значну кількість рідини (60-90 %). Склад гідрогелів може бути підібраний таким чином, що набухання відбуватиметься тільки при зміні певних параметрів навколишнього середовища, наприклад температури, рН, іонної сили та інших чинників.

Набухання гідрогелів може бути оборотним після припинення дії певного чинника, і, таким чином, це викличе припинення вивільнення ЛР із системи. Більшість рН-чутливих гідрогелів набухають при високих значеннях рН і повертаються в початковий стан при низьких значеннях рН. Таким чином, найприйнятніше їх застосовувати при пероральному шляху введення. ЛР залишатиметься всередині системи при низьких значеннях рН у шлунку і вивільнятиметься при потраплянні в тонкий кишечник при високих значеннях рН.

Усі описані раніше системи не змінюють своєї хімічної структури при введенні в організм. Проте, останнім часом велика увага і значна кількість досліджень була проведена з розробки біодеградуючих систем. Такі матриці руйнуються всередині тіла під впливом природних біологічних процесів, таким чином не потрібне видалення системи з організму після вивільнення з неї лікарських речовин.

Лікарські форми з контрольованим вивільненням, залежно від фізико-хімічних принципів дії і будови поділяють на кілька типів і, відповідно, визначають тип ТС.

Резервуарні ЛФ. У них лікарська речовина поміщена всередину резервуара, обмеженого мембраною. Швидкість дифузії БАР крізь мембрану і визначає швидкість вивільнення. ЛР вивільняється через плівку або полімерну мембрану завдяки дифузії (рис. 6.3). Резервуар містить тверде ЛВ, розбавлений або концентрований розчин ЛВ. Плівка має постійні властивості (інертність; товщина; пористість), що дозволяє стабілізувати в часі виділення ЛВ в навколишнє середовище.

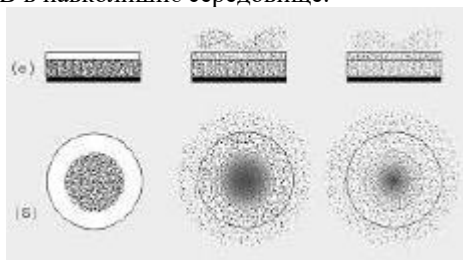


Рисунок 6.3 – Схема вивільнення ліків з резервуарних СДЛЗ: (а) – трансдермальна система; (б) – імплантаційна система

Мембрана виготовляється з біоруйнівних (біодеградуючих) або напівпроникних полімерів. Останній вид полімерів використовують для створення осмотичних мініатюрних насосів і інфузійних насосів.

СДЛЗ за кінетикою виділення ЛР можуть бути дифузійно контрольовані, ті що активуються розчинником, хімічно контрольовані, самопрограмуєчі.

Дифузійно-контрольовані СДЛЗ ЛР вивільняється завдяки дифузії через матрицю або мембрану.

Монолітні і матричні ЛФ. Лікарські речовини поміщені у вигляді розчинів або суспензій у полімерну матрицю.

Найпростішими і дешевими є матричні СДЛЗ. ЛР дисперговані у всьому обсязі полімеру (монолітні системи). Термін дії систем – від тижнів до року і більше.

На рис. 6.4 та 6.5 показано вивільнення ЛР з «матричної» СДЛЗ, в якій ЛР і носій гомогенно перемішані. Для дифузії ЛР з матриці (полімеру) потрібен тривалий час. Швидкість виділення ЛР, місце і час залежать від властивостей полімеру.

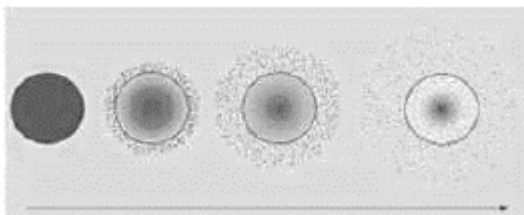


Рисунок 6.4 – Схема вивільнення ліків з «матричної» СДЛЗ

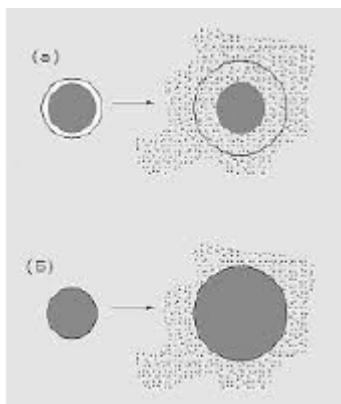


Рисунок 6.5 – Схема вивільнення ліків з матриць, контролюючих дифузію:

(а) – резервуарного типу; (б) – матричного набухаючого типу

Найчастіше ЛР вивільняється за рахунок дифузії і деструкції. Як матеріал-носії використовують неруйнівні (силіконовий каучук, тріацетатцеллюлоза, етиленвінілацетат) і біодеградуєчі полімери.

Біодеградуєчі полімери можуть бути біодеструктуєчі (альбуміни, дек-

стран, полілактоза, фібриноген) і біодеградуючі (полікарбонівим кислота).

Під біодеструкцією розуміють швидке проникнення зовнішнього середовища в полімер з подальшим руйнуванням по всьому об'єму. У біодеградуючому полімері спостерігається руйнування полімеру з поверхні і подальше розчинення олігомерних продуктів.

Біодеградуючі ЛФ поступово розчиняються або хімічно розпадаються в процесі застосування під дією біологічних середовищ організму. Основа – розчинні полімери або полімери, що гідролізуються. Швидкість дифузії залежить від швидкості набухання полімеру.

Активууючий розчинник СДЛЗ (рис. 6.6) працює за рахунок дифузії біологічної рідини в матрицю з наступним розчиненням ЛР.

Матриця может бути виготовлена з набухаючих кополімерів (вініловий спирт з етиленом).

До активуючих розчинників СДЛЗ можна віднести і міні-осмотичні насоси (МОН): «Орос», «Осмет». Швидкість виходу ЛР залежить від швидкості надходження зовнішнього середовища.

У хімічно-контрольованих СДЛЗ вихід ЛР визначається швидкістю деструкції полімеру з поверхні (рис. 6.6 б), природою і розміром системи.

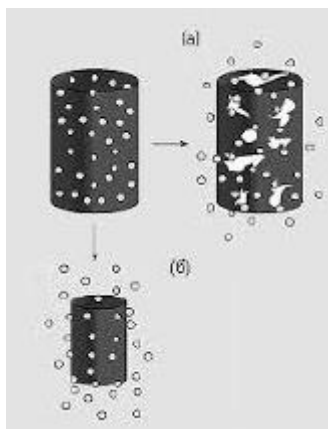


Рисунок 6.6 Схема функціонування СДЛЗ на основі:

(а) об'ємно-розчинних; (б) поверхнево-розчинних матеріалів

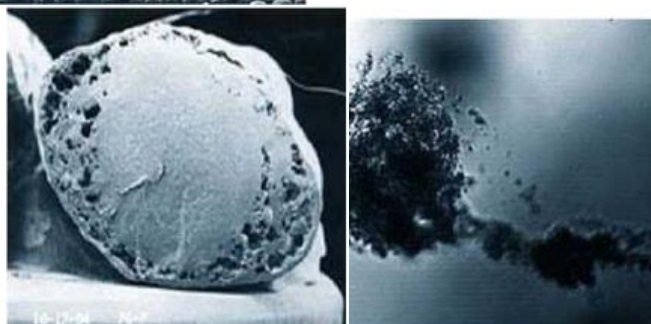
Використовувані полімери повинні виводитись з організму, бути гідрофобними, не набухаючими, не пористими, інертними, а також дешевими. Продукти деструкції полімерів можуть бути у вигляді низькомолекулярної речовини (НМР), що метаболізуються в організмі, або високомолекулярної речовини (ВМР), не токсичної і виведеної з організму.

В якості таких полімерів використовують аліфатичні поліефіри молочної та гліколевої кислот, поліімінокарбонати і поліортоефіри (рис. 6.7 та 6.8).



Рисунок 6.7 – Біодеградуючі мікро-частки із кополімера молочної та гліколевої кислот

Розчинення матриці, в залежності від співвідношення мономерів, може тривати від кількох днів до кількох років.



а)

б)

Рисунок 6.8 – Приклади об'ємної (а – для кополімерів молочної та гліколевої кислот) і поверхневої (б – для поліортоєфірів) деградації полімерних матеріалів після взаємодії з біологічними рідинами

До стопрограмуємих («інтелігентних») систем доставки відносять системи, здатні сприймати додатковий сигнал і регулювати вихід ЛР у відповідь на додаткову інформацію. Довиконавчий сигнал модулює швидкість вивільнення ЛР з системи і пускає в хід механізм вивільнення ЛР з пасивного пристрою (рис. 6.9).

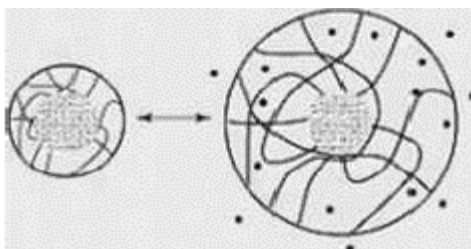


Рисунок 6.9 – Вивільнення ЛР з системи доставки ліків, чутливих до оточення

Програму вивільнення ЛР можна задати:

- магнітним полем, якщо лікарська форма містить магнетити. Змінне магнітне поле викликає утворення мережі капілярів і збільшує об'єм пор полімеру, за рахунок чого контролюється вихід ЛР;

- ультразвуком, який пришвидшує вихід ЛР з ТС;

- температурою. При підвищенні температури в організмі збільшується проникність полімеру, завдяки його високо еластичним властивостям;

- за допомогою рН середовища на основі поліелектролітів. При зміні рН середовища від 10 до 12 одиниць проникність слабо зшитих нейлонових капсул може зростати в сто разів по органічним катіонам і в десять разів зменшуватися по органічних аніонів;

- УФ-випромінюванням. При опроміненні УФ-світлом протягом 30 хв пролонгується дія ЛР за рахунок зниження проникності полімеру у п'ять разів.

Осмотичні ЛФ (міні-насоси). У таких системах швидкість вивільнення активних речовин залежить від зростання осмотичного тиску всередині системи. Вони є сумішшю лікарських речовин і осмотичного агента (солі), оточених напівпроникною мембраною.

Механічні інфузійні насоси. У цих системах швидкість вивільнення ЛР задається мікропроцесором. Це складні електронні пристрої, що сприймають сигнал про стан організму і його потреби в цій ЛР (наприклад, при діабеті – у інсуліні).

У резервуарних (мембранних) системах лікарська речовина поміщена всередину резервуара, обмеженого мембраною. Залежно від хімічної будови мембрана може бути проникна для речовин, розчинних у воді або ліпідах.

Завдяки мікропористій будові мембрани вихід лікарської речовини може відбуватися за допомогою дифузії залежно від різниці концентрації речовини по обидві сторони мембрани. Швидкість дифузії ЛР крізь мембрану і визначає швидкість вивільнення. При цьому враховується проникність мембрани для ЛР, розміри, однорідність і звивистість пор, гідро-, ліпофільність та інші параметри мембрани.

Простою моделлю такої системи є мікрокапсули.

Джерело енергії необхідне для транспорту лікарської речовини з його резервуара до віддавального отвору. У більшості ТС віддавальним отвором є поверхня мембрани. Як матеріал для мембрани широко використовують полімери типу «Хрономер». Ця назва характерна для групи полімерів з різними фізичними властивостями (тверді, желеподібні, гумоподібні речовини).

Матричні (монолітні) системи являють собою ЛР, поміщену в полімерну матрицю, яка або розчиняється (система, що біодеградує), або набухає (система, що не руйнується) під дією біологічних середовищ організму. Системи, що не руйнуються, є розчином або суспензією ЛР у полімері, і виготовляють їх у вигляді плівок, куль, паличок або іншої форми, які вводять в порожнини організму або імплантують під шкіру.

Особливий інтерес викликають **системи на основі біодеградуючих носіїв**, які при контакті з рідинами організму поступово переходять у розчинений стан або піддаються біоерозії. Швидкість дифузії ЛР залежить від швидкості набухання або розчинення полімеру.

Основою для створення матриць є полімери, які гідролізуються або біодеградують.

Їх залежно від природи поділяють:

- на гідрофільні (похідні целюлози, альгінової та акрилової кислот,
- агар-агар, колаген та ін.);
- гідрофобні (натуральний віск, синтетичні тригліцериди жирних кислот, вищі жирні спирти та ін.);
- інертні, утворені нерозчинними полімерами (ПВХ, поліетилен, кополімери вінілацетату, вінілхлориду та ін.);
- неорганічні (бентоніти, цеоліт, кальцію фосфат, барію сульфат та ін.).

Серед переваг матричних систем доставки порівняно з резервуарними виділяється можливість суттєвого зменшення розміру і відсутність необхідності введення для резервуара регулювальних елементів. Недоліком матричних систем, що не руйнуються, є необхідність видалення їх з організму по закінченні терапевтичної дії.

В осмотичних системах (міні-насоси) швидкість вивільнення ЛР залежить від значення осмотичного тиску всередині системи. Вони здебільшого являють собою суміш лікарської речовини і осмотичного агента, оточену напівпроникною мембраною.

ТС з магнітним регулюванням дозволяють при одноразовому застосуванні протягом тривалого часу підтримувати рівень лікарського засобу всередині бажаного терапевтичного діапазону концентрацій; забезпечувати вибірковість транспорту ЛР і тим самим знижувати рівень його в іншій частині організму; зменшувати необхідність у подальшому втручанні медперсоналу; запобігати руйнуванню лікарського засобу і робити лікування комфортнішим для хворого.

Більш перспективними вважаються ТС, що працюють за принципом зворотного зв'язку: швидкість вивільнення лікарської речовини з них регулюється мікропроцесором з урахуванням фізіологічної необхідності.

У перспективних системах доставки має здійснюватися не лише зовнішнє регулювання і програмування, але й саморегулювання розподілу лікарського засобу на основі замкнутого циклу обігу за участі сенсорів.

Принцип сенсорного регулювання ґрунтується на біохімічних процесах організму. Саморегулювання може здійснюватися за рахунок гормонів, вуглеводів, жирів, ферментів, електролітів, що містяться в організмі, співвідношення глюкоза-глікоген, значення рН, електричних сигналів біосистем і так далі. Терапевтичні системи повинні бути мінімальних розмірів і піддаватися біоруйнуванню, щоб знизити ризик сторонніх реакцій.

ТС за механізмом дії поділяють:

- на системи загальної дії (для перорального, трансдермального парентерального шляхів введення);
- системи локальної дії (для введення в око, матку, ректальний і внутрішньопорожнинний шляхи введення).

ТС залежно від **шляху введення** системи доставки ЛР поділяють на такі групи:

- пероральні і защічні: оральні системи контрольованого вивільнення; осмотичні системи для вивільнення ЛР в ШКТ; колоїдні системи; системи зі зворотним зв'язком; системи з «пульсуючою» подачею активного компонента; системи з миттєвим розчиненням ЛЗ; букальні таблетки і коржики; адгезійні пластирі;
- трансдермальні (ТС): наскірні смужки з вивільненням АФІ протягом 1-7 діб; системи «Azone»; наскірні системи з «пульсуючою» подачею ЛР (мазі, креми, лосьйони, аерозолі, пластирі);
- офтальмологічні: системи з введенням ЛЗ під віко; пролонговані очні системи, плівки, очні вставки;
- внутрішньопорожнинні: вагінальні терапевтичні системи, супозиторії і таблетки; осмотичні міні-насоси для ректального введення; системи для введення ліків через ніс;
- системи різного типу: інфузійні системи, що імплантуються; зовнішні осмотичні насоси; стоматологічні системи; монолітні матричні системи на гідрофільних і гідрофобних композиціях; багатофазні ліпосомальні системи та ін.

Пероральні терапевтичні системи

Цей вид ТС слід розглядати як подальший розвиток і вдосконалення лікарських форм, оскільки вони є переважно системами з саморегуляцією і зворотним зв'язком. Основний компонент цієї системи – макромолекулярна полімерна мембрана, яка регулює віддачу і фіксацію ЛР залежно від її вмісту в крові. Така саморегуляція здійснюється завдяки тому, що макро-

молекули використовуваного полімеру мають здатність змінювати свою конформацію залежно від концентрації ЛР в крові.

На вивільнення лікарських речовин із них впливають такі чинники, як природа допоміжних речовин; співвідношення кількості полімеру і ЛР; форма матричної системи; наявність оболонки.

Основні технологічні способи отримання пероральних ТС – покриття їх оболонкою та інкорпорування.

Серед ТС, отриманих шляхом інкорпорації, великий інтерес являють матричні таблетки. У них допоміжні речовини утворюють безперервну сітчасту структуру (матрицю), в якій рівномірно розподілена ЛР. Матриця поволі розчиняється в ШКТ або виводиться з організму у вигляді пористої маси, пори якої заповнені рідиною. Такі таблетки ще називають скелетними, або каркасними. Крім того, матриця є бар'єром, який обмежує контакт ЛР з рідинами ШКТ і контролює її вивільнення.

Залежно від природи допоміжних речовин матриці підрозділяють на гідрофільні, гідрофобні, інертні і неорганічні.

Гідрофільні (гідроколоїдні) матриці містять похідні целюлози, кислоти альгінової, агар-агар, полімери кислоти акрилової та інші речовини.

Гідрофобні (ліпідні) – це натуральний віск (карнаубський) або синтетичні тригліцериди жирних кислот: міристинової, пальмітинової, стеаринової; гідровані рослинні олії, вищі жирні спирти.

Інертні матриці утворені нерозчинними полімерами (полівінілхлорид, поліетилен, кополімери вінілацетату, вінілхлориду, мікрокристалічна целюлоза).

Неорганічні матриці отримують за допомогою нерозчинних речовин: двоаміщений кальцію фосфат, аеросил, барію сульфат, бентоніт, целоліт та ін.

Зазвичай матричні таблетки отримують прямим пресуванням із суміші лікарських і допоміжних речовин; мікрогранул і мікрокапсул або сухого грануляту з використанням полімеру.

Швидкість вивільнення речовин із системи можна регулювати зміною площі поверхні, товщини і проникності мембрани. Пористість матриці має значний вплив на швидкість вивільнення ЛР, яку регулюють силою тиску пресування, ступенем здрібнення компонентів матриці, кількістю легкокорозчинних речовин-перетворювачів. Як перетворювачі використовують натрію хлорид, ПЕГ та інші сполуки.

Ці речовини, розчиняючись у рідині, що проникає крізь матрицю, збільшують у ній кількість заповнених розчинником капілярів, що підвищує швидкість дифузії ЛР. Однак наявність у матриці великої кількості пор, заповнених повітрям, є бар'єром і зменшує швидкість дифузії ЛР.

Перетворювач звичайно вводять до складу таблетки простим змішуванням з компонентами матриці, що веде до рівномірного їх розподілу. Є інші шляхи отримання таких таблеток.

Представником цих таблеток є системи «Орос», що виконують функції осмотичного насоса. Вони складаються з ядра з водорозчинними лікарськими субстанціями і допоміжними речовинами, а також напівпроникної нерозчинної мембрани, в якій за допомогою лазера робиться отвір. Коли вода проникає крізь плівку, речовина в ядрі повільно розчиняється.

Утворений насичений розчин усмоктує під дією осмотичного тиску нову порцію води, яка проникає крізь мембрану і безперервно видавлює розчин активної речовини через отвір назовні (у шлунок або кишечник).

У двокамерних системах “L-Oros Hardcap” шар ЛР і осмотичний насос поміщені в тверду желатинову капсулу, покриту напівпроникною мембраною, яка контролює ступінь вивільнення ЛР. Система також має бар’єрний шар, виготовлений з інертного матеріалу, який відокремлює шар ЛР від осмотичного насоса і перешкоджає реакції ЛР з осмотичним насосом.

Випускний отвір у мембрані створюють за допомогою лазера з боку, протилежного осмотичному насосу.

У системах “L-Oros Softcap” рідка ЛР поміщена в м’яку желатинову капсулу, оточену бар’єрним шаром, осмотичним насосом і напівпроникною мембраною. Бар’єрний шар захищає желатинову капсулу від розчинення і змішування ЛР з осмотичним насосом. Випускний отвір в таких системах виконаний крізь напівпроникну мембрану, бар’єрний шар і м’яку капсулу.

Осмотичний насос стискає желатинову капсулу і виштовхує ЛР через випускний отвір.

Перевага такої форми в тому, що введення активних речовин не залежить від рН та від можливості точного розрахунку ступеня вивільнення.

Відомі системи, призначені для важкорозчинних у воді ЛР, які називають «Пушпульний Орос». Ці ТС мають дві камери, відокремлені еластичною перегородкою. Одна з камер з отвором містить суспензію ЛР, друга – відокремлена від першої еластичною оболонкою і заповнена осмотично активною речовиною (натрію хлоридом). Осмотичний тиск, який виник при розчиненні натрію хлориду, діє на еластичну перегородку і виштовхує зі сталою швидкістю лікарську субстанцію через мікроотвори назовні.

При розробці лікарських систем для ротової порожнини необхідно враховувати дві основні відмінності між букальним і сублінгвальним шляхами введення ЛР. По-перше, ці дві слизові оболонки значно розрізняють-

ся за їх здатністю всмоктувати ЛР. По-друге, гладенька мускулатура букальної ділянки відносно малорухлива, на відміну від сублінгвальної ділянки, яка, до всього іншого, густо омивається слиною.

Таким чином, букальна слизова оболонка більше підходить для пролонгованого вивільнення ЛР, для транспорту молекул з меншою проникною здатністю і, можливо, для ЛР білкової природи.

У зв'язку з низькою проникністю букальної слизової оболонки до складу ТС часто вводять речовини, що підсилюють проникність ЛР крізь слизову оболонку (пенетранти). Для цих цілей використовують різні етери, апротинін, азон, бензалконій хлорид, цетилпіридинові солі, циклодекстрини, кислоту лаурилову та її солі, пропиленгліколь, фосфоліпіди, ментол, саліцилати, етилендіамінтетраоцтова кислота та її солі, сульфоксиди та алкільніглікозиди.

Більшість букальних ТС було розроблено для подолання двох основних обмежувальних чинників для цього шляху введення: недостатньо швидке вивільнення ЛР з системи і вимивання їх із зони всмоктування. Останнє пов'язане з наявністю слини, яка є розчинником для ЛР, тому при створенні оральних резервуарних ТС використовують гідрофільні матеріали. Для букальних ТС часто використовують біоадгезивні полімери, які можуть приєднуватися до біологічного субстрату. Термін «мукоадгезивні» використовують, коли субстратом є тканина слизової оболонки. До них належать синтетичні полімери: кислота поліакрилова, гідроксипропилметилцелюлоза, похідні поліметакрилату, поліуретани, епоксидні смоли (гуми) і натуральні полімери, такі як цемент, кислота гіалуронова і хітозан. Хітозан – похідна хітину, який є амінополісахаридом, що виробляється зі здрібнених оболонок ракоподібних, таких як креветки і краби. Хітозан за своєю хімічною структурою схожий із целюлозою і рослинною клітковиною, має з ними багато спільних властивостей, але хітозан несе позитивний заряд і тому активно притягає жири.

Загалом, мукоадгезивні ТС можуть використовуватися як для сублінгвального, так і букального застосування. Вони забезпечують настання фармакологічної дії ЛР протягом 13 хв після введення і тривалість дії від 30 хв до 5 год.

ТС для контрольованого вивільнення ЛР через слизову оболонку ротової порожнини зазвичай складається з непроникної основи і шару мукоадгезивного полімеру, який містить ЛР (рис. 6.10). Розмір і форма залежать від місця аплікації (букальний, сублінгвальний чи гінгівальний). Тривалість адгезії до слизової оболонки залежить від типу і густини полімеру. Швидкість вивільнення ЛР регулюється кінетикою розчинення полімеру в більшій мірі, ніж швидкість дифузії ЛР крізь полімер.

ТС для місцевого застосування в ротовій порожнині також зазвичай складається з трьох шарів (рис. 6.10): верхній – з неадгезійної воскоподібної речовини, що містить ЛР; середній – з антиадгезійного матеріалу (магнію стеарату), а нижній призначений для кріплення до слизової оболонки і складається з полімеру. Така тривірнева система забезпечує постійну концентрацію ЛР у слині (зазвичай антисептичні препарати) упродовж 3 год.

На основі біорозчинних полімерів розроблено лікарські плівки для профілактики ішемічної хвороби (тринітролонг і динітросорбілонг, які містять нітрогліцерин і нітросорбід).

Букальні і сублінгвальні ТС – перспективний напрям у сучасних дослідженнях, мета яких – вирішення питань системного транспорту ЛР, для яких прийнятний шлях введення через ШКТ.

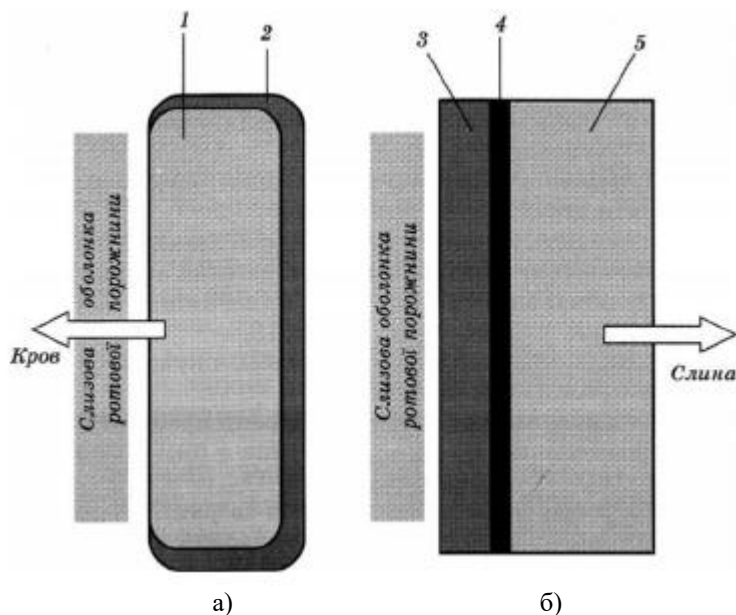


Рисунок 6.10 – Терапевтичні системи:

а – для системного транспорту ЛР через слизову оболонку ротової порожнини (1 – мукоадгезивний полімерний шар з ЛР; 2 – непроникна основа); б – для місцевого застосування в ротовій порожнині (3 – адгезив; 4 – антиадгезив; 5 – воскоподібний матеріал з ЛР) системного транспорту ЛР, для яких неприйнятний шлях введення через ШКТ.

Відомо, що багато лікарських речовин (кислота ацетилсаліцилова, індометацин, скополамін, нітрогліцерин та ін.), що вводяться через рот, значно впливають на ШКТ і часто спричиняють його захворювання.

Уведення ж у кров за допомогою ін'єкцій хоча й запобігає їх шкідливій дії на ШКТ, але не може забезпечити рівномірне, дозоване і тривале введення ліків.

Тому в багатьох країнах світу розроблено лікарські форми дозованого, безперервного введення ЛР у кров'яний струм через шкірний покрив, минаючи ШКТ та уникаючи недоліків ін'єкційного введення. Це трансдермальні терапевтичні системи (ТТС).

Трансдермальні терапевтичні системи

Серед різних систем доставки лікарських речовин (ЛР) – пероральних (осмотичні мінінасоси), парентеральних (наночастинки і нанокapsули), субкутальних (імплантанти), букальних – найбільше розповсюдження і комерційний успіх набули трансдермальні терапевтичні системи (ТТС).

Трансдермальні терапевтичні системи – це лікарські форми нового покоління, що призначені для безперервної подачі ЛР у системний кровообіг крізь неушкоджений шкіряний покрив впродовж тривалого часу із задальгідь заданою швидкістю.

ТТС – апікаційні препарати з технологією контрольованого вивільнення ЛР, яка заснована на тому, що ЛР безперервно надходять до організму і створюють постійний рівень концентрації ліків, близький до мінімального терапевтичного. На відміну від цього, рівень концентрації речовин при застосуванні традиційних лікарських форм має піки, які можуть досягати токсичного рівня.

Трансдермальний шлях введення ЛР має багату історію. Впродовж тисячоліть люди наносили різні речовини з лікувальною метою. Першою трансдермальною системою для доставки ліків був триденний скополаміновий пластир, за допомогою якого лікували морську хворобу. Цю систему вперше почали використовувати в США в 1979 році. Пізніше з'явилися нікотинові пластирі, які набули великої популярності.

Трансдермальна доставка ліків має низку суттєвих переваг:

- тривала (до декількох тижнів) і безперервна подача ЛР і забезпечення максимального терапевтичного ефекту при мінімальній концентрації ліків;
- ТТС забезпечують швидку терапевтичну дію в порівнянні з пероральними препаратами за рахунок їх надходження безпосередньо в кров'яний струм;

- можливість уникнути проблем, пов'язаних з пероральним застосуванням: інактивація або зниження активності ліків у результаті метаболізму в ШКТ і печінці;

- забезпечення постійної концентрації препарату в крові без коливань концентрації і пов'язаних з цим несприятливих реакцій;

- кількість лікарської речовини, що надходить до організму, регулюється площею і основою ТТС; на сьогодні ні один інший шлях введення не забезпечує такого простого регулювання дози ліків;

- зниження частоти призначення за рахунок доставки необхідної дози препарату в більш тривалий період часу;

- безпечність, доступність і зручність застосування препарату пацієнтами;

- перспективність даного методу лікування і профілактики багатьох захворювань; у деяких випадках навіть є аналогом внутрішньовенного крапельного способу введення ЛР.

Разом з тим, для трансдермальної доставки існують деякі обмеження:

- можливе подразнення або контактна сенсibiliзація шкіри, причиною яких може бути несприятлива взаємодія компонентів системи зі шкірою;

- необхідно більше часу для початку дії ліків у порівнянні з ін'єкційними лікарськими формами;

- трансдермальна система доставки лікарських препаратів може бути використана тільки для речовин, що мають певні фізико-хімічні властивості і здатність проникнення в шкіру в терапевтично ефективній кількості.

При застосуванні ТТС потрібно враховувати не лише фізико-хімічні властивості лікарських речовин, але й фізіологічний стан поверхні шкіри (запалення, ступінь пошкодження рогового шару, інтенсивність кровопостачання, вікові відмінності, тощо).

Механізм проникнення екзогенних речовин через шкіру є дуже складним і пов'язаний з морфологічною будовою шкіри. Серед відомих дев'яти функцій шкіри дві – захисна і всмоктувальна – знаходяться в постійному протистоянні. Захисна функція перешкоджає проникненню в організм чужорідних речовин. Всмоктувальна функція залежить від видільної, яку забезпечують потові і сальні залози, а також епідерміс. Через секрет потових залоз в організм можуть проникати водорозчинні речовини, а через секрет сальних – жиророзчинні. Завдяки цьому створюються оптимальні умови життєдіяльності організму в цілому.

ЛР проникають в організм крізь кератиновий (роговий шар) шкіри шляхом абсорбції, частково крізь волосяні фолікули і сальні залози, роз-

чиняючись у воді і жирах. Неушкоджений кератиновий шар виступає в ролі депо, з якого лікарські речовини проникають глибоко в шкіру. Таким чином, всі ГТС працюють за принципом пасивної дифузії. Біологічно-активні сполуки проникають крізь шкіру або слизові оболонки завдяки градієнту концентрації з обох боків напівпроникної мембрани, в якості якої у даному випадку виступає шкіра.

Крізь волосяні фолікули, протоки сальних і потових залоз проходить від 0,01 до 0,1 % від всіх речовин, що проходять крізь роговий шар. Існує безліч факторів, які змінюють фізико-хімічний стан шкірного покриву і впливають на його проникність для ЛР:

- гідратація поверхневого епітелію: чим вища гідратація, тим вища проникність;
- розчинність лікарських речовин в поверхневому епітелії;
- присутність допоміжних речовин – розчинники і ПАР можуть підсилювати проникнення ЛР крізь шкіру;
- значення рН – при зміні значень може відбуватись іонізація молекул ЛР, в результаті якої дифузія крізь шкіру значно знижується;
- генетичні гормональні відмінності;
- зв'язування ЛР зі шкірою, яка виступає як резервуар для деяких молекул ЛР. При цьому зв'язана фракція ЛР не здатна дифундувати в глибокі шари шкіри, що знижує ступінь проникності в підвищує час абсорбції;
- використання пенетрантів всмоктування, які підсилюють проникність шкіри. Іоногенні ПАР забезпечують трансдермальне проходження за рахунок руйнування ліпідних шарів поверхневого епітелію і шляхом денатурації кератину (диметилсульфоксид, лаурокапрам);
- метаболізм ЛР у шкірі (окиснення, відновлення, гідроліз – кінетичні процеси, які впливають на транспорт ЛР крізь шкіру);
- зовнішні фактори (УФ-опромінення, кліматичні умови);
- механічні uszkodження шкіри.

З урахуванням зазначених факторів, на сьогодні введення ЛР через шкіру і слизові використовується в дерматології, стоматології, офтальмології, кардіології для надання як місцевого, так і резорбтивного впливу.

Транспорт лікарських речовин може відбуватися за трьома шляхами:

- через внутрішньоклітинний простір – перенос гідрофільних (полярних) лікарських речовин;
- крізь клітинний і міжклітинний простір – перенос ліпофільних (неполярних) лікарських речовин;

- трансфолікулярний (через волосяні фолікули і потові залози) (рис. 6.11).

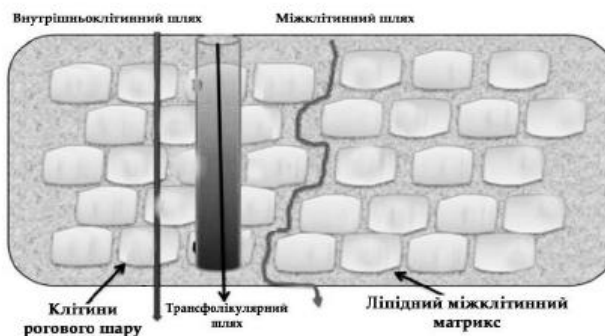


Рис 6.11 – Схема транспорту лікарських речовин

До лікарських речовин, що вводяться в організм за допомогою ТТС, висуваються наступні вимоги:

- вони повинні мати достатню проникність через шкіру, щоб досягти кров'яного струму в необхідних кількостях (тобто молекула речовини повинна мати спорідненість і до гідрофобного рогового шару, і до гідрофільної дерми);
- мають бути високоефективними в невеликих концентраціях;
- повинні відзначатися доброю толерантністю до шкіри;
- мають бути придатними для тривалого застосування або профілактичної терапії.

Існує декілька класифікацій ТТС.

Класифікація за технологічним принципом виготовлення ТТС:

- системи на основі напівпроникних мембран (трансдерм-нітро – з нітрогліцирином, естрадерм – з естрадіолом, трансдерм-скоп – зі скополаміном);
- полідисперсні системи на базі насичених лікарськими речовинами адгезивів (системи з нітрогліцирином – нітродур II, депоніт; система з ізосорбітдинітратом – франдоль);
- полідисперсні системи мікрорезервуарного типу (з нітрогліцирином – нітродиск, контрацептивна система з прогестином та естрогеном);
- дисперсні системи на основі полімерних некогезійних матриць, які забезпечують задану швидкість дифузії (системи з нітрогліцирином – нітродур).

ТТС за фармакокінетичним принципом класифікують як системи:

- з контрольованим проникненням крізь полімерну мембрану. Це ТТС, в яких резервуар з ЛР розташований між непроникними шарами і полімерною мембраною, яка регулює вивільнення;

- з контрольованою дифузією з полімерної матриці. Це системи дисперсного типу, в яких ЛР поміщено в гідрофільну або ліпофільну матрицю з певною площею поверхні;

- з контрольованим градієнтом ЛР у резервуарі, де полімерна матриця регулює вивільнення за рахунок створення градієнта концентрації ЛР у резервуарі, розташованому паралельно поверхні дифузійного пластиру;

- з контрольованою роздрібненістю мікрорезервуарів, що поєднує резервуарну і матричну системи, в яких дисперсія мікрорезервуарів із суспендованими мікрочастинками ЛР включена до ліпофільного полімеру.

Мембранні ТС – структури, що складаються з чотирьох шарів:

- верхня непроникна мембрана;
- проникний шар, що містить ЛР;
- мікропориста мембрана, заповнена неполярним матеріалом;
- адгезійний шар, який забезпечує контакт системи зі шкірою.

У ранніх моделях ТТС кожна функція забезпечувалась окремо кожним з компонентів (рис. 6.12). Ці системи, відомі як "ravioli systems", виготовляються шляхом введення розчину або гелю з ліками в простір між основною мембраною і резервуаром з ліками, потім їх термозварюють з мембраною, яка контролює рівень вивільнення ліків, по периметру покривають клеєм і захисною плівкою. Отриманий пластир досить громіздкий, а процес виробництва складний.

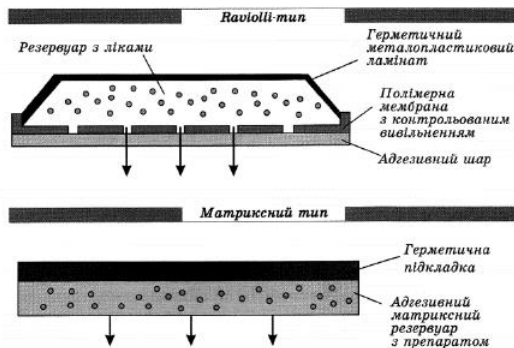


Рисунок 6.12 – Будова трансдермальних терапевтичних систем

У нових моделях ТТС, так званих "matrix systems", клей, що склеює при натисканні, є багатофункціональним: він виконує функції прилипання, зберігання і контролю за вивільненням ліків. Технологічний процес виробництва матричної системи відносно простий, а отриманий пластр тонкий. Однак, розчинення і вивільнення препарату може зменшити силу склеювання і зчеплення зі шкірою.

Виділяють 3 покоління ТТС.

Трансдермальні терапевтичні системи 1-го покоління

До них відносяться майже всі **трансдермальні пластри**. Деякі види пластрів містять лікарську речовину, яка розчинена в рідині або гелі. Такі моделі складаються з чотирьох шарів: непроникної мембрани, резервуара з препаратом, напівпроникної мембрани і клейкого шару. Інші моделі складаються з препарату і твердої полімерної матриці.

Трансдермальні терапевтичні системи 2-го покоління

Іонофорез – електрохімічний метод, який засновано на використанні зовнішнього електричного поля для транспортування зарядженої молекули лікарської речовини крізь шкіру (рис. 6.13).

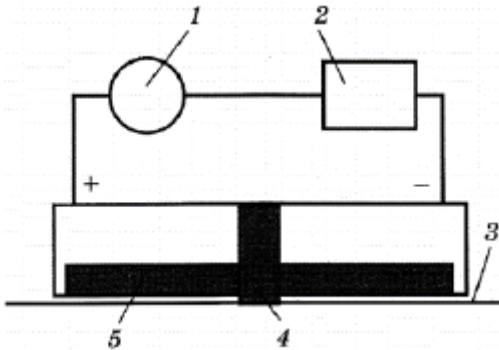


Рисунок – 6.13 – Схематичне зображення терапевтичної системи за методом іонофорезу:

1 – контроль; 2 – джерело живлення; 3 – поверхня шкіри; 4 – перегородка; 5 – розчин лікарської речовини

Ця техніка використовується для забезпечення трансдермального транспорту ЛР, прикладаючи струми невеликої частоти через резервуар, який містить іонізовану ЛР. Електроди поміщаються між резервуаром з ЛР і шкірою. Позитивно заряджені іони проникають в шкіру через електрод «+», а негативно заряджені іони – через «-».

Проникність шкіри залежить від концентрації ЛР, іонної сили буферних розчинів, застосування магнітного поля і тривалості іонофорезу.

Основні переваги іонофорезу полягають в наступному:

- контрольоване вивільнення ЛР шляхом регулювання сили струму, напруги, концентрації ЛР та іонної сили;
- виключення метаболічних процесів і дії ферментів ШКТ;
- зручність для пацієнта завдяки безболісності;

- зменшення побічних ефектів;
- уникнення ризику інфікування.

Головна незручність іонофорезу – це ризик розриву шкіри при великій густині струму. На сьогодні вчені планують застосовувати іонофорез в онкології для доставки знеболювальних ліків, для підсилення проникності шкіри при вакцинації, а також в генній терапії.

Область застосування **сонофорезу** поки до кінця не визначена. Але вже доказано, що ультразвукові хвилі розривають роговий шар, викликають розкриття пор і, тим самим, суттєво полегшують трансдермальне транспортування різних лікарських молекул. Це комбінація ультразвукової і лікарської терапії, спрямована на забезпечення досягнення терапевтичної концентрації ЛР в обраній ділянці шкіри. За цією технологією ЛР змішується з допоміжною речовиною, яка проводить ультразвук (рис. 6.14).

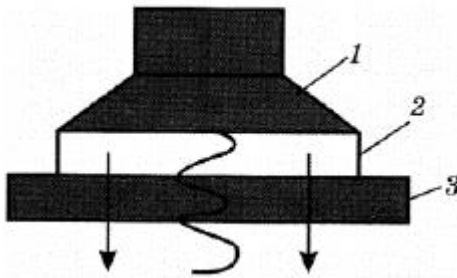


Рисунок 6.14 – Схематичне зображення фонофорезної терапевтичної системи:

1 – генератор ультразвуку; 2 – лікарська речовина із субстанцією, яка проводить ультразвук; 3 – шкіра

Електрофорез передбачає використання високовольтного мілісекундного імпульсу з метою створення в роговому шарі транзитних

шляхів для великих молекул ЛР. Методи доставки лікарського засобу за допомогою цієї технології усе ще знаходяться на стадії розвитку. Зовнішній високовольтний імпульс може спричинити тривале пошкодження шкіри, і на даний час науковці проводять пошуки методу, щоб уникнути цього.

Трансдермальні терапевтичні системи 3-го покоління

Третє покоління трансдермальних терапевтичних систем засновано на більш ефективному проникненні крізь роговий шар. До ТТС 3-го покоління можна віднести нові хімічні підсилювачі, електропорацію, кавітаційний ультразвук, мікрогли, термоабляцію, мікродермоабразію. При клінічних випробуваннях була доказана ефективність цих методів при транспортуванні великих молекул, включаючи білки і вакцини.

Електропорація – створення пор в біслоїній ліпідній мембрані під дією електричного поля. Явище електропорації засновано на здатності

мембран концентрувати електричне поле. Електропорацію початково застосовували в генетиці для переносу ДНК і РНК через мембрани клітин про- і еукаріотів, а також для трансмембранного транспорту молекул різних розмірів – неорганічних іонів, поліпептидів, ферментів, антитіл.

Електропорація полягає в основі декількох методик трансдермального переносу – аквафорезу, неінвазивної мезотерапії, безігольної або безін'єкційної мезотерапії. При електропорації в біслоїтній ліпідній мембрані виникає локальна перебудова структури, що призводить до появи зворотних наскрізних водних каналів. Транспорт низькомолекулярних іонізованих речовин по цим каналам кількісно перевищує такий при електрофорезі і ультрафонофорезі в 4-10 разів.

Метод аквафореза включає в себе етапи підготовки до електропорації і завершальний вплив, які сприяють кращому проникненню активних компонентів. Його застосовують для неінвазивного трансдермального переносу ЛР при корекції вікових змін шкіри і терапії целюліту.

Аквафорез розділяють на наступні етапи:

- підготовка шкіри до електропорації – стимулювання тканин лазерним випромінюванням в двох діапазонах: червоному та інфрачервоному;

- безпосередньо фаза електропорації – активний транспорт із застосуванням серії імпульсів, що викликають процес електропорації. Перенос відбувається не тільки по протокам потових і сальних залоз, але і безпосередньо через тимчасові канали в міжклітинних просторах, які виникають завдяки електропорації. Відкриття додаткових транспортних каналів значно прискорює проникнення активних компонентів у шкіру;

- електроміостимуляція та інтерференцтерапія стимулюють м'язи, що є логічним продовженням попередньої фази комплексної терапії. При цьому покращується васкуляризація тканин, прискорюється нейром'язова передача і нормалізується обмін речовин, що сприяє рівномірному розподілу активних речовин в шкірі;

- лімфодренаж – Н-хвилі забезпечують активацію механізму м'язової і венозної помпи, сприяють видаленню залишку рідини і продуктів кінцевого метаболізму з міжклітинних просторів для забезпечення ефекту детоксикації, що значно підсилює лікувальну дію активних речовин, введених за допомогою електропорації. Для лімфодренажу застосовують Н-хвилі з тривалістю подвійного імпульсу 11,2 мс для оптимальної стимуляції вільних нервових закінчень, альфа- і бета-волокон.

Мікроголки почали використовувати для введення лікарських препаратів в минулому десятиріччі. Мікроголки створюють в шкірі отвори мікронного розміру, через які може відбуватися транспорт; малі отвори роблять процедуру безболісною.

При термоабляції вибірково нагрівається поверхня шкіри, в роговому шарі відбувається мікронна перфорація. Нагрівання триває мілісекунди, завдяки цьому процедура безболісна. В експериментальних дослідженнях на тваринах була доказана можливість застосування цього методу в трансдермальній доставці гормону росту.

Мікродермабразія відноситься до методів механічного впливу на епідерміс і працює на рівні самого верхнього – рогового шару епідермісу.

Очищення шкіри призводить до підвищення функції трансдермальної дифузії. В таких випадках покращується транспорт активних компонентів косметичних і лікувальних засобів і, як наслідок, лікування стає більш результативним.

Технології удосконалення трансдермальних терапевтичних систем

На сьогодні досліджується велика кількість методик, щоб подолати бар'єрні властивості шкіри і покращити можливості застосування трансдермальних терапевтичних систем. Щоб досягнути нового рівня, необхідно розробити технології, за допомогою яких проникнення лікарського засобу могло б стати зворотнім, передбаченим і контрольованим. Способи вдосконалення технологій поділяють на три категорії: хімічні, біохімічні і фізичні.

1. Хімічне вдосконалення трансдермальних систем доставки активних речовин веде до використання зовнішніх хімічних субстанцій з метою прискорення проникнення через шкірний бар'єр шляхом руйнування впорядкованої структури міжклітинного жирового шару.

2. При біохімічному удосконаленні молекула лікарського засобу піддається короткочасним фізико-хімічним змінам, які полегшують її рух через роговий шар. Змінена молекула лікарського засобу є терапевтично неактивною. Після проникнення в роговий шар вона підлягає гідролітичній або ферментативній біотрансформації, щоб відновити початкову терапевтично активну лікарську речовину.

Інший метод – використання молекул жиру для зберігання лікарських засобів, які можуть проникати через шкіру, депонуватися в роговому шарі і діяти там як системи з контрольованим вивільненням.

3. При фізичному вдосконаленні трансдермальних систем доставки лікарських засобів застосовують зовнішні стимули або силу для проведення ліків через шкіру, особливо через зовнішній шар. Зовнішні сили проводять оборотні фізичні зміни в межах рогового шару. Вдосконалення технологій і принципів дії в майбутньому надасть можливості збільшити кількість препаратів, які можуть бути доставлені трансдермально, особливо для великих та іонізованих молекул біотехнологічних лікарських засобів.

Ін'єкційні розчини та очні краплі

Часті ін'єкції препаратів небезпечні для хворого. Очні краплі – водні розчини ЛР, що не містять спеціальних добавок, мають короткий період терапевтичної дії. Тривалі перерви між ін'єкціями або інсталяціями небажані, так як терапевтична концентрація ЛР підтримується недовго, що знижує ефективність застосовуваного лікарського препарату.

Пролонгування дії ін'єкційних розчинів і очних крапель здійснюють шляхом уповільнення їх всмоктування. Швидкість всмоктування ЛР з розчинів для ін'єкцій і очних крапель залежить від в'язкості. Чим в'язкість вище, тим повільніше процес всмоктування. Для цього використовують рафіновані рослинні масла (персикове, абрикосове, мигдальне). Більш ефективними пролонгаторами водних розчинів очних крапель виявилися полівінол, аубазидана, для ін'єкцій – желатин, декстран. Для підвищення в'язкості масляних розчинів для ін'єкцій додають віск, алюмінію стеарат. Як приклад можна привести целновокаїн – полімерний місцевий анестетик, який представляє новокаїнову сіль целлолозогліколевої кислоти. Співвідношення полімеру-носія і новокаїну 1:1. Випускається у вигляді порошку, з якого виготовляють водні розчини для ін'єкцій в концентрації 0,5; 1; 2 та 3 %.

Застосовують як місцево-анестезуючий засіб пролонгованої дії для заміни новокаїну при різних видах місцевого знеболювання. Обсяг і концентрація розчинів новокаїну не відрізняються від таких для новокаїну.

При цьому анестезія триває в 1,5-6 разів довше, ніж при застосуванні новокаїну. Тривалість післяопераційної аналгезії при апендектомії досягає 5-6 годин, тоді як при застосуванні новокаїну не більше 1 години дозволяє повністю відмовитися від введення анальгетиків типу морфіну або значно скоротити їх кількість, що має значення в профілактиці наркоманії.

Особливий інтерес представляють мікрокристалічні суспензії, так як вони значно уповільнюють всмоктування ЛР. Виготовляють мікрокристалічні суспензії за наступним принципом: водорозчинні речовини суспендують в наведених розчинниках, водонерозчинні – в водних.

Суспензії для парентерального застосування вводять тільки внутрішньом'язово. Суспензії кортизону, гідрокортизону, застосовуються у вигляді очних крапель, мають розмір частинок 10 мкм, що безпечно для очей.

Тривале перебування препаратів інсуліну в організмі спостерігається при введенні їх у вигляді суспензій з різними розмірами частинок твердої фази.

Уповільнення всмоктування відзначається при утворенні важкорозчинних сполук ЛР: солей, естерів, комплексних сполук, аддуктів; дія чистого інсуліну подовжується з 14 до 20 годин.

Офтальмологічні терапевтичні системи

Очні терапевтичні системи (ОТС) – найсучасніше технологічне досягнення в створенні ліків пролонгованої дії. Вони знайшли застосування при лікуванні різних захворювань очей.

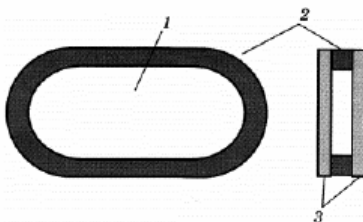
В кінці минулого і на початку нинішнього століття в офтальмології для пролонгування дії ЛР застосовували таблетки, які вводили безпосередньо в кон'юнктивальний мішок. Пізніше стали використовувати желатинові і желатин-гліцеринові диски.

Для виготовлення ОТС в якості біорозчинних полімерів використовуються наступні плівкоутворювачі:

- природні речовини тваринного і рослинного походження (желатин, колаген, хітин, пектин, трагакант, агар, камедь та ін.);
- крохмальовмісні похідні (ацетилкрохмаль, оксиетилкрохмаль, оксипропилкрохмаль);
- похідні акрилової кислоти, полівінілові похідні, полімери оксietилену та його похідні;
- похідні целюлози (МЦ, Na-КМЦ, оксietил- і оксипропилметилцелюлоза).

При використанні водорозчинних матриць, в яких ЛР дисперговані або розчинені, може бути пролонговано час перебування ЛР в рогівці і тривалість її дії. У гідрофільні матриці легко проникає слізна рідина, і вивільнення речовин з таких матриць відбувається швидко.

Усмоктування води в матрицю може бути сповільнено, якщо в неї ввести гідрофобні полімери. Поверхня матриці стає розчинною при певному значенні рН, яке забезпечує іонізацію карбоксильних груп. Швидкість вивільнення ЛР з матриці пропорційна швидкості розчинення полімеру. Перспективним є створення систем для офтальмологічної практики з контрольованим вивільненням ЛР. Прикладом такої системи є ОТС "Ocuser" фірми "Alza" (США), яка містить пілокарпін (рис. 6.15).



1 – лікарська речовина; 2 – кільце з титан діоксиду; 3 – етиленвінілацетатна мембрана

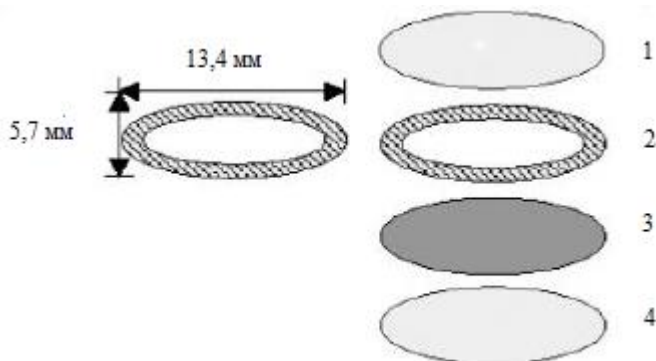


Рисунок 6.15 – Структура системи "Ocuser":

1 і 4 – полімерні мембрани; 2 – кільце з титан діоксиду; 3 – резервуар з пілокарпіном

Вона складається з ядра пілокарпіну (ЛР), поміщеного між двома прозорими мембранами з кополімеру етиленвінілацетату, які контролюють ступінь вивільнення ЛР з системи.

Перевагами даної системи є: точність дозування; виключення потрапляння в очі допоміжних речовин, які зазвичай входять до складу очних крапель; стабільність рН слізної рідини; забезпечення тривалої дії в часі, зниження кількості введень до одного разу на тиждень, зниження витрати речовини.

Овальний пристрій розміром не більше, ніж контактна лінза поміщається під нижню або верхню повіку, де вивільнення пілокарпіну проходить крізь мембрану, яка регулює швидкість цього процесу залежно від своєї поверхні і товщини. Носієм пілокарпіну є овальна пластинка з кислоти альгінової, а мембраною служить кополімер етилену і вінілацетату. Енергію для процесу вивільнення ЛР дає різниця між тиском усередині резервуара і в слізній рідині. Однак, ця система значно дорожча за традиційні ліки (мазі, краплі) і при її введенні може спостерігатися деякий дискомфорт.

Великий інтерес представляють ОТС – очні вставки – гідрогелеві контактні лінзи, що містять у своєму складі різні ЛР (антибіотики, вітаміни, лікарські субстанції для лікування глаукоми, катаракти).

Оригінальна система доставки ліків запропонована хіміками університету Флориди. Для лікування очних хвороб вони використовують контактні лінзи з наночастинками, причому самі лінзи можуть володіти

функцією корекції зору. Такий спосіб доставки має значно більше переваг у порівнянні з традиційними очними лікарськими формами.

Біодеградуючі ОТС (БОТС) створені на основі мікрополімерних частинок, в які інкорпорована ЛР, а вся система може бути імплантована в око. Перевагами таких систем є:

- доставка ЛР в певну ділянку ока;
- практично повна біодоступність препарату;
- мінімальні незручності при введенні і використанні пацієнтом;
- контрольоване вивільнення протягом заданого проміжку часу (від кількох днів до кількох років);
- система біодеградує і не вимагає видалення.

На основі біорозчинних полімерів (похідні акриламід, вінілпіролідону і етилакрилату) розроблені ОТС з анестетиками, антибіотиками, противірусними засобами, сульфаніламидами і гіпотензивними речовинами.

Нейротехнологія розвиває технологію лікування захворювань очей інкапсульованими клітинами, для інкапсульовання яких використовуються напівпроникна мембрана, яка контролює вивільнення терапевтичних агентів.

Мембрана ізолює клітини від навколишнього середовища і мінімізує імунне відторгнення. Інкапсульовані клітини управляються прибором, що імплантується в око, для забезпечення тривалого вивільнення терапевтичних молекул із живих клітин.

Ретинальні імплантанти розробляються з метою відновлення зору за допомогою електричного стимулювання функціональних нейронів у сітківці.

Одним з методів є **штучна сітківка**, що імплантується на дно (задній відділ) сітківки. При цьому використовується мінівідеокамера, яка прикріплюється до лінз сліпого пацієнта, яка фіксує візуальні сигнали. Сигнали обробляються мікрокомп'ютером, який пацієнт носить на реміні, і передаються на ланцюг електродів, які розташовані в оці. При цьому відбувається стимуляція зорових нервів, які доставляють сигнали до мозку. Також існує інший метод, заснований на **використанні субретинальних імплантантів** для заміщення фоторецепторів у сітківці.

Транспортні терапевтичні системи, що імплантуються в тканини і порожнини тіла

За конструкцією імплантаційні СДЛЗ можуть бути резервуарними (окусерт, прогестезерт) і матричними (капсули, очні лікарські плівки).

Імплантаційні СДЛЗ виготовляють у формі плівок, дисків, імплантантів, капсул, стрижнів, таблеток. Для цього використовують етаноллацетальдегідрогеназу. У крові збільшується концентрація метаболіту

(ацетальдегіду), що викликає гіпотонію, приливи крові до голови, нудоту, блювоту, тахікардію. Дисульфірам метаболізується в диетилдитіокарбамат, що виділяється у вигляді глюкуроконьюгованої форми, або трансформується в диетиламін і сірковуглець, виділяється легенями. У Німеччині для лікування пухлинних захворювань використовують метод афтерлодінга (імплантування радіоактивних препаратів в капсулах). Джерело випромінювання – іридій 192.

Капсула з речовиною-носієм радіоактивного іридію вводиться в уражену тканину і заряджає джерелом випромінювання. Цей метод усуває небезпеку радіоактивного ураження медичного персоналу і скорочує дози опромінення для пацієнта.

Розроблено шарувату сферу для доставки препаратів, названу наногільза. Наногільза має золотий зовнішній шар, який покриває внутрішні шари кремнезему і лікарських препаратів. Наногільзу можна використовувати для поглинання легкої енергії і перетворення її в тепло. В результаті, коли наногільза розташована поряд з ціллю, наприклад, клітинами пухлини, вона може виділяти пухлинні специфічні антитіла при впливі інфрачервоного світла.

Роберт Ланжер (Массачусетський технологічний університет) в 1970-х роках почав розробку таблетки, яка могла б автоматично контролювати дозу ліків в організмі. У 1993 році він виготовив на підставі технології виробництва комп'ютерних чіпів ефективну систему доставки ліків у потрібну точку організму. У тіло імплантували мікрочіп, що зберігає в собі запас ліків на кілька років, який автоматично за розкладом дозував його в організмі. Кремнієвий чіп містив 34 контейнера з ліками. Кожен контейнер був закритий тонкою пластинкою золота. Під впливом невеликого електричного заряду пластина розпадалася і засіб надходив в організм.

Система випробувана на тваринах. Проблема використання цієї розробки полягає в тому, що необхідне зовнішнє джерело живлення, приєднане проводами до чіпу. Тому, мова йде про вживлення в тіло пацієнта не тільки контейнера з ліками, а й мікро-батареїки і програмованого пристрою.

Інтраназальне введення лікарських засобів

Дослідники Датської королівської школи фармації розробили нову форму інтраназальної доставки ЛР – біoadгезивні мікросфери, яка забезпечує тривалий контакт зі слизовою оболонкою носової порожнини, пролонгуючи тим самим дію ліків. Мікросфери мають розмір 40-60 мкм, інакше вони легко видаляються при чханні. ЛР, що знаходяться в мікросферах, захищені від ферментативного руйнування в носовій порожнині. Щодо інтраназального застосування інсуліну є суперечливі дані. До-

слідження Jacobs et al (1993) на здорових добровольцях показали, що інтраназальне введення інсуліну можна порівняти за фармакокінетичними параметрами з підшкірним. Так як при інтраназальному введенні немає хворобливості, запалення в місці введення, ліподистрофії, даний шлях введення є неінвазивний, тому він кращий для лікування цукрового діабету I типу.

Інший результат був описаний Hilsted et al (1995). Інтраназальне введення інсуліну хворим на цукровий діабет I типу обумовлює настільки ж швидке надходження гормону в кров, як і підшкірне введення. Однак, біодоступність інсуліну при інтраназальному введенні істотно нижче. Для досягнення ефективної концентрації в крові необхідно збільшити дозування приблизно в 20 разів у порівнянні з підшкірним введенням.

На основі системи Nazdel фірма Eli Lilly (США) розробила інтраназальну форму інсуліну. Вважається, що препарат краще переноситься хворими на цукровий діабет I типу, а також виявиться ефективним для ряду хворих на цукровий діабет II типу. За оцінками аналітиків, за 5 років доходи від продажу інтраназальних форм інсуліну можуть перевищити 10 млн дол.

Фірма GlaxoSmithKline розробила інтраназальну форму інактивуючої протигрипозної вакцини. Вона сприяє не тільки формуванню системного імунітету, а й стимулює місцевий імунітет носової порожнини, яка зазвичай є вхідними воротами інфекції.

Для екстреної профілактики і лікування простудних захворювань фірма Merck Co (США) розробила препарат, розпорошується в носовій порожнині і містить моноклональні антитіла, які блокують впровадження і поширення риновірусу. На відміну від інших препаратів, що містять моноклональні антитіла, даний препарат не впливає на системний імунітет.

Таким чином, інтраназальне застосування ЛР, не тільки місцевої, а й системної дії, є перспективною галуззю медицини. У багатьох випадках воно дозволяє уникнути ін'єкційного шляху введення і зменшити число несприятливих реакцій проведеної терапії. Крім того, при інтраназальному введенні ЛР іноді спостерігається зміна їх фармакологічних ефектів, що в подальшому може бути використано в клінічній медицині.

Підшкірне введення імплантантів

Підшкірні імплантанти здатні забезпечувати доставку ліків локально або системно протягом тривалого періоду часу, зазвичай до декількох місяців. Ці системи здатні мінімізувати побічні ефекти за рахунок досягнення постійних профілей лікарських препаратів, особливо важливих для протеїнів з вузькими терапевтичними показниками.

Імплантаційна система доставки ліків (рис. 6.16) була розроблена компанією Medtronic Inc (Міннеаполіс, США) і представляє собою про-

грамований інфузійний насос з ємністю для ЛР речовини, з'єднаний з тонким інтраспінальним катетером (рис. 6.16).

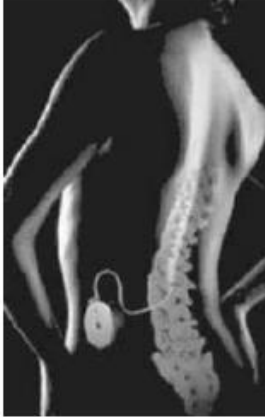


Рисунок 6.16 – Принципова схема імплантаційної системи доставки, розробленої компанією Medtronic Inc



Рисунок 6.17 – Система, що складається з програмованого насоса і катетера

Насос поміщається підшкірно, наприклад, в області передньої черевної стінки, а проведений під шкірою катетер вводиться в епідуральний простір.

Індивідуально для кожного хворого задається режим введення (може залежати від часу доби) і доза лікарського препарату. При необхідності ці параметри можуть бути змінені.

Для більш ефективного регулювання швидкості надходження ЛР запропонована система Synch Med1 (рис. 6.18), що складається з комп'ютера і спеціального датчика, який дозволяє здійснювати неінвазивний контакт і управління насосом за допомогою методу телеметрії.



Рисунок 6.18 – Пристрій для програмування насоса системи Synch Med1

Програмування і перепрограмування пристрою здійснюється без порушення цілісності шкіри, запас лікарської речовини поповнюється шляхом через шкірного ін'єкційного введення препарату в невеликий отвір на пе-

редній поверхні насоса. Імплантаційна система призначена для тривалого застосування знеболюючих, хіміотерапевтичних, антиспастичних препаратів.

ТС можна імплантувати безпосередньо в цільовий орган або тканину, що дозволить зменшити токсичні і побічні ефекти препарату на інші органи, локально підтримувати необхідну концентрацію ЛР і зменшити його дозування. Для системного і місцевого вивільнення ЛР може використовуватися кісткова тканина. Існує два типи кісткових імплантацій ТС:

1. Остеотропні ТС, в яких ЛР або проліки сполучені з лігандом, який забезпечує тісний контакт з кісткою (наприклад, бісфосфонати).

Прикладом такої системи є остеотропний препарат диклофенак з бісфосфатом (БІС-ВР). Якщо систему БІС-ВР одноразово інсталювати в кісткову тканину, вивільнення диклофенаку відбуватиметься поступово і підтримуватиметься постійна доза в кістковій тканині впродовж понад 20 діб. Крім того, БІС-ВР не надає подразливої дії на ПКТ, що характерно для нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

2. Кісткові ТС для місцевого застосування в більшості випадків використовуються для заміщення видаленої ділянки кісткової тканини наповнювачем, що містить ЛР (рис. 6.19).

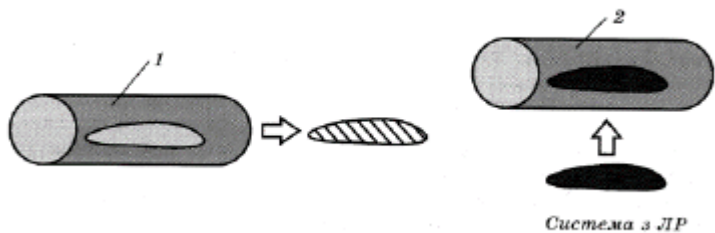


Рисунок 6.19 – Приклад місцевої скелетарної системи доставки ЛР:

1 – видалення ураженої кісткової тканини; 2 – заміна ураженої тканини на спеціальну терапевтичну систему з вмістом ЛР (якщо матеріал системи біодеградує, то вона буде заміщуватися кістковою тканиною)

Якщо наповнювач біодеградує, то з часом відбудеться його заміщення кістковою тканиною. Приклад такої системи – керамічний імплантат на основі цинк сульфату і кальцій фосфату з введеним у нього тестостероном.

3. Перодонтальні ТС. Між зубною і кістковою тканинами існує певна схожість і, отже, для **стоматологічних ТС** використовуються ті ж

методи, що й для кісткових систем. У більшості випадків місцева доставка препарату не вимагає хірургічного втручання.

У стоматологічній практиці знайшли застосування мембранні ТС у вигляді так званих стоматологічних дисків. У таких системах оболонкою служить кополімер оксиетилметакрилату і метилметакрилату в співвідношенні 30:70 або 50:50.

Для лікування і профілактики пародонтозу використовують препарат Atridox (10 %-вий доксициклін хілат) в системі вивільнення ATRIGEL, який наноситься у вигляді гелю на уражені ділянки, де він заповнює періодонтальні кишені і твердне, при цьому вивільнення доксицикліну триває протягом 7 діб. Система складається з полімеру, який біодеградує, і не вимагає анестезії та видалення після використання.

Система Regio Chip – це маленький оранжево-коричневий чіп, що вводиться безпосередньо в періодонтальну кишеню (рис. 6.20). Кожний чіп містить 2,5 мг хлорогексидин глюконату, поміщеного в біодеградуючу матрицю. За один візит до стоматолога можуть бути інстальовані до восьми систем.

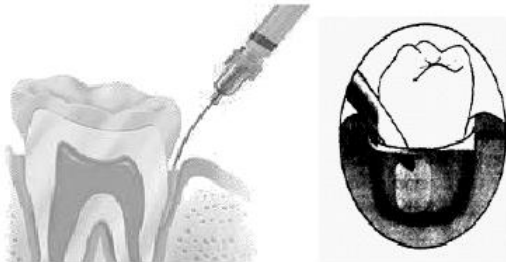


Рисунок 6.20 – Приклад періодонтальної ТС

Парентеральні імплантанти з регульованим вивільненням ЛР вважають однією з перспективних ТС. У таких системах використовують полімерні матриці (поліциметилсилоксин, силікони, поліестерні носії, стилєнвінілацетатний кополімер та інші речовини) або насоси як пристрої, що забезпечують задану швидкість вивільнення ЛР протягом заданого часу.

Створені також біодеградуючі полімери, які можуть використовуватися в препаратах для імплантацій: полімери на основі молочної та гліколевої кислот, колагену, поліаспартаміду, полімерів амінокислот. Такі системи забезпечують рівномірну концентрацію ЛР незалежно від часу, у них використовують менші дозування, а носії, які піддаються біоруйнуванню, не вимагають видалення хірургічним шляхом.

Інфузійні терапевтичні системи, з огляду на будову і місце застосування, дуже різноманітні. Як джерело енергії в них використовується явище дифузії, механічна або електрична енергія. Вони можуть знаходитися в організмі (імплантуватися під шкіру) і поміщатися зовнішньо (в ділянці передпліччя або грудної клітки). Прикладом є інфузійний осмотичний насос (рис. 6.21).

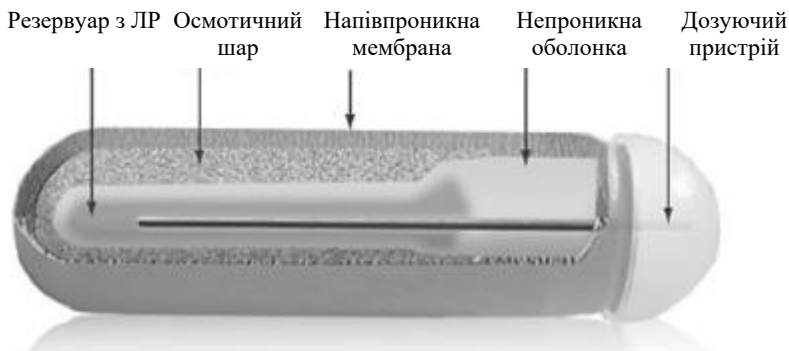


Рисунок 6.21 – Інфузійний осмотичний насос

Він має таку будову: резервуар, який містить розчин осмотично активної субстанції, виготовлений з вуглеводного еластомеру і вкритий ззовні осмотичною субстанцією (натрію або калію хлоридом). Поверхнева оболонка сприяє проникненню води. Проникаючи всередину, вода розчиняє осмотично активну субстанцію, при цьому підвищується тиск еластомеру, він деформується, і розчин лікарської речовини через капіляр виштовхується назовні. Довжина капіляра 2 см, внутрішній діаметр його 0,03 см, останній регулює дозування. Швидкість дозування постійна і залежить від розчинності речовин у рідині. Осмотичні мінінасоси призначені для імплантації, що дуже важливо при визначенні ефективності і токсичності ліків.

Наведені дані характеризують сучасний стан і перспективи у сфері створення лікарських систем, що імплантуються. Цей напрям фармацевтичної технології переживає бурхливий розвиток і в недалекому майбутньому дослідження мають привести до створення промислового випуску препаратів нового покоління.

Носії для систем спрямованого транспорту ліків

Велике значення у створенні нових лікарських препаратів має використання систем носіїв для доставки ЛР, які забезпечують оптимальне

всмоктування, підвищують біодоступність ліків і сприяють цілеспрямованому транспорту речовин. Системи носіїв визначають специфічну взаємодію лікарських засобів з фармакологічною "мішенню" в набагато менших концентраціях, які не викликають системних токсичних ефектів. Тому, створення і впровадження систем носіїв для доставки ліків надає значні терапевтичні переваги і сприяє підвищенню ефективності і безпечності фармакотерапії.

Основними функціями систем носіїв для доставки ЛР є:

- доставка ЛР до місця призначення;
- запобігання небажаного розподілу ЛР і пов'язаних з цим побічних ефектів;
- доставка ЛР до недоступних раніше місць дії (наприклад, внутрішньоклітинно);
- запобігання передчасної інактивації (біодеградації) або метаболізму ЛР;
- забезпечення контролювання швидкості вивільнення і дії лікарських засобів на рівні фармакологічної мішені.

На сьогодні існують декілька класифікацій систем доставки лікарських засобів. Згідно першої класифікації, носії ділять на три групи:

- **першого покоління** – мікрокапсули і мікросфери;
- **другого покоління** – пасивні колоїдні носії (ліпосоми, наносфери, нанокапсули);
- **третього покоління** – колоїдні носії з моноклональними антитілами, з молекулярною підкладкою та інші.

Лікарські форми з носіями лікарських речовин, які відносяться до систем доставки першого покоління, зазвичай уводяться в судинне русло поблизу мішені – певного органа або тканини, куди, вивільняючись, дифундують молекули ЛР.

Мікрокапсули або мікросфери, які біодеградують, можуть бути використані для пролонгованого вивільнення білків і ферментів при ін'єкційному введенні лікарського препарату, пептидних гормонів, малих доз стероїдів при використанні як протизапальні засоби, для пролонгації вивільнення антагоністів наркотичних речовин і антибіотиків. Вони перспективні для застосування в онкології для проведення локальної терапії цитостатиками протягом декількох днів або тижнів.

Носії другого покоління, що мають розміри менше 1 мкм, об'єднують в групу колоїдних носіїв, завдяки чому їх можна класифікувати в залежності від агрегатного стану і морфологічних особливостей. Згідно цієї класифікації їх розділяють на:

- ліпосоми;
- змішані міцели;

- кристалічні структури;
- мікроемulsії;
- наноемulsії;
- нанокапсули;
- полімерні наночастинки;
- тверді ліпідні наночастинки;
- наносуспензії.

Типовим представником носіїв другого покоління є ліпосоми – наночастинки резервуарного типу; уявляють собою одно- або багатошарові фосфоліпідні мікрокапсули, всередині яких знаходиться водна камера.

Сухі фосфоліпідні при контакт з водою зазнають ряд молекулярних перегрупувань, унаслідок чого утворюються мезофази – послідовності замкнених мембран, кожна з яких являє безперервний біомолекулярний ліпідний шар і відокремлена від іншого шару водною фазою (рис. 6.22 та 6.23).

Як носії ЛР використовують три види ліпосом:

- багатошарові везикули з діаметром 0,2-10 мкм;
- великі одношарові везикули з діаметром 0,05-0,2 мкм;
- малі везикули з діаметром 0,02-0,05 мкм.

Великий інтерес для фармації представляють ліпосоми розмірами 20-50 нм. Вони легко проникають через клітинні мембрани і тим самим забезпечують ефективніший транспорт лікарських речовин, що містяться в них, усередину клітин.



Рис. 6.22 – Схема будови ліпосом:

а – багатошарова мембрана; б – бімолекулярна ліпідна мембрана;
в – бішарова мембрана

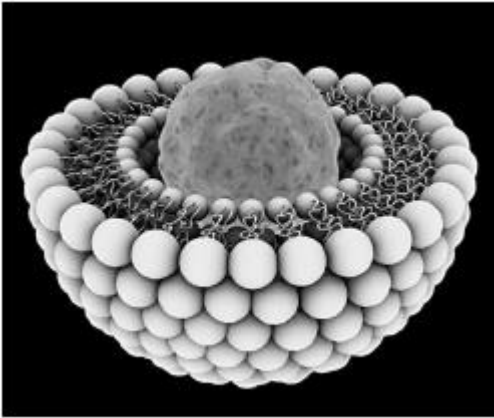


Рисунок 6.23 –
Ліпосома

Нині ліпосоми перетворилися з предмета лабораторних досліджень у перспективний об'єкт практичного використання. На сьогоднішній день отримують стандартні за розміром і стерильні ліпосоми, які перетворюються на порошок (шляхом ліофілізації) і за необхідності повертаються в початковий стан.

Для їх отримання в основному використовують три технології: дві з них передбачають солюбілізацію ліпідів в органічних розчинниках або ПАР, які потім видаляють. Третя – отримання великих одношарових везикул являє собою екструзію під тиском до 5,5 МПа крізь фільтри з розміром отворів близько 0,03 мкм. Малі одношарові везикули часто отримують методом ультразвукової обробки, але такі ліпосоми нестабільні.

Істотна перевага ліпосом, що визначає перспективність їх використання в медичній практиці – відносна легкість, з якою можна змінювати властивості фосфоліпідної мембрани, вбудовуючи або ковалентно приєднуючи до них ті чи інші біологічні полімери або хімічні сполуки (поліетиленгліколь, хітозан).

Інша перевага ліпосом – низька імуногенність і токсичність. Ступінь включення ЛР у ліпосоми залежить від будови, розмірів, заряду, ліпідного складу ліпосом, а також від фізико-хімічних властивостей самих ЛР.

Ліпосомальними лікарськими формами можна управляти, діючи ззовні локально в зоні ділянки патологічного процесу фізичними чинниками (статичні електромагнітні і магнітні поля, ультразвук), і тим самим забезпечувати спрямовану доставку лікарської речовини в орган-мішень. При обробці ультразвуком великі частинки розпадаються на маленькі, переважно двошарові. У процесі набухання водорозчинні активні речовини накопичуються між двома шарами, тоді як жиророзчинні речовини локалізуються в ліпідному шарі ліпосом.

Крім спрямованої доставки фармакологічних агентів, ліпосомальна лікарська форма дозволяє захистити біологічно активні сполуки поліпептидної природи (гормони, ферменти) від руйнівної дії протеолітичних ферментів травного тракту.

Ліпосоми можуть бути введені в організм різними шляхами: внутрішньовенним, внутрішньочеревним, підшкірним, внутрішньосуглобним, пероральним і наскірним. Багатошарові ліпосоми проникають усередину клітини в незмінному вигляді і поглинаються лізосомами, в яких під дією ліпаз відбувається руйнування ліпосом і вивільнення інкапсульованих у них лікарських речовин. Одношарові ліпосоми зливаються з плазматичними мембранами клітини і вивільняють лікарські речовини в цитоплазму.

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

Ліпосоми в мікросферах – нова система доставки, яка уявляє собою ліпосоми, що інкапсулюються в мікросфери з біополімера, який біодеградується. При цьому зберігаються всі властивості ліпосом, а вивільнення ліпосом з мікросфер відбувається з контрольованою швидкістю. Вивільнення ЛР відбувається при руйнуванні ліпосом, наприклад, під дією температури, яка зазвичай є близькою до температури тіла. Такий підхід не є зручним, тому що ліпосоми можуть піддаватись руйнуванню одразу після введення до організму. Тому, на сьогодні проводиться багато досліджень з метою підвищення їхньої стабільності.

Дослідники зі Швейцарії та Австрії запропонували магнітні ліпосоми, в яких суперпарамагнітні наночастинки оксида заліза вбудовані безпосередньо в ліпідну оболонку. Такі ліпосоми не піддаються руйнуванню (в перемінному магнітному полі нагрівання мембрани відбувається локально навколо магнітних частинок) і дозволяють контрольовано вивільняти ЛР. Таким чином, вивільнення ЛР можна не тільки керувати "вимикати", але і "вимикати", тобто контролювати дозу і тривалість терапії. Ще однією дуже корисною властивістю магнітних ліпосом є можливість їх переміщення під дією магнітних полів і візуалізація за допомогою МРТ.

У ліпосомальній формі розробляються препарати різних фармако-терапевтичних груп: серцево-судинні, протипухлинні, протиінфекційні, протизапальні, офтальмологічні, пептиди. На фармацевтичному ринку представлені ліпосомальний амфотерицин В для лікування системних мікозів, протипухлинні ліпосомальні препарати доксорубіцин (TLC-Dox 99), цисплатин (TLC). Багато препаратів проходять завершальні стадії клінічних випробувань – це ліпосомальні вакцини проти грипу, протидіабетичний комплекс інсулін-ліпосоми, серія ліпосомальних бронхорозширювальних препаратів.

Використання ліпосомальних лікарських препаратів дозволяє понизити вірогідність побічних реакцій організму внаслідок біологічної інертності використаних допоміжних речовин, їх здатності біоруйнуватися, доброї проникної здатності та органоспецифічності.

Аналоги ліпосом на основі полімерів, відомі як полімерсоми, були розроблені біля 10 років назад. Полімерсоми мають низку переваг перед ліпосомами: вони є більш стабільними, їх набагато легше модулювати (є можливість синтезувати полімери, які розпізнають певні типи клітин).

Ніосоми – везикули, які містять водну камеру для включення ЛР. Основний шлях введення ніосом – внутрішньовенний, але вони можуть застосовуватись для топічного нанесення (трансдермального) (рис. 6.24).

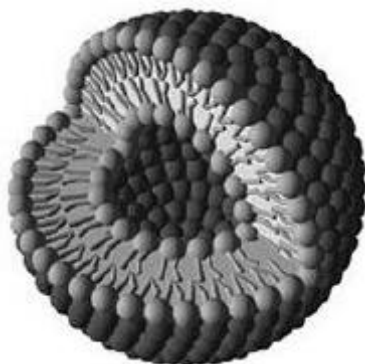


Рисунок 6.24 – Ніосоми з гідрофільною БАР

Етосоми – везикули, що складаються з фосфоліпідів, етанолу і води. В етосоми можуть бути включені гідрофільні і ліпофільні ЛР в різних співвідношеннях (на відміну від ліпосом). Підвищення концентрації етанолу в етосомах сприяє підвищенню розчинності ЛР.

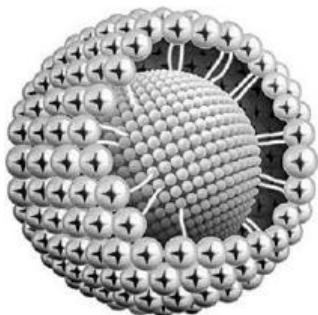
Етосоми як системи доставки ЛР можуть використовуватись як для системної, так і для топічної дії (особливо в трансдермальних формах; присутність етанолу призводить до дезорганізації ліпідів рогового шару шкіри і значно підвищує проникність ЛР в глибокі шари дерми).

Трансферсоми – везикули, що ультрадеформуються, мають схожість з бішаровими ліпосомами, але володіють більш високими еластичними властивостями і можливістю проникати крізь міжклітинні пори у цілісному вигляді без руйнування. Трансферсоми застосовують в якості носіїв в трансдермальних лікарських формах.

Фітосоми – унікальні рослинно-ліпосомальні комплекси, які сконструйовані з рослинного лецитину і екстрактів лікарських рослин.

Фітосома уявляє собою найдрібнішу крапельку рослинного екстракту, укладену в двохшарову оболонку фосфоліпиду (рослинного лецитину), яка має спорідненість з поверхневими мембранами клітин (рис. 6.25).

Рисунок 6.25 – Фітосома



Фітосоми забезпечують проникнення поживних, вітамінізуючих, стимулюючих і антиоксидантних компонентів косметичних композицій в глибокі шари шкіри, підвищують активність її клітин, систем імунітету, пролонгують дію косметичних засобів, позбавляючи від необхідності частого використання косметики впродовж дня.

До складу фітосом входять екстракти рослин, що володіють широким адаптогенною і стимулюючою дією.

Фітосоми-1: паростки пшениці, родіола рожева, лопух.

Фітосоми-2: женьшень сибірський, лимонник китайський, софора японська;

Фітосоми-3: елеутерокок колючий, алое деревовидне, солодка гола.

Фітокомплекси підбираються для кожного типу і стану шкіри в залежності від мети, яку вирішує косметична композиція.

Равликоподібні везикули – багатошарові везикулярні мікрочастинки, які складаються з шару фосфоліпідів і шару кальцію і мають равликоподібну форму; в результаті внутрішня камера везикули має більшу протяжність, що дозволяє включати в неї макромолекулярні лікарські речовини.

Равликоподібні везикули слугують для доставки проблемних ЛР, які мають тільки тверду форму, гідрофобних, полярних (нуклеїнових кислот, вакцин), що мають низький рівень проникності крізь мембрани клітин.

Використовуються в якості систем доставки для перорального і парентерального застосування.

Наночастинки і мікрочастинки монолітного типу – на відміну від ліпосом і ніосом не мають водної камери; замість неї всередині є ядро – полімерний матрикс. Розмір "солідних" наночастинок складає 3-500 нм.

"Солідні" наночастинки використовують для створення парентеральних форм уповільненого вивільнення і цілеспрямованої доставки. "Солідні" наночастинки завдяки дуже малим розмірам при внутрішньовенному введенні забезпечують доставку протипухлинних препаратів, циклоспору А, вакцин і пептидів.

Мікрочастинки і наночастинки відносяться до "солідних" носіїв і складаються з природних або синтетичних полімерів, що виконують роль матриксу, в якому диспергуються ЛР.

Новим класом носіїв для пероральних лікарських форм є полімерні наночастинки розміром 15-150 нм – **наносфери, нанокапсули, наноемульсії**.

Перспективи їх використання у створенні пероральних лікарських форм пов'язані з високою стабільністю наночастинок в ШКТ і здатністю захищати інкапсульовані ЛР від факторів агресії в ШКТ, що особливо важливо для ліків білкової природи і гормонів. Завдяки використанню сучасних полімерних матеріалів можна модулювати фізико-хімічні властивості наночастинок (гідрофільність, заряд), біологічну поведінку (внутрішньоклітинне проникнення) і характер вивільнення ЛР.

Фулерени – наносфери діаметром 1 нм, які складаються з 60 атомів вуглецю. В середині фулерену або в його структурі розміщуються ЛР.

Фулерени забезпечують цілеспрямовану доставку протипухлинних препаратів.

Нанооболонки – різновид сферичних наночастинок багатопарової структури діаметром декілька нм, мають внутрішнє ядро з кварцу і ультра тонку оболонку з металів (алюмінію, титану, золота), зовні вкриті шаром силікону і лікарської речовини (рис. 6.26).

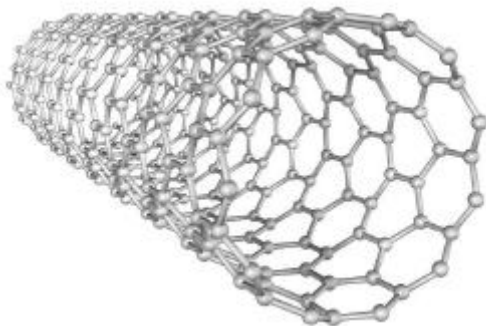


Рисунок 6.26 – Золота нанооболонка

Нанооболонки на основі металів володіють загальною оптичною властивістю: вони здатні трансформувати енергію в тканинах в світло видимих або інфрачервоних хвиль електромагнітного спектра. Ці наночастинки відносяться до таких, що не деградують ся і використовуються для діагностики (оптичної томографії).

Нанотрубки – форма наночастинок у вигляді полого нанострижня. Це практично універсальна наносистема, яка використовується зовсім недавно (рис. 6.27).

Рисунок 6.27 –
Нанотрубки



Дослідники з Германії розробили вуглецеві нанотрубки для доставки ліків, під назвою "наноракети", на внутрішню поверхню яких був нанесений шар платини. Платина виступає в ролі катализатора, що розкладає перекис водню на

воду і кисень, які вивергаються з порожнини нанотрубки як реактивний струмінь. Це дозволяє отримати тягу і рух навіть в тому випадку, коли сама "наноракета" знаходиться в достатньо щільній рідині.

Доставка лікарських речовин за допомогою колоїдних носіїв може здійснюватися **шляхом пасивної доставки**, коли розподіл активної речовини визначається переважно розміром частинок і фізико-хімічними властивостями носія; **при активній доставці** необхідна зовнішня дія – магнітне поле, локальна гіпертермія та інші чинники. З метою підвищення вибіркової дії ЛР на організм і її цілеспрямованої доставки в органи-мішені використовують дрібнодисперсні магнітні матеріали. Метод **магнітокерованого транспорту ЛР** ґрунтується на здатності колоїдних частинок магнітного матеріалу переміщатися і концентруватися в необхідній ділянці організму під дією магнітного поля.

Необхідний етап при розробці магнітокерованих систем – уміщення в полімерну матрицю магнітних частинок заліза, хрому, вуглецю, марганцю і кремнію. Поміщення таких систем у магнітне поле призводить до поперемінного розширення і стиснення пор матриці, що супроводжується прискоренням вивільнення ЛР у десятки разів. На швидкості вивільнення ЛР істотно впливають відстань між зовнішнім магнітом і магнітним матеріалом, потужність використовуваних магнітів, орієнтація магнітних частинок, а також механічні властивості полімеру матриці.

Роботи зі створення магнітних носіїв лікарських препаратів ведуться нині в трьох напрямках:

- «пряма посадка» (адсорбція, капілярна конденсація) лікарської речовини на поверхню магнітного носія;
- отримання магнітного носія і лікарської речовини, інкапсульованої в різні «оболонки», а також ліпосоми;

- формування полімерної оболонки (декстран, декстрин та ін.) на поверхні магнетиту, на якій далі фіксується лікарська речовина.

Питання, пов'язані з вивченням токсичності магнітних мікрочастинок, потребують подальшої розробки. На сьогодні магнітокеровані лікарські форми проходять остаточні випробування. Виведення магнітних мікрочастинок здійснюється переважно нирками. Магнітні і ультразвукові системи доставки ЛР, що розробляються, незабаром вимагатимуть створення портативних пристроїв з програмованою дією.

Носії ЛР третього покоління (антитіла, глікопротеїди) відкривають великі перспективи для забезпечення високого рівня вибіркової та спрямованості їхньої дії. Вони утримують набагато більші кількості лікарської речовини порівняно з ліпосомальними формами. Гідрофобні властивості поверхні колоїдних частинок і заряд колоїдних частинок – визначальні чинники для розподілу лікарських речовин в організмі та вибіркової дії їхньої дії. Як правило, колоїдні частинки розміром 1-2 мкм локалізуються в печінці. Основним місцем накопичення лікарських речовин після внутрішньовенного введення колоїдних частинок є легені, в яких відбувається затримання частинок розміром 7 мкм і більше. Отже, регулюючи розмір колоїдних частинок, можна досягти вибіркової дії лікарських речовин.

Збереження натівних властивостей, захист від несприятливої дії навколишнього середовища, вибірковість і пролонгування дії ЛР часто досягаються за допомогою іммобілізації. **Іммобілізація** – фіксація низькомолекулярних лігандів, клітинної органели або клітин на певному носії. Серед методів іммобілізації метод поперечних зшивань (**cross-linking**) з утворенням ковалентних зв'язків; уміщення в полімерний матеріал (наприклад, у гель); адсорбція на пористому носії. В іммобілізованих препаратах лікарська речовина фізично або хімічно пов'язана з матрицею. З синтетичних полімерів, які використовують як матриці, найбільш широко застосовування знайшли полімери спирту вінілового, кислот акрилових, вінілпіролідону.

В Україні і за кордоном проводяться інтенсивні дослідження, спрямовані на створення іммобілізованих ферментних препаратів. Для лікування гіпертонічної хвороби, інфаркту міокарда і захворювань периферичних судин пропонується використовувати іммобілізований калікреїн, а в терапії тромбозів з успіхом застосовуються іммобілізовані трипсин, хімотрипсин, плазмін, фібринолізин, урокіназа, стрептокіназа.

Іммобілізовані ферменти зберігають свою активність у десятки й сотні разів довше, при цьому їх терапевтична доза знижується в сотні разів.

6.3 Перспективи розвитку технології лікарських форм

Цьому питанню були присвячені дослідження багатьох зарубіжних і вітчизняних спеціалістів-технологів. Згідно зі ствердженням американських дослідників до найбільш перспективних систем для введення ЛР слід віднести:

- системи з регульованим вивільненням ЛР (на основі біоруйнівних полімерів, лабіринтних пристроїв, систем введення ЛР через слизові мембрани, осмотичних пристроїв, рідких систем з регульованим вивільненням);
- магнітні системи (імплантовані пристрої і біосумісні мікросфери);
- імплантовані насоси;
- системи введення ЛР через дихальні шляхи;
- ліпосомальні системи.

Можливо, в майбутньому будуть розроблені системи, що забезпечать введення ЛР з регульованою змінною швидкістю, а також системи, з яких вивільнення ЛР контролюватиметься ферментами.

Французькі спеціалісти висловлюють впевненість у тому, що в майбутньому залишаться актуальними дослідження, спрямовані на пошук нових діючих і допоміжних речовин. Лікарські препарати будуть вміщувати не більше 2-3 лікарських компонентів.

Серед лікарських форм переважаючими будуть плаваючі таблетки або капсули, що дозволяють продовжити час надходження ЛР в організм, а також таблетки для жування, липкі гумоподібні лікарські препарати, трансдермальні форми. Для спрямованої доставки ЛР знайдуть широке застосування синтетичні носії: мікро- і нанокapsули, мікросфери, у тому числі магнітокеровані. Буде реалізована можливість отримати мікросфери чітко зазначеного розміру (5-1-20 мкм). З'являться мініатюрні апарати на транзисторах, за допомогою яких можна буде вводити в організм хворого необхідну кількість ЛР у потрібний момент.

У найближчому майбутньому планується клінічне випробування систем, з яких вивільнення ЛР регулюється за допомогою мікрокомп'ютера.

При опитуванні японських спеціалістів не вдалося виявити єдиної думки про лікарські форми майбутнього. Частина експертів вважає, що навіть через 30 років 30 % лікарських засобів будуть випускатись у вигляді капсул, таблеток і розчинів для ін'єкцій; на думку інших, в XXI столітті лікарські форми докорінно зміняться. Однак, якщо врахувати, що доля нових лікарських форм багато в чому залежить від лікарів, які, як правило, до новинок відносяться з великою обережністю, то навіть системи, які

забезпечують поступове вивільнення ЛР, знайдуть широке застосування лише на початку XXI століття.

Таким чином, при створенні лікарських форм і систем буде збережена тенденція чітко індивідуального режиму дозування ЛР при високій вибірковості дії на патологічно мінливу ділянку організму. При цьому зростає роль наукових досліджень у розробці технології ЛР, а також роль науково обумовлених методів вибору допоміжних речовин, присутність яких в лікарських формах забезпечить максимальне виявлення фармакологічної дії ЛР. В усьому світові проводяться дослідження з розробки ліків з контрольованим вивільненням і спрямованою доставкою ЛР. У вік науково-технічного прогресу не лише широкий асортимент ЛР, але і розмаїтість видів лікарських форм дозволить з успіхом лікувати пацієнтів з багатьма захворюваннями.

Контрольні запитання для вивчення теми

- 1 Етапи розвитку технології створення лікарських форм
- 2 Класифікація пролонгованих лікарських форм за шляхами введення
- 3 Класифікація пролонгованих лікарських форм за кінетикою процесу
- 4 Вимоги до лікарських форм пролонгованої дії
- 5 Фізичні методи пролонгування дії лікарських речовин
- 6 Хімічні методи пролонгування дії лікарських речовин
- 7 Технологічні методи пролонгування дії лікарських речовин. Підвищення в'язкості дисперсійної середи
- 8 Технологічні методи пролонгування дії лікарських речовин. Імобілізація лікарських речовин
- 9 Технологічні методи пролонгування дії лікарських речовин. Імобілізація ферментів
- 10 Імобілізація гаптенів
- 11 Імобілізація живих клітин
- 12 Очні плівки
- 13 Тверді лікарські форми пролонгованої дії
- 14 Основні категорії таблеток по режиму вивільнення лікарської речовини
- 15 Суспендування розчинних лікарських речовин
- 16 Введення речовин в плівкову оболонку
- 17 Терапевтичні системи, характеристика
- 18 Елементи терапевтичних систем
- 19 Системи доставки лікарських засобів. Загальна характеристика
- 20 Терапевтичні системи з контрольованим вивільненням

- 21 Основні типи концентраційних профілів контрольованого вивільнення лікарської речовини
- 22 Резервуарні лікарські форми
- 23 Монолітні і матричні лікарські форми
- 24 Біодеградуючі лікарські форми
- 25 Програма вивільнення лікарської речовини
- 26 Осмотичні лікарські форми (міні-насоси) та механічні інфузійні насоси
- 27 Матричні (монолітні) системи
- 28 Терапевтичні системи з магнітним регулюванням
- 29 Пероральні терапевтичні системи
- 30 Трансдермальні терапевтичні системи
- 31 Переваги трансдермальної доставки ліків
- 32 Обмеження для трансдермальної доставки
- 33 Фактори, які змінюють фізико-хімічний стан шкірного покриву і впливають на його проникність для лікарської речовини
- 34 Шляхи транспорту лікарських речовин
- 35 Вимоги до лікарських речовин, що вводяться в організм за допомогою трансдермальних терапевтичних систем
- 36 Класифікація виготовлення трансдермальних терапевтичних систем за технологічним принципом
- 37 Класифікація виготовлення трансдермальних терапевтичних систем за фармакокінетичним принципом
- 38 Трансдермальні терапевтичні системи 1-го покоління
- 39 Трансдермальні терапевтичні системи 2-го покоління
- 40 Трансдермальні терапевтичні системи 3-го покоління
- 41 Електропорація
- 42 Метод аквафорезу
- 43 Етапи аквафорезу
- 44 Категорії способів вдосконалення технологій трансдермальних терапевтичних систем
- 45 Офтальмологічні терапевтичні системи
- 46 Біодеградуючі офтальмологічні терапевтичні системи
- 47 Імплантаційні системи доставки лікарських засобів
- 48 Інтраназальне введення лікарських засобів
- 49 Підшкірне введення імплантантів
- 50 Типи кісткових імплантацій терапевтичних систем
- 51 Парентеральні імплантанти
- 52 Носії для систем спрямованого транспорту ліків. Функції
- 53 Класифікацій систем доставки лікарських засобів
- 54 Види везикул

- 55 Рослинно-ліпосомальні комплекси – фітосоми
- 56 Нові класи носіїв для пероральних лікарських форм

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Гаврилов А.С., Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов / А.С. Гаврилов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 760 с.
- 2 Технология изготовления лекарственных форм: учебник / В. А. Гроссман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 336 с.
- 3 Фармацевтична технологія: навчальний посібник до самостійної роботи провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація». Ч. 1 / Г. П. Смойловська, О.О. Малюгіна, О.В. Мазулін, І.Ф. Дуюн. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. – 97 с.
- 4 Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл.: в 2- х ч., Ч. 1/В.І. Чуешов, Є.В.Гладух, І.В. Сайко та ін.; 2-е вид. перероб. і доп. – Х.: НФаУ Оригінал, 2012. – 694 с.
- 5 Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл.: в 2- х ч., Ч 2/В.І. Чуешов, Є.В.Гладух, І.В. Сайко та ін.; 2-е вид. перероб. і доп. – Х.: НФаУ Оригінал, 2013. – 654 с.
- 6 Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб завед.: перевод с укр.: в 2 ч. Ч. 1; Перевод с укр. из. / [В. И. Чуешов, Е. В. Гладух, И. В. Сайко и др.]. – Винница: Нова Книга, 2014. – 696 с.
- 7 Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: [Книга / Дмитрієвський Д.І., Богуславська Л.І., Хохлова Л.М.]; за ред. Дмитрієвського Д.І. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.
- 8 Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.
- 9 Фармацевтична технологія: навчальний посібник до самостійної роботи провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація». Ч. 1 / Г.П. Смойловська, О.О. Малюгіна, О.В. Мазулін, І.Ф. Дуюн. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. – 97 с.
- 10 Системи доставки лікарських засобів. Навчальний посібник для студентів спеціальності «Фармація» / Рубан О.А., Гриценко В.І., Запорожська С.М. – Х.: НФаУ, 2016. – 72 с.
- 11 Ажгихин И.С., Тенцова А.И. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. – М.: Медицина, 2011 – 336 с.
- 12 Экстракционные препараты из сырья растительного и животного происхождения: учебное пособие для студентов фармацевтического факультета / Турецкова В.Ф., Талькова Н.М. – Барнаул: Изд-во ГОУ ВПО АГМУ Росздрава, 2007. – 268 с.

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

14 Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс]: учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Скляренко; Под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с.

15 Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов [Электронный ресурс]: учеб. пособие / Лойд В. Аллен, А. С. Гаврилов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 512 с.

16 Контроль качества лекарственных средств [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетенёвой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 560 с.

17 Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс]: учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Л. И. Мурадова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 560 с.

18 Машковский М.Д. Лекарственные средства. – В.2, Вильнюс, 2011 – 527 с.

19 Кольмин-Иванов С.С., Белоусов Е.А., Вальтер М.Б. Таблеточные машины в медицинской промышленности. – М.: Медицина, 2012. – 180 с.

20 Промышленная технология лекарственных средств. Учебное пособие (2-е издание) / Ищенко В.И. – Изд. УО ВГМУ «Витебская областная типография», 2012 – 567 с.

21 Нормативная документация в производстве готовых лекарственных средств. Учебн. пособие. /Гладух Е.В., Чуешов В.И., Доровской А.В. и др. – Х.: НФаУ, 2005. – 108 с.

22 Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації /В. І. Чуешов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін.; За ред. В. І. Чуешова – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.

23 Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: Учебник для студ. высш. учеб. заведений / [И.И. Краснюк, С.А. Валенко, Г.В. Михайлова и др.]; под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой. – М.: Издательский центр "Академия", 2006. – 592 с.

24 Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: Учебник для студ. проф. учеб. заведений / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Е.Т. Чижова; Под ред. И.И. Краснюка и Г.В. Михайловой. – М.: Издательский центр "Академия", 2004. – 464 с.

25 Промышленная технология лекарств: [Учебник. В 2-х т. Т. 1 / В.И. Чуешов, О.И. Зайцев, С.Т. Шебанова, М.Ю. Чернов]; Под редакцией

профессора В.И. Чуешова. – Х.: МТК-Книга; Издательство НФАУ, 2002. – 560 с.

26 Промышленная технология лекарств: [Учебник. В 2-х т. Т. 2 / В.И. Чуешов, О.И. Зайцев, С.Т. Шебанова, М.Ю. Чернов]; Под редакцией профессора В.И. Чуешова. – Х.: МТК-Книга; Издательство НФАУ, 2002. – 716 с.

27 Технология биологически активных веществ. Ч.2 Промышленная технология производства ГЛС и фитопрепаратов: Учеб. пособие для студентов вузов / Сост.: Чуешов и др. – Х.: изд-во НФАУ: Золотые страницы, 2002. – 96 с.

28 Вальтер М.Б. Проблемы прессования таблетированных лекарственных средств // Хим.-фарм. журн. – 2012. – Вып.54, №9, с. 1029-1034.

29. Фармацевтическая технология: учебное пособие / Под редакцией В.І. Погорелова. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. – 544 с.

30 Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 506 с.

31 Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

32 Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

33 Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.

34 Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т.2. – 724 с.

35 Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т.3. – 732 с.

Навчальне видання

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ
з дисципліни
«ТЕХНОЛОГІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ»
(для здобувачів вищої освіти спеціальності
226 «Фармація, промислова фармація»)
(Електронне видання)

Укладачі

Шапкін Володимир Петрович

Оригінал-макет

В.Ю. Тарасов

Підписано до друку _____
Формат 60x84 1/8. Папір типограф. Гарнітура Times
Друк офсетний. Умов.друк.арк. _____. Облік.видавн.арк. _____
Тираж ____ екз. Вид.№ ____ Замовл. ____ Ціна договірна

Видавництво Східноукраїнського національного університету імені
Володимира Даля

Адреса видавництва: м. Северодонецьк, просп. Центральний, 59-а.

Телефон: +38 (050) 218 04 78, факс (06452) 4-03-42

E-mail: vidavnictvosnu.ua@gmail.com