МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет . Фармацевтичний .
(назва факультету)
Кафедра . Фармацевтичної хімії та технології ліків .
(назва кафедри)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ
«___» _____ 2023 р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ДО ПРАКТИЧНИХЗАНЯТЬ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Факультет, курс . Фармацевтичний, курс V .

Навчальна дисципліна . Технології ліків .
(назва навчальної дисципліни)

Затверджено:
Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "7" вересня 2023 р.

Завідувач кафедри _____ Володимир ГЕЛЬМБОЛЬДТ
(підпис) *(Ім'я, прізвище)*

Розробники:
доц. Фізор Н.С., доц. Замкова А.В.

Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради Фармацевтичного факультету Одеського національного медичного університету Протокол № 1 від «20» вересня 2023 р.

Практичне заняття № 7

Тема «Фізико-хімічні і технологічні властивості порошків та гранулятів»

Вивчити матеріальний баланс на стадіях технологічного процесу та технологічні властивості порошкоподібних і гранульованих лікарських речовин для проведення оптимального процесу таблетування і підбору допоміжних речовин.

Основні поняття: *Порошки* (лат. pulveres — порошки) — тверді лікарські препарати для внутрішнього або зовнішнього застосування, які складаються з однієї або кількох лікарських речовин і мають сипкі властивості. Порошки можуть являти собою механічні суміші подрібнених сипких лікарських речовин (органічної та неорганічної природи) з густими речовинами і рідинами у невеликих кількостях, які не впливають на їх сипкість.

Вимоги: високий ступінь дисперсності, сипкість, рівномірність розподілу речовин по всій масі порошку (однорідність змішування), точність дозування, стабільність; для деяких — стерильність і однорідність розподілу діючих речовин у масі.

Подрібнення - це процес зменшення розмірів часток твердих ЛЗ за допомогою різних пристосувань.

Ступінь подрібнення - це відношення середнього початкового розміру шматка матеріалу до його середнього розміру в поперечнику після подрібнення.

Змішування - це процес, в результаті якого досягається однорідність, тобто однакове співвідношення складових частинок у будь-якій частині отриманої суміші.

Просіювання – це процес, метою якого є одержання продукту з однаковим розміром частинок, що визначають ситочним аналізом.

Матеріальний баланс — співвідношення між кількістю вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів і проміжної продукції, використаних у виробництві, і кількістю фактично отриманої готової продукції, побічних продуктів, відходів і втрат, тобто співвідношення теоретично можливого і практично отриманого виходу готової продукції.

Це співвідношення ілюструється рівнянням матеріального балансу, яке має вигляд:

$C1 = (C2 + C3 + C4) + C5$,

де C1 — кількість вихідної сировини; C2 — кількість готової продукції; C3 — кількість побічних продуктів; C4 — кількість відходів; C5 — кількість втрат.

Обладнання: наочний матеріал, мультимедійний проектор, презентація.

План:

1. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).
2. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування,

фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності):

— вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Вимоги до знань.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- правила роботи на фармацевтичному підприємстві та правила техніки безпеки;
- предмет і задачі технології ліків;
- основні поняття технології ліків;
- основні вимоги до процесу виготовлення ліків.

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- застосовувати правила роботи та безпеки під час виготовлення лікарських засобів;
- давати формулювання основних понять технології ліків;
- формулювати та пояснювати технологічні аспекти виготовлення ліків;
- застосовувати основні розрахунки під час підготовчих робіт для виготовлення лікарських засобів.

Перелік дидактичних одиниць:

- текст підручників;
- банк тестових завдань.

— питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

Тести бази КРОК-2

3. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками розрахунку матеріального балансу, складання технологічної блок-схеми промислового виготовлення лікарських препаратів:

— зміст завдань:

1. Форми кристалів лікарських речовин.
2. Мета і метод визначення фракційного складу порошку і гранул.
3. Вплив розміру частинок порошку і гранул на процес таблетування.
4. Визначення насипної, істинної і відносної щільності порошків.
5. Вплив фізико-хімічних властивостей на насипну щільність.
6. Визначення сипучості.
7. Вплив сипучості на процес таблетування.
8. пресованої порошкоподібних матеріалів.
9. Значення тиску виштовхування при виробництві таблеток.

Зміст заняття.

ВЛАСТИВОСТІ ПОРОШКОПОДІБНИХ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ

Властивості вихідних лікарських речовин багато в чому визначають раціональний спосіб таблетування. Як вихідні матеріали застосовують сипучі речовини у вигляді порошкоподібних (розмір частинок 0,2 мм) або гранульованих (розмір частинок від 0,2 до 3 мм) форм, які мають такі властивості:

— фізичні — щільність, форма, розмір і характер поверхні частинок, питома поверхня частинок, сили адгезії (злипання на поверхні) і когезії (злипання частинок усередині тіла), поверхнева активність, температура плавлення і т. ін.;

— хімічні — розчинність, реакційна здатність тощо;

•— технологічні — об'ємна щільність, ступінь ущільнення, сипкість, вологість, фракційний склад, дисперсність, пористість, пресованість та ін.;

— структурно-механічні — пластичність, міцність, пружність, в'язкість кристалічних ґраток тощо.

Ці властивості часто поділяють на дві великі групи: фізико-хімічні і технологічні.

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Форма і розмір частинок. Порошкоподібні лікарські субстанції е грубо дисперсійними системами і складаються з частинок різних форм і розмірів. Більшість із них є кристалічними системами; аморфний стан зустрічається рідше.

Існують 6 кристалічних систем: кубічна, гексагональна, тетрагональна, ромбічна, моноклініческая, тріклініческая. Відомо, що тільки речовини, що належать до кубічної системі, пресуються в таблетки без грануляції і допоміжних речовин (натрію хлорид, калію бромід).

Форму частинок встановлюють по відношенню середньої довжини частинок до середньої ширині. При цьому частки умовно поділяються на три основні види: подовжені - відношення довжини до ширини - більше ніж 3: 1; пластинчасті - довжина перевищує ширину і товщину, але не більше ніж в 3 рази; рівноосні - мають кулясту, багатогранну форму, близьку до ізодіаметріческой.

Зазвичай порошки, що мають форму частинок у вигляді паличок, характеризуються дрібно дисперсностью, хорошою уплотняемость і достатньою пористістю (анальгін, норсульфазол, акрихін і ін.). Порошок з равноосной формою частинок - крупнодисперсні, з малим ступенем ущільнення, малою пористістю (лактоза, гексаметилентетрамін, салол). Чим складніше поверхню частинок порошку, тим більше зчіплюваність і менше сипкість, і навпаки.

Для таблетування важливе значення мають такі властивості речовин, як: наявність кристалізаційної води, смачиваемость і гігроскопічність.

У багатьох лікарських препаратів частинки анізодіаметричні (несиметричні, різноосні). Вони можуть бути подовженої форми, в яких довжина значно перевищує поперечні розміри (палички, голки і т. п.), або пластинчастими, коли довжина і ширина значно більші за товщину (пластинки, лусочки, таблички, листочки тощо). Менша частина порошкоподібних речовин має частинки ізодіаметричні (симетричні, рівноосні) — це кулеподібні утворення, брилки, багатогранники і т. ін.

Форма і розмір частинок порошків залежать: у кристалічних речовин (хіміко-фармацевтичні препарати) — від структури кристалічних ґраток та умов росту частинок у процесі кристалізації, у здрібнених рослинних матеріалів — від анатомо-морфологічних особливостей подрібнених органів рослин і типу здрібнювальної машини.

Розмір частинок порошків визначають за їх довжиною і шириною, які вимірюють за допомогою мікроскопа, оснащеного мікрометричною сіткою, при збільшенні в 400 або 600 разів.

Форму частинок установлюють за відношенням середньої довжини частинок до середньої ширини. При цьому методі частинки умовно поділяють на три основні види: видовжені — відношення довжини до ширини — більш ніж 3:1; пластинчасті — довжина перевищує ширину і товщину, але не більш ніж у 3 рази; рівноосновні — мають кулеподібну, багатогранну форму, близьку до ізодіаметричної.

Існує шість кристалічних систем: кубічна, гексагональна, тетрагональна, ромбічна, моноклінічна, триклінічна.

Найбільшу кількість серед кристалічних продуктів складають речовини: моноклінічної системи близько 40, кубічної - 10, гексагональної — 7, тетрагональної — 5, ромбічної — 28, триклінічної — 10 %.

Відомо, що тільки речовини, які належать до кубічної системи, пресуються безпосередньо в таблетки, тобто прямим пресуванням, без грануляції і допоміжних речовин (натрію хлориду, калію броміду).

Звичайно порошки, які мають форму частинок у вигляді паличок» характеризуються дрібнодисперсністю, добрим ущільненням і достатньою пористістю (анальгін, норсульфазолу акрихін та ін.).

Порошки з рівноосною; формою,частинок,— крупнодисперсні, із малим ступенем ущільнення, незначною пористістю (лактоза, гексаметилентетрамін). Чим складніша поверхня частинок порошку, тим більша зчіплюваність і менша сипкість, і навпаки.

Фізичні властивості порошків визначаються питомою і контактною поверхнею і дійсною щільністю.

Питома поверхня — сумарна поверхня, яку займає порошкоподібна речовина, а контактна поверхня — поверхня, яка утворюється при зіткненні між собою частинок порошку.

Дійсна щільність порошку визначається відношенням маси препарату до його об'єму при нульовій пористості порошку. Як порівняння використовують будь-яку рідину, яка змочує, але не розчиняє порошок. Визначення проводять за допомогою волюметра (пікнометра для порошкоподібних твердих речовий).

Змочуваність. Під змочуваністю порошкоподібних лікарських речовин мається на увазі їхня спроможність взаємодіяти з різнити рідинами (ліофільність) і насамперед із водою (гідрофільність). На поверхні твердих частинок лікарських субстанцій міститься та або інша кількість гідрофільних груп (—ОН, —СООН і т. под.) або кисневих атомів, що є структурними елементами їхніх кристалічних ґраток, тому змочуваність поверхні порошків має різну величину залежно від інтенсивності взаємодії міжмолекулярних сил. Візуально схильність поверхні порошків до змочування водою виявляється: а) повним змочуванням — рідина розтікається по поверхні порошку; б) частковим змочуванням — вода частково розтікається по поверхні; в) повним; незмочуванням — крапля води не розтікається, зберігаючи форму, близьку до сферичної. Гідрофобні (незмочувані водою) речовини можуть добре змочуватися іншими рідинами — наприклад органічними розчинниками.

Практичне значення змочування полягає витому, що в таблетку, отриману пресуванням добре змочуваних водою речовин, легко проникає вода, і це прискорює розпадання таблетки.

Гігроскопічність. Якщо пружність парів у повітрі більша, ніж їхня пружність на поверхні твердих частинок, то порошкоподібна маса, підготовлена до таблетування, почне вбирати пару з повітря і розпливатися в поглиненій воді. Кінетику вологопоглинання визначають масовим методом у звичайних (нормальних) умовах, в екстремальних (ексикаторі над водою — 100 % -ва відносна вологість) або ж у кліматичній камері.

Якщо субстанція дуже гігроскопічна, то це зумовлює застосування допоміжних речовин — вологостимуляторів.

Кристалізаційна вода. Молекули кристалізаційної води визначають механічні (міцність, пластичність) і термічні (залежність від температури повітряного середовища) властивості кристала, суттєво впливають на поведінку кристала під тиском. Явище «цементації» також тісно пов'язане з наявністю кристалізаційної води в таблетованих субстанціях.

Електричні властивості. Явище електризації порошкоподібних лікарських речовин при їх обробці і пресуванні дають підставу зробити висновок, що, розглядаючи природу зв'язку частинок у таблетках, окрім деформаційних, необхідно брати до уваги також діелектричні характеристики.

При механічній дії до поляризації будуть схильні всі асиметричні кристали, які містять полярні групи у своїй структурі або в адсорбційній водяній плівці. Для неполярних речовин утворення поверхневих зарядів неможливе.

Технологічні властивості порошкоподібних лікарських речовин залежать від їхніх фізико-хімічних властивостей.

Фракційний (гранулометричний) склад, або розподіл частинок порошку за розмірами, впливає на ступінь його сипкості, а отже, на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування лікарської речовини, а також на якісні характеристики таблеток (зовнішній вигляд, розпадання, міцність тощо).

Найбільш швидким і зручним методом визначення дисперсності є ситовий аналіз. Техніка цього аналізу полягає в тому, що 100,0 г досліджуваного порошку просівають через набір сит (діаметр .отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25 і 0,1 мм). Наважку матеріалу поміщають на найбільше (верхнє) сито і весь комплект сит струшують (вручну або на віброустановці) протягом 5 хв, а потім знаходять масу кожної фракції і її відсотковий вміст.

Дослідження фракційного складу фармацевтичних порошків, що підлягають таблетуванню, показали: більшість із них містить в основному дрібну фракцію (менше 0,2 мм) і тому мають погану сипкість. Вони погано дозуються за об'ємом на таблеткових машинах, таблетки утворюються неоднаковими за масою і міцністю. Фракційний склад порошків можна змінити за допомогою спрямованого гранулювання, що дозволяє одержати певну кількість великих фракцій.

Важливим є визначення таких об'ємних показників порошків, як насипна щільність, насипний об'єм.

Ці показники визначають за методиками ДФУ (п. 2.9.15).

Процес подрібнення широко застосовують у фармацевтичній практиці з різними цілями. Подрібнення може бути допоміжним процесом для забезпечення подальшого розчинення, екстракції, сушіння і т.д., які протікають тим швидше і повніше, чим більше поверхня беруть участь у них твердих речовин. Подрібнений матеріал в цьому випадку відіграє роль напівпродукту, так як використовується підприємством для отримання розчинів, настойок, екстрактів і т.д.

Подрібнення може бути основним процесом для отримання товарного продукту (порошків та лікарських зборів) з певним розміром часток, в цьому випадку технологічна схема отримання подрібненого продукту складається з декількох послідовних технологічних операцій: подрібнення матеріалу; просіювання; змішування (при отриманні складних порошків і зборів).

Подрібненої називається процес зменшення розміру часток, що дозволяє значно підвищити швидкість хімічних і дифузійних процесів, точність дозування ЛВ, а в ряді випадків посилити фармакологічну активність ЛП.

У технологічній практиці подрібнення характеризується - ступенем подрібнення речовини. Ступенем подрібнення і називається відношення діаметра шматків матеріалу до подрібнення D до діаметру частинок подрібненого матеріалу d.

В залежності від розміру початкового матеріалу і величини подрібненого матеріалу умовно розрізняють наступні види подрібнення:

	і	Д, мм	dк
Крупне (дріблення)	2-6	1000-200	250-40
Середнє (дріблення)	6-10	250-50	40-10
Дрібне (дріблення)	10-50	50-25	10-1
Тонке (дріблення)	50-100	25-3	1-0,4
Колоїдне (розмол)	100-10000	0,2-0,1	До 0,001

У фармацевтичній практиці широко застосовується велике, дрібне, найдрібніше і наймілкіше подрібнення. Подрібненню можуть піддаватися тверді речовини мінерального і органічного походження. В залежності від структури всі тверді тіла поділяють на дві групи: аморфні та кристалічні. З технологічної точки зору до цих двох категорій слід додати третю - матеріали з клітинною структурою (рослинну і тваринну сировину).

При проведенні процесу подрібнення керуються вимогами НТД до величини частинок подрібненого матеріалу, а вибір машин визначається заданим ступенем подрібнення і властивостями подрібнюваного матеріалу.

Подрібнюючі машини можуть бути класифіковані за різними ознаками:

- за призначенням: попередньо і остаточного подрібнення;

- за способом подрібнення матеріалу: ріжущі (траворізки, коренерізки); розчавлюючі і стираючі (валки, бігуни, жорна); ударно-відцентрові млини (молоткові, хрестобійні, дезінтегратори, дисмембратори); ударно-стираючі (кульові і стрижневі млини); машини надтонкого подрібнення (вібромлини, колоїдні та струменеві млини);

- за ступенем подрібнення матеріалу (дробарки крупного, середнього і дрібного дроблення, млини тонкого і колоїдні та струменеві машини),

- за характером робочого інструменту (машини дискові, кульові, ножові, роторні та ін)

У зв'язку з тим, що подрібнення пов'язано з витратою значної кількості енергії, важливим є питання про економічність даного процесу. Визначення витрати енергії є однією з головних проблем теоретичних основ подрібнення.

Ріттінгер припустив, що робота, витрачена на подрібнення, пропорційна знову оголеної поверхні в подрібненому матеріалі. Пізніше Кік припустив «об'ємну» теорію дроблення, згідно з якою витрата енергії на подрібнення даного матеріалу прямо пропорційно його обсягу. В.Н.Кірпічев припустив рівняння для розрахунку енергії на подрібнення:

$$A = (\sigma 2 \cdot V) / (2E),$$

де А - робота подрібнення,

σ - величина руйнівних напружень,

V - об'єм подрібнюваного матеріалу,

Е - модуль пружності подрібнюваного матеріалу.

За спостереженнями П.А.Ребіндера, енергія, що витрачається на подрібнення матеріалу, являє собою суму робіт, що йдуть на деформацію роздрібнюванню тіла і утворення нових поверхонь:

$$A = (\sigma 2 \cdot V) / (2E) + K \cdot F,$$

де К-коефіцієнт пропорційності,

F - знову утворена поверхня при руйнуванні тіла.

Просіювання. Подрібнені матеріали завжди неоднорідні за розміром частинок. З цієї причини доводиться відокремлювати більш великі або більш дрібні частинки від основної маси. Цей процес носить назву просіювання, грохочення або ситової класифікації і здійснюється за допомогою сит. В результаті просіювання вихідний матеріал розділяється на 2 фракції: просів (матеріал, що пройшов крізь сітку) і відсів (затриманий на ситі).

Основною частиною просіювальних машин є ситові полотна, які поділяються на: плетені, штамповані, колосникові. Форма отворів сіток може бути квадратна, кругла, прямокутна, що залежить від способу отримання сіток і матеріалу, з якого вони виготовляються.

Плетені сита отримують переплетенням тонких ниток або дротів. Використовують натуральний шовк, синтетичні матеріали (капрон, лавсан), спеціальні сорти нержавіючої сталі, латунь (сплав міді та цинку), фосфористу бронзу. Тканини плетених сит виробляються з дотриманням певного співвідношення між шириною отворів і товщиною ниток відповідно до так званої «формулою сит»: ширина отворів сітки - 6 / ή; товщина ниток - 4 / ή, де ή - число ниток, що припадають на 1 см ситового полотна.

Ставлення постійних чисел 6 і 4 до числа ниток дає можливість визначити ширину отворів і товщину ниток. Відповідно до цієї формули ширина отворів сітки повинна бути в 1,5 рази більше товщини нитки (6:4). Плетені сита відносно дешеві, але мало міцні. Їх сітки легко витягуються, нитки зсуваються, змінюється розмір отворів. Для підвищення міцності шовкові плетені сита в деяких випадках підкріплюють металевою опорою. Металеві дротяні сітки пресують в місцях перехрещення ниток або виробляють їх з фасонних гнутих дротів.

Штамповані, пробивні сітки являють собою металеві пластинки із частими круглими, овальними або квадратними отворами. Штамповані сітки відрізняються великою міцністю. Такі сита широко застосовують у промисловості, однак вони мають досить великі отвори - не менше 0,3 мм.

Колесникові сита являють собою поєднання металевих (чавунних, сталевих) фасонних пластин. Незважаючи на надзвичайну міцність, сита застосовуються вкрай рідко, тому що відрізняються малою продуктивністю.

У промислових умовах використовують механічні конструкції сит: обертові, хитні, вібраційні.

Обертові сита являють собою барабан циліндричної, конічної або багатогранної форми (бурати), стінки якого виготовлені з сітки або перфорованих металевих листів. Циліндричне барабанне сито обертається на валу і встановлено декілька похило до горизонталі (під кутом 4-70). Щоб усунути розпорошення матеріалу, барабан укладають у кожух. Ситова поверхню барабана складається з секцій. Кожна секція - плоске знімне сито з збільшуються по ходу матеріалу розмірами отворів. Перевагою обертаються сит є можливість диференціювати матеріал на декілька фракцій з різними розмірами часток. Незважаючи на простоту конструкції і обслуговування, обертові сита застосовуються відносно рідко у зв'язку з невеликою продуктивністю на одиницю поверхні сита, а отвори сітки легко забиваються, так як матеріал не струшується.

Хитні сита застосовуються для просіювання рослинного матеріалу. Являють собою плоский хитний короб на пружинячих опорах, встановлений похило під кутом 7-140 до горизонталі, з числом коливань 60-400 об / хв і амплітудою 5-225 мм. Гойдаючий рух створюється колінчастим валом, шатунно-кривошипним або ексцентриковим механізмами. Продуктивність невелика, а отвір сітки легко забивається, так як рух матеріалу плавне в горизонтальній площині.

Вібраційні сита аналогічні хитним, але мають більшу частоту коливань (1800 кіл/хв і вище) і малі амплітуди (0,3-5 мм). Ці сита широко застосовуються у фармацевтичній промисловості. Їх велика продуктивність пояснюється тим, що при високій частоті коливань сита його отвори не забиваються матеріалом, завдяки безперервному підкидання на сітці.

По конструкції розрізняють три види вібраційних грохотів залежно від вібраційного пристрою: електромагнітні, гіраційні, інерційні.

Електромагнітне сито особливо ефективно при просіюванні дрібних порошків, оскільки вібруючі рухи попереджають забивання отворів ситової тканини. Поступальний зворотний рух здійснюється за рахунок періодичного намагнічування і розмагнічування якоря, прикріпленого до ситу. При пропущенні струму електромагніт притягує якір, а разом з ним і сито, але це рух

вправо тягне за собою розмикання контактів. Зворотний рух (вліво) сито здійснює за допомогою пружин.

Гіраційне сито являє собою короб, укріплений на пружних опорах. У гіраційних ситах використовується принцип кругової вібрації: ексцентриковий вал направляє до короба коливаючий рух по колу з амплітудою хитання, рівної ексцентриситету вала. Працює від швидкохідних ексцентриків, які жорстко з'єднуються з поверхнею або монтуються в стінках короба.

Інерційне сито. Кругові рухи створюються за допомогою незбалансованого вала, пропущеного через корпус сита. Так як незбалансований вал створює інерційні коливання вала, такі сита називають інерційними. Короб сита встановлений на пружинах. На стійках і підшипниках обертається вал з двома шківами, несучими неврівноважені вантажі (Дебаланси). При обертанні шківів виникають відцентрові сили інерції, що викликають вібрацію вала і відповідно сита.

При просіюванні необхідно створити техніку безпеки у зв'язку з ядовитістю пилу або деяких лікарських речовин. З цією метою сита укладають в герметичний корпус або поміщають в ізольовані кабіни, поєднані з тягою. Для індивідуальної додаткового захисту очей і дихальних шляхів користуються респіраторами та окулярами.

Продуктивність сит і якість просіювання матеріалу залежать від декількох факторів: форми і розміру отворів сітки, товщини шару матеріалу на ситі, вологості матеріалу, швидкості руху матеріалу на ситі, характеру руху і довжини шляху матеріал. Крім того, має значення спосіб подачі матеріалу, кратність просіювання та ін. Кількісний облік всіх факторів трудомісткий, тому продуктивність визначається емпірично, але облік всіх факторів необхідний для раціональної роботи сита.

Товстий шар матеріалу на ситі погіршує продуктивність, так як при цьому ускладнюється контакт матеріалу з сіткою, збільшується ковзання дрібних частинок по поверхні матеріалу, в результаті чого просіювання відбувається не повністю. Установка сита під деяким кутом до горизонталі сприяє розсипання матеріалу тонким шаром і створенню кращих умов просіювання.

Вологість матеріалу надає велике значення на продуктивність сита. Сирий матеріал злипається і забиває отвори сітки, сухий матеріал просівається краще, однак просіювання ускладнюється явищами, що виникають в результаті тертя матеріалу про сітку. У цьому випадку, коли частинка просівають матеріал і сітка заряджаються різнойменними зарядами, матеріал забиває отвори сітки. При однойменному заряді матеріал прагне розлетітися навсібіч. Для боротьби з явищами металеві сита заземлюють. Зняття заряду з шовкових сит скрутно. На виробництві при забиванні сіток застосовують щітки для протирання матеріалу.

Швидкість руху по поверхні сита робить істотний вплив на продуктивність сита. Однак при дуже великих швидкостях утруднюється контакт дрібних частинок з ситом, і вони можуть потрапити в відсів. Малі швидкості уповільнюють роботу просіювання.

Чим довший шлях матеріалу, тим ефективніше просіювання. Більш довгий шлях дозволяє вести просіювання з невеликою швидкістю, при невеликій товщині матеріалу. Якщо шлях руху матеріал на ситі невеликий, доцільно інтенсивний рух матеріал (струшування). При спокійному вільному ковзанні матюкала по поверхні сітки дрібні частинки можуть залишатися у верхніх шарах, не приходячи в зіткнення з отворами сита, і йдуть у відсів. Вигідніше струшувати матеріал на ситі, що і враховується в деяких конструкціях сит.

Технологічні властивості

До них відносяться:

Фракційний (гранулометричний) склад - розподіл часток порошку по крупності, надає певний вплив на ступінь сипучості, а, отже, на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування лікарської речовини, а також на якісні характеристики таблеток (зовнішній вигляд, распадаємость , міцність).

Дослідження фракційного складу фармацевтичних порошків, які підлягають таблетуванню, показали - більшість з них містить в переважній кількості дрібну фракцію (менш 0,2 мм) і тому мають поганий сипучістю. Вони погано дозуються за обсягом на таблеткових машинах. Фракційний склад порошків можна змінити за допомогою спрямованого гранулювання, що дозволяє отримати більші фракції.

Насипна (об'ємна) *щільність* - маса одиниці об'єму вільно насипаного порошкоподібного матеріалу. Насипна щільність залежить від форми, розміру, щільності частинок порошку (гранул), їх вологості. За значенням насипної щільності можна прогнозувати обсяг матричного гнізда.

Але найбільш важливими технологічними властивостями є сипучість, прессуемость і ковзання.

Сипучість - здатність порошкоподібної маси висипатися з завантажувальної воронки під силою власної ваги і забезпечувати рівномірне заповнення матричного гнізда. Матеріал, який має погану сипкість у воронці, прилипає до її стінок, що порушує ритм його надходження в матрицю. Це призводить до того, що задана маса і щільність таблеток будуть коливатися.

Сипучість розраховується за формулою:

$$V_c = \frac{m}{t \pm 20}$$

где: V_c - сипучість, кг/с

m - маса наважки, кг

t - повний час досліду, с

20 - час утряски, с

Сипучість порошків може бути використана при виборі технології таблетування. Порошкоподібні суміші, що містять 80-100% дрібної фракції (розмір часток менше 0,2 мм), погано дозуються, тому необхідно проводити спрямоване укрупнення частинок таких мас, тобто гранулювання. Якщо дрібної фракції міститься до15%, можливе використання методу прямого пресування.

Прессуемість порошку - це здатність його частинок до когезії і адгезії під тиском. При цьому частинки порошку як би згуртовуються, злипаються, зчіплюються між собою з утворенням однорідного твердого тіла. Прессуемость може бути оцінена по міцності таблетки на стиск. Чим вище міцність таблетки, тим краще прессуемость пігулки маси.

Встановлено, що для речовин з міцністю таблеток:

- вище 7 кг / см застосовуються чисті розчинники для процесу грануляції; якщо це крупнодисперсні порошки з гарною сипучістю, то вони пресуються безпосередньо, тобто прямим пресуванням;

- 4 - 7 кг / см досить застосування звичайних в'яжучих речовин;

- 1 - 4 кг / см необхідно застосування високоефективних в'яжучих речовин.

Сила виштовхування таблеток з матриці. Для виштовхування запресованої таблетки з матриці потрібно затратити силу, щоб подолати тертя і зчеплення між бічною поверхнею таблетки і стінкою матриці. З урахуванням величини сили виштовхування прогнозують добавки змащувальних речовин. Виштовхування запресованої таблетки виробляють нижнім пуансоном. При цьому на манометрі таблетки - преса реєструється виштовхує зусилля. Розрахунок виштовхує зусилля виробляють за формулою:

$$P_{вытал} = \frac{P_{ман} \cdot S_{пл}}{S_{бок}}$$

где: $P_{вишт}$ - тиск виштовхування, Мпа;

$P_{ман}$ - показання манометра, Мпа;

$S_{пл}$ - площа плунжера, м ;

$S_{бок}$ - площа бокової поверхні таблетки, м;

Площа бічної поверхні таблетки розраховується за формулою:

$$S_{бок} = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot h$$

де: r – радиус таблетки, м;

h – висота таблетки, м.

ЗМІШУВАННЯ порошкоподібних продуктів, а також перемішування пастоподібних матеріалів застосовується в технології отримання більшості ЛФ і проводиться в спеціальних змішувачах. Змішувачі класифікують: за характером процесу змішування (конвективного або дифузного), конструктивною ознакою (барабанні змішувачі з обертовим корпусом і обертовими лопатями), способом впливу на суміш (гравітаційні, відцентрові), характером протікає в них процесу змішування (періодичний або безперервний), та іншим ознаками.

Змішувачі з обертовим корпусом. Одним з найпростіших змішувачів цього типу є кульові млини, які працюють при невеликому числі оборотів. Швидкість обертання кульового млина регулюється таким чином, щоб кулі не падали, а перекочувалися. При досить довгому обертанні млина дають хороше перемішування. Недолік полягає в тому, що матеріал піддається додатковому подрібненню, що не завжди бажано. Цього недоліку позбавлені барабанні змішувачі.

Барабанні змішувачі являють собою циліндричні, призматичні або зіркоподібні (хрестоподібні) камери, що обертаються навколо горизонтальної осі, що приводиться в рух за допомогою електромотора. Внутрішня поверхня барабана полірується або вистилається гладкою бляхою, щоб виключити прилипання порошку. Для поліпшення ефекту перемішування на стінках влаштовують так звані відбійники - вертикальні, спіральні або прямокутні лопасті, розташовані під кутом до напрямку обертання. Барабани обертаються зі швидкістю 6-8 об / хв і призначені для змішування тільки сипучих матеріалів.

Змішувачі з обертовими лопатями. До цього типу змішувачів відносяться лопатеві змішувачі коритного типу, так звані «універсальні» змішувачі, придатні для перемішування сипучих і пластичних мас.

Усередині корита з заокругленим дном обертається вал, що несе сігмообразно вигнуту лопать, що обертається з невеликою швидкістю (до 50 об / хв). Часто застосовуються змішувачі з двома лопатями, що обертаються в різними швидкостями в протилежних напрямках (17-24 об / хв і 3-10 об / хв). Внаслідок невеликої швидкості обертання лопатей змішувачі цього типу малопродуктивні, змішування в них досить тривало. Для безперервного змішування сипких, пластичних та інших матеріалів застосовують одновальні і двовальні шнекові змішувачі. Двовальні шнекові змішувачі являють собою горизонтальні корита, всередині яких обертаються з різною швидкістю два паралельних валу з лопастями, один з них перемішують матеріал, інші його

транспортують. Матеріал надходить через бункер і рухається, перемішуючись уздовж одного вала, потім передається лопатевим колесом на інший вал і рухається вздовж нього у зворотному напрямку. Готова суміш вивантажується із змішувача. Недоліками змішувачів цього типу є небажана додаткове подрібнення кристалічних речовин і утворення пристінкових «мертвих зон», де якісне перемішування матеріалу не відбувається.

Змішувач відцентрового дії складається з корпусу, всередині якого обертається на вертикальній осі відкритий порожнистий конус, звернений більшою підставою догори. Змішувальний матеріал перемішується у внутрішній поверхні конуса знизу вгору під дією відцентрових сил інерції, викидається з корпусу і утворюється зовнішній шар, усередині якого відбувається інтенсивне перемішування. При перемішуванні всередині конуса матеріал зустрічає на своєму шляху ножі, укріплені на вільно обертається рамі з лопатями, що обертаються з меншою швидкістю, і сприяють додатковому перемішуванню.

Змішування компонентів у псевдо зрідженому шарі відбувається під дією повітря, що має певну швидкість і тиск. Коли тиск газу більше опір матеріалу, шар твердих частинок набуває плинність. Тверді частки приходять в інтенсивний рух в потоці газу, і весь шар нагадує киплячу рідину - псевдо зріджений стан.

Кількісною характеристикою процесу змішування є однорідність складу будь-якої з проб, взятої з різних зон змішувача. На процес змішування впливають наступні фактори: поверхневі сили (електростатичні, молекулярні, Ван-дер-ваальсових), форма і величина часток і їх щільність. Час змішування простих і складних прописів в сухому стані становить від 3 до 12 хв, а при зволоженому стані від 5 до 20 хв. При змішуванні необхідно також враховувати характер порошкоподібного матеріал (отруйність, токсичність, забарвленість, летючість і т.д.). Основний принцип змішування: до більшої кількості додають меншу, щоб уникнути втрати малих речовин.

Процеси подрібнення, просіювання і змішування є основними операціями при виробництві порошків та лікарських зборів.

- рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтувальні карти для формування практичних вмінь і навичок тощо):

Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№п.п	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
1.	Фізико-хімічні властивості порошкоподібних	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. :

	лікарських субстанцій		НФаУ: Оригінал, 2016. – С 65-68.
2.	Технологічні властивості порошкоподібних лікарських субстанцій	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 68-78.

— вимоги до результатів роботи, у т. ч. до оформлення: навести основні поняття та правила роботи фармацевтичного підприємства та правила безпеки, поняття про належну практику, технологічні блок-схеми, скласти материальний баланс.

— матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності):

Завдання:

1. Назвіть основні нормативно-технічні документи, які регламентують діяльність технолога і застосовуються для приготування лікарських препаратів;
2. Які Ви знаєте загальні принципи виробництва готових лікарських форм;
3. Які існують категорії та структура нормативної документації.
4. Умови промислового виробництва препаратів згідно правил GMP.
5. Назвіть основні терміни, які використовують при виробництві лікарських препаратів.
6. Як планується технологічний процес, виробничий регламент, техніко-економічний баланс;
7. Визначте характеристики, вимоги до лікарських засобів;
8. Перелічіть стадії технологічного процесу (загальні і часткові);
9. Який сучасний вигляд упаковок, оцінка якості і перспективи подальшого вдосконалення технології її виготовлення.

Тести бази КРОК-2.

4. Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Основна:

- А.Г. Башура, О.С. Шпічак, Є.Є. Богуцька; за ред. А.І. Тихонова та С.А. Тихоновій. - Х.: Оригінал, 2016. - 462 с.
- Вишневська, Н.П. Половка, Р.С. Коритнюк та [ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 378с.
- Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, Л.М. Хохлова [та ін.]; за ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.

- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.
- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.
- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.
- Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

Допоміжна:

- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
- Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс: Навчально-метод. реком. для аудит. та позааудит. роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д.І. Дмитрієвський, Г.Д. Сліпченко, І.М. Грубник, Д.В. Рибачук. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 45 с.
- Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб./ за ред. проф. Д.І. Дмитрієвського. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.
- Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. зал. / О.І. Тихонов, П.А. Логвин, С..О. Тихонова, О.В. Базулін,

Т.Г. Ярних, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; за ред. О.І. Тихонова, –Х.: Оригінал, 2009. - 432 с.

- Спиртометрія. Рекуперация и ректификация этанола: Учеб. пособ. / Д.И. Дмитриевский, Л.И. Богуславская, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. Д.И. Дмитриевского. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 100 с.
- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York; London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R.C. Rowe, P.J. Sheskey,
M.E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / 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.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов,

Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : Изд-во НФаУ, 2016. – 75 с.

- Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М. Глущенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.
- Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації / Л.І.Вишневська,
- С.С. Зуйкіна. –Харків.: Вид-во ІФНМУ-НФаУ, 2017. – 44 с.
- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytopecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevska // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумістностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
- Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
- Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 2. - С. 165-168.
- Murachanian D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. - 2010. - Vol. 14. - P. 31-42.
- Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.
- Recent trends of treatment and medication peptic ulcerative disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K.K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980.

• The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification / M. Llusa, E. Faulhammer, S. Biserni [et al.] // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 471. – P. 182–188.

Електронні ресурси:

• www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України

• fp.com.ua – сайт журналу «Фармацевт практик»

• www.provisor.com.ua – офіційний сайт журналу «Провізор»

• Компендиум: лекарственные препараты. − [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://compendium.com.ua/ − станом на 10.10.2016 р.

• Державний реєстр лікарських засобів України. − [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://www.drlz.com.ua/ − станом на 10.01.2017 р.

• База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://eq.bck.com.ua/ − станом на 20.09.2016 р.

Практичне заняття № 8-9

Тема: «Виробництво таблеток методом прямого пресування та з попередньою грануляцією. Промислове виробництво таблеток покритих оболонкою. Контроль якості. Виробництво медичних капсул»

Мета: Вивчити технологічні схеми виробництва таблеток прямим пресуванням і з використанням попередньої грануляції. Вивчити технологічні схеми виробництва таблеток, вкритих оболонкою, гранул, драже. Вивчити промислове виробництво желатинових капсул і мікрокапсул, володіти технологіями їх виробництва. Вміти раціонально підбирати допоміжні матеріали і обладнання, проводити контроль якості, пакування та маркування готового продукту

Основні поняття: *Пресування* – **(**власне таблетування). Це процес утворення таблеток з гранульованого або порошкоподібного матеріалу під дією тиску. У сучасному фармацевтичному виробництві таблетування здійснюється на спеціальних пресах - роторних таблеткових машинах (РТМ). Пресування на таблеткових машинах здійснюється прес - інструментом, що складається з матриці і двох пуансонів.

Технологічний цикл таблетування на РТМ складається з ряду послідовних операцій: дозування матеріалу, пресування (освіта таблетки), її виштовхування і скидання. Всі перераховані операції здійснюються автоматично одна за одною за допомогою відповідних виконавчих механізмів.

*Пряме пресування***.** Це процес пресування НЕ гранульованих порошків. Пряме пресування дозволяє виключити 3 - 4 технологічні операції і, таким чином має перевагу перед таблетування з попередніми гранулювання порошків. Однак, незважаючи на здаються переваги, пряме пресування повільно впроваджується у

виробництво. Це пояснюється тим, що для продуктивної роботи таблеткових машин пресовані матеріал повинен володіти оптимальними технологічними характеристиками (сипучістю, пресуемостью, вологістю і ін.) Такими характеристиками володіє лише невелика кількість НЕ гранульованих порошків - натрію хлорид, калію йодид, натрію і амонію бромід, гексометілентетрамін, бромкамфарой і ін. речовини, що мають изометрическую форм частинок приблизно однакового гранулометричного складу, що не містять великої кількості дрібних фракцій. Вони добре пресуються.

Одним з методів підготовки лікарських речовин до прямого пресування є спрямована кристалізація - домагаються отримання таблетіруемого речовини в кристалах заданої сипучості, пресованості і вологості шляхом особливих умов кристалізації. Цим методом отримують ацетилсаліцилову кислоту і аскорбінову кислоту.

Широке використання прямого пресування може бути забезпечено підвищенням сипучості НЕ гранульованих порошків, якісним змішуванням сухих лікарських і допоміжних речовин, зменшенням схильності речовин до розшарування.

Обезпилювання. Для видалення з поверхні таблеток, що виходять із преса, пилових фракцій застосовуються Обеспіліватели. Таблетки проходять через обертовий перфорований барабан і очищаються від пилу, яка відсмоктується пилососом.

Гранулювання - спрямоване укрупнення частинок, тобто процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для поліпшення сипучості таблетіруемой суміші і запобігання її розшаровування. Поліпшення сипучості відбувається в результаті значного зменшення сумарної поверхні частинок при їх склеюванні в гранули і, отже, відповідного зменшення тертя, що виникає між частинками при русі. Розшарування порошкоподібної суміші зазвичай відбувається за рахунок різниці в розмірах часток і значеннях питомої щільності входять до її складу лікарських і допоміжних компонентів. Розшарування таблетіруемой маси - небезпечний і неприпустимий процес, що викликає порушення дозування компонентів.

Плівкові покриття - створюються на таблетках шляхом нанесення розчину пленкообразующего речовини з подальшим видаленням розчинника. При цьому на поверхні таблеток утворюється тонка (0,05 - 0,2 мм) оболонка. Плівкові покриття залежно від розчинності ділять на наступні групи: водорозчинні, розчинні в шлунковому соку, розчинні в кишечнику і нерозчинні покриття.

Водорозчинні покриття захищають від механічних пошкоджень, але не захищають від впливу вологи повітря. Водорозчинні оболонки утворюють ПВП, МЦ, оксіпропіленметілцеллюлоза, Na КМЦ і ін. Наносяться у вигляді

водноетанольних або водних розчинів.

Покриття, розчинні в шлунковому соку. Це плівки, які захищають таблетки від дії вологи, але не перешкоджають швидкого руйнування їх в шлунку (протягом 10-30мін). Відносяться полімери, які мають в молекулі заступники основного характеру, головним чином аміногрупи, наприклад діетіламінометілцеллюлоза, бензіламіноцеллюлоза, параамінобензоати цукрів і ацетилцелюлози і ін. Для покриття використовують розчини зазначених речовин в органічних розчинниках: етанолі, ізопропанолі, ацетоні.

Нерозчинні покриття - плівки з мікропористої структурою. Являють собою розчини етілЦ і ацетілЦ в етанолі, ізопропанолі, ацетоні, толуолі, хлороформі, етилацетаті і ін. З додаванням пластифікаторів. Механізм вивільнення лікарської речовини: травні соки швидко проникають через пори нерозчинної оболонки і розчиняють лікарську речовину або викликають його набухання. У першому випадку лікарська речовина дифундує через плівку в зворотному напрямку, у другому - відбувається розрив оболонки, після чого лікарська речовина вивільняється звичайним способом.

Драже - тверда дозована ЛФ для внутрішнього застосування, що отримується шляхом багаторазового нашарування (дражування) лікарських і допоміжних речовин на цукрові гранули (крупку). Драже мають кулясту форму, маса 0,1 - 0,5 г. У вигляді драже випускають важко таблетіруемие лікарські речовини. Драже дозволяє приховати неприємний смак лікарської речовини, зменшити їх подразнюючу дію, оберегти від впливу зовнішніх факторів. Однак в цій ЛФ важко забезпечити точність дозування, розпадання в необхідні терміни, швидке вивільнення лікарських речовин. Драже не рекомендується дітям. З огляду на вище викладене, ця ЛФ не відноситься до перспективних.

Гранули - це ЛФ у вигляді крупинок круглої або циліндричної форми, що містить суміш лікарських та допоміжних речовин (цукор, лактозу, крохмаль, глюкозу, тальк і ін.). Їх легко проковтнути, це дає можливість застосовувати їх в педіатричній практиці.

Під терміном «капсули» розуміють два види продукції заводського виробництва:

1) спеціальні резервуари з желатинової маси для приміщення в них різних доз лікарських речовин;

2) готові дозовані ЛФ - желатинові капсули і мікрокапсули, заповнені порошкоподібними, гранульованими, пастоподібних і рідкими лікарськими речовинами.

Тверді капсули призначені для дозування сипких порошкоподібних і гранульованих речовин. Вони мають форму циліндра з напівсферичними

кінцями складаються з двох частин: корпусу і кришечки; обидві частини должнисвободно входить одна в іншу, не утворюючи зазорів.

М'які капсули - для рідких і пастоподібних лікарських речовин. Мають форму сферичну, яйцеподібну, довгасту або циліндричну напівсферичними кінцями.

Отримання м'яких желатинових капсул. Складається з наступних операцій:

- приготування желатинового розчину;
- виготовлення оболонок капсул;
- наповнення капсул;
- запаювання капсул;
- контроль капсул;
- сушка капсул;
- шліфовка капсул;
- промивка капсул;
- регенерація отбракованних капсул.

Тубатіни - це дитяча ЛФ, що представляє собою м'які желатинові капсули з «подовженою шийкою» і призначена для маленьких дітей, які не вміють ковтати таблетки. При надкушуванні шийки капсули дитина висмоктує вміст.

Спансули - це тверді желатинові капсули для внутрішнього застосування, що містять суміш мікрокапсул (мікродраже) з різним часом розчинення ЛС, тобто пролонгованою дією.

Обладнання: наочний матеріал, мультимедійний проектор, презентація, ампули, стерилізатори, дозатор (наприклад, шнековий), ємкість для фасування, приклади пакування.

План:

5. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

6. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності):

— вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Вимоги до знань.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- правила роботи на фармацевтичному підприємстві та правила техніки безпеки;
- характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток;
- позитивні і негативні сторони прямого пресування;
- Основні напрямки виробництва таблеток прямим пресуванням.

- Стадії технологічного процесу одержання таблеток прямим пресуванням
- Стадії та апаратурне оснащення виробництва таблеток з попередньою грануляцією

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- - давати визгначення вології грануляції. Позитивні і негативні сторони даного процесу.
- знати способи структурної грануляції.
- знати випадки використання сухої грануляції (грануляція помелом).
-знати характеристики та групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.

Перелік дидактичних одиниць:

- текст підручників;
- банк тестових завдань.
- питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

1. Плівкові покриття. Типи і властивості. Способи нанесення.
2. Пресовані покриття. Стадії технологічного процесу та обладнання.
3. Визначення гранул і драже як лікарських форм.
4. Допоміжні речовини, що застосовуються у виробництві гранул і драже.
5. Технологія отримання гранул і драже.
6. Контроль якості гранул і драже
1. Технологічна схема виробництва м'яких желатинових капсул.
2. Характеристика твердих желатинових капсул.
3. Упаковка та зберігання капсул.
4. Характеристика оболонки мікрокапсули, її різновиди.
5. Фізичні методи микрокапсулирование.
6. Характеристика хімічних методів отримання мікрокапсул.
7. Стандартизація мікрокапсул.
8. Лікарські форми з мікрокапсул

1. Розрахувати робочу пропис для виготовлення 100кг таблеток ацетилсаліцилової кислоти по 0,5. Середня маса таблеток 0,55. Красх = 1,05.
2. Визначити кількість крохмалю для виготовлення 2 кг таблеток кислоти аскорбінової по 0,05, середня маса 0,2. Сахара 0,11 м Красх = 1,09.
3. Визначити кількість крохмалю для виготовлення 200000 таблеток фенобарбіталу по 0,1 г. Середня маса 0,2 г (цукру 0,08, тальку 0,0036). Красх = 1,15.

Зміст заняття

Визначення таблеток як лікарської форми

Таблетки, (Tabulate, від лат. tabula — дошка, tabulate — дощечка, плитка) — тверда лікарська форма, що містить одну дозу однієї або більше діючих речовин, отримана пресуванням певного об'єму частинок. Таблетки призначені для приймання всередину. Деякі таблетки ковтають цілими, деякі — попередньо розжовують, інші ж розчиняють або диспергують у воді перед вживанням або залишають у роті, де діюча речовина вивільняється.

Ще в «Каноні лікарської науки» Абу Алі Ібн Сіни згадуються такі лікарські форми, як коржі (є прообразом сучасних таблеток). Таблетки залежно від призначення і дозування, поділяються на дозовані форми для безпосереднього застосування і недозовані, для зберігання і наступного застосування.

Перші відомості про таблетки з'явилися в середині XIX століття. У 1844 році в Англії Брокедон отримав патент на приготування таблеток калію гідрокарбонату методом пресування. У 1846—1897 роках виробництво таблеток було налагоджено в СІЛА, Франції, Швейцарії. У 1872 році в Німеччині таблетки вперше запропонував Розенталь,

У нашій країні перша велика таблеткова майстерня була відкрита в 1895 році на заводі військово-медичних заготівель.

У 1900 році член комісії «З пресування медикаментів запасу польової аптеки при аптечному відділі заводу військово-медичних заготівель» професор Л. Ф. Ільїн написав першу дисертацію «Про спресовані медикаменти, або таблетки». У1901 році вперше таблетки як дозована лікарська форма включені у Шведську фармакопею.

Таблетки, що випускаються хіміко-фармацевтичною промисловістю, складають приблизно 40 % виробництва готових лікарських засобів. Виробництво таблеток в усьому світі щорічно зростає на 10—15 %. За даними ВООЗ, такі темпи залишаться до кінця першого десятиріччя XXI століття.

Характеристика таблеток

Таблетки як лікарська форма набули широкого поширення в усьому світі. На сьогодні таблетовані препарати складають понад три чверті від загального обсягу готових лікарських засобів. Позитивні якості таблеток забезпечують:

'— належний рівень механізації на основних стадіях і операціях, що забезпечує високу продуктивність, чистоту і гігієнічність виробництва цих лікарських форм;

— точність дозування лікарських речовин, що входять у таблетку;

— портативність таблеток, що забезпечує зручність їх відпускання, зберігання і транспортування;

— тривала цілісність лікарських речовин у спресованому стані;

— для речовин недостатньо стійких — можливість нанесення захисних оболонок;

— можливість маскування неприємних органолептичних властивостей (смак, запах, забарвлення), що, досягається нанесенням покриттів;

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

— локалізація дії лікарської речовини у певному відділі шлунково-кишкового тракту нанесенням оболонок, розчинних у кислому або лужному середовищі;

— пролонгування дії лікарських речовин (нанесенням певних покриттів, використанням .спеціальної технології і складу таблеток-ядер);

— регулювання послідовного всмоктування декількох лікарських речовин з таблетки у визначені проміжки часу (багатошарові таблетки);

-- запобігання помилок при відпусканні і прийманні ліків завдяки нанесенню на поверхні таблеток відповідних написів.

Однак таблетки мають і деякі вади:

— дія лікарських препаратів у таблетках розвивається відносно повільно;

— таблетку неможливо ввести при блюванні і непритомному стані;

— при зберіганні таблетки можуть цементуватися, при цьому збільшується час розкладання;

— до складу таблеток можуть входити допоміжні речовини, що не мають терапевтичної цінності, а іноді спричиняють деякі побічні явища (наприклад, тальк подразнює слизову оболонку шлунка);

— окремі лікарські препарати (наприклад натрію або калію бромід) утворюють у зоні розчинення висококонцентровані розчини, які можуть спричиняти сильне подразнення слизових оболонок (ця вада усувається розчиненням таблеток у відповідній кількості води);

— не всі хворі, особливо діти, можуть легко проковтувати таблетки.

Класифікація таблеток

За способом одержання в промислових умовах розрізняють два класи таблеток:

1. Пресовані, які одержують шляхом пресування лікарських порошків на таблеткових машинах а різною продуктивністю. Цей спосіб є основним.

2. Формовані, або тритураційні таблетки, які одержують формуванням таблетованої маси. Тритураційні таблетки містять невеликі дози лікарських речовин і наповнювачів: їхня маса може становити до 0,05 г.

Таблетки класифікують також за конструктивною ознакою:

1. За складом: прості (однокомпонентні) і складні (багатокомпонентні).

2. За структурою будови: каркасні, одношарові і багатошарові (не менше двох шарів), із покриттям або без нього.

Каркасні (або скелетні) таблетки мають нерозчинний каркас, порожнини якого заповнені лікарською речовиною. Окрема таблетка являє собою немов губку, просочену ліками При прийманні каркас її не розчиняється, зберігаючи геометричну форму, а лікарська речовина дифундує в шлунково-кишковий тракт.

Одношарові таблетки складаються із пресованої суміші лікарських і допоміжних речовин і однорідні у всьому об'ємі лікарської форми.

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

3. Покриття таблеток класифікують: на дражоване, плівкове і пресоване.

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 більш прості і їх дуже легко установити на таблеткові машини.

Більшість існуючих фасувальних і пакувальних автоматів також пристосовані до роботи з плоскоциліндричними і двоопуклими таблетками.

Плоскоциліндрична без фаски форма таблеток для виробництва не рекомендується, оскільки при розфасуванні і транспортуванні руйнуються гострі краї таблеток, унаслідок чого втрачається товарний вигляд.

Розмір таблеток коливається від 3 до 25 мм у діаметрі. Таблетки діаметром понад 25 мм називаються брикетами. Найбільш поширеними є таблетки діаметром від 4 до I2 мм. Таблетки діаметром понад 9 мм мають одну або дві риски, нанесені перпендикулярно і 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 і визначається дозуванням лікарської речовини та кількістю допоміжних речовин у їх складі.

Таблетки повинні мати правильну форму, бути цілими, без надщерблених країв, поверхня їх має бути гладкою та однорідною. Таблетки повинні бути достатньо міцними і не кришитися. Геометрична форма і розміри таблеток визначаються стандартом — ГОСТ 64-072—89 «Засоби лікарські. Таблетки. Типи і розміри». Він передбачає в основному випуск двох типів таблеток: плоско-циліндричних без фаски і з фаскою, двоопуклих без покриття і з покриттями: плівковим, пресованим і дражованим. За кордоном вибір форм таблеток набагато більший Плоско-циліндричні таблетки випускаються 14 типорозмірів з діаметром у діапазоні від 4,0 до 20,0 мм; двоопуклі таблетки без покриття випускаються 10 типорозмірів — від 4,0 до 13,0 мм, таблетки з

покриттям — від 5,0 до 10,0 мм (табл. 14.2). Діаметр таблеток визначається їхньою масою (табл. 14.3).

Висота плоскоциліндричних таблеток повинна знаходитись у межах ЗО—40 % від діаметра. Деякі таблетки (у країнах СНД — це таблетки, що містять наркотики) мають на поверхні напис із назвою препарату, їх роблять у вигляді увігнутих відбитків, оскільки опуклі літери на торці таблеток значно більше стираються і руйнуються.

Залежно від призначення і способу застосування таблетки поділяють на такі групи:

Oriblettae — таблетки, застосовують перорально. Лікарські речовини всмоктуються слизовою оболонкою шлунка або кишечнику. Ці таблетки приймають усередину, запиваючи водою. Пе-роральна група таблеток є основною.

Resoriblettae — таблетки, застосовують сублівгвально; лікарські речовини всмоктуються слизовою оболонкою порожнини рота.

Implantabulettae — таблетки, виготовлені асептичне, застосовуються для імплантації. Розраховані на уповільнене всмоктування лікарських речовин з метою пролонгування лікувального ефекту.

Injectabulettae — таблетки, виготовлені асептичне, застосовуються для одержання ін'єкційних розчинів лікарських речовин.

Solublettae — таблетки, використовуються для приготування розчинів різного фармацевтичного призначення.

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

Таблетки для приймання всередину можуть бути класифіковані:

— на таблетки без оболонки;

— таблетки, вкриті оболонкою;

— таблетки «шипучі»;

— таблетки розчинні

— таблетки диспергованi

— таблетки кишково-розчинні;

— таблетки з модифікованим вивільненням;

— таблетки для застосування у ротовій порожнині.

Технологічний процес виготовлення таблеток

Пряме пресування

Метод прямого пресування має деякі переваги. Він дозволяє досягти високої продуктивності праці, значно скоротити час технологічного циклу за рахунок ліквідації деяких операцій і стадій, виключити використання декількох позицій обладнання, зменшити виробничі площі, знизити енерго- і працезатрати.

|Пряме пресування дає можливість одержати таблетки з волого-, термолабільних і несумісних речовин. Нині за цим методом одержують менше 20 найменувань таблеток. Це пояснюється тим, що більшість лікарських речовин не мають властивостей, які забезпечують безпосереднє їх пресування. До цих властивостей належ,ать: ізодіаметрична форма кристалів, добра сипкість (плинність) і сдресовуваність, низька адгезійна здатність до прес-інртрумента таблеткової машини

Пряме пресування — це сукупність різних технологічних заходів, що дозволяють поліпшити основні технологічні властивості таблетованого матеріалу: сипкість і сшресовуваність — і одержати, а нього таблетки, минаючи стадіїрі грануляції.

На сьогодні таблетування без грануляції здійснюється:

1) із додаванням допоміжних речовин, які полішіїулодь технологічні властивості матеріалу;

2) примусовою подачею таблетованого матеріалу із завантажувального бункера таблеткової машини в матрицю; ,

3) із попередньою спрямованою кристалізацією спресовуваних речовин

Велике значення для прямого пресування мають розмір, міцність частинок, спресовуваність плинність, вологість та інші властивості речовин. Найбільшою плинністю відзначаються крупнодисперсійні порошки з рівноосною формою частинок і малою пористістю — такі, як лактоза, фенілсаліцилат, гексаметилентетрамін та інші подібні препарати, що входять у цю групу. Тому такі препарати можуть бути спресовані без попереднього гранулювання. Щонайкраще зарекомендували себе лікарські порошки з розміром частинок 0,5—1,0 мм, кутом при-родного укосу менше 42°, насипною масою понад 330 кг/м3, пористістю менше 37 %.

Вони складаються з достатньої кількості ізодіаметричних частинок приблизно з однаковим фракційним складом і, як правило, не містять великої кількості дрібних фракцій, їх об'єднує здатність рівномірно висипатися з лійки під дією власної маси, тобто спроможність довільного об'ємного дозування, а також досить добра спресовуваність.

Однак переважна більшість лікарських речовин не здатна до самовільного дозування через значний (понад 70 %) вміст дрібних фракцій і нерівномірності поверхні частинок, що спричиняє сильне міжчастинкове тертя. У цих випадках додають допоміжні речовини, які поліпшують властивості плинності і належать до класу ковзних допоміжних речовин.

Таким методом одержують таблетки вітамінів, алкалоїдів, глюкозидів, кислоту ацетилсаліцилову, бромкамфори, фенолфталеїн, сульфадимезин, фенобарбітал, ефедрину гідрохлорид, кислоту аскорбінову, натрію гідрокарбонат, кальцію лактат, стрептоцид, фенацетин та інші.

Попередня спрямована кристалізація — один із найбільш складних способів одержання лікарських речовин, придатних для безпосереднього пресування. Цей спосіб здійснюється двома методами:

1) перекристалізацією готового продукту в необхідному режимі;

2) добором певних умов кристалізації синтезованого продукту.

Застосовуючи ці методи, одержують кристалічну лікарську речовину з кристалами досить ізодіаметричної (рівноосної) структури, яка вільно висипається з лійки і внаслідок цього легко піддається самовільному об'ємному дозуванню, і це є неодмінною умовою прямого пресування. Даний метод використовується для одержання таблеток кислот ацетилсаліцилової і аскорбінової.

Для підвищення спресовуваності лікарських речовин при прямому пресуванні до складу порошкової суміші вводять сухі клейкі речовини — найчастіше мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) або поліетиленоксид (ПЕО). Завдяки своїй здатності вбирати воду і гідратувати окремі шари таблеток, МКЦ сприятливо впливає на процес вивільнення лікарських речовин. З МКЦ можна виготовити міцні таблетки, які, однак, не завжди добре розпадаються-

Для поліпшення розпадання таблеток із МКЦ рекомендують додавати ультраамілопектин.

При прямому пресуванні показане застосування модифіковаих крохмалів. Останні вступають у хімічну взаємодію з лікарськими речовинами, значно впливаючи на їх вивільнення і біологічну активність.

Часто використовують молочний цукор, як засіб, що поліпшує сипкість порошків, а також гранульований кальцію сульфат, який має добру плинність і забезпечує одержання таблеток із достатньою механічною міцністю. Застосовують також циклодекстрин, який сприяє підвищенню механічної міцності таблеток і їх розпадання.

При прямому таблетуванні рекомендована мальтоза як речовина, яка забезпечує рівномірну швидкість засипання і має незначну гігроскопічність. Так само застосовують суміш лактози

Технологія виготовлення таблеток полягає в тому, що лікарські препарати ретельно змішують із необхідною кількістю допоміжних речовин і пресують на таблеткових машинах. Вади цього способу — можливість розшаровування таблетованої маси, зміна дозування під час пресування з незначною кількістю діючих речовин і використання високого тиску. Деякі з цих вад зводяться до мінімуму при таблетуванні примусовою подачею речовин, що пресуються, в матрицю. Здійснюють деякі конструктивні заміни деталей машини» тобто вібрацію башмака, поворот матриці на певний кут в процесі пресування, встановлення в завантажувальний бункер зіркоподібних мішалок різних

конструкцій, засмоктування матеріалу в матричний отвір за допомогою вакууму, що створюється сам по собі, або спеціальним сполученням з вакуум-лінією.

Але, незважаючи на досягнуті успіхи в галузі прямого пресування, у виробництві таблеток цей метод застосовується для обмеженої кількості лікарських речовин.

При незадовільних технологічних властивостях порошкоподібних мас, а саме - поганої пресованості і сипкості, для забезпечення необхідної якості таблеток необхідно заздалегідь провести грануляцію.

Грануляція являє собою направлене укрупнення частинок, тобто це процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для: 1) поліпшення сипкості таблетованої суміші, 2) поліпшення пресованості, 3) запобігання розшаруванню, 4) забезпечення точності дозування, 5) зменшення запиленості робочих приміщень.

У хіміко-фармацевтичній промисловості використовують наступні методи грануляції:

- Грануляція продавлюванням, або волога грануляція.
- Грануляція суха, або брикетування.
- Грануляція структурна.
- Грануляція змішана.

Грануляція продавлюванням, або волога грануляція включає стадії:

1) змішення лікарських порошків з допоміжними речовинами;

2) зволоження суміші порошків розчинами склеюючих і зв'язуючих речовин до отримання маси, що уминається в грудку, але не прилипає до пальців;

3) отримання вологих гранул, тобто протирання вологої маси через перфоровані пластини; сушка вологих гранул;

4) отримання сухих гранул, для чого суху масу протирають через перфоровані пластини для руйнування грудок і отримання однорідних гранул;

5) опудрювання сухих гранул.

Волога грануляція нині є основним видом грануляції у виробництві таблеток, проте вона має ряд недоліків:

- тривала дія вологи на лікарські і допоміжні речовини; погіршення здатності до розпадання (швидкості розчинення) таблеток;
- тривалість і трудомісткість процесу;
- необхідність використання спеціального устаткування;
- енергоємність процесу.

Грануляція суха, або брикетування, застосовується у тих випадках, коли лікарські речовини в присутності води або в процесі сушки при підвищеній

температурі змінюють свої фізико-хімічні властивості, розкладаються або втрачають фармакологічну активність.

Так. брикетування застосовується для:

- гігроскопічних матеріалів, що вступають при зволоженні в хімічну реакцію і піддаються фізичним змінам: твердненню, розм'якшенню, зміні кольору;

- термолабільних матеріалів, які під дією нагрівання під час сушки вступають в хімічні реакції взаємодії або піддаються фізичним змінам: плавленню, розм'якшенню, зміні кольору;

– речовин, що мають хорошу пресованість, для яких не потрібне додаткове скріплення частинок склеюючими речовинами.

Брикетування проводять таким чином:

1. Лікарську речовину змішують з допоміжними речовинами.

2. Із суміші порошків пресують брикети на таблеткових машинах (брикетувальних) довільно, тобто не дотримуючи певної маси таблеток.

3. Отримані брикети подрібнюють на ребристих валках або млинах.

4. Отриманий порошок просівають на ситах з розміром отворів 1—2 мм.

5. Отриманий гранулят опудрюють у змішувачах, після чого пресують таблетки.

Структурна грануляція може проводитися трьома способами:

- У дражувальному котлі.

- Розпилюванням.

– У псевдозріджсному "киплячому" шарі.

Гранулят в дражувальному котлі отримують таким чином: лікарські і допоміжні речовини завантажують у дражувальний котел і перемішують із швидкістю обертання котла ЗО об/хв. Потім за допомогою форсунки наносять розчин зв'язуючої речовини. При зіткненні з розчином утворюються дрібні гранули Потім зменшують швидкість обертання котла до 3-5 об/хв., подають струмінь теплого повітря для сушки гранул. В кінці процесу до висушеного грануляту додають ковзні речовини. Грануляція розпилюванням проводиться таким чином: заздалегідь готують суспензію 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, які потім змішують з лікарськими речовинами. Гранули мають хорошу сипкість і здатність до спресовування, тому таблетки, отримані з такого грануляту, мають високу міцність і пресуються при низькому тиску. Якщо в

питомих вагах грануляту і лікарської речовини спостерігається значна різниця, то можливе розшарування таблетованої маси. В результаті надмірного висушування суспензії також можливе відшаровування верхньої частини таблетки (“кепінг”) при пресуванні. При обробці порошкоподібних препаратів, розмір частинок яких близький до 100 нм, використовується їх властивість до агломерації під дією особливих сил зчеплення. Грануляційна установка представлена на рис. 5.6, працює за способом псевдо- зрідження. Вона являє собою вертикальний циліндроконічний апарат із нержавіючої сталі, в нижній частині якого розташовано днище 13 з нержавіючої дротяної сітки. Діаметр отворів сітки розрахований на якнайтонший помел препарату. У середній частині апарату, стінки якого відполіровані до дзеркальної поверхні, розташована форсунка, яка переміщується у вертикальній площині, 11. Залежно від властивостей гранулюючої рідини вид форсунки і тип насоса вибираються експериментальним шляхом. Рідина, призначена для зрошування і гранулювання, подається до форсунки насосом високого тиску. У циліндровій частині апарату розташовані рукавні фільтри 10 з нейлону, прикріплені до корпуса апарата.

При гранулюванні повітря поступає всередину фільтрувальних рукавів і в очищеному вигляді виходить через клапан 4 першого сегмента назовні. Пил, що осів, скидається всередину камери 8; очищення триває.

За способом отримання розрізняють два типи таблеток - пресовані і формовані або тритураційні.

Таблетки класифікують також за конструктивною ознакою:

1. За складом: прості (однокомпонентні) і складні (багатокомпонентні).

2. За структурою будови: каркасні, одношарові і багатошарові (не менше 2 шарів), з покриттям або без нього.

3. За характером покриття: дражуванних, плівкове і пресоване сухе покриття.

Таблетки, одержувані пресуванням, мають різну форму, масу і розміри. Найбільш часто виробляються таблетки круглої форми з плоскою або двояко-випуклой поверхнею. Фармацевтичні таблетки мають розміри діаметрів від 4 до 25 мм. Таблетки діаметром понад 25 мм називаються брикетами.

Таблетки повинні мати правильну форму, бути цілими, без надщерблених країв, поверхня їх повинна бути гладкою і однорідною. Таблетки повинні мати достатню міцність і не повинні кришитися.

Пряме пресування - сукупність різних технологічних прийомів, пов'язаних з вирішенням завдань, спрямованих на підвищення пресування порошків і досягнення однорідності багатокомпонентних сумішей.

В даний час відомі три способи прямого таблетування: з добавленням відповідних допоміжних речовин, що поліпшують властивості текучесті препаратів, примусовою подачею пресованих речовин в матрицю і попередньо спрямованою кристалізацією препаратів.

Велике значення для прямого пресування мають величина, міцність частинок, пресування, плинність, вологість та інші властивості речовин. Так, для отримання таблеток натрію хлориду прийнятною є довгаста форма частинок, а кругла форма цієї речовини майже не піддається пресуванню. Найбільш хороша текучість відзначається у крупнодисперсних порошків з рівноосевою формою частинок і малою пористістю - таких, як лактоза, феніл-саліцилат, гексаметилентетрамін та інші подібні препарати, що входять в цю групу. Тому що такі препарати можуть бути спресовані без попереднього гранулювання.

Найбільш поширеним способом прямого пресування є додавання до пресованих препаратам допоміжних речовин, що поліпшують властивості плинності. В якості таких застосовують мікрокристаллічну целлюлозу і її натрієву сіль, 30% молочну сироватку, Сорбітан, суміш безводної глюкози, крохмалю і кальцію стеарату, ксиліт в суміші з цукром, суміш манніту з глюкозою і крохмалем, аеросил, суміші магнію стеарату і тальку та інші.

Технологія приготування таблеток полягає в тому, що лікарські препарати ретельно змішують з необхідною кількістю допоміжних речовин і пресують на таблеткових машинах. Пресування на таблеткових машинах здійснюється прес-інструментом, що складається з матриці і двох Пуансонів. Недоліком цього способу є можливість розшаровування таблетованою масою, зміни дозування при пресуванні суміші з незначною кількістю діючих речовин і використовується високий тиск. Деякі ці недоліки зводяться до мінімуму при таблетування шляхом примусової подачі пресованих речовин в матрицю. Здійснення цього способу виробляючи! деякими конструктивними змінами деталей машини, тобто вібрацією черевика, поворотом матриці в певний кут в процесі пресування, установка в завантажувальну воронку зіркоподібних мішалок різних конструкцій, засмоктуванням матеріалу в матричне отвір за допомогою самообразуючого вакууму або спеціальним з'єднанням з вакуум-лінією.

Мабуть, найбільш перспективним буде примусова подача пресуючих речовин на основі вібрації завантажувальних воронок у поєднанні з прийнятною конструкцією воруши гелів.

Більш просто вирішувалося б питання прямого пресування, якби пресовані препарати мали певну форму частинок, що забезпечує хорошу текучість і достатню пресування. Для цього використовують спрямовану кристалізація в процесі синтезу. Даний метод використовується для отримання ацетилсаліцилової та аскорбінової кислот.

Але, незважаючи на досягнуті успіхи в області прямого пресування в виробництві таблеток, даний метод застосовується для обмеженого кола лікарських речовин.

У разі незадовільних технологічних властивостей порошкообразуючих мас, саме поганій пресованості і сипучості, для забезпечення потрібної якості таблеток необхідно попередньо здійснити грануляцію.

Грануляція це спрямоване укрупнення часток, тобто. Е. Це процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для: 1) поліпшення сипучості суміші для таблеток; 2) поліпшення пресування; 3) запобігання розшаровування; 4) забезпечення точності дозування; 5) зменшення запиленості робочих приміщень.

У хіміко-фармацевтичної промисловості використовують такі методи грануляції:

1. Грануляція продавлювання або волога грануляція.

2. Грануляція суха або брикетування.

3. Грануляція структурна.

4. Грануляція змішана.

Волога грануляція в даний час є основним видом грануляції у виробництві таблеток, однак, вона має ряд недоліків:

- Тривалий вплив вологи на лікарські та допоміжні речовини;

погіршення розпадання (швидкості розчинення) таблеток; тривалість і трудомісткість процесу;

- Необхідність використання спеціального обладнання;

- Енергоємність процесу.

Грануляція суха або брикетування застосовується в тих випадках, коли лікарські речовини в присутності води або в процесі сушіння при підвищенній температурі змінюють свої фізико-хімічні властивості, розкладаються або втрачають фармакологічну активність.

Так, брикетування застосовується для:

1) гігроскопічних матеріалів, що вступають при зволоженні в хімічну реакцію і піддаються фізичним змін: твердінню, розм'якшенню, зміни кольору;

2) термолабільних матеріалів, які під дією нагрівання під часу сушки вступають в хімічні реакції взаємодії або піддаються фізичним змінам: плавленню, розм'якшенню, зміні кольору;

3) речовин, що володіють хорошою пресованої, для яких не потребують додаткового зв'язування частинок склеюючими речовинами.

Структурна грануляція може проводитися трьома способами:

1. У дражувальному котлі.

2. Розпиленням.

3. У псевдозжиженному шарі.

При таблетуванні препаратів дуже часто використовують змішану грапуляцію яка представляє собою видозмінений метод вологої грануляції, де відсутня операція протирання вологої маси.

Допоміжні речовини у виробництві таблеток надають масі необхідні технологічні властивості, хороше дозування і пресування і забезпечують отримання таблеток необхідної якості. Асортимент і основні норми допоміжних речовин визначені в ГФ 11 вид. (загальна стаття «Таблетки») і приватних статтях.

Допоміжні речовини поділяються на групи залежно від зазначення: наповнювачі (розріджувачі), що зв'язують, розпушують, антифриз ційні речовини, плівкоутворювачі, коригенти, пластифікатори, пролонгатори і розчинники.

До допоміжних речовин пред'являються наступні вимоги:

- вони повинні бути хімічно індиферентними;
- не повинні робити негативного впливу на організм хворого і на якість таблеток при їх приготуванні, транспортуванні та зберіганні.

Медичні капсули

В даний час велике поширення набувають капсулювання ЛФ. Капсули - це дозована ЛФ, що складається з лікарської сировини, укладеного в оболонку. Вони призначені для орального, рідше ректального і вагінального застосування. Капсули можуть бути прозорими або непрозорими, пофарбованими або незабарвленими, але вони не повинні мати повітряних включень, механічних забруднень, вм'ятин і напливів. Допустимі відхилення середньої маси кожної капсули не повинні перевищувати ± 10%, якщо немає інших вказівок.

МІКРОКАПСУЛИ

Мікрокапсулювання — це технологічний процес уміщення в тонку оболонку мікроскопічних твердих, рідких або газоподібних речовин, яка забезпечує ізоляцію їх від зовнішнього середовища.

Мікрокапсули мають вигляд окремих частинок або агломератів розміром від 1 до 5000 мкм. У медичній практиці найчастіше вживаються мікрокапсули розміром від 100 до 500 мкм.

Технологія утворення оболонок останнім часом настільки удосконалилась, що дозволяє наносити покриття на частинки розміром менше 1 мкм. Такі частинки з оболонкою називають нано-капсулами, а процес їх утворення — нанокапсулуванням.

Форма мікрокапсул визначається агрегатним станом їхнього вмісту і методом одержання: рідкі і газоподібні речовини надають мікрокапсулам кулясту форму, тверді — овальну або неправильну геометричну форму.

У фармацевтичній промисловості мікрокапсулування набуло широкого застосування. З його допомогою стабілізують нестійкі препарати (вітаміни, антибіотики, вакцини, сироватки, ферменти), маскують смак неприємних лікарських речовин (рицинової олії, риб'ячого жиру, екстракту алое, кофеїну, хлорамфеніколу, бензедрину), перетворюють рідини в сипкі продукти, регулюють швидкість вивільнення або забезпечують вивільнення біологічно активної речовини в потрібній ділянці ШКТ, ізолюють несумісні речовини, поліпшують сипкість, створюють нові типи продуктів діагностичного призначення.

Більшість фармацевтичних препаратів виробляють у мікрокапсульованому вигляді для збільшення тривалості терапевтичної дії при пероральному введенні в організм з одночасним зниженням максимального рівня концентрації препарату в організмі. Цим способом досягається скорочення, принаймні, удвічі кількості прийомів препарату і ліквідація подразливої дії на тканини через прилипання таблеток до стінок шлунка. Гастролабільні препарати поміщають в оболонки, стійкі в кислих середовищах, які руйнуються в слаболужних і нейтральних середовищах кишечнику.

Важлива сфера застосування мікрокапсулування у фармації — поєднання в одній дозі лікарських речовин, несумісних при змішуванні у вільному стані. Мікрокапсуловані препарати краще зберігати і зручніше дозувати.

БУДОВА МІКРОКАПСУЛ

Мікрокапсули складаються із речовини, яку капсулують, і матеріалу, з якого виготовляють, оболонку. Речовина, яку капсулують, називається вмістом і утворює ядро мікрокап-сул, а матеріал, що капсулує, утворює оболонку.

Вміст мікрокапсул (внутрішня фаза, або ядро) може складати 15—99 % від їхньої маси. Він може коливатися в залежності від методу й умов одержання (температури, ступеня диспергування, в'язкості середовища, наявності поверхнево-активних речовин), співвідношення кількостей матеріалу оболонок і речовини, що капсулується і т. ін. Внутрішня фаза може являти собою індивідуальну речовину, суміші, дисперсії або розчини речовин. До складу вмісту мікрокапсул може входити інертний наповнювач як середовище, в якому диспергувалась активна речовина, або він необхідний для подальшого функціонування основного компонента ядра.

Товщина обрлонки коливається від 10 до 200 мкм і може бути одношаровою або багатошаровою, еластичною або жорсткою, з різною стійкістю до дії води, органічних розчинників і т. ін. Товщина стінок мікрокапсул зменшується зі

збільшенням кількості інкапсулованої речовини або зменшенням розміру самих мікрокапсул.

Для оболонок мікрокапсул використовують велику кількість натуральних і синтетичних сполук, які утворюють плівку. Ці оболонки добре прилипають до інкапсулрваної речовини, забезпечуючи герметичність, еластичність, певну проникність, міцність і стабільність при зберіганні. Більшість речовин є інертними у звичайних умовах і дозволеними до медичного застосування. Типовими матеріалами оболонок є органічні полімери: білки (желатини, альбумін), полісахариди (декстрани і камеді), воски, парафін, похідні целюлози (метил-, етил-, ацетил-, ацетилфталіл-, нітро-.карбоксіетилзаміщені), спирт полівініловий, полівілацетат, полівінілхлорид, поліетилен та інші, поліакриламід, , полісульфіди, полікарбонати, поліефіри, поліаміди, різні кополімери, а також неорганічні матеріали — метали, вуглець, силікати тощо,

За розчинністю матеріали оболонок поділяють на водорозчинні (желатин, гуміарабік, полівінілпіролідон, кислота поліакрилова та ін.), водонерозчинні (силікони, латекси, поліпропілен, поліамід і І. ін.), ентперосолюбільні (зеїн, шелак, спермацет, аце-тилфталілцелюлоза тощо).

Вибір матеріалу оболонок залежить від призначення, властивостей і способу вивільнення ядра, а також від обраного методу мікрокапсулування.

За технологічним принципом і в залежності від вмісту пластифікаторів розрізняють 2 типи капсул: тверді і м'які.

М'які капсули можуть мати сферичну, яйцеподібну, продовгувату або циліндричну форму з напівсферичними кінцями, зі швом або без нього. Капсули можуть бути різних розмірів, вмістимістю від 0,1 до 1,5 мл. У них інкапсулюють в'язкі рідини, масляні розчини, пастоподібні ЛВ, які не вступають у взаємодію з формоутворюючою речовиною - желатином. Вміст капсул може складатися з одного або більше ЛС з можливим введенням різних ВВ, дозволених до медичного застосування. Виготовлення м'яких капсул в заводських умовах проводиться двома методами: краплинним і пресуванням. У лабораторних умовах допускається одержання м'яких капсул методом занурення.

Тверді капсули призначені для дозування сипучих порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсульованих речовин. Вони мають циліндричну форму з напівсферичними кінцями і складаються з двох частин - корпусу і кришечки, які повинні вільно входити одна в іншу, не утворюючи зазорів. Для забезпечення «замку» вони можуть мати спеціальні канавки або виступи. Залежно від середньої вмістимості їх випускають 8-ми розмірів (ГФ 11 с. 143). Тверді капсули отримують методом занурення.

Виробництво капсул є складним технологічним процесом і складається з наступних основних стадій:

□ □Для твердих капсул Для м'яких капсул Приготування желатинової маси

□□Виготовлення (формування) оболонок капсул Виготовлення оболонок капсул, їх наповнення і запаювання;

□□Сушка половинок капсул, зняття зі штифтів Промивання та сушка капсул

□□Комплектація половинок капсул Стандартизація, пакування та маркування готової продукції

□□Наповнення капсул

□□Стандартизація, пакування та маркування готової продукції

Технологічні схеми отримання препаратів в м'яких і твердих капсулах відрізняються, тому наповнення оболонок м'яких капсул проводиться відразу після їх виготовлення, а твердих - після їх сушіння і комплектації. У більшості випадків процес наповнення твердих капсул може проводитись на інших підприємствах.

Для отримання капсул застосовують плівкоутворювальні високомолекулярні речовини, здатні створювати еластичні плівки і мають певну міцність. Одним з найбільш розповсюджених формотворчих матеріалів для виробництва капсул є желатин. Для отримання стабільної капсульної оболонки до складу желатинової основи можуть входити різні ВВ: пластифікатори (гліцерин, сорбіт та ін.), Стабілізатори (натрію метабісульфіт, натрію бензоат), консерванти (саліцилова кислота, ніпагін), ароматизуючі речовини (етилванілін, фруктові есенції, ефірні олії), барвники (тартразин, індиго, кислотний червоний 2С), пігменти (титану двоокис білого кольору).

Оцінку якості капсул проводять відповідно до вимог ДФУ, ГФ 11 вид. або іншої НТД. Капсули повинні випускатися з щільно закритій упаковці, що оберігає від впливу вологи. Найчастіше використовують контурну, скляну або полімерну тару.

Серед інших капсульованих ЛФ необхідно виділити тубатіни, ректальні капсули і спансули.

Тубатіни - це дитяча ЛФ, що представляє собою м'які желатинові капсули з «подовженою шийкою» і призначена для маленьких дітей, які не вміють ковтати таблетки. При надкушуванні шийки капсули дитина висмоктує вміст.

Одним з різновидів м'яких капсул є ректальні желатинові капсули. Ректальні капсули мають форму «витягнутої» каплі об'ємом від 0,6 мл до 1,8 мл і складаються з тонкого шару желатину, поверхня якого при змочуванні водою ослизнюється, що полегшує її застосування. Такі капсули на відміну від жирових супозиторіїв стійкі в умовах підвищених температур (45-50 ° С), значно швидше вивільняють ЛВ, не чинять подразнюючої дії на слизову кишечника. Желатинова оболонка під впливом слабо-основного секрету прямої кишки (pH 7,3 - 7,6) набухає і в такому стані навіть слабка перистальтика стінок прямої кишки достатня для її розриву за місцем шва і вивільнення вмісту.

Спансули - це тверді желатинові капсули для внутрішнього застосування, що містять суміш мікрокапсул (мікродраже) з різним часом розчинення ЛС, тобто пролонгованою дією.

Мікрокапсули являють собою окремі частинки сферичної або округлої форми діаметром від 5 до 5000 мкм (частіше 100-500 мкм), покриті тонкою оболонкою плівко-утворюючого матеріалу різноманітної природи. Частинки менше 1 мкм називаються Нанокапсули. Вміст мікрокапсул (внутрішня фаза або ядро) може досягати 15-99% їхньої маси. Ця величина може коливатися в залежності від методу та умов отримання (температури, ступеня диспергування, в'язкості середовища, наявності ПАР), співвідношення кількостей матеріалу оболонок і інкапсуліруємої речовини тощо Внутрішня фаза може являти собою індивідуальна речовина, суміші, дисперсії або розчини речовин.

У фармацевтичній промисловості мікрокапсулювання знайшло широке застосування. З його допомогою стабілізують нестійкі препараті (вітаміни, антибіотики, вакцини, сироватки, ферменти), маскують смак і запах ЛВ (касторове масло, риб'ячий жир, екстракт алое, кофеїн, хлорамфенікол, бензедрин), перетворюють рідини в сипучі продукти, регулюють швидкість вивільнення або забезпечують вивільнення БАВ в потрібній ділянці ШКТ, ізолюють несумісні речовини, покращують сипучість, створюють нові типи продуктів діагностичного призначення.

Товщина оболонки коливається від 0,1 до 200 мкм і може бути одношаровою або багатошаровою, еластичною або жорсткою, з різною стійкістю до впливу води, органічних розчинників і т.д. Вибір матеріалу оболонок залежить від призначення, властивостей і способу вивільнення ядра, а також від обраного методу мікрокапсулювання.

Ці ж фактори визначають і будова мікрокапсул. В даний час виділяють наступні основні типи мікрокапсул:

• З одного оболонкою; подвійний або багатошаровою оболонкою. Якщо матеріал оболонки з яких-небудь причин не може бути завдано безпосередньо на капсуліровану речовину, то виробляють проміжне мікрокапсулювання цієї речовини зручним методом в інший матеріал. Твірна оболонка має двошарову структуру.

• «Капсула в капсулі» і емульсія в мікрокапсули або мікрокапсули в рідкому середовищі в спільній оболонці. При необхідності укладення речовин в загальну оболонку можливе виготовлення «капсул в капсулі», коли всередині зовнішньої оболонки в середовищі однієї з речовин поміщена одна або декілька мікрокапсул іншої речовини.

У залежності від призначення і властивостей мікрокапсулюючих речовин відомі 3 варіанти проникності оболонок мікрокапсул:

• непроникна для ядра і навколишнього середовища;

• напівпроникна;

• проникний для ядра.

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

Суть фізичних методів мікрокапсулювання полягає в механічному нанесенні оболонки на тверді або рідкі частинки ЛР. До фізичних методів відносяться методи напилення в псевдо-зрідженому шарі або у вакуумі, екструзією, розпиленням, Дражирування, диспергування та ін.

Фізико-хімічні методи мікрокапсулювання засновані на раз-Справі фаз і відрізняються простою апаратурою, високою продуктивністю, можливістю укладати в оболонку ЛР в будь-якому агрегатному стані (тверда речовина, рідина, газ). Вони дозволяють отримувати мікрокапсули різних розмірів і із заданими властивостями, а також використовувати виключно широкий асортимент плівко-утворювачів і отримати оболонки з різними фізико-хімічними властивостями (різної товщини, пористості, еластичності, розчинності та інших.). При отриманні мікрокапсул цими методами ЛР диспергірується в розчині або розплаві плівко-утворюючої речовини.

Хімічні методи капсулювання засновані на освіті за-захисних покриттів навколо ядер мікрокапсуліруємої речовини в результаті полімеризації або поліконденсації плівко-утворюючих компонентів.

Слід підкреслити, що така класифікація, в основу якої покладена природа процесів, що протікають при мікрокапсулюванні, досить умовна, оскільки на практиці часто використовується поєднання різних методів.

Якість отриманих мікрокапсул оцінюють за такими параметрам: Органолептичні показники, фракційний склад, насипна маса, сипучість, відносна щільність, швидкості вивільнення вмісту з мікрокапсул, якісний і кількісний вміст БАР.

В даний час діапазон областей практичного використання мікрокапсульованих препаратів дуже великий - від медицини до космічних досліджень. У медицині самі мікрокапсули, як ЛФ використовуються вкрай рідко, проте їх часто включають до складу інших ЛФ. На основе мікрокапсул виготовляють такі ЛФ, як емульсії, суспензії, мазі, супозиторії, ретард-капсули, ретард-таблетки, препарати для параетерального застосування. Тривають дослідження з використання мікрокапсул в ін'єкційних та очних формах, імплантаційних таблетках і в інших лікарських системах пролонгованої дії.

10. Загальна характеристика. Класифікація. Вимоги.

рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми,

орієнтувальні карти для формування практичних вмінь і навичок тощо):

Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№п.п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
1.	Технологічний процес виготовлення таблеток	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 86-92.
2.	Технологічний процес виготовлення таблеток методом прямого пресування та грануляціїування	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 92-106.
3.	Типи таблеткових машин	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 106-108.
4.	Чинники, що впливають на показники якості таблеток	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 108-110.
5.	Покривання таблеток оболонками	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 110 – 113.
6.	Дрожовані, плівкові, пресовані покриття.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 113 – 124.
7.	Контроль якості таблеток	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. –

			Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 124 – 125.
8.	Фасування, пакування та умови зберігання таблеток	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 125 – 126.
9.	Сучасна класифікація та загальна характеристика лікарськиої форми – желатинові ккапсули	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 158 – 170.
10.	Виробництво м'яких желатинових капсул	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 164 – 166.
11.	Виробництво твердмх желатинових капсул	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 164 – 166, 170 - 172.
12.	Автомати для наповнення капсул	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 172 – 177.
13.	Контроль якості та пакування капсул	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 177 – 178.

— вимоги до результатів роботи, у т. ч. до оформлення: навести основні поняття та правила роботи фармацевтичного підприємства та правила безпеки, поняття про належну практику, технологічні блок-схеми, скласти материальний баланс.

— матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання,

тести тощо (у разі необхідності):

Завдання:

Завдання № 1. Приготування таблеток гексаметилентетраміна 0,3 г прямим пресуванням

Склад на одну таблетку:

Гексаметилентетрамін - 0,30 г

Крохмаль картопляний -0,03 г

Маса таблетки: 0,33 г

Завдання № 2. Приготування таблеток анальгіну 0,5 г пресуванням з попередньою грануляцією

Склад на одну таблетку:

Анальгін - 0,500 г

Тальк мелений медичний - 0,013 г

Кальцію стеарат - 0,005 г

Крохмаль картопляний або кукурудзяний - 0,002 г

Маса таблетки 0,520 г

7. Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Основна:

- А.Г. Башура, О.С. Шпічак, Є.Є. Богуцька; за ред. А.І. Тихонова та С.А. Тихоновій. - Х.: Оригінал, 2016. - 462 с.
- Вишневська, Н.П. Половка, Р.С. Коритнюк та [ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 378с.
- Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, Л.М. Хохлова [та ін.]; за ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.
- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.
- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.
- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.

• Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

• Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.

• Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.

• Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

Допоміжна:

• Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.

• Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс: Навчально-метод. реком. для аудит. та позааудит. роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д.І. Дмитрієвський, Г.Д. Сліпченко, І.М. Грубник, Д.В. Рибачук. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 45 с.

• Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб./ за ред. проф. Д.І. Дмитрієвського. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.

• Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. зал. / О.І. Тихонов, П.А. Логвин, С..О. Тихонова, О.В. Базулін, Т.Г. Ярних, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; за ред. О.І. Тихонова, –Х.: Оригінал, 2009. - 432 с.

• Спиртометрія. Рекуперация и ректификация этанола: Учеб. пособ. / Д.И. Дмитриевский, Л.И. Богуславская, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. Д.И. Дмитриевского. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 100 с.

• Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.

• Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York; London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.

• European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.

- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R.C. Rowe, P.J. Sheskey,
M.E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / 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.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов, Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : Изд-во НФаУ, 2016. – 75 с.
- Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М. Глущенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.
- Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації / Л.І.Вишневська,
- С.С. Зуйкіна. –Харків.: Вид-во ІФНМУ-НФаУ, 2017. – 44 с.

- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytopecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevska // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумістностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
- Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
- Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 2. - С. 165-168.
- Murachanian D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. - 2010. - Vol. 14. - P. 31-42.
- Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.
- Recent trends of treatment and medication peptic ulcerative disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K.K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980.
- The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification / M. Llusa, E. Faulhammer, S. Biserni [et al.] // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 471. – P. 182–188.

Електронні ресурси:

- www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
- fp.com.ua – сайт журналу «Фармацевт практик»
- www.provisor.com.ua – офіційний сайт журналу «Провізор»
- Компендиум: лекарственные препараты. − [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://compendium.com.ua/ − станом на 10.10.2016 р.
- Державний реєстр лікарських засобів України. − [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://www.drlz.com.ua/ − станом на 10.01.2017 р.

- База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://eq.bck.com.ua/ − станом на 20.09.2016 р.

Практичне заняття № 10-11

Тема: «Промислове виробництво м'яких лікарських засобів. Промислове виробництво супозиторіїв»

Мета: Вивчити визначення емульсії, суспензії як лікарської форми, область застосування. Особливості приготування емульсійних і суспензійних препаратів. Вивчити технологічні схеми виробництва супозиторіїв. Вміти раціонально підбирати допоміжні матеріали і обладнання. Методи отримання і обладнання яке використовується при виробництві суспензій і емульсій

Основні поняття: *Мазь* — м'яка лікарська форма для зовнішнього застосування. Мазь складається з лікарської речовини і т.зв. лікарської основи (вазеліну, ланоліну, нафталану тощо). В своїй основі мазі містять жири (свинячий, бичачий).

Крем - це емульсія, що містить половину води і половину олії. Креми також містять тверді частинки ліків, призначених для засвоєння шкірою.

Гель - структурована система, що складається з високомолекулярних та низькомолекулярних речовин.

Паста— суспензійна мазь з кількістю порошкоподібних речовин, відповідно до рекомендацій ДФУ, понад 20% (раніше 25%).

Лініменти— лікарська форма тільки для зовнішнього застосування (частіше, шляхом втирання) являє собою рідку мазь або суміш різних подразнюючих речовин з маслами, масел з розчинами лугів, мильно-водними або мильно-спиртовими розчинами.

Однорідність — одна з ключових властивостей простору в класичній механіці. Вона означає, що паралельне перенесення в ньому замкнутої системи відліку як цілого не змінює механічних властивостей системи, і, зокрема, не впливає на результат вимірювань.

Стерильність– відсутність у середовищі, організмі, будь-якому матеріалі або виробі життєздатних мікроорганізмів та їх спор.

Гомогенні мазі - це системи, що характеризуються відсутністю міжфазної поверхні розділу між лікарськими речовинами й основою мазі.

Гетерогенні мазі - це системи, що мають поділ фаз з різними прикордонними шарами. До них відносяться суспензійні (чи тритураційні), емульсійні і комбіновані мазі.

Метод виливання - виливання розплавленої маси у форми і пресуванням на спеціальному обладнанні. Промислове виробництво супозиторіїв цим способом

проводиться найчастіше за технологічною схемою, яка складається з таких стадій:

1) приготування основи;

2) підготовка лікарських речовин і одержання концентрату;

3) введення лікарських речовин в основу;

4) формування (і упаковка) супозиторіїв;

5) пакування супозиторіїв.

Методом пресування - на ексцентрикових таблеткових машинах при охолоджуванні пуансона, матриці та кожуха можна одержувати від 40 до 100 тис. супозиторіїв за годину. Супозиторну масу зазвичай охолоджують у холодильній камері до 3—5 °С, подрібнюють і просівають. До складу грануляту вводять лактозу, сахарозу, аеросил, крохмаль для коригування технологічних властивостей

Основи - з погляду на фізико-хімічної науки супозиторії розглядають як дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища, представленого основою, і дисперсної фази, роль якої виконують лікарські речовини. Залежно від властивостей лікарських речовин супозиторії можуть створювати різні дисперсні системи.

Обладнання: наочний матеріал, мультимедійний проектор, презентація, ємкість для фасування.

План:

8. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

9. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності):

— вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Вимоги до знань.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- правила роботи на фармацевтичному підприємстві та правила техніки безпеки;
- предмет і задачі технології виробництва м'яких лікарських форм;
- основні поняття технології промислового виготовлення м'яких лікарських форм;
- основні вимоги до процесу промислового виготовлення м'яких лікарських форм.

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- застосовувати правила роботи та безпеки під час виготовлення

лікарських засобів;

- давати формулювання основних понять технології ліків;
- формулювати та пояснювати технологічні аспекти виготовлення ліків;
- застосовувати основні розрахунки під час підготовчих робіт для виготовлення лікарських засобів.

Перелік дидактичних одиниць:

- текст підручників;
- банк тестових завдань.
- — питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

1. Що таке м'які лікарські форми та їх класифікація
2. Визначення емульсії, суспензії, як ЛФ, область застосування.
3.Особливості приготування емульсійних і суспензійних препаратів.
3. Метод отримання и обладнання, які використовується в виробництві м'яких лікарських форм.
4. Якими методами получають суспензії и емульсії на фармацевтичних заводах?
5. Які фактори обумовлюють стійкість суспензій и емульсій?
6. Яку роль грають допоміжні речовини в виробництві суспензій и емульсій
7. З яких стадій складається процес отриманих дисперсійних препаратів?
8. Які препарати використовують при виготовленні суспензій и емульсій?
9. Який принцип роботи турбінних мішалок і РПА? Б. Тести для самоконтролю з еталон відповідей. В. Задачі для самоконтролю з відповідями.
1. Характеристика супозиторііі як лікарської форми. Їх види.
2. Позитивні і негативні сторони застосування супозиторіїв.
3. Методи виробництва супозиторіїв у промисловості.
4. Стадії технологічного процесу одержання супозиторіїв.
5. Метод виливання при виробництві супозиторіїв.
6. Метод пресування при виробництві супозиторіїв.
7. Основи що використовубть для виготовлення супозиторіїв.
8. Групи допоміжних речовин у виробництві супозиторіїв.
10. Апаратурне оснащення виробництва супозиторіїв.

Зміст заняття

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування призначені для місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм'якшувальної або захисної дії. За зовнішнім виглядом вони мають бути однорідними. М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування складаються із простої або складної основи, в якій звичайно розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин. Залежно від складу основа може впливати на

активність лікарського засобу. Основа може складатися із природних або синтетичних речовин і може бути однофазовою або багатофазовою. Відповідно до характеру основи препарат може виявляти гідрофільні або гідрофобні властивості; він може містити підхожі допоміжні речовини, такі як антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори, загусники і пенетратори.

М’які лікарські засоби, призначені для застосування на шкірі з важкими ушкодженнями, мають бути стерильними.

Контейнери для м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають відповідати вимогам статей «Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів» (3.1 та підрозділи) та «Контейнери» (1.2 та підрозділи), якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Відповідно до вимог ДФУ, м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані на:

· мазі,

· креми,

· гелі,

· пасти,

· припарки,

· медичні пластири,

· шкірні пластирі.

Залежно від їх структури мазі, креми і гелі звичайно виявляють в'язко-пружні властивості, а при високих швидкостях зсуву мають неньютонівський тип течії, наприклад, пластичний або псевдопластичний, та виявляють тиксотропні властивості. Пасти частіше виявляють дилатантність.

При розробці м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують необхідність застосування та ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті «Ефективність антимікробних консервантів».

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту відповідно до вимог статті «Мікробіологічна чистота лікарських засобів»(5.1.4). Стерильні м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і ріст мікроорганізмів відповідно до вимог статті «Методи приготування стерильних продуктів» (5.1.1).

При розробці м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування в однодозових контейнерах слід підтвердити, що номінальний вміст може бути витягнутий із контейнера. При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають бути вжиті заходи, що забезпечують відповідність щодо встановлених реологічних властивостей. Якщо необхідно, можуть бути використані такі не обов'язкові випробування: вимірювання консистенції методом пенетрометрії, визначення в'язкості (відносна в'язкість) і підхоже випробування, яке підтверджує відповідне вивільнення діючої речовини/речовин.

При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, які містять одну або більше не розчинних в основі діючих речовин (наприклад, емульсії або суспензії), необхідно вжити заходи, що забезпечують однорідність одержаного препарату. При виробництві м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування, які містять диспергровані частинки, слід ужити заходів, що забезпечують необхідний розмір частинок залежно від передбачуваного застосування та його контроль.

ВИПРОБУВАННЯ

Однорідність дозованих одиниць. М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування, що випускають в однодозових контейнерах, що містять 1 дозу препарату, або в контейнерах з дозуючим пристроєм, і призначені для трансдермальної доставки діючої речовини або речовин мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць. М'які лікарські засоби, в яких діюча речовина або речовини розчинені, мають витримувати випробування розрахунково-ваговим методом, а м'які лікарські засоби, в яких діюча речовина або речовини знаходяться у вигляді суспензій, - методом прямого визначення однорідності вмісту. Випробування проводять, як зазначено для рідких лікарських форм. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.

Для м'яких лікарських засобів що випускаються в контейнерах з дозуючим пристроєм, які містять діючу речовину/речовини, у вигляді розчину, мають витримувати таке випробування. Випускають дозу і відкидають. Не менше як через 5 с збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Повторюють зазначену операцію ще три рази. Після цього контейнер зважують, випускають дозу і знову зважують контейнер. Розраховують масу індивідуальної дози як різницю двох мас. Повторюють вищезазначену процедуру ще для дев'яти контейнерів. Визначають однорідність вмісту діючої речовини розрахунково-ваговим методом.

М'які лікарські засоби, що випускають у контейнерах з дозуючим пристроєм, є суспензіями, мають витримувати таке випробування.

Використовують прилад, що дозволяє кількісно утримувати дозу після натиснення на клапан розпилювального пристрою.

Збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Не менше як через 5 с знову збовтують контейнер протягом 5 с, випускають дозу і відкидають. Повторюють зазначену операцію ще три рази. Через 2 с натискують на клапан, спрямовуючи дозу препарату у збірник для проб. Вміст збірника шляхом послідовних промивань об'єднують і визначають вміст діючої речовини в об'єднаному розчині. Повторюють вищезазначену процедуру ще для дев'яти контейнерів. Визначають однорідність вмісту методом прямого визначення.

СТЕРИЛЬНІСТЬ.

Якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб стерильний, він має витримувати випробування на стерильність.

Зберігання

Якщо лікарський засіб містить воду або інші леткі компоненти, зберігають у повітронепроникних контейнерах. Стерильні лікарські засоби – в стерильних, повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття.

Маркування

На етикетці зазначають:

- назву усіх допоміжних речовин;

- стерильно, якщо необхідно.

Мазі відносяться до числа древніх лікарських форм, що знаходять широке застосування в побуті, на різних виробництвах, у косметиці і медицині з метою захисту шкіри рук і відкритих частин тіла (обличчя, шиї) від впливу органічних розчинників, розчинів кислот, лугів та інших хімічних подразників і алергенів; для зм'якшення шкіри, живлення її вітамінами, жирами, для видалення пігментних плям, лікування і видалення волосся, бородавок, ластовиння та інших косметичних вад.

Особливе місце займають мазі, широко застосовувані в різних областях медицини: дерматології, гінекології, проктології, ларингології та ін. Іноді мазі призначають як ліки загальної дії з метою резорбції, тобто всмоктування наявних у них лікарських речовин у товщу шкіри, підшкірну клітковину чи навіть у кров'яне русло.

У сучасній рецептурі аптек мазі складають у середньому 10-15 %. їх наносять на шкіру, рани, слизові оболонки шляхом намазування, втирання або за допомогою пов'язок; іноді в порожнини тіла вводять тампони, просочені маззю, або використовують спеціальні шприци.

Мазі - м'яка лікарська форма, призначена для нанесення на шкіру, рани чи слизові оболонки.

Мазі складаються з основи і лікарських речовин, рівномірно в ній розподілених. У мазі можуть бути введені консерванти, поверхнево-активні й інші допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування.

По фізико-хімічній класифікації: мазі - вільні всебічно дисперсні безформні (безструктурні) чи структуровані системи з пластично-пружно-в'язким дисперсійним середовищем. При кімнатній температурі мазі унаслідок високої в'язкості зберігають форму і втрачають її при підвищенні температури, перетворюючись в густі рідини. Від типових рідин вони відрізняються відсутністю помітної текучості.

Мазі як лікарська форма мають свої позитивні і негативні якості. Позитивні якості: можливість введення до складу мазей різних лікарських речовин (рідких, м'яких, твердих); можливість призначення мазей з метою місцевої чи резорбтивної дії; досягнення високої концентрації лікарських речовин у шкірі, тканинах, біологічних рідинах організму: відносна простота і безпека застосування мазей у порівнянні з іншими лікарськими формами (ін'єкційними, пероральними і т. д.); економічність і технологічність мазей.

Негативні якості: деякі мазі мають обмежений спектр фармакологічної активності (односпрямована лікувальна дія, наприклад, тільки протизапальне); окремі сполуки мазей на гідрофобних основах обумовлюють виражений «парниковий» ефект, що обмежує їх застосування в медичній практиці; деякі мазі діють на шкіру подразнююче.

Вимоги до мазей. Мазі повинні володіти визначеними консистентними властивостями, що характеризуються реологічними показниками: пластичністю, в'язкістю, періодом релаксації, від яких значною мірою залежить ступінь фармакодинаміки мазей.

М'яка консистенція мазей забезпечує зручність застосування їх при намазуванні на шкіру, слизові оболонки, а також вивільнення з них лікарських речовин. Реологічні погазники служать критерієм оцінки якості мазей як при виробництві, так і в процесі їх зберігання.

Мазі повинні мати оптимальну дисперсність лікарських речовин і їх рівномірний розподіл, що гарантує максимальний терапевтичний ефект і незмінність сполуки при зберіганні. Одночасно вони повинні бути стабільні, без сторонніх домішок і з точною концентрацією лікарських речовин.

КЛАСИФІКАЦІЯ МАЗЕЙ

Існує медична і фізико-хімічна класифікація мазей. Відповідно до медичної класифікації мазі розділяють за дією та місцем застосування. Залежно від дії розрізняють мазі поверхневої і глибокої дії.

Мазі поверхневої дії - це мазі, що не всмоктуються шкірою, дія яких обмежується переважно шаром епідермісу чи поверхнею слизової. До них відносяться покривні, захисні і косметичні мазі.

Покривні зм'якшують сухий епідерміс, перешкоджають його висиханню і забрудненню, захищають ушкоджену шкіру від мікробної інфекції.

Захисні за своїм призначенням близькі до покривного. Застосовують їх з профілактичною метою на різних виробництвах. Вони повинні захищати шкіру від впливу отруйних речовин, розчинів кислот і лугів, розчинників та інших агресивних рідин.

Косметичні мазі і креми призначені для лікування або усунення косметичних вад шкіри.

Мазі глибокої дії всмоктуються шкірою і поділяються на проникаючі та резорбтивні.

До проникаючих відносять мазі, що проникають до більш-менш глибоких шарів шкіри. Ступінь і глибина їх проникнення в шкіру залежать від виду мазевої основи, властивостей лікарських речовин, що входять до їх складу, способів нанесення та інших умов.

З мазевих основ проникають у шкіру тільки розчинні в ліпідах, а з них краще за інші проникають рослинні і тваринні жири, близькі за складом до жиру шкіри людини. Вазелін та інші вуглеводні самі по собі не проникають у шкіру. Основний бар'єр для всмоктування - шар епідермісу. Дерма, багата лімфатичними і кровоносними судинами, не перешкоджає всмоктуванню.

Проникання мазевих основ і лікарських речовин у глибоко розташовані шари дерми відбувається, імовірно, головним чином по протоках сальних залоз. Мазеві основи значно гірше проникають у здорову шкіру з неушкодженим епідермісом, ніж у шкіру, позбавлену епідермісу внаслідок поранення, хворобливого процесу і т.п.

Лікарські речовини, що містяться в мазі, проникають у здорову шкіру в різному ступені. Леткі (йод, ртуть, ефірні олії), розчинні в ліпідах (основи алкалоїдів і деякі інші речовини) зазвичай проникають глибоко. Навпаки, лікарські речовини, не розчинні в ліпідах, проникають у шкіру значно гірше. Лікарські речовини, що містяться в мазі у розчиненому вигляді, діють інтенсивніше, ніж ті, що містяться у вигляді суспензії. Проникнення лікарських речовин з мазей, нанесених на ушкоджену шкіру з вилученим епідермісом, приблизно такс ж, як і з мазі, нанесеної на слизову. Проникаючими мазями є, наприклад, мазі з антибіотиками.

Мазі резорбтивної дії відрізняються тим, що лікарські речовини, які містяться в них, проникають з місця нанесення мазі в кров'яне русло. Застосовують їх переважно в тих випадках, коли необхідно підсилити чи

доповнити дію лікарського препарату, прийнятого всередину, або коли інший спосіб введення незручний чи неможливий.

Резорбція лікарських речовин відрізняється від їх проникаючої дії. Вона залежить головним чином від хімічної будови лікарських речовин і в меншому ступені - від виду мазевої основи. Більш глибока резорбція, як і проникнення, спостерігається у речовин, розчинних у ліпоїдах. До мазей резорбтивної дії відносяться, наприклад, мазь «Нітронг» (містить 2 % олійний розчин нітрогліцерину і застосовується для профілактики приступів стенокардії), а також мазі, що містять деякі гормони, вітаміни, алкалоїди та ін.

За місцем застосування розрізняють мазі: дерматологічні (власне мазі), застосовувані на шкіру; очні, застосовувані на кон'юнктиву ока; для носа, що наносяться на слизову оболонку нижньої носової раковини; вагінальні, уретральні і ректальні. Останні три види мазей вводяться за допомогою спеціальних шприців.

Відповідно до фізико-хімічної класифікації мазі розділяють за консистенцією, типом дисперсних систем і мазевих основ.

Залежно від консистенції розрізняють: рідкі мазі (чи лініменти), креми, гелі, власне мазі, щільні мазі - пасти, сухі мазі-напівфабрикати, призначені для розведення водою або жирами.

За типом дисперсних систем (у залежності від ступеня дисперсності лікарської речовини і характеру її розподілу в основі) розрізняють гомогенні і гетерогенні мазі.

Гомогенні мазі - це системи, що характеризуються відсутністю міжфазної поверхні розділу між лікарськими речовинами й основою мазі.

У цьому випадку лікарська речовина розподілена в основі по типу розчину, тобто доведена до молекулярного чи міцелярного ступеня дисперсності. До гомогенних відносяться: мазі-розчини, мазі-сплави і екстракційні мазі.

Гетерогенні мазі - це системи, що мають поділ фаз з різними прикордонними шарами. До них відносяться суспензійні (чи тритураційні), емульсійні і комбіновані мазі.

Різний фізичний стан лікарських речовин у мазях пояснюється переважно їх властивостями (розчинністю чи нерозчинністю у воді й олії і т.д.), залежно від яких утворюється і відповідний тип мазі.

За типом (характером) мазевих основ розрізняють мазі, приготовлені на: гідрофобних (ліпофільних), гідрофільних і дифільних (гідрофільно-ліпофілмшх) основах.

Таким чином, медична класифікація дає загальне уявлення про мазі (призначення, застосування і т. п.), а фізико-хімічна - відбиває технологію мазей і критерії їх якості.

ОСНОВИ ДЛЯ МАЗЕЙ, ВИМОГИ ДО НИХ ТА ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ

Мазеві основи можуть бути у вигляді індивідуальних чи суми різних речовин, які обумовлюють необхідний обсяг, відповідну консистенцію і деякі специфічні особливості мазі. Завдяки консистенції основа - прекрасний змазуючий засіб для шкіри, що робить її м'якою, гладенькою, еластичною і охороняє від висихання. Під дією основи природний жировий захист шкіри підсилюється, швидше загоюються тріщини і садна, зменшується випаровування води, завдяки чому набухає роговий шар і затримується природна теплота, чим досягається значний захист від вологості і холоду. Остання обставина має істотне значення для плавців, що перебувають у воді в період змагань. Крім того, основи добре вбирають у себе зовнішнє забруднення шкіри і полегшують його видалення.

Свинячий жир легко змішується і сплавляється з іншими жирами, восками, вуглеводнями, смолами і жирними кислотами, не втрачає мазеподібної консистенції при поглинанні до 20 % води (завдяки наявності невеликої кількості холестерину). Під впливом зовнішніх факторів (тепла, світла, кисню повітря та ін.) свинячий жир легко гіркне, набуваючи неприємного запаху, кислої реакції та подразнюючої дії.

Хоча свинячий жир належить до числа кращих основ для мазей, його застосування дуже обмежене, бо він є харчовим продуктом.

ДФ IX рекомендує застосовувати жир при виготовленні мазі сірчаної простої, мазі калію йодиду і мазі ртутної сірої. Остання готується з додаванням яловичого жиру.

Яловичий жир (Sebum bovinum) відноситься до числа твердих жирів, оскільки містить до 58 % три-гліцеридів твердих насичених жирних кислот пальмітинової і стеаринової і порівняно мало тригліцеридів ненасичених кислот типу лінолевої. Він має жовтувате забарвлення і слабкий запах, температура його плавлення 42-52 °С. При кімнатній температурі він твердий і крихкий, через те в чистому вигляді як мазева основа непридатний. Іноді він використовується для ущільнення мазей на жирових основах.

Аналогічні властивості і застосування має баранячий жир.

Гусячий жир (Adeps anserinum) - м'яка маса жовтувато-кремового кольору з температурою плавлення 26-34 °С; належить до числа важкозастигаючих жирів, використовується у складі мазей при обмороженнях.

Рослинні жири (олії). Велика частина рослинних жирів відноситься до числа рідких, тому вони в чистому вигляді як основи не використовуються. Вони досить широко застосовуються як добавки до твердих основ (жирів, восків, вуглеводнів), утворюючи сплави м'якої консистенції. У технології мазей використовують олії: мигдальну, абрикосову, персикову, соняшникову, сливову, бавовняну, оливкову та ін.

Однак застосовувати технічні, малоочищені вуглеводні слід обережно, щоб уникнути негативного впливу на шкіру чи на слизові оболонки.

Силіконові основи. Роботами М. Т. Алюшина покладено початок застосування силіконових рідин у складі основ для мазей. У даний час наша промисловість виробляє полідиметил-, полідіетил- і поліметилфеніл-силіконові рідини.

З перерахованих силіконових рідин найкращу сумісність з лікарськими речовинами та іншими компонентами основ мають полідіетилсилоксани. Вони змішуються з вазеліновою чи рослинною оліями (крім касторової), сплавляються з вазеліном, парафіном, церезином, жирами, спермацетом, воском та ін.

У полідіетилсилоксанових рідинах добре розчиняються ментол, камфора, фенилса-ліцилат, дьоготь, фенол та інші лікарські речовини.

На відміну від жирних олій силіконові рідини при зберіганні не гіркнуть. Вони також застосовуються для виготовлення захисних мазей, кремів, тому що не змочуються водою і не розкладаються від впливу мінеральних кислот.

Введення МЦ у мазі на жирових основах надає їм гідрофільність і більш швидку вивільнюваність лікарських речовин, поліпшується контактування лікарських речовин з ураженими ділянками шкіри. Володіючи адсорбційними властивостями, МЦ поглинає різного роду виділення ушкодженої шкіри і створює захисну плівку на поверхні шкіри. МЦ сумісна з багатьма лікарськими препаратами.

Натрій-карбоксиметилцелюлоза (Натрій-КМЦ). Розчини натрій-КМЦ як основи для мазей застосовуються обмежено, хоча й мають перспективи.

Основи на базі МЦ і натрій-КМЦ зазвичай одержують, змішуючи їх із гліцерином за прописами:

1) метилцелюлози 6,0 г, гліцерину 20,0 г, води 74 мл;

2) натрій-КМЦ 6,0 г, гліцерину 10,0 г, води 84 мл. В основи додають консерванти. Заслуговують на увагу й інші похідні целюлози, що випускаються у виробничому

масштабі.

Основи з глинистих мінералів. До складу глин і глинистих порід входять найбільш характерні і специфічні для них мінерали: каолініт - основний мінерал медичної білої глини, монтморилоніт-бентонітових глин і т. п. Вони на 90 % складаються з оксидів кремнію, алюмінію, заліза, магнію і води. У незначних кількостях до складу мінералів також входять оксиди кальцію, натрію, калію, титану. Деякі з цих оксидів в окремих мінералах відсутні.

Для фармацевтичних цілей бентоніт і інші глинисті мінерали повинні застосовуватися цілком очищеними від грубих домішок і піску. Це досягається відмулюванням з наступним висушуванням (і одночасною стерилізацією) порошку мінералу.

За своїм станом глинисті мінерали - високодисперсні системи. Вони характеризуються активною фізико-хімічною взаємодією з водою (набухають і міцно її утримують). Так, наприклад, натрієві форми бентонітів при змочуванні водою набухають, збільшуючись в обсязі у 15-18 разів. Утворені м'які драглі добре розподіляються на шкірі і сприймають багато лікарських речовин, тому що мають хімічну індиферентність.

Здатність бентоніту при додаванні води перетворюватися в гель робить можливим його використання для виготовлення сухих концентратів у формі порошків чи таблеток.

За найпростішими прописами бентонітова основа складається з 13-20 % натрієвої форми мінералу, 10 % гліцерину і 70-77 % води.

Фітостеринові основи. Фітостерин являє собою білий чи злегка жовтуватий порошок, жирний на дотик, одержуваний при гідролізі соснової деревини.

При збовтуванні з гарячою водою розбухає і поглинає до 120 % води, утворюючи мазеподібні продукти різної щільності, має здатність стабілізувати емульсійні системи.

Для виготовлення мазей запропонована основа, що складається з фітостерину (12-15 %) і води (85-88 %). Фітостерин змішують з холодною водою і суміш нагрівають до 50-60 °С протягом 4-6 годин при постійному перемішуванні. Утворюється біла чи злегка жовтувата маса, що легко і рівномірно намазується на шкірний покрив. Вона легко змішується з лікарськими речовинами і не змішується з вазеліном, жирами й оліями.

При тривалому зберіганні фітостеринова основа висихає. Однак при наступному змішуванні фітостерину, що залишився, з теплою водою (50-60 °С) знову утворюється маса, що має початкові властивості. Ця властивість фітостерину дає можливість одержувати сухі концентрати мазей. Фітостеринова основа сама по собі підсушує запалену шкіру.

Характеристика ліпофільно-гідрофільних (дифільних) основ. Це різні за складом композиції, що мають як ліпофільні, так і гідрофільні властивості. Вони характеризуються здатністю змішуватися як з жиророзчинними речовинами, так і з водними розчинами лікарських речовин.

Рекомендовано емульсійну основу, до складу якої входять натрію лаурилсульфат - 2 частини, білий віск - 1 частина, пропіленгліколь- 10 частин, цетиловий спирт - 15 частин, вода очищена - 72 частини. На водяній бані сплавляють віск, пропіленгліколь і цетиловий спирт. Отриманий сплав енергійно змішують з теплим (60 °С) водним розчином натрію лаурилсульфату до одержання однорідної маси. її можна використовувати для виготовлення мазей із сульфаніламідами, осадженою сіркою, саліциловою і бензойною кислотами, препаратами ртуті та ін.

Запропоновано емульсійні основи наступних сполук:

Триетаноламіну2,0

Стеаринової кислоти15.0

Ланоліну б/в2,0

Масла вазелінового25,0

Гліцерину5,0

Води очищеноїдо 100.0

До сплаву стеаринової кислоти, ланоліну й масла вазелінового додають нагрітий розчин триетаноламіну і гліцерину у воді і добре перемішують до охолодження.

Гідрогенізованого сульфожиру 8,0

Натрію альгінату2.0

Парафіну30,0

Воску білого2,0

Води очищеноїдо 100,0

Спочатку готують водний розчин натрію альгінату, що, набухаючи, утворює гель, інші компоненти сплавляють і змішують з гелем.

Емульсійних восків7,0

Масла вазелінового7,5

Гліцерину12,5

Есилону-510,0

Натрію бензоату0,2

Води очищеної62.8

Виготовляють змішуванням у ступці сплаву емульсійних восків, есилону-5, масла вазелінового і гліцерину з підігрітим розчином натрію бензоату у воді. Ця основа використовується для виготовлення мазей з анестетиками (анестезин, новокаїн, тримекаїн, дикаїн).

Для виготовлення очних мазей з пілокарпіну гідрохлоридом використовують основу, що складається з емульгатора 3 і - 15 частин, коричного спирту - 0,15 частин і води очищеної - 77,85 частин.

Емульсійні основи типу В/О при тривалому перебуванні на шкірі можуть викликати її мацерацію, що ще більше сприяє резорбції лікарського препарату. Вони характеризуються невеликими значеннями пластичної в'язкості, границі текучості, тому легко наносяться на шкіру. Будучи емульсіями другого роду, вони менше здатні змінювати свою консистенцію при зберіганні.

За властивостями жироцукри є ПАР і, отже, можуть бути емульгаторами. Ф. А. Жогло синтезував і вивчив ряд моно- і диефірів сахарози. Ним установлено, що диефіри пальмітинової і стеаринової кислот у кількості 2 % здатні з вазеліновим маслом (47 %). водою (45 %), метилцелюлозою (1 %) і церезином (5

%) утворювати стійку консистентну емульсію типу В/О. Метилцелюлоза і церезин у ній виконують роль загущувана.

У чистому вигляді жироцукри являють собою безбарвні кристалічні речовини без смаку і запаху. В організмі розпадаються на жирні кислоти, глюкозу і фруктозу. Не діють алергічно на шкіру, зберігають постійні значення pH шкіри і нормальний водний баланс.

На базі емульгатора Т-2 Е. Н. Кутумова запропонувала мазеву основу, яка згідно з ФС 42-124-72 називається «консистентна емульсія вода-вазелін» і має такий склад:

Вазеліну 60.0

Емульгатора Т-2 10.0

Води очищеної 30,0

Вазелін з емульгатором сплавляють при помішуванні на водяній бані, поступово додають гарячу воду (90-95 %), знову перемішують доти, поки температура не знизиться до 30 °С, і залишають у прохолодному місці до наступного дня.

Маса мазеподібної консистенції білого кольору з жовтуватим відтінком. Вона включена в ДФ IX як основа для виготовлення мазей сірчаної простої, скипидарної і з калію йодидом.

Для аптечного виготовлення мазей рекомендовані дві емульсійні основи. До складу першої входить ланолін безводний - 168 частин, вазелін -240 частин, вода очищена - 72 частини.

Друга емульсійна основа складається з ланоліну безводного, олії соняшникової і води очищеної, взятих у рівних кількостях. Спочатку сплавляють ліпофільні компоненти, потім додають при помішуванні гарячу воду, емульгування продовжують до повного охолодження основи.

Термін придатності цих основ обмежений при температурі не вище 25 °С для першої основи - 15 діб, для другої - 5 діб.

Абсорбційні основи. Поряд з емульсійними основами широке застосування знайшли безводні сплави ПАР з компонентами, що мають гідрофільні та гідрофобні властивості.

Ці своєрідні консистентні напівфабрикати ряд дослідників відносять до особливого класу мазевих основ, називаючи їх абсорбційними. Завдяки наявності ПАР ці основи здатні змішуватися з водою, водними розчинами лікарських речовин, утворюючи емульсії типу В/О або М/В. У зв'язку з цим термін «абсорбційна» позначає лише властивість основи інкорпорувати воду.

Запропоновано абсорбційну основу такого складу:

Спиртів шерстяного воску 6.0

Вазеліну 10,0

Церезину 24.0

Масла вазелінового 60,0

Ці інгредієнти сплавляються на водяній бані при 70-80 оС. і суміш перемішується до охолодження. Допускається зміна концентрації церезину і вазелінового масла з мстою одержання основи будь-якої бажаної консистенції. Для одержання емульсійної основи на спиртах шерстяного воску слід до розплавлених інгредієнтів абсорбційної основи при перемішуванні додати 50 % води, нагрітої до 70-80 °С. В цю основу можна вводити різні лікарські речовини: сірку, цинку оксид, борну і саліцилову кислоти, гідрокортизон, левоміцетин, калію йодид, стрептоцид та ін. Стабільність мазі зберігається більше 2 років.

До складу багатьох абсорбційних основ поряд з ПАР, оліями, восками включені вуглеводні. Це зв'язано з прагненням зменшити несприятливий вплив вуглеводнів на шкіру, слизову, раневі поверхні.

Для виготовлення мазей також використовуються сплави вазеліну з ланоліном безводним v різних співвідношеннях: 9:1, 8:2. 6:4.

Численні дослідження показують, що основи для мазей по їх здатності забезпечувати найбільш інтенсивне вивільнення і резорбцію лікарських препаратів можна розташувати в наступний ряд: гідрофільні, емульсійні типу О/В. емульсійні типу В/О, абсорбційні і гідрофобні. Але дотримувати зазначеної вище залежності активності мазі від характеру основи при одержанні мазей з новими лікарськими препаратами не можна. Існує чимало даних, які показують, що в кожному конкретному випадку в першу чергу необхідно враховувати направленість дії лікарського препарату, його властивості, характер взаємодії з компонентами основи й інші фактори.

ВЛАСНА ТЕХНОЛОГІЯ МАЗЕЙ

Виготовлення гомогенних мазей. Мазі-сплави - це сполучення декількох плавких взаєморозчинних компонентів. До складу таких мазей можуть входити жири, воски, вуглеводні, смоли, пластирі, олії й інші речовини. Інгредієнти можуть бути як твердими, так і м'якими чи рідкими.

Сплавку компонентів проводять на водяній бані у порцеляновій чи емальованій чашці. Загальна технологія мазей-сплавів полягає в наступному: у першу чергу плавлять найбільш тугоплавкі речовини і до отриманого розплаву додають інші інгредієнти в порядку зниження температури плавлення; рідкі компоненти додають в останню чергу; отриманий рідкий розплав при необхідності проціджують крізь марлю в підігріту ступку (50-55 °С) і перемішують до охолодження. При цьому мазь стає пухкою, м'якою, легко розмазується внаслідок того, що перемішування перешкоджає утворенню мікрокристалічних каркасів, а також викристалізовуванню деяких твердих інгредієнтів, що надають мазі грубозернистої структури.

Перемішування особливо доцільне, якщо у пропис мазі входить парафін, інакше він може виділитися у вигляді великих кристалів. Крім того, при розмішуванні мазі одержують пухку пористу структуру внаслідок інкорпорування повітря.

Порівняльна плавкість речовин, що входять до складу мазей-сплавів, приводиться нижче в такому порядку:

Проціджування невеликих кількостей мазі (10,0-20,0 г) у процесі їх виготовлення за рецептами приводить до великих втрат, тому в аптеках користуються основами, попередньо процідженими.

Приклади мазей-сплавів: спермацетова мазь (Unguentum Cetacei) - сплав 1 частини воску з 2 частинами спермацету і 7 частинами персикової олії; мазь діахільна (Unguentum Diachylon) - сплав рівних частин пластиру свинцевого простого і вазеліну: офіцинальна мазь нафталанна (ДФ IX ст. 728) та ін. Rp.: Naphthalani liquidi raffinati 70,0

Paraffini 18,0

Petrolati 12,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Для пов'язок.

Розплавляють петролатум (tплав. - 60-62 °С), до отриманого розплаву при помішуванні додають парафін (tплав. - 50-54 °С) і в останню чергу - нафту нафталанську. Сплав перемішують у теплій ступці до повного остигання.

ппк

Дата № рецепта

Petrolati 12,0

Paraffini 18,0

Naphthalani liquidi raffinati 70,0

mзаг. = 100 ml

Приготував:(підпис)

Перевірив:(підпис)

Мазі-розчини - це мазі, що містять лікарські речовини, розчинні в мазевій основі (незалежно від /У природи).

Лікарські речовини розчиняють у розплавленій основі в порцеляновій (фарфоровій) чашці при обережному нагріванні на водяній бані.

Якщо в складі мазі прописана рідина, у якій розчинна речовина, то її розчиняють у цій рідині, а потім змішують з іншими компонентами.

Якщо лікарські речовини легко розчиняються в мазевій основі і прописані в невеликих кількостях (до 5 %), то їх спочатку розтирають з рівною кількістю жирного або вазелінового масла до повного розчинення, потім частинами додають основу, ретельно перемішують до однорідності.

При виготовленні мазей-розчинів потрібно враховувати наступне:

- якщо лікарська речовина має леткі властивості (камфора, ментол та ін.), то її розчиняють у напівостиглому розплаві (45-50 °С);

- не слід готувати пересичені розчини, тому що при охолодженні можуть викристалізовуватися розчинені речовини;

- багато лікарських препаратів, розчинних у гідрофобних основах, знижують температуру плавлення останніх внаслідок утворення евтектик, тому для одержання досить щільних мазей-розчинів до складу мазевих основ вводять ущільнюючі компоненти (10 % воску чи парафіну).

Rp.: Mentholi 0,1

Vaselini 10,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Мазь для носа.

У ступці 0,1 г ментолу розтирають з декількома краплями (0,1 г) вазелінового масла до повного розчинення і ретельно змішують з вазеліном.

Офіційний пропис мазі камфорної (ДФ IX ст. 721) трохи змінений: згідно ФС 42-751 -73 у її склад введений парафін.

Rp.: Camphorae10,0 seu10,0

Vaselini60,054,0

Paraffmi-8,0

Lanolini anhydrici30,0 28,0

Misce, fiat unguentum

Da. Signa. Для втирань у плече.

Ланолін безводний і вазелін розплавляють (за правилом сплавки) на водяній бані й в отриманому розплаві, охолодженому до 45-50 °С, розчиняють камфору (летка речовина) і помішують до охолодження. Технологія даної мазі з парафіном аналогічна. Мазь являє собою комбіновану систему: мазь-сплав і мазь-розчин.

ОЦІНКА ЯКОСТІ МАЗЕЙ

Якість приготовлених мазей оцінюють так само, як і інших лікарських форм, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт), упаковку, оформлення, відсутність розшаровування і механічних включень, відхилень у масі. Визначення справжності проводять візуально за зовнішнім виглядом та органолептичними ознаками (запах, колір та ін.), які залежать від властивостей складових лікарських речовин та використаних мазевих основ.

Однорідність мазей визначають по величині часток твердої фази (ДФ XI). Для цього використовують біологічний мікроскоп, оснащений окулярним мікрометром МОБ-1 при збільшенні окуляра 15х і об'єктива 8х. Ціну поділки

окулярного мікрометра вивіряють по об'єкт-мікрометру для проникаючого світла (ОПМ). Пробу мазі відбирають, як зазначено в статті «Добір проб лікарських засобів», і вона повинна бути не менше 5,0 г. Якщо концентрація лікарських речовин у мазях перевищує 10 %, то їх розбавляють відповідною основою до вмісту близько 10% і перемішують. При доборі слід уникати подрібнення часток.

Методика визначення. Із середньої проби мазі беруть наважку 0,05 г і поміщають на необроблений бік предметного скла. Інша сторона предметного скла оброблена в такий спосіб: на середині його алмазом чи якимось іншим абразивним матеріалом наносять квадрат зі стороною близько 15 мм і діагоналями. Лінії фарбують за допомогою олівця по склу. Предметне скло поміщають на водяну баню до розплавлювання основи, додають краплю 0,1 % розчину судану III для жирових, вуглеводневих і емульсійних основ типу В/О чи 0,15 % розчину метиленового синього для гідрофільних і емульсійних основ типу О/В і перемішують. Пробу накривають покривним склом (24х24 мм). Фіксують його шляхом слабкого натиснення і переглядають у чотирьох полях зору сегментів, утворених діагоналями квадрата. Для аналізу одного препарату проводять п'ять визначень середньої проби. У полі зору мікроскопа повинні бути відсутні частинки, розмір яких перевищує норми, зазначені у власних статтях.

Визначення pH мазей необхідне для контролю стабільності лікарських речовин і основи під час зберігання. Порушення pH свідчить про зміну їх фізико-хімічних властивостей.

Важливий критерій якості мазей - показники їх структурно-механічних (реологічних) властивостей. Консистенція мазей впливає на процеси їх виготовлення і розфасовки, намазуваності мазей і вивільнення з них лікарських речовин.

Один з важливих факторів, від яких залежить консистенція, - це гранична напруга зсуву, яка характеризує здатність мазі чинити деякий опір при намазуванні та еструзії (здатності видавлюватися з туб, дозаторів і т. п.).

Важливими реологічними характеристиками мазей є пластична в'язкість, яку можна визначити на ротаційному віскозиметрі, а також пластична міцність, що визначається на конічному пластометрі.

УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МАЗЕЙ

До напрямку удосконалення відноситься розширення асортименту основ для мазей і їх цілеспрямований вибір залежно від призначення мазі. Як приклад можна привести мазь «Нітронг», у якій основа (парафін, цетанол, оксипропілцелюлоза, вазелін) сприяє рівномірному всмоктуванню нітрогліцерину шкірою. Мазь діє пролонгуюче і призначається як додатковий

засіб у сполученні з перорально застосовуваними препаратами для профілактики приступів стенокардії.

Для впливу ліків на локальні процеси в прямій кишці чи на організм у цілому перспективне застосування ректальних мазей, бо при цьому лікарські речовини легко і швидко всмоктуються.

Приведені приклади не обмежують подальшого удосконалення мазей. Перспективними також можуть виявитися мазі, фіксовані на папері, приготовлені по типу гірчичників.

Удосконалення технології мазей і їх якості проводять і в таких напрямках:

-підвищення хімічної, фізичної, мікробіологічної стійкості основ і мазей;

-розробка доступних і об'єктивних методів оцінки якості мазей;

-удосконалення упаковки;

-розробка і впровадження елементів малої механізації при виготовленні мазей в умовах аптек;

-розширення асортименту й уніфікація рецептури мазей і паст. Основні напрямки розвитку мазей можна розділити на наступні етапи:

1.Вивчення біологічних процесів, що відбуваються під час впливу лікарського засобу на ушкоджену і неушкоджену шкіру.

2.Створення м'яких лікарських форм із контрольованим впливом і вивільненням лікарських засобів, що забезпечують очікуваний терапевтичний ефект у визначеному місці й в очікуваний час.

3.Пошук носіїв, що забезпечують доставку лікарських засобів до місця захворювання.

Існує медична і фізико-хімічна класифікація мазей. Відповідно до медичної класифікації мазі поділяють за дією і місцем застосування. Залежно від дії розрізняють мазі поверхневого і глибокого дії. За місцем застосування розрізняють мазі:

Дерматологічні (власне мазі), які застосовуються на шкіру;

Очні, які застосовуються на кон'юнктиву ока;

Для носа, що наносяться на слизову оболонку нижньої носової раковини;

Вагінальні

Уретральні

Ректальні.

Останні три види мазей вводяться за допомогою спеціальних шприців.

Відповідно до фізико-хімічної класифікацією мазі поділяють за консистенцією · Типом дисперсних систем і мазевих основ. Залежно від консистенції розрізняють:

· рідкі мазі (лініменти)

· креми

· гелі

· власне мазі

· густі мазі — пасти

· сухі мазі-напівфабрикати, призначені для розведення водою або жирами.

За типом дисперсних систем (в залежності від ступеня дисперсності лікарської речовини і характеру її розподілу в основі) розрізняють: · гомогенні · Гетерогенні мазі. Гомогенні мазі - це системи, які характеризуються відсутністю міжфазної поверхні розділу між лікарськими речовинами і основою мазі. В цьому випадку лікарська речовина розподілена в основі по типу розчину, тобто доведена до молекулярного або міцелярного ступеня дисперсності. До гомогенним відносяться: мазі-розчини, мазі-сплави і екстракційні мазі. Гетерогенні мазі - це системи, які мають поділ фаз з різними прикордонними шарами. До них відносяться суспензійні (тритураційних), емульсійні і комбіновані мазі. Різне фізичний стан лікарських речовин в мазі пояснюється переважно їх властивостями (розчинністю або не розчиняється в воді і маслі тощо), в залежності від яких утворюється і відповідний тип мазі. За типом (характером) мазевих основ розрізняють мазі, приготовлені на: Гідрофобних (ліпофільних), гідрофільних Дифільних (гідрофільно-ліпофільних) основах. Таким чином, медична класифікація дає загальне уявлення про мазі (призначення, застосування і т. П.), А фізико-хімічна - відбиває технологію мазей і критерії їх якості. Різні мазеві основи Мазеві основи можуть бути у вигляді індивідуальних або суми різних речовин, які обумовлюють необхідний обсяг, відповідну консистенцію і деякі специфічні особливості мазі. Завдяки консистенції основа - прекрасний змазуючій засіб для шкіри, яка робить її м'якою, гладкою, еластичною і охороняє від висихання. Під дією основи природна жирова захист шкіри посилюється, швидше загоюються тріщини і садна, зменшується випаровування води, завдяки чому набухає роговий шар і затримується природна теплота, чим досягається значна захист від вологості і холоду. Остання обставина мас суттєве значення для плавців, які знаходяться у воді в період змагань. Крім того, основи добре вбирають у себе зовнішнє забруднення шкіри і полегшують його видалення. Ці та інші дослідження показують, що мазевих основ не просто індиферентний носій, а активний компонент фармакодинаміки мазі. Вибір мазевої основи залежить від фізико-хімічних властивостей призначуваних лікарських засобів і характеру дії мазі. Основа, яка б забезпечувала максимальний терапевтичний ефект мазі, повинна відповідати таким вимогам:

· Мати добре намазиваемость, тобто необхідні структурно механічні (консистентні) властивості: в'язкість, пластичність, текучість, тиксотропність і тд .;

· Добре сприймати лікарські речовини, тобто мати абсорбуючу здатність;

· Не змінюватися під дією повітря, світла, коливань температури і не реагувати з лікарськими речовинами, які вводяться в неї, тобто мати хімічну стійкість;

· Бути індиферентною у фармакологічному відношенні, не мати подразнюючої і сенсібілізуючой дії, сприяти зберіганню первісного значення pH шкіри або слизової оболонки;

· Не піддаватися обсеменению мікроорганізмами;

· Не повинна бруднити одяг, не бути занадто липкою, легко змиватися за допомогою мила і без нього;

Властивості основи повинні відповідати меті призначення мазі: основи захисних мазей, застосовувані з профілактичною метою, повинні швидко засихати і щільно прилягати до поверхні шкіри; основи для поверхнево діючих мазей не повинні всмоктуватися; основи для мазей резорбтивної дії повинні, навпаки, глибоко проникати в шкіру, досягати кров'яної про русла і сприяти всмоктуванню лікарських речовин.Однак мазевих основ, які повністю відповідали б цим вимогам, немає. Тому для отримання необхідної якості основи часто застосовують суміші різних речовий (складні мазеві основи).

КЛАСИФІКАЦІЯ ОСНОВ.

Речовини, що використовуються як основи для мазей, відрізняються за джерелами отримання, хімічним складом, фізико-хімічними властивостями. Це знайшло своє відображення в класифікації основ, наведених в різних навчальних посібниках, підручниках, оглядах і статтях. Істотним недоліком багатьох пропонованих класифікацій є те, то вони змішують основи для мазей з їх окремими компонентами.

Залежно від джерел отримання мазеві основи та їх компоненти підрозділяються на натуральних і штучних. В останню групу входять основи, які є різноманітними синтетичними або полусинтетическими речовинами або їх сумішами як одна з одною, так і з натуральними речовинами.

За хімічним складом основи поділяються на ефіри гліцерину і жебраками жирними кислотами, складні ефіри цих кислот з високомолекулярними одноатомними спиртами, високомолекулярні вуглеводні та їх аміни, неорганічні сполуки, полісахариди та ін.

В основу класифікації має бути покладений найбільш характерна ознака, що дозволяє об'єднати речовини в єдину, органічно пов'язану групу. Такий характерна ознака для всіх речовин або композицій основ - їх здатність взаємодіяти з водою.

За інтенсивністю взаємодії і водою всі основи поділяють на три групи:

· гідрофобні

· гідрофільні· дифільні

До цієї групи належать:

· жирові

· вуглеводневі

· Силіконові основи.

Жирові основи. Серед жирових основ найбільш широке застосування мають жири тваринного і рослинного походження, а також продукти їх промислової переробки. Вони є тригліцеридів вищих жирних кислот і близькі за своїм складом до жирових виділень шкіри. Жири індиферентні, добре всмоктуються, змішуються з багатьма лікарськими речовинами і добре їх вивільняють, порівняно легко змиваються теплою мильною водою.

Але разом з тим вони недостатньо стійкі і розкладаються (гіркнуть) з утворенням вільних жирних кислот, альдегідів та інших сполук, які можуть вступати в хімічні реакції з наявними у складі мазей лікарськими речовинами і подразнюючу діяти на шкіру.

Свинячий жир (Adeps suillus depuratus. Axungia porcina depurata) отримують витоплюванням жиру, який покриває внутрішні органи свині. Він являє собою суміш тригліцеридів олеїнової кислоти і тріпальмітіну і тристеарин. Продукт білого кольору, м'якої ніжної консистенції, має дуже слабкий запах, плавиться при температурі 34 - 35 ° С, в свіжому вигляді не подразнює шкіру і не перешкоджає шкірному диханню, досить легко проникає крізь епідерміс і добре віддає шкірі лікарські речовини.

Яловичий жир (Sebum bovinum) належить до числа твердих жирів, оскільки містить тригліцериди твердих насичених жирних кислот пальмітинової і стеаринової і порівняно мало тригліцеридів ненасичених кислот типу лінолевої. Він має жовтувате забарвлення і слабкий запах, температура його плавлення 42 52 ° С. При кімнатній температурі він твердий і крихкий, через те в чистому вигляді як мазеві основи непридатний. Іноді він використовується для ущільнення мазей на жирових основах.

Аналогічні властивості і застосування має баранячий жир.

Гусячий жир (Adeps anscrinum) - м'яка маса жовтувато кремового кольору з температурою плавлення 26-34 ° С; належить до числа важко застигає жирів, використовується в складі мазей при обмороженнях.

Рослинні жири (масла). Велика частина рослинних жирів відноситься до числа рідких, тому вони в чистому вигляді як основи не використовуються. Вони досить широко застосовуються як добавки до твердих основ (жирів, восків, вуглеводнів), утворюючи сплави м'якої консистенції. У технології мазей використовують олії: мигдальне, абрикосовий, персикову, соняшникову, сливову, бавовняну, оливкову та ін.

Гідрогенізовані жири - це продукти промислової переробки жирів і рослинних олій.

Процес гідрування природних жирів здійснюється в реакторах при підвищеній температурі (180-240 ° С) і тиску, в присутності каталізаторів (зазвичай мідно нікелевих) і при постійній подачі водню.

В результаті насичення воднем гліцеридів ненасичених жирних кислот останні перетворюються в насичених, утворюючи продукти будь-якої консистенції з різними температурами плавлення аж де твердих продуктів, які мають більшу стабільність фізико-хімічних показників.

Гідрогенізовані жири можуть бути використані:

а) самостійно як основи для мазей, якщо вони в'язкопластичні;

б) як компоненти основ для мазей, якщо вони тверді або напіврідкі.

ДФ XI як мазеві основи рекомендує використовувати такі мазеподібні продукти:

Саломас, гідрожір чи (Adeps hydrohcnisatus), який отримують з рафінованої олії; схожий на свинячий жир, але більш щільний.Рослинна сало (Axungia vegetabilis) - сплав, який складається з 88-90% гідрожір і 10-12% рослинного маслаВуглеводневі основи.У 1876 р в фармацевтичну практику був введений вазелін як основа для мазей. Як компоненти основ для мазей в цей час стали також застосовувати рідкі і тверді парафіни. Комбінації рідких і твердих вуглеводнів давали можливість створювати мазеві основи необхідної консистенції, які б не горклі, були нейтральними і сумісними з великою кількістю лікарських препаратів.

Вазелін (Vaselinum) являє собою очищену суміш твердих, м'яких і рідких вуглеводнів. одержуваних з нафти.

Однорідна мазеподібної маса без запаху, білого або жовтуватого кольору. При намазуванні на скляну пластинку дає рівну незповзаючу плівку. З жирними маслами і жирам-змішується у всіх співвідношеннях. При розплавлюванні дає прозору рідину зі слабким запахом парафіну або нафти. Температура плавлення 37-50 ° С. Чи не омілюється розчинами лугів, що не окислюється, що не гіркне на повітрі і не змінюється при дії концентрованих кислот.

Вазелін широко застосовують як самостійну мазевих основ для поверхнево діючих дерматологічних мазей. Для застосування на слизові оболонки і збільшення резорбтивної здатності вазеліну його комбінують з ланоліном.

Для очної практики застосовують вазелін сорту «для очних мазей», очищений від оновлюють домішок і підданий гарячому фільтрування та стерилізації.

Поруч з фармакопейним застосовують також вазелін медичний за, який отримують сплавляння церезина, парафіну, очищеного петролатуму або їх домішок з очищеним нафтовим маслом.

Петролатум (Petrolatum) - не суміш твердого парафіну з мінеральним маслом, світло-коричнева маса з температурою плавлення вище 60 ° С. Отримують при депарафінізацією нафтових авіаційних масел. Для медичних

цілей додатково очищається і використовується в складних основах для мазей як наповнювач.

Парафін (Paraffinum solidum) являє собою білу кристалічну масу, жирну на дотик. Складається з високомолекулярних вуглеводнів, має температуру плавлення 50-57 ° С, застосовується як добавка до основ з метою ущільнення їх консистенції. В умовах жаркого клімату до звичайної основі ДФ Х рекомендує додавати 10% парафіну або воску.

Масло вазелінове, або рідкий парафін (Oleum Vaselini, Paraffinum liquidum) - це фракція нафти, одержувана після відгонкі гасу. Безбарвна маслянистa рідина без запаху і смаку, нерозчинна у воді і легко змішується в усіх відношеннях з рослинними оліями (крім рицинової). Застосовується з мстою отримання основи більш м'якої консистенції.

Озокерит (Osokeritum) - воскоподібний природний мінерал, або гірський віск, суміш високомолекулярних вуглеводнів. Застосовується в складних основах у вигляді обессмоленной озокериту - ясно-жовтою маси, яка плавиться при температурі вище 60 ° С.

Віск (Ceresinum) рафінований озокерит, який являє собою аморфну безбарвну ламку масу, яка плавиться при 68-72 ° С. У хімічному відношенні індиферентний. Добре сплавляється з жирами і вуглеводнями, утворюючи сплави, які не кристалізується. Застосовується для отримання складних мазевих основ (штучних вазеліном).Вазелін штучний (Vaselinum artificiale) - це складні сплави, приготовлені з рідкого і твердого парафінів, обессмоленной озокериту або церезину, іноді з добавкою петролатуму. У найпростішому випадку це сплав 1 частини парафіну і 4 частин вазелінового масла (Unguentum Paraffini). Сплав схильний до синерезису і при зберіганні стає зернистим. Якість цих сплавів зазвичай тим краще, чим більш складне поєднання компонентів.Нафталанской нафту (Naphlhalanum liquidum, Naphtha Naphthalani) - густа сіропоподібна рідина чорного кольору з зеленкуватого фіюоресцснцією і своєрідним запахом. Змішується у всіх співвідношеннях з гліцерином, оліями і жирами. Діє дезінфікуючий і болеутоляюще. Ефективний лікувальний засіб при опіках I і П ступеня. Є ряд прописів з нафталанською нафтою для лікування корости, сверблячки, екзем, бешихи шкіри, артритів, радикулітів та інших захворювань.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГІДРОФІЛЬНИХ ОСНОВ.

Гідрофільні мазеві основи містять у собі речовини різної хімічної природи, поєднувані загальною властивістю розчинятися або набухати у воді. Вони являють собою драглі високомолекулярних сполук (природні або синтетичні) або високодисперсних гідрофільних глин.

Деякі з цих основ добре всмоктуються через шкіру, інші - утворюють на шкірі більш-менш пружні захисні плівки, тобто втрачають воду за рахунок випаровування. Оскільки випаровування води пов'язане з поглинанням тепла,

гідрофільні основи мають охолоджуючу дію, яке нагадує дію вологої пов'язки. Гідрофільні основи сумісні з багатьма лікарськими сполуками і легко їх вивільняють із зовнішнього водної фази в тканини організму.

Крохмале-гліцеринова основа, або гліцеринова мазь (Unguentum Glycerini) являє собою білуватого кольору напівпрозору драглюватої консистенції масу, легко розчинну у воді і секретах слизових оболонок. Ця остання обставина сприяло її тривалого додатком як основи для виготовлення мазей, які наносяться на слизові оболонки. Згідно ДФ IX крохмале-гліцеринову мазь готують шляхом змішування 7 частин пшеничного крохмалю з рівного кількістю води очищеної з наступним додаванням 93 частин гліцерину при обережному нагріванні на водяній бані до отримання 100 частин однорідної маси. Основа стійка щодо мікрофлори, але нестійка у фізико-хімічному відношенні, тому що при зберіганні піддається синерезису.

Колагенові основи.

Колаген - це природний біополімер, який представляє собою фібрілярній білок сполучної тканини тварин. Отримують його з певних ділянок шкіри у вигляді пастоподібної маси або розчину. Колаген раніше використовували для виготовлення ряду медичних виробів (шовний матеріал, судинні протези і тд.). Потім з нього почали отримувати плівки, які містять лікарські речовини різного призначення. Колаген дуже перспективний для мазей, тому що забезпечує виражений терапевтичний ефект і пролонговану дію.

Як гідрофільні основи були запропоновані Трагакант-гліцерінові драглі, які містять 3% трагаканту і до 40% гліцерину.

У закордонній практиці знайшли застосування пектинові, альгінової, муцину та інші основи з рослинних ВМС.

У нашій країні були досліджені можливості застосування розчинів полісахаридів мікробного походження як основи для мазей.

Метилцелюлоза (МЦ) - простий ефір, який отримують взаємодією лужної целюлози і хлористого метилу. Введення МЦ в мазі на жирових основах надає їм гідрофільність і більш швидку вивільнення лікарських речовин, покращується контактування лікарських речовин з ураженими ділянками шкіри. Володіючи адсорбційними властивостями, МЦ поглинає різного роду виділення пошкодженої шкіри і створює захисну плівку на поверхні шкіри. МЦ сумісна з багатьма лікарськими препаратами.

Натрій-карбоксиметилцелюлоза (НАТРИЙ-КМЦ). Розчини натрій-КМЦ як основи для мазей застосовуються обмежено, хоча і мають перспективи.

Основи на базі МЦ і натрій-КМЦ зазвичай одержують, змішуючи їх з гліцерином за прописами:

1) метилцелюлози 6,0 г, гліцерину 20,0 г, води 74 мл;

2) натрій-КМЦ 6,0 г, гліцерину 10,0 г, води 84 мл.

В основи додають консерванти.

Заслуговують уваги й інші похідні целюлози, які випускаються у виробничому масштабі.

Як основи для мазей відоме застосування оксіпропілметілцелюлозі (ОПМЦ) і ацетофталілцелюлозі (АФЦ).

Поліетиленоксидна (поліетіленгліколеві) (ВЕО) основи отримують сплавлюванням твердого та рідкого полиетиленоксиду.

ПЕО - основа складається з 60,0 г ПЕО-400 і 40,0 г ПЕО-4000 або 70.0 г ПЕО-400 і 30,0 г ПЕО-1500. На водяній бані при 70 ° С розплавляють ПЕО-4000 (ПЕО-1500), додають ПЕО-400 і перемішують механічною мішалкою протягом 30 хвилин до отримання однорідної м'якої сметаноподібної маси.

Поліетіленгліколева основа - нейтральна, нетоксична, при тривалому застосуванні НЕ мацерируются шкіру, легко вивільняє лікарські речовини, не є середовищем для розвитку мікроорганізмів.

Крім цього, ПЕО-основи мають здатність розчиняти гідрофільні і гідрофобні лікарські речовини; слабке бактерицидну дію, обумовлену наявністю в молекулі первинних гідроксильних груп; осмотичну активність, яка сприяє лікуванню забруднених ран. У таких випадках мазі на ПЕО діють як вимивають і миючі засоби.

Поліетиленові гелі (наприклад, аеросил 4 ч., Масла вазелінового 84 ч., Парафіну 6 ч., Поліетилену високого тиску 15 ч.) Входять до складу захисних мазей (для захисту шкіри від дії лугів, кислот), прохолоджуючих емульсійних кремів та ін. вони індиферентні, погано змиваються з поверхні шкіри, несумісні з водою і водними розчинами лікарських речовин, спиртом, березовим дьогтем, ихтиолом.

Основи з глинистих мінералів. До складу глин і глинистих порід входять найбільш характерні і специфічні для них мінерали: каолініт - основний мінерал медичної білої глини, монтморілоніт-бентонітовіх глин тощо Вони на 90% складаються з оксидів силіцію, алюмінію, феруму, магнію і води. У незначних кількостях до складу мінералів також входять оксиди кальцію, натрію, калію, титану. Деякі з цих оксидів в окремих мінералах відсутні.

Характеристика Ліпофільність-гідрофільних (дифільних) основ.

Це різні за складом композиції, які мають як ліпофільні, так і гідрофільні властивості. Вони характеризуються здатністю змішуватися як з жиророзчинними речовинами, так і з водними розчинами лікарських речовин.

До цієї групи основ належать як безводні сплави ліпофільніх основ з емульгаторами, що здатні поглинати значну кількість води (абсорбційні основи), так і водосодержащие - емульсійні основи.

Ліпофільність-гідрофільні основи, на відміну від вуглеводнів, забезпечують значну резорбцію лікарських речовин з мазей, не заважають газо- і теплообміну шкірного покриву, мають гарні консистентні властивості. Таким чином, це одна з найбільш поширених і перспективних основ.

Найпоширеніший представник цієї групи - ланолін (Lanolinum). який отримують з промивних вод овечої вовни.

Тому часто ця речовина називають вовняним воском (Adeps lanae). Природна суміш складних ефірів високомолекулярних циклічних спиртів, жирних кислот і вільних високомолекулярних спиртів. Очищений ланолін - маса біло жовтого кольору, густий, в'язанням, мазеподібної консистенції, зі своєрідним слабким запахом; температура плавлення 36-42 0 С. У воді ланолін нерозчинний, але змішується з нею, поглинаючи (емульгіруя) її понад 150%, не втрачаючи при цьому свою мазеобразную консистенцію. На цьому важливому та цінне властивість засноване застосування безводного ланоліну (Lanolinum anhydricum), оскільки за допомогою його в мазі можна вводити велику кількість водних рідин. Безводний ланолін має досить високу стабільність і хімічну індиферентність. Він здатний всмоктуватися шкірою і слизовими оболонками, не подразнює їх, легко сплавляється з жирами, вуглеводнями і воском. Недолік безводного ланоліну як основи - висока в'язкість, клейкість і трудноті намазування - не дозволяє застосовувати його в чистому вигляді. З цієї причини він майже завжди застосовується в суміші з іншими основами і найчастіше з вазеліном.

ДФ Х рекомендує користуватися ланоліном водним (Lanolinum hydricum), якщо в рецепті не зазначений вид ланоліну. Водний ланолін це густа жовтувато-білого кольору в'язка маса, яка складається з 70 частин ланоліну безводного і 30 частин води. При нагріванні, як всяка емульсійна система - розшаровується.

Спермацет (Cetaceum) твердий воскоподібний продукт, який отримують з кашалотового жиру. Це складний ефір етилового спирту і пальмітинової кислоти, температура плавлення 45-54 °С, стійкий при зберіганні. Легко сплавляється з жирами, воском, вазеліном. Ці сплави мають певну щільність, своєрідну слизьку і здатність поглинати рідини, утворюючи грубі емульсії, їх часто застосовуються в косметиці для виготовлення кремів.

Віск (Сега). Бджолиний віск являє собою тверду, зернисту, ламку масу від жовтого до коричневого кольору зі слабким запахом меду. Плавиться при температурі 63 65 °С.

Бджолиний віск добре сплавляється з жирами, вуглеводнями і іншими воском. Завдяки наявності 11 вищих спиртів віск здатний емульгувати деякі кількості води. Він додає основам і мазей пластичність і підвищує їх щільність.

Введення лікарських речовин в мазі проводять з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей і виписаних кількостей.

Лікарські речовини, нерозчинні ні у воді, ні в основі (цинку оксид, бісмуту нітрат основний, глина біла, дерматол, норсульфазол, сірка, стрептоцид, тальк та ін.), Як правило, вводять до складу суспензійних мазей у вигляді порошків, подрібнених до максимальному ступені дисперсності за правилом Дерягина по типу суспензії.

У суспензійні мазі вводять також водорозчинні речовини, які вимагають для розчинення значної кількості води (натрію тетраборат. Кислота борна, сульфаніламідні препарати та ін.).

За типом суспензії вводять в дерматологічні мазі - цинку сульфат і резорцин.

Якщо сумарна кількість цих речовин до 5%, їх розтирають з рідиною, яка подібна за властивостями до основи: гідрофільна основа - вода очищена, вазелін - вазелінова олія, жирова основа - кісточкова олія. Рідини беруть за правилом Дерягина? від маси сухої речовини.

Якщо сумарна кількість цих речовин більше 5%, їх розтирають за правилом Дерягина від маси сухої речовини подплавімой основи.

Лікарські речовини, розчинні у воді (солі алкалоїдів, калію йодид, новокаїн, срібла нітрат та ін.) Вводять переважно до складу емульсійних мазей, розчиняючи їх у мінімальній кількості води або в основі, якщо основа гідрофільна.

Якщо основа гідрофобна і сумарна кількість цих речовин до 5%, їх розчиняють у воді, водних розчинах, рідких екстрактах, якщо вони прописані в рецепті і емульгують ланоліном. Якщо гидрофильная рідина не прописана в рецепті її вираховують із ланоліну водного (30%) і емульгують ланоліном водним (70%)

Лікарські речовини, розчинні в жирах (камфора, ментол, тимол, хлоралгідрат, фенол кристалічний, анестезин до 2%, фенилсалицилат та ін.) Вводять в однофазні мазі-розчини, розчиняючи їх у жирній основі або її складової частини.

Якщо сумарна кількість цих речовин до 5%, їх розтирають з рідиною, яка подібна за властивостями до основи: вазелін - вазелінова олія, жирова основа - кісточкова олія. Рідини беруть стільки, скільки речовин.

Якщо сумарна кількість цих речовин більше 5%, їх розтирають з рівною кількістю до маси сухих речовин подплавімой основи.

У гідрофільні основи ці речовини вводять за типом суспензії.

Виготовлення комбінованих мазей.

Ці мазі можна розглядати як мазі змішаного типу, які складаються з окремих типів мазей. Комбіновані мазі - це складні багатокомпонентні мазі, які містять в своєму складі кілька лікарських речовин з різними фізико-хімічними властивостями, які вимагають виготовлення різних типів-мазей: суспензій, емульсій, розчинів, сплавів.

Виготовлення комбінованих мазей регламентується тими ж правилами, які передбачені в технології окремих типів мазей. При цьому з урахуванням наявності виникають комбінацій (наприклад, мазь-суспензія і розчин або мазь-емульсія і мазь-розчин та ін.) Можлива різна послідовність технологічних стадій, яка повинна бути раціональною.

В аптечних умовах виготовлення комбінованих мазей проводять в одній і тій же ступці, при необхідності зміщуючи отриману раніше частину мазі до

носика або на стінку ступки. Тому, якщо до складу комбінованої мазі входять лікарські речовини, які утворюють суспензійний тип мазі, доцільніше першої в ступці приготувати мазь-суспензію.

Комбіновані мазі виготовляють в наступній послідовності:

· Мазь-суспензія

· Мазь-розчин· Мазь емульсія.· * Мазі- сплави можна готувати у міру необхідності

Технологічні стадії приготування мазей-суспензій

1. Дотримання санітарного режиму і підготовка робочого місця
2. Отвеска лікарських речовин
3. Змішування за правилами приготування складних порошків.
4. Отвеска основи
5. Диспергирование з допоміжною рідиною або підтопленої основою
6. Змішування

Технологічні стадії приготування мазей-розчинів

1. Дотримання санітарного режиму і підготовка робочого місця
2. Отвеска лікарських речовин
3. Змішування за правилами приготування складних порошків.
4. Отвеска основи
5. Диспергирование з допоміжною рідиною або підтопленої основою
6. Змішування

Технологічні стадії приготування мазей-емульсій

1. Дотримання санітарного режиму і підготовка робочого місця
2. Отвеска лікарських речовин
3. Змішування за правилами приготування складних порошків.
4. Отвеска емульгатора
5. Розчинення в воді очищеній
6. Емульгування

Виготовлення комбінованих мазей проводять в одній і тій же ступці, при необхідності зміщуючи отриману раніше частину мазі до носика або на стінку ступки.

ОЦІНКА ЯКОСТІ МАЗЕЙ

Якість приготовлених мазей оцінюють так само, як і інших лікарських форм, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт), упаковку, оформлення, відсутність розшаровування і механічних включень, відхилень у масі. Визначення автентичності проводять візуально за зовнішнім виглядом та органолептичними ознаками (запах, колір та ін.), Які залежать від властивостей складових лікарських речовин та використаних мазевих основ.

Однорідність мазей визначають за величиною частин твердої фази. Для цього використовують біологічний мікроскоп. Пробу мазі відбирають, як

відзначено в статті «Відбір проб лікарських засобів», і вона повинна бути не менше 5,0 м Якщо концентрація лікарських речовин в мазі перевищує 10%, то їх розбавляють відповідною основою до вмісту близько 10% і перемішують. При відборі слід уникати подрібнення частин.

Методика визначення. Із середньої проби мазі беруть наважку 0,05 г і поміщають на необроблений бік предметного скла. Інша сторона предметного скла оброблена таким способом: на середині його алмазом або якимось іншим абразивним матеріалом наносять квадрат зі стороною близько 15 мм і діагоналями. Лінії фарбують за допомогою олівця по склу. Предметне скло поміщають на водяну баню до розплавлення основи, додають краплю 0,1% розчину Судану III (для жирових, вуглеводневих і емульсійних основ типу В / О) або 0,15% розчину метиленового синього (для гідрофільних і емуль? Сійніх основ типу Про / В) і перемішують. Пробу накривають покривним склом (24х24 мм). Фіксують його шляхом слабкого натискання і переглядають в чотирьох полях зору сегментів, утворених діагоналями квадрата. Для аналізу одного препарату проводять п'ять визначень середньої проби. В поле зору мікроскопа повинні бути відсутні частинки, розмір яких перевищує норми, зазначені в статтях.

Визначення pH мазей необхідне для контролю стабільності лікарських речовин і основи під час зберігання. Порушення pH свідчить про зміну їх фізико-хімічних властивостей.

Важливий критерій якості мазей - показники їх структурно механічних (реологічних) властивостей. Консистенція мазей впливає на процеси їх виготовлення і розфасовки, намазиваемость мазей і вивільнення з них лікарських речовин.

Один з важливих факторів, від яких залежить консистенція. - це максимальне напруження зсуву, яке характеризує здатність мазі чинити деякий опір при намазування і екструзії (здатності видавлюватися з туб, дозаторів і т, п.)

Важливими реологічними характеристиками мазей є пластична в'язкість, яку можна визначити на ротаційному віскозиметрі, а також пластична міцність, яка визначається на конічному Пластометри.

УПАКОВКА І ЗБЕРІГАННЯ МАЗЕЙ

В умовах аптек мазі пакують в скляні, порцелянові чи пластмасові банки ємністю від 10.0 до 100,0 г з пластмасовими кришками, які нагвинчують або натягаються. У всіх випадках під кришку підкладають пергаментний або парафініруемую папір або картонні прокладки з двостороннім поліетиленовим покриттям і відповідно оформляють мазь до відпустки. Мазі і пасти, які містять речовини, які змінюються під впливом світла, відпускають в светонепроніцаемих банках.

Готові мазі і пасти переносять з ступки в банки за допомогою шпателя і целулоїдною пластинки, якій збирають мазь спочатку з маточки, а потім зі стінок ступки. Банки слід підбирати за обсягом мазі. При заповненні банки маззю не повинно залишатися вільних просторів (порожнин), для чого необхідно вносити мазь окремими порціями і ущільнити постукуванням дна банки об долоню.

Необхідно відзначити, що поряд з незаперечними перевагами (хімічна інертність, непроникність лікарських речовин, водяної пари, газів, можливість герметизації, доступність) банки зі скла мають і недоліки: мала механічна міцність, незручність транспортування, трудомісткість мийки. Застосовуються також пластмасові банки з полістиролу з кришками, проте вони непридатні для зберігання мазей, які містять в своєму складі дьоготь, метилсаліцилат, скипидар, камфору, фенол, ефірні масла.

Як відомо, медична і парфумерна промисловість широко використовують туби для відпустки коштів мазеподібної консистенції. Незважаючи на те, що туби більш раціональні і гігієнічні, аптеки для відпустки екстемпоральних мазей їх використовують рідко. Перевага відпустки мазей в тубах в тому, що мазі захищені від дії зовнішнього середовища, не забруднюють при використанні; туби легкі, портативні.

Туби бувають металеві (олов'яні, алюмінієві) і пластмасові. Вони мають циліндровий корпус для заповнення маззю, виготовлений з нержавіючої сталі або твердого полімерного матеріалу, всередині якого ковзає поршень зі штоком, який виштовхує мазь в тубу через мундштук, який прикріплюється на кришці корпусу або відлитий разом з кришкою. Після наповнення туби піддаються вальцюванні і таврування також за допомогою малогабаритних пристроїв. Власне кажучи, майже весь процес виготовлення мазей в умовах аптек може бути механізований.

У деяких випадках при незначних резорбтивними мазей, які містять отруйні речовини, виникає необхідність точного дозування лікарського препарату. Для цього мазі відпускають в градуювальних патронах, закритих з одного боку рухомим поршнем. Шляхом переміщення поршня розділяють мазі на необхідні дози. У заводському виробництві можливе фасування окремих доз мазі в оболонки з масла какао, сформовані у вигляді окремих кульок.

Стійкість різних мазей залежить від багатьох умов: фізико-хімічних властивостей лікарських речовин і основи, чистоти складових компонентів мазі, умов зберігання (температури, світла, вологості тощо), виду тари і упаковки. Зазвичай менш стійкими є мазі, приготовані на емульсійних основах, гідрофільних гелях.

Відповідно до вказівок ДФУ все мазі слід зберігати в прохолодному, захищеному від світла місці в добре закупорених банках.

ВДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МАЗЕЙ

До напрямку удосконалення відноситься розширення асортименту основ для мазей і їх цілеспрямований вибір в залежності від призначення мазі. Як приклад можна привести мазь «нитронг», в якій основа (парафін, цітанол, оксіпропілцелюлоза, вазелін) сприяє рівномірному всмоктуванню нітрогліцерину шкірою. Мазь діє пролонгується і призначається як додатковий засіб в з'єднанні з перорально застосовуваними препаратами для профілактики нападів стенокардії.

Для впливу ліків на локальні процеси в прямій кишці або на організм в цілому перспективне застосування ректальних мазей, тому що при цьому лікарські речовини легко і швидко всмоктуються.

Наведені приклади не обмежують подальшого удосконалення мазей. Перспективними також можуть виявитися мазі, фіксовані на папері, приготовані за типу гірчичників.

Удосконалення технології мазей і їх якості проводять і в таких напрямках:

- Підвищення хімічної, фізичної, мікробіологічної стійкості основ і мазей;
- Розробка доступних і об'єктивних методів оцінки якості мазей;
- Удосконалення упаковки;
- Розробка та впровадження елементів малої механізації при виготовленні мазей в умовах аптек;
- Розширення асортименту і уніфікація рецептури мазей і паст.

Основные направления развития мазей можно разделить на следующие этапы:

1. Вивчення біологічних процесів, що відбуваються під час впливу лікарського засобу на пошкоджену та неушкоджену шкіру.

2. Створення м'яких лікарських форм з контрольованим впливом та вивільненням лікарських засобів, які забезпечують очікуваний терапевтичний ефект у певному місці та в очікуваний час.

3. Пошук носіїв, які забезпечують доставку лікарських засобів до місця захворювання.

Супозиторії

Все більшого поширення в медичній практиці всіх країн набувають супозиторні ліки. Це пояснюється їх позитивними властивостями і відсутністю негативних ефектів, характерних для пероральних та ін’єкційних ліків.

Супозиторні ліки можуть виявляти як загальну, так і місцеву дію на організм. Супозиторії - тверді при кімнатній температурі і розплавилися або розчиняється при температурі тіла дозовані лікарські форми. Розрізняють супозиторії ректальні (свічки), вагінальні та уретральні (палички).

Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра з загостреним кінцем чи іншу форму з максимальним діаметром 1,5 см. Маса одного

супозиторія повинна знаходитися в межах від 1 до 4 г. Маса супозиторія для дітей повинна бути від 0,5 до 1,5г. МЛ С згідно ДФУ класифікують за такими ознаками:

- за сплоры\ідненістю до води: на гідрофільні та гыдрофобні (ліпофільні);
- за задатністю адсорбувати воду і механізму абсорбції;
- за типом дисперсійних систем: на однофазні (розчини, сплави), двофазні (емульсії типу масло / вода (м / в), суспен зії, колоїдні дисперсії вищих жирних спиртів або кислот (стабілізовані гідрофільними ПАР) і багатофазні системи (множинні емульсії м / в / м і в / м / в, а також комбіновані системи);
- за реологічними властивостями при встановленій температурі зберігання ть умови застосування;
- законцентрацією і дисперсним си\таном допоміжних і / або ЛВ.

За сукупністю ознак мазеподібні ЛЗ для місцевого застосування (Unguenta) можуть бути класифіковані як:

мазі (Ointments);

креми (Creams);

гелі (Gels);

пасти (Pastes);

лініменти (Liniments).

Основи - носії для МЛФ підрозділяються за ступенем спорідненості компонентів основи до води на такі групи: гідрофобні, абсорбційні, водозмиваючі та водорозчинні. Така класифікація враховує здатність основи до поглинання рідких виділень шкіри і тканин, і узгоджується з технологічними принципами приготування мазей.

До класу гідрофобних основ відносяться індивідуальні речовини або їх суміші з яскраво вираженими гідрофобними властивостями, які практично не змішуються з полярними рідинами або водними розчинами ЛВ. Це насамперед велика група вуглеводнів (вазелін жовтий і білий, штучний вазелін, твердий і рідкий парафін, петролатум, нафталанську нафту, озокерит, церезин), поліетиленові гелі (сплави поліетилену у вазеліновій олії) і силіконові основи. Сюди ж відносяться природні, рослинні жири і віск. Мазі на цих основах не володіють високою терапевтичною активністю і застосовуються як пом'якшувальні і покривні кошти. Вони володіють пролонгує дію, так як повільно вивільняють ЛВ.

До класу абсорбційних належить група основ, здатних інкорпорувати до 50% і більше води або водних розчинів ЛВ з утворенням емульсій типу в / м (ланолін, гідролініями). Абсорбційні основи добре поглинають рановий ексудат, забезпечують хороший контакт між ЛР і поверхнею всмоктування.

До групи водозмиваючі відносяться емульсійні основи типу м / в, приготовані з використанням ПАР, стабілізовані гідрофільними неорганічними (бентонітами), органічними (водорозчинні ефіри целюлози) речовинами та їх сумішами і т.д. Вони добре вивільняють ЛВ, легко змішуються з водними розчинами, володіють охолоджуючим дією.

Водорозчинні мазеві основи об'єднують велику групу гідрофільних основ, утворених водорозчинними ВМС синтетичного або природного характеру (поліетиленгліколі, ефіри целюлози, розчинний ланолін).

Сюди ж відносяться численні гідрофільно-колоїдні основи (крохмальні, альгінової, пектинові гідрогелі), які за своєю природою представляють колоїдні системи типу еластичних холодців, одержуваних при взаємодії макромолекул органічних полімерів з водою. Мазі на цих основах легко вивільняють ЛР, добре контактують з шкірою і тканинами, поглинають гнійне відокремлюване, легко видаляються з поверхні, індиферентні, не бруднять білизну.

Технологічний процес виробництва мазей, гелів, паст і лініментів на хіміко-фармацевтичних підприємствах складається з наступних стадій виробництва: підготовка виробництва, підготовка лікарських і допоміжних речовин, приготування основи; введення ЛВ в основу, гомогенізація, фасування, пакування та маркування готової продукції

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВ І ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИЙ

З погляду на фізико-хімічної науки супозиторії розглядають як дисперсні системи, що складаються з дисперсійного середовища, представленого основою, і дисперсної фази, роль якої виконують лікарські речовини. Залежно від властивостей лікарських речовин супозиторії можуть створювати різні дисперсні системи. ,

Гомогенні системи утворюються в тих випадках, коли лікарська речовина розчиняється в основі, а гетерогенні системи — якщо лікарські речовини вводяться в основу за типом емульсії або суспензії,

У структурі супозиторіїв, розрізнюють основні (лікарські речовини) і допоміжні (носії або основа) компоненти. До супозиторних основ висувається низка вимог:

— вони повинні зберігати достатню твердість при кімнатній температурі

— температура плавлення або розчинення має бути близькою до температури людського тіла;

— не повинні подразнювати слизову оболонку прямої кишки та викликати інші небажані дії, тобто повинні бути фізіологічне індиферентними;

— не повинні перешкоджати вивільненню і терапевтичній дії лікарської речовини;

— не повинні взаємодіяти з лікарськими речовинами, які вводять у супозиторну масу.

Із зазначеними загальними вимогами тісно пов'язані і технологічні вимоги до основ. До них відносяться:

— хімічна і фізична стабільність основи в процесі виготовлення і зберігання супозиторіїв;

— здатність легко формуватися і зберігати необхідну твердість при введенні;

— спроможність емульгувати необхідну кількість розчинів;

— мати певну пластичність, в'язкість, час повної деформації, тобто певні структурно-механічні властивості.

Цим вимогам задовольняють ліпофільні і гідрофільні основи, які застосовуються у фармацевтичній промисловості різних країн.

Ліпофільні основи. Як супозиторні основи ДФУ пропонує використовувати масло какао, його сплави з парафіном і гідрогенізованими жирами, рослинні і тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів із воском, твердим парафіном та інші основи, дозволені до медичного застосування.

Ліофільні основи мають відповідати таким вимогам:

— швидко плавитися в прямій кишці;

— температура плавлення не повинна перевищувати 37 °С;

— мати достатню твердість і невеликий інтервал між температурою плавлення та застигання;

— мати достатню в'язкість;

— добре поглинати рідини;

— бути стабільними при зберіганні.

З відомих зарубіжних ліпофільних основ особливо цікаві основи вітепсол, естаринум, лазупол.

Гідрофільні основи. Гідрофільні основи повинні відповідати вимогам

— швидко і повністю розчинятися в виділеннях слизових оболонок;

— не подразнювати слизові оболонки;

— змішуватися з гідрофобними лікарськими речовинами або поглинати їх;

— бути хімічно та фармакологічно індиферентними.

Сучасні гідрофільні основи представлені головним чином поліетиленгліколями — конденсованими полімерами етиленоксиду і води. Вітчизняною промисловістю випускаються поліетиленгліколі, що розрізняються молекулярною масою — ПЕГ-400, -1500, 42000,-4000,-6000.

СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ СУПОЗИТОРІЇВ У ПРОМИСЛОВИХ УМОВАХ. ТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБЛАДНАННЯ ВИРОБНИЦТВА

Супозиторії у промисловому виробництві виготовляють двома методами — виливанням розплавленої маси у форми і пресуванням на спеціальному обладнанні.

Метод виливання. Промислове виробництво супозиторіїв цим способом проводиться найчастіше за технологічною схемою, яка складається з таких стадій:

1) приготування основи;

2) підготовка лікарських речовин і одержання концентрату;

3) введення лікарських речовин в основу;

4) формування (і упаковка) супозиторіїв;

5) пакування супозиторіїв.

Спочатку готують до роботи реактори, різноманітні ємкості, збірники, насоси та інше обладнання шляхом ретельної обробки гарячою парою, водою з мийними засобами, ополіскуванням і сушінням. Проводять санітарну обробку приміщень і підготовку робочого персоналу.

Приготування основи. Спочатку зважують компоненти основи. У реакторі з нержавіючої сталі з паровою оболонкою і мішалкою сплавляють компоненти основи при температурі—60-70 °С і перемішуванні протягом 40 хв. Основу фільтрують через друк-фільтр, використовуючи латунну сітку або бельтинг, і аналізують за температурою плавлення, застигання і часом повної деформації і передають в апаратне відділення,

Потім основу за допомогою стиснутого повітря подають у реактор, в якому готується супозиторна маса. Після цього в масу вводять лікарські речовини.

Введення лікарських речовин в основу. Лікарські речовини вводять в основу у вигляді водних розчинів (водорозчинні), жирових розчинів (жиророзчинні) або суспензій розтертих порошків в основах (нерозчинні у воді і жирах). Отримані розчини або 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 залишком 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 або для термолабільних речовин — за допомогою тривалкових мазетерок. Крім того, для одержання якісних суспензій можуть використовуватися роторно-пульсаційні апарати, ротаційно-зубчасті насоси та інше обладнання. Час розтирання концентрату триває від 2 до 4 год для одержання необхідного ступеня дисперсності лікарської речовини, який уводять в основу за типом суспензії.

Готовий концентрат за допомогою насоса (через шланг із капроновим ситом) зливається в реактор (із турбінною або якірною мішалкою) для змішування із залишком основи. Операція приготування супозиторної маси проводиться при постійному перемішуванні і температурі 45—50 °С. Після позитивного аналізу (однорідність змішування компонентів, температура застигання і плавлення, час повної деформації) маса подається на стадію виливання супозиторіїв.

Потім супозиторії формують та упаковують.

Для виливання супозиторіїв використовуються лінії типу «Sarong 200 S» (із безпосереднім дозуванням маси у сформовані комірки з полівінілхлоридної плівки з подальшою укладкою продукції в пачки.

З двох рулонів подаються по одній вертикально поставленій стрічці алюмінієвої фольги або полівінілхлоридної плівки. Обидві стрічки спочатку проходять роздільно і у різальному блоці розрізаються у вертикальному напрямі, щоб виконати бездоганне формування. Обидві стрічки формуються (чеканяться) у чашеподібні половинки, які надалі з'єднуються в комплектну форму та термозварюються. При цьому зверху кожної форми залишається відкритим наповнювальний отвір, через який наповнювальна голка вливає розплавлену супозиторну масу. Таким чином, сформована з фольги упаковка одночасно служить ливарною формою. Наповнювальна двостінна ємкість містить майже 30 л маси. Необхідна температура маси підтримується постійно за допомогою водяного обігріву при безперервно діючій мішалці. Дозування проводиться за допомогою насоса. На наступній позиції упаковка герметичне закривається і оснащується між окремо звареними супозиторіями додатковими поперечними ребрами жорсткості (холодне стиснення). Далі від стрічки нарізають смужки за певною кількістю супозиторіїв Відрізана смужка надходить на охолоджувальну ділянку, після проходження якої утворюється готова упаковка. Зовнішня поверхня фольги (товщина 40 мкм) покрита розтягнутою поліпропіленовою плівкою (12,5 мкм), а внутрішня — полірована під зварювання при нагріванні або нашарована поліетиленом високого тиску масою 20г/м^2.

Продуктивність лінії 16 000—20 000 штук за годину.

Методом пресування на ексцентрикових таблеткових машинах при охолоджуванні пуансона, матриці та кожуха можна одержувати від 40 до 100 тис. супозиторіїв за годину. Супозиторну масу зазвичай охолоджують у холодильній камері до 3—5 °С, подрібнюють і просівають. До складу грануляту вводять лактозу, сахарозу, аеросил, крохмаль для коригування технологічних властивостей

Перевага цього методу полягає в можливості запобігти деструкції термолабільних лікарських речовин, відсутності седиментації діючої речовини і уникнути її можливої несумісності з розплавленою супозиторною основою.

Цей метод може застосовуватись при використанні пластичних основ. Оскільки маса дозується за об'ємом, потрібно використовувати коефіцієнт заміщення лікарських речовин.

У процесі виготовлення пресованих супозиторіїв непотрібно прикладати значні зусилля для виштовхування, тому що частинки жирової основи відіграють роль ефективного мастила у пристіночному шарі внаслідок їх інтенсивного пластичного витікання. Метод пресування є особливо придатним у виробництві супозиторіїв із серцевими глікозидами, деякими термолабільними гормональними препаратами, біогенними стимуляторами, тому що в процесі приготування забезпечується висока точність дозування, термостабільність лікарських речовин. ПІДГОТОВКА ЛІКАРСЬКИХ І ВВ, як правило, зводиться до подрібнення, просівання, Відважування і (або) розчиненню ЛВ.

ПРИГОТУВАННЯ ОСНОВИ. Компоненти мазевої основи піддають плавленню, змішуванню або емульгуванню з подальшою фільтрацією від механічних домішок. Плавляться основи та їх компоненти (вазелін, ланолін, віск, емульгатор № 1, емульсійні воски, полі-етиленоксид-1500 та ін.) Розплавляють в електрокотлах марок ЕК-40, ЕК-60, ЕК-125, ЕК-250 або котлах з паровими сорочками марок ПК-125, ГР-250.

ВВЕДЕННЯ ЛВ В ОСНОВУ здійснюється залежно від їх фізико-хімічних властивостей. Подрібнені тверді речовини або їх водні розчини додають до основі при постійному перемішуванні, для чого використовуються змішувачі різної конструкції з якірними, лопатевими і турбінними мішалками.

Супозиторії в промислових умовах виготовляють наступними способами:

виливанням розплавленої маси у форми;

пресуванням на спеціальному обладнанні.

Найбільш часто вживаний спосіб - це виливання розплавленої маси у форми.

Після стадії гомогенізації супозиторної маси суміш надходить на виливання. Найбільш широко використовується для виливання супозиторіїв автоматична лінія "Sarong 200S" з безпосереднім дозуванням маси у формовані осередку з полівінілхлоридної плівки з послідуючим укладанням продукції в пачки. Продуктивність лінії 16000 - 20000 шт. в годину. Після формування супозиторії відбраковують за зовнішнім виглядом, проводиться їх аналіз. Сушать супозиторії при температурі 10-15 °С протягом 2-3 годин з додатковим обдуванням повітрям для видалення охолоджувальних та змащувальних компонентів. Готові супозиторії надходять на упаковку.

Важливе значення у вдосконаленні технології супозиторіїв має спосіб Нетермічні приготування цієї лікарської форми шляхом пресування композицій охолоджених і подрібнених основ з ЛВ.

Методом пресування на ексцентрикових пресувальних машинах при охолодженні пуансона, матриці можна отримувати від 40 до 100 тис. Супозиторіїв на годину. Перевага цього методу полягає в можливості запобігання деструкції термолабільних ЛВ, відсутності седиментації діючої речовини та запобігання його можливої несумісності з розплавленої супозиторною основою.

Завершальною стадією будь-якого технологічного процесу є контроль якості продукції. Супозиторії контролюються за наступними показниками: форма, однорідність, середня маса супозиторіїв і відхилення від неї. Для супозиторіїв, приготовлених на ліпофільних основах, визначають температуру плавлення, яка не повинна перевищувати 37 ° С. Якщо визначення температури плавлення скрутно, визначають час повної деформації, яке має бути не більше 15 хв. Для супозиторіїв, виготовлених на гідрофільних основах, визначають час розчинення, супозиторій повинен розчинятися протягом 1:00. У супозиторіях також визначають кількісний вміст і однорідність дозування діючих речовин.

ФАСОВКА І УПАКОВКА МЛФ. Упаковку МЛФ виробляють в ємкості з різних матеріалів, що не допускають адсорбції, дифузії вмісту, забруднення його, що забезпечують зручність застосування і можливість етикетування.

МЛФ зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці.

10. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками розрахунку матеріального балансу, складання технологічної блок-схеми промислового виготовлення лікарських препаратів:

— зміст завдань:

— рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтувальні карти для формування практичних вмінь і навичок тощо):

Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№п.п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
1.	Загальна характеристика і класифікація м'яких лікарських засобів. Допоміжні речовини для м'яких лікарських засобів.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 370-373.

2.	Мазьові основи гідрофобні, гідрофільні, дифільні.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 375 - 390.
3.	Технологія промислового виготовлення гомогенних і гетерогенних мазей.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 390 - 391.
4.	Стандартизація, фасування і пакування МЛФ	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 396-399.
5.	Суспензії – дати визначення	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 253.
	Класифікація суспензій	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 227.

— вимоги до результатів роботи, у т. ч. до оформлення: навести основні поняття та правила роботи фармацевтичного підприємства та правила безпеки, поняття про належну практику, технологічні блок-схеми, скласти материальний баланс.

— матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності):

Тести бази КРОК-2

11. Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Основна:

- А.Г. Башура, О.С. Шпічак, Є.Є. Богуцька; за ред. А.І. Тихонова та С.А. Тихоновій. - Х.: Оригінал, 2016. - 462 с.

- Вишневська, Н.П. Половка, Р.С. Коритнюк та [ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 378с.
- Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, Л.М. Хохлова [та ін.]; за ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.
- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.
- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.
- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.
- Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

Допоміжна:

- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
- Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс: Навчально-метод. реком. для аудит. та позааудит. роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д.І. Дмитрієвський, Г.Д. Сліпченко, І.М. Грубник, Д.В. Рибачук. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 45 с.

- Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб./ за ред. проф. Д.І. Дмитрієвського. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.
- Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. зал. / О.І. Тихонов, П.А. Логвин, С..О. Тихонова, О.В. Базулін, Т.Г. Ярних, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; за ред. О.І. Тихонова, –Х.: Оригінал, 2009. - 432 с.
- Спиртометрія. Рекуперация и ректификация этанола: Учеб. пособ. / Д.И. Дмитриевский, Л.И. Богуславская, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. Д.И. Дмитриевского. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 100 с.
- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York; London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R.C. Rowe, P.J. Sheskey,
M.E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / 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.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 //

За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

- Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов, Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : Изд-во НФаУ, 2016. – 75 с.
- Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М. Глущенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.
- Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації / Л.І.Вишневська,
- С.С. Зуйкіна. –Харків.: Вид-во ІФНМУ-НФаУ, 2017. – 44 с.
- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytopecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevska // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумістностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
- Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
- Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 2. - С. 165-168.
- Murachanian D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. - 2010. - Vol. 14. - P. 31-42.

- Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.
- Recent trends of treatment and medication peptic ulcerative disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K.K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980.
- The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification / M. Llusa, E. Faulhammer, S. Biserni [et al.] // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 471. – P. 182–188.

Електронні ресурси:

- www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
- fp.com.ua – сайт журналу «Фармацевт практик»
- www.provisor.com.ua – офіційний сайт журналу «Провізор»
- Компендиум: лекарственные препараты. − [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://compendium.com.ua/ − станом на 10.10.2016 р.
- Державний реєстр лікарських засобів України. − [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://www.drlz.com.ua/ − станом на 10.01.2017 р.
- База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://eq.bck.com.ua/ − станом на 20.09.2016 р.

Практичне заняття № 12-13

Тема: «Виробництво пластирів та ТТС»

Мета: Вивчити технологію виробництва пластирів та ТТС. Вивчити технологічні схеми виробництва радіо- та нанофармацевтичних препаратів. Вміти раціонально підбирати допоміжні матеріали і обладнання, проводити контроль якості, пакування та маркування готового продукту

Основні поняття: *Гірчичники* - це листки паперу, покриті з однієї сторони тонким шаром знежиреного сухого порошку, отриманого з насіння чорної гірчиці. В лікувальній практиці саме цей порошок діє на шкіру з метою подразнення та відволікання.

Пластир - (від гречок. Emplastron - мазь), лікарська форма для зовнішнього застосування - пластична маса, що розм'якшується при температурі тіла і прилипає до шкіри. Складається із солей жирних кислот у суміші з воском, каніфоллю, лікарськими й іншими ароматичними і лікувальними речовинами. Липкий пластир (лейкопластир) використовують для фіксації небинтових

пов'язок.

Радіофармацевтичний препарат (англ. radiopartmaceutica drag) — будь-який фармацевтичний продукт, який містить один або більше радіонуклідів (радіоактивних ізотопів), уведених до складу з діагностичною або лікувальною метою.

Радіонуклідні домішки — це домішки інших радіоактивних нуклідів (у відсотках) до активності основного нукліда на певний час (дату);

Радіохімічні домішки — домішки хімічних сполук, відмінних від основної речовини, що становить препарат, але містять той самий радіонуклід.

Обладнання: наочний матеріал, мультимедійний проектор, презентація.

План:

1. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).
2. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності):

— вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять.

Вимоги до знань.

Здобувач вищої освіти повинен знати:

- правила роботи на фармацевтичному підприємстві та правила техніки безпеки;
- предмет і задачі технології ліків;
- основні поняття технології ліків;
- основні вимоги до процесу виготовлення ліків.

Здобувач вищої освіти повинен вміти:

- застосовувати правила роботи та безпеки під час виготовлення лікарських засобів;
- давати формулювання основних понять технології ліків;
- формулювати та пояснювати технологічні аспекти виготовлення ліків;
- застосовувати основні розрахунки під час підготовчих робіт для виготовлення лікарських засобів.

Перелік дидактичних одиниць:

- текст підручників;
- банк тестових завдань.

— питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

1. Характеристика та класифікація пластирів.

2. Промислове виробництво пластирів.

3. Промислове виробництво гірчичників

4.Рідкі пластирі.

1. Роль і місце нанопрепаратів в сучасній медицині.
2. Історія створення нанопрепаратів.
3. Матеріали, які використовуються в при виробництві нанопрепаратів.
4. Переваги та недоліки.
5. Технологія отримання нанопрепаратів.
6. Обладнання, яке використовується при виробництві нанопрепаратів. Контроль якості.

Зміст заняття

Гірчичники, їх фармакологічні особливості

Різні фармакологічні речовини, які збуджують рецептори, можуть володіти різною степеню вибірковості застосування.

Речі, які володіють універсальною стимулюючою дією на різного виду рецепторів, позначають як подразнювальні речовини. До таких лік заводського виробництва і відносять гірчичники.

Гірчичники - це листки паперу, покриті з однієї сторони тонким шаром знежиреного сухого порошку, отриманого з насіння чорної гірчиці. В лікувальній практиці саме цей порошок діє на шкіру з метою подразнення та відволікання. Перш за все, гірчичники викликають почервоніння шкіри, розширення судинної сітки та прилив крові до місця їх накладання. Одночасно підвищується збудливість вегетативної нервової системи - симпатичної та парасимпатичної. Внаслідок рефлекторного підвищення тонусу симпатичної нервової системи і накопичення в крові продуктів нервового збудження (адреналіну, норадреналіну), підвищується захисна функція організму дитини. Саме на цьому принципі й засновано застосування гірчичних обкладань як стимуляторів імунітету дитини під час застуди.

Відволікаюча дія - це створення за допомогою гірчичника додаткового вогнища нервового подразнення. Потрібне воно, приміром, якщо дитина хвора на стенозуючий ларинготрахеїт, який супроводжується затрудненим диханням, глибоким кашлем, захриплістю голосу. Для відволікаючого ефекту гірчичники ставлять на литкові ділянки ніг.

Діючою речовиною гірчичника є ефірне гірчичне масло і летючі речовини фітонциди, які виділяються під впливом води і ферменту, присутнього в самій гірчиці.

Подразнювальні засоби, збуджуючи рецепторні утворення, здатні викликати різні рефлекторні реакції. При дії на рецептори шкіри подразнюючі

речовини здійснюють сприятливий вплив на внутрішні органи, мязи, суглоби, які мають відношення до певної ділянки шкіри. “Відволікаючий” ефект проявляється в тому, що при запальних захворюваннях внутрішніх органів, мязів, нервів, суглобів подразнювальні речовини, впливаючи на рецептори шкіри, 1) зменшують больові відчуття і 2) покращують функціональний стан ураженого органу.

Яскравим прикладом відволікаючої дії може бути застосування гірчичників при запальних захворюваннях легень, міозитах, невралгіях і т.п. При цьому накладення гірчичників на відповідні ділянки шкіри зменшують біль і сприяють більш швидкому одужанню. Подразнювальною речовиною в даному випадку є гірчичне ефірне масло, яке виділяється при застосуванні гірчичників.

Гірчичники перед застосуванням поміщають на короткий час в теплу воду (приблизно 38 °С). Якщо помістити гірчичники в дуже гарячу або, навпаки, холодну воду дія його може не проявитися. Це пов’язано з тим, що діюче начало порошку з насіння гірчиці, який вкриті гірчичники, - гірчичне мало – утворюється в результаті ферментативної реакції, яка протікає тільки при поміщенні гірчичників в теплу воду. При низькій температурі ця реакція не виникає, а при високій температурі відбувається руйнування ферменту, необхідного для її лікування.

2. Пластирі, їх види, властивості

Пластир - (від гречок. Emplastron - мазь), лікарська форма для зовнішнього застосування - пластична маса, що розм'якшується при температурі тіла і прилипає до шкіри. Складається із солей жирних кислот у суміші з воском, каніфоллю, лікарськими й іншими ароматичними і лікувальними речовинами. Липкий пластир (лейкопластир) використовують для фіксації небинтових пов'язок.

В залежності від медичного призначення розрізняють пластири:

§ Епідерматичні. Мають необхідну липкість і можуть не містити лікарських речовин, застосовуються як перев'язний матеріал, зближення країв раней, приховання дефектів шкіри, її запобігання від травматизуючих факторів зовнішнього середовища, при лікуванні деяких шкірних захворювань;

§ Ендерматичні. Містять у своєму складі лікарські речовини (кератолітичні, депілюючі та ін.), накладаючи при захворюваннях шкірних покривів;

§ Діадермальні. Містять лікарські речовини, які проникають через шкіру і роблять вплив на глибоколежачі тканини або загальну (резорбтивну) дію. Різновидом діадермальних пластирів є трансдермальні терапевтичні системи (ТТС).

По агрегатному стані пластири можуть бути твердими і рідкими.

Пацієнти з гіперчуттєвою шкірою можуть застосовувати пластир з м'якого, повітропроникного нетканого матеріалу з нанесеним шаром поліакрилатного

клею, який щадить шкіру. Має надійну здатність приклеювання, при цьому віддаляється безболісно і без залишків.

Для виробництва сучасний лейкопластирів використовуються останні світові досягнення: новітні матеріали, технології, устаткування й ін. Технологія виробництва припускає використання клею, що не висихає, не утримуючого бензину. Він утворює плівку, яка довго зберігає клейкість. Уже при невеликому тиску при кімнатній температурі вона відразу забезпечує прилипання пластиру до шкіри.

Застосування пластирів у повсякденній медичній практиці, максимальна зручність їх використання робить їх незамінними у певних медичних цілях.

Будь-яка медична сестра процедурного чи кабінету відділення реанімації добре знайома з проблемою надійної й у теж час виконаної в асептичних умовах фіксації голки у вені, так одночасно ще і із системою для внутрішньовенного уливання, внутрішньовенних катетерів різного типу, включаючи «голки-метелики». Спеціальні пластири дозволяють позбавити і так вічно завантажену різними проблемами медичну сестру від додаткових труднощів, пов'язаних з фіксацією на шкірі хворого. Представлені нижче пастирі по своєму різновиді є епідерматичними.

У першу чергу це 3-полосочний фіксуючий пластир для голок і трубок систем для уливання розчинів, переливання крові, пристроїв для уливання в малі вени (голок-метеликів) виконаний як із прозорої плівки, так і з нетканого матеріалу (Рис. 1).

Існують також і спеціальні пластири для фіксації внутрішньовенних катетерів, що має U-подібний виріз для порту катетера (Рис. 2).

Усі типи пластирів мають нелипку, вбираючу «подушечку» для прикриття місця проколу шкіри. Відмінна риса даних пластирів у тім, що забезпечуючи надійну фіксацію вони легко відриваються вручну в подовжньому і поперечному напрямку не залишаючи слідів на шкірі після використання і практично не відриваючись навіть волоски. Пластири мають спеціальний гипоаллергенний липкий шар, що немаловажно для пацієнтів имеющих схильність до алергійних реакцій.

Пластири володіють:

* бактерицидними, антисептичними і протизапальними властивостями;* підвищують здатність організму до опору несприятливим умовам зовнішнього середовища;* впливають на психічний і емоційний стан людини;* мають виражені дерматологічні і косметичні властивостей , активно відновлюють і зберігають здоров'я шкіри,* обновляють механізми саморегуляції нашого організму* мають біоенергетичну цінність.

Пластирі — лікарська форма для зовнішнього застосування, яка прилипає до шкіри, впливає на шкіру, підшкірні тканини і в деяких випадках чинить загальну дію на організм. Це одна з найстаріших лікарських форм.

Пластирі при кімнатній температурі мають вигляд твердої маси. При температурі тіла вони розм'якшуються, а при температурі 66—100 °С — плавляться. За цих умоз їх можна сплавляти з різними лікарськими і допоміжними речовинами і змішувати з порошкоподібними матеріалами. Крім того, пластирі можуть випускатися у вигляді рідин, у скляних флаконах, алюмінієвих тубах, аерозольних балонах.

Залежно від медичного призначення пластирі поділяють на епідерматичні, ендерматичні і діадерматичні.

Епідерматичні пластирі застосовують для захисту шкіри від шкідливих впливів, для закриття дефектів шкіри, зближення країв ран і фіксації пов'язок на поверхні шкіри.

Ендерматичні пластирі містять лікарські речовини, що впливають на хвору шкіру.

Діадерматичні пластирі містять лікарські речовини, що проникають через шкіру і впливають на глибоко залеглі тканини, або чинять загальну дію на організм.

Епідерматичні пластирі повинні мати добру липкість, щільно приставати до шкіри і не подразнювати її. Вони можуть не містити лікарських речовин, виступаючи як перев'язувальний мате ріал. Унаслідок «парникового» ефекту епідерматичні пластирі сприяють розм'якшенню шкіри, підсилюють процеси кровообігу і розсмоктування. Ендерматичні і діадерматичні пластирі є більш м'якими за консистенцією, тому що мають забезпечити максимальне вивільнення лікарських речовин і їх проникнення на різну глибину тканини або надання резорбтивної дії.

Пластирі випускають у вигляді пластичної маси на підложці (полотно, шифон, коленкор, папір та інші); твердих пластирних мас (циліндри, бруски, плитки, палички); рідких розчинів (шкірні клеї).

До складу пластирної маси входять лікарські речовини та основа. Як лікарські речовини використовуються антибіотики, сірка, кислота саліцилова, екстракти, настойки та ін.

Пластирна основа може містити натуральні (каніфоль) і синтетичні смоли, віск, парафін, церезин, вазелін, ланолін, свинцеві солі вищих жирних кислот (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, спирт цетиловий та інші), антиоксиданти, наповнювачі тощо.

Залежно від складу пластирі класифікують на свинцеві (свинцево-смоляні і свинцево-воскові); смоляно-воскові; каучукові; рідкі (шкірні клеї).

Технологія виготовлення пластирів залежить від того, до якої групи вони відносяться.

Пластирі свинцеві містять у своєму складі свинцеве мило. Свинцеві мила сплавляються зі смолами, носками, лікарськими речовинами, не забруднюють одяг, стійкі при зберіганні.

Простий свинцевий пластир (Emplastrum Plumbi simplex). Однорідна тверда маса сіруватого або жовтуватого кольору, при нагріванні стає в'язкою і липкою. Препарат не повинен бути жирним на дотик і мати згірклий запах.

Застосовують як основу для приготування інших пластирів і зовнішньо при гнійно-запальних захворюваннях шкіри, фурункулах, карбункулах та ін.

Склад: плюмбуму оксиду (свинцевого глету) — 10,0 г; олії соняшникової — 10,0 г; свинячого жиру очищеного — 10,0 г; води очищеної достатня кількість.

У хімічному відношенні пластир являє собою суміш свинцевих солей. В основі промислового способу виробництву пластиру лежить реакція омилення жирів плюмбуму оксидом у присутності води при температурі кипіння маси. Основним обладнанням є реактори емальовані або з нержавіючої сталі (виключене використання мідних і міднолуджених котлів), які мають парову оболонку та мішалку.

Приготування простого свинцевого пластиру. У реактор поміщають розраховану кількість свинячого жиру і олії соняшникової і сплавляють, регулюючи температуру подачею глухої пари. Об'єм реактора повинен перевищувати кількість реакційної маси не менше ніж у 4—5 разів, тому що маса під час варіння сильно піниться. Свинцевий глет розтирають у дрібний порошок, просіюють через шовкове сито і змішують із двома частинами свіжопереваренної води очищеної. У розплавлену, але не перегріту суміш жирів додають суспензію плюмбуму оксиду у воді порціями без залишку при постійному перемішуванні і нагріванні. При цьому відбувається реакція омилення, у результаті якої утворюється жирна сіль свинцю (свинцеве мило). У хімічному відношенні свинцевий пластир являє собою суміш свинцевих солей олеїнової, пальмітинової та стеаринової кислот із значною перевагою останніх.

Процесе варіння необхідно проводити при температурі 100 - 110 °С протягом 2-3 год. У процесі варіння через кожні 5 хв у реакційну масу додають невеликими порціями гарячу воду, слідкуючи за тим, щоб вона повністю не википала, про що свідчить наявність дрібнопузирчастої піни. Масу постійно перемішують, тому що реакція відбувається на межі жир — плюмбуму оксид, що мають різну густину і прагнуть розділитися. Додавання ж великих кількостей води сповільнює процес, що сприяє розшаруванню системи.

Відсутність піни при довгому нагріванні маси вказує на те, що вода википіла, і температура суміші може перевищити 110 °С. Додавання чергових порцій води призводить до розбризкування маси, тому необхідно бути обережним.

У процесі варіння початковий червонуватий колір суміші поступово переходить у білувато-сірий, а під кінець варіння - у білуватий.

Варіння пластиру вважається закінченим, якщо невелика проба, вилита в холодну воду, являє собою пластичну масу, яка при розминанні не мазка і не прилипає до пальців.

Готовий пластир звільняють від гліцерину багаторазовим розмішуванням маси в теплій воді за допомогою тістомісилки, що обігрівається. Відмитий таким чином пластир знову переводять у реактор і нагрівають до 105—110 °С до повного видалення води. Проба висушеного свинцевого пластиру, узятого шпателем, повинна витягуватися в тонку прозору нитку. Погано висушений і недостатньо звільнений від гліцерину пластир при зберіганні стає твердим і ламким, гіркне і пліснявіє.

На якість пластиру впливає якість вихідних жирів, плюмбуму оксид не повинен містити домішок сурику (РЬ304), що майже не омилює жири. Використана вода не повинна містити карбонатів, сульфатів і вуглекислоту, що перетворюють плюмбуму оксид в плюмбуму сульфати і карбонати, які не окислюють жирів.

Стандартизація готового препарату проводиться за реакціями істинності і кількісного вмісту плюмбуму оксиду. У препараті не має бути пероксиду, плюмбуму карбонату і плюмбуму оксиду. Втрата в масі при висушуванні не повинна перевищувати 3 %.

Простий свинцевий пластир може застосовуватися самостійно, а також входити до складу інших пластирів і мазі свинцевої (діахільної).

Пластирі на основі простого свинцевого пластиру прийнято поділяти на свинцевосмоляні та свинцево воскові.

Пластир свинцевий складний (Emplastrum Plumbi compositum) — свинцево-смоляний пластир такого складу: пластиру свинцевого простого 85,0 частин; каніфолі 10,0 частин; масла терпентинного 5,0 частин.

Свинцевий пластир і каніфоль сплавляють у реакторі з паровим обігрівом. До напівохолодженої маси при безперервному перемішуванні додають скипидар. З отриманої маси видавлюють або викачують палички.

Застосовують як легкий подразнювальний засіб.

Пластир спіліновий 4 %-вний (Emplastrum Epilini) належать до свинцево-воскових пластирів і має такий склад: епіліну цитрату 4,0 частини; пластиру свинцевого простого 51,0 частина; ланоліну безводного 20,0 частин; воску 5,0 частин; води очищеної 20,0 частин.

Однорідна липка маса світло-жовтого або буровато-жовтого кольору м'якої консистенції. Пластир не повинен мати згірклого запаху.

Застосовується як депіляційний засіб при грибкових захворюваннях шкіри.

Основами смоляно-воскових пластирів є сплави смол і воску. До їх складу можуть входити також жири і вуглеводи. Найбільш широко застосовується мозольний пластир.

Мозольний пластир (Emplastrum ad clavos) має у своєму складі: кислоти саліцилової 20,0 частин; каніфолі 27,0 частин; парафіну 26,0 частин; петролатуму 27,0 частин.

Однорідна м'яка, липка, але не в'язка маса жовтого або темно-жовтого кольору. Температура плавлення не вище 60 °С. Розплавлений пластир має характерний запах каніфолі.

Застосовується як засіб для видалення мозолей (кератолітичний засіб).

Приготування мозольного пластиру. У реактор із паровою оболонкою і мішалкою поміщають відважену кількість каніфолі, парафіну та петролатуму і сплавляють. Сплав фільтрують у теплому вигляді через капронову сітку. У фільтраті розчиняють при перемішуванні кислоту саліцилову. Отриману однорідну масу розливають у форми по 3,0 г і охолоджують. Кожний шматочок пластиру загортають у парафінований папір та упаковують у картонні пенали.

Стандартизацію готової продукції проводять за якісними і кількісними реакціями на кислоту саліцилову (19—21 %), органолептичними показниками, температурою плавлення.

Пластирі рідкі, або шкіряні клеї (Emplastra liquida) — це в'язкі рідини, які залишають на шкірі після звітрення легколеткого розчинника еластичну липку міцну плівку. Вони застосовуються як епідерматичні і ендерматичні пластирі. Пластирна плівка в них утворюється за рахунок плівкоутворення при висиханні розчинів каніфолі, нітроклітковини (у формі колодію), перхлорвінілової і формальдегідної смол в органічних розчинниках (ефір, етанол, ацетон, рідше хлороформ, диметилформамід). Для надання плівці більшої еластичності до складу клеїв вводять рослинні олії, лінетол, дибутилфталат, триацетин, спирт цетиловий. Рідкі пластирі випускають у флаконах і в аерозольній упаковці.

Останні широко використовуються як стерильний перев'язувальний матеріал при стаціонарному й амбулаторному лікуванні в гінекології, дерматології та хірургії.

Клеї умовно поділяються на колодієві клеї, до яких відносяться колодій, колодій еластичний, мозольна рідина, рідина Новікова, колапласт і мікропласг і смоляні — клсол, фурапласт, клей БФ-6, церигель.

Колодій (Collodium). Склад препарату: колоксиліну 4,0 частини; спирту етилового 96 %-вого 20,0 частин; ефіру медичного 76,0 частин. Являє собою безбарвну або забарвлену в жовтуватий колір, прозору або злегка опалесцентну сиропоподібну рідину із запахом ефіру. Містить 4 % колоксиліну.

Приготування колодію. У реактор відважують необхідну кількість спирту. Колоксилін обережно подрібнюють, тому що це вибухонебезпечна речовина (суміш моно- і динітроклітковини целюлози), відважують і поміщають у реактор, змочуючи його спиртом, додають залишок спирту і відмірену кількість ефіру. Залишають у добре закритому реакторі до повного розчинення колоксиліну.

Оскільки колоксилін — вибухова речовина, тому його часто транспортують у вигляді безпечних водних драглів. При приготуванні пластиру воду з драглів витісняють етанолом, а утворений при цьому алкогель колоксиліну розчиняють в ефірі. Колодій випускається у флаконах по 5 і 15 мл.

Застосовується для закріплення на шкірі хірургічних пов'язок і покриття невеликих ран.

Контроль якості 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. Сухого залишку повинно бути від 3,8 до 4,2 %.

Колодій еластичний (Collodium elasticum) — колодій, до якого додано 3 % олії рицинової як пластифікатора.

Мозольна рідина (Liquor ad clavos) містить у своєму складі: кислоти саліцилової 1 частину; етанолу 96 %-вого 1 частину; колодію 8 частин; брильянтового зеленого 0,01 частини.

Рідина Новікова (Liquor Novicovi) має склад: таніну 2 частини; брильянтового зеленого 0,2 частини; етанолу 96 %-вого 0,2 частини, олії рицинової 0,5 частини і колодію 20 частин.

Застосовується для обробки невеликих ран шкіри і тріщин.

Гірчичники — це різноманітність каучукових пластирів, які випускаються у вигляді прямокутних смуг паперу розміром 8х12,5 см, покритих порошком знежиреного насіння гірчиці товщиною 0,3—0,55 мм.

До складу гірчичників входить порошок гірчичний 98,0 частин; каучук натуральний до одержання маси 100,0 частин; бензин авіаційний марки Б-70 100,0 частин; папір.

Застосовується як протизапальний відволікальний засіб.

Сировиною для отримання порошку гірчиці служить насіння сарептської (Semina Sinapis junceae) і чорної (Semina Sinapis nigrae) гірчиці, що містить глікозид синігрин, який розщеплюється під дією ферменту мірозину на глюкозу, калію гідросульфат

1 ефірне гірчичне масло (алілізотіоціанат). Ефірне масло викликає сильне подразнення і гіперемію шкіри. Насіння після обрушування (видалення) оболонки піддають подрібнюванню до середньої дрібності і з них гідравлічним пресом вичавлюють жирну олію. Залишки жирної олії з макухи екстрагують в апаратах типу Сокслета. Присутність жирної олії негативно позначається на якості гірчичників — сповільнюється терапевтичний ефект і знижується їх стійкість при зберіганні (порошок гірчиці гіркне і відшаровується від паперу).

Приготування гірчичників. Технологічний процес складається з п'яти стадій:

1) приготування каучукового клею;

2) приготування гірчичної маси;

3) намазування маси на папір, висушування, розрізування рулону і вкладання гірчичників у стопи;

4) фасування;

5) рекуперація бензину.

Приготування каучукового клею. Для цього в клеємішалку поміщають розпарений протягом 24—36 год і розрізаний на шматочки каучук, додають бензин і включають лопатеву мішалку на ЗО—40 хв. Потім масу фільтрують. Отриманий клей (1,35—2 %-вий розчин каучуку в бензині) являє собою густу малорухли ву масу, що легко перетворюється в желеподібну масу в міру звітрювання бензину.

Приготування гірчичної маси. Гірчична маса — суміш гумового клею і гірчичного порошку в співвідношенні 1:1—1,1:1. Вміст ефірного масла в макусі має бути не менше 1,11 %. Гумовий клей поміщають у масомішалку, додають просіяний від великих частинок і сторонніх домішок гірчичний порошок і перемішують до одержання однорідної маси. Готову гірчичну масу насосом подають на стіл із ванною для намазування.

Виготовлення гірчичників. Процес намазування, висушування і розрізування виконуються на установці безперервної дії. Папір, згорнутий у рулон, проходить через зазор між плитою столу і 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 °С). Пароповітряна суміш, що утворюється в камері, із бензином поступово відсмоктується і подається на стадію рекуперації бензину.

Висушену стрічку розрізають на листорізальній машині на листи розміром 75(76)х90 см, які охолоджуються протягом 24 год, потім листи розрізають на окремі гірчичники і відбраковують.

Упаковка. Гірчичники фасують у пакети по 10 штук. Кожний десятий гірчичник має на одній стороні напис про спосіб застосування. Пакети укладаються в пачки по 600 штук і зберігають у сухому місці. Термін зберігання 8 місяців. У присутності вологи відбувається гідроліз синігрину, і гірчичники втрачають активність.

Стандартизація готової продукції проводиться за кількісним вмістом алілізотіоцианату, якого в гірчичниках (100 см2) має бути не менше 0,0119 г. Гірчичник, занурений у воду на 5—10 с при температурі 37 °С, і прикладений щільно до шкіри руки, повинен викликати сильне подразнення, печіння і почервоніння шкіри не пізніше ніж через 5 хв.

Нині випускають також «Гірчичник-пакет», що являє собою термозварений пакет з пористого паперу, що не розмокає, з обох боків або з одного боку і паперу з полімерним покриттям з другого. Пакет заповнений гірчичною сумішшю. Гірчичник-пакет випускається розміром 11х10 см і розділений на чотири однакових пакетики. Кожний пакетик рівномірно наповнений гірчичною

сумішшю.

Нано- та радіофармацевтичні препарати

На сьогоднішній день наукові дослідження в галузі нанотехнологій визнані пріоритетними в усьому світі та прогрес пов'язаний з розробкою наноматеріалів для електронної, автомобільної, аерокосмічної промисловості та особливо медицини, набуває все більшої масштабності. Останні досягнення в нано- та біонанотехнології торкнулися багатьох галузей охорони здоров'я: з'являлися такі поняття як наномедицина, а також нанофармакологія, що займається розробкою нового покоління лікарських препаратів - так званих наноліків. Використання специфічних радіоіндікаторов, названих радіофармацевтичними препаратами, для візуалізації функції органів і патологічних станів - це унікальна особливість ядерної медицини. На відміну від інших методів візуалізації, таких як комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та ультразвукове дослідження, дослідження ядерної медицини здатні зіставити фізіологічну функцію і метаболічну активність, тим самим надаючи більш конкретну інформацію про функції органів або їх дисфункції.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА. КЛАСИФІКАЦІЯ. ВИМОГИ

Вперше термін «нанотехнологія» застосував Норіо Танігучі, інженер з Токійського університету, в 1974 р Сьогодні нанотехнологія використовуються в самих різних галузях в тому числі в медицині і фармації, які найбільш інтенсивно розвиваються.

Нанотехнологія - міждисциплінарна область фундаментальної і прикладної науки і техніки, має справу з сукупністю теоретичного обгрунтування, практичних методів дослідження, аналізу і синтезу, а також методів виробництва і застосування продуктів із заданою атомарною структурою шляхом контрольованого маніпулювання окремими атомами і молекулами, які спрямовані на створення і практичне використання нанооб'єктів та наносистем із заданими властивостями і характеристиками.

У медицині та фармації наносистеми використовують для доставки лікарських речовин, діагностики та створення імплантатів. Одне з пріоритетних напрямків розвитку нанотехнології в фармації є адресна доставка ліків. Про значення якої свідчить поступальне зростання публікацій на цю тему в міжнародних наукових журналах.

Більше 50% фармацевтичних компаній-виробників, які активно працюють в цій галузі, використовують нанотехнології для розробки систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) до органів і тканинах - мішенях. Серед нанопрепаратів вже є два блокбастери, що не зважаючи на інші успішні препарати, разом їх оборот становить 5 млрд. доларів. За останні 20 років нанотехнології досягли істотних успіхів в розробці систем доставки ліків, які

вирішили питання розчинності і біодоступності АФІ, допомогли зменшити побічні ефекти. Специфічні форми і малі розміри ліків дозволили здійснювати доставку різних терапевтичних агентів до важкодоступних цілей, наприклад, подолати гематоенцефалічний бар'єр або доставити активні речовини всередину клітинного ядра.

Адресна доставка ліків - це система нанооб'єктів, активність яких і спосіб доставки до цільової тканини (органу) визначається властивостями цього об'єкта.

До системи адресної доставки пред'являються наступні вимоги:

- здатність циркулювати в крові протягом тривалого часу;
- акумулювати в осередку ураження;
- ефективно переносити молекули діючих речовин в клітини і її органели;
- бути сумісною з пептидами, нуклеїновими кислотами і зберігати фізичну стабільність в цільної крові;
- дозволяти змінювати профіль вивільнення лікарських засобів;
- мати здатність нести маркер, за допомогою якого можна в режимі реального часу відстежити накопичення АФІ в осередку ураження при цьому його розмір може коливатися в інтервалі 10 - 300 нм.

Використання систем доставки направлено на зменшення несприятливих побічних ефектів лікарських препаратів. На сьогоднішній день виділяють 5 основних областей застосування нанотехнологій в медицині і фармації: АФІ, нові методи лікування на нанометровому рівні, діагностика in vivo і in vitro, медичні імплантати.

Системи нанодоставки класифікують в залежності від природи носія: органічні і неорганічні; в залежності від агрегатного стану і морфологічних особливостей (ліпосоми, міцели, фулерени, дендримери, кластери, наносфери, нанокристали). Наноносій, як правило, складається з молекули, з якої створена частка; АФІ, поверхневого модифікатора, який забезпечує цілеспрямовану доставку.

Наночастинки, які будуть застосовані як лікарські засоби та їх носії, відіграватимуть важливу роль завдяки своїм унікальним хімічним, біологічним, фармацевтичним та фізичним якостям, зумовленим їх розмірністю (полімерні, неорганічні наночастинки, ліпосоми тощо). Лікарські препарати можуть бути інкапсульовані у наночастинки або виготовлені у вигляді наночастинок. Їх поверхня може бути модифікована покриттями, шарами або зв'язками для забезпечення покращення їх характеристик (біосумісність, направленість, здатність розпізнавання форми та участь у біологічному взаємозв'язку).

Перебуваючи в стані наночастинок, лікарські засоби мають ряд переваг: вони захищені від деструкції під час переносу до місця

призначення, наночастинки активно або пасивно накопичуються в органі-мішені та вивільняють потрібну дозу препарату в потрібний час, можливе використання наночастинок як контрастних агентів діагностичних систем та багато іншого. Збільшення співвідношення площі поверхні препаратів до об'єму при зменшенні розмірів зумовить збільшення їх терапевтичної активності, що відкриє більш широкий спектр терапевтичних методик та зменшить його токсичну дію на організм людини.

Таким чином, наночастинки або нанотехнології дозволяють змінювати властивості початкових лікарських препаратів в позитивну сторону:

- доставка і напрямок ліків;
- підвищення терапевтичного ефекту і тривалості дії препарату через контрольовані механізми всмоктування та / або прив'язки до наночастинок;
- стійкість лікарського препарату;
- маніпулювання і вплив на тканини організму;
- більш тривала біодоступність;
- вплив на фармакокінетику ліків шляхом зміни розміру складових наночастинок препарату;
- візуалізація процесів за допомогою унікальних фізико-хімічних властивостей наночастинок;
- потенційний ефект препарату.

Для того, щоб застосовувати нанотехнології у доставці лікарського препарату потрібно використовувати принаймні деякі з унікальних визначених фізико-хімічних властивостей наночастинок. Таким чином, збільшення розчинності препарату за допомогою наночастинок полягає у використанні невеликих розмірів цих частинок, що мають набагато більшу площу поверхні і в той же час цілеспрямовано поглинаються конкретними тканинами.

В якості наноматеріалів, виділяють наступні типи наноматеріалів:

1. нанопористі структури;
2. наночастинки, нанотрубки і нановолокна;
3. нанодісперсії (колоїди);
4. наноструктуровані поверхні і плівки;
5. нанокристали;
6. нанокластери.

Класифікація наноматеріалів залежить від:

- **призначення** (функціональні, композиційні, конструкційні);
- **кількості вимірювань** (тривимірні частинки одержувані вибухом провідників, плазмовим синтезом, відновленням тонких плівок і т.п.; двовимірні об'єкти - плівки, що отримуються методами молекулярного нашарування,

методом іонного нашарування і т.п.; одномірні об'єкти - віскерів, ці об'єкти отримують методом молекулярного нашарування, введенням речовин в циліндричні мікропори і т. п.; нанокомпозити - матеріали отримані введенням наночастинок в будь-які матриці);

- агрегатний стан і морфологічні особливості (наносуспензії, ліпосоми, змішані міцели, кристалічні структури (ліотропи), мікроемульсії, наноемульсії, нанокапсули, сурфактанти, полімерні наночастинки, тверді ліпідні наночастинки;

- природи носія (полімерні наночастинки, ліпідні наночастинки, вірусні наночастинки, органометалеві наночастинки).

Основними поняттями при створенні наноліків є молекулярні об'єкти - ліки і мішень. ***Мішень*** – це макромолекулярная біологічна структура, яка ймовірно пов'язана з певної функцією, порушення якої призводить до захворювання і на яку необхідно здійснювати певну дію. Найбільш часто зустрічаються мішені - це рецептори і ферменти. ***АФІ*** - це хімічне з'єднання (як правило, низькомолекулярне), яке специфічно взаємодіє з мішенню і тим або іншим чином модифікує відповідь клітини, який створюється мішенню. Якщо в якості мішені виступає рецептор, то ліки будуть, швидше за все, його лігандом, тобто з'єднанням, яке специфічним чином взаємодіє з активним сайтом рецептора.

Існують два способи отримання наносистем, вони наведені на рис.1.

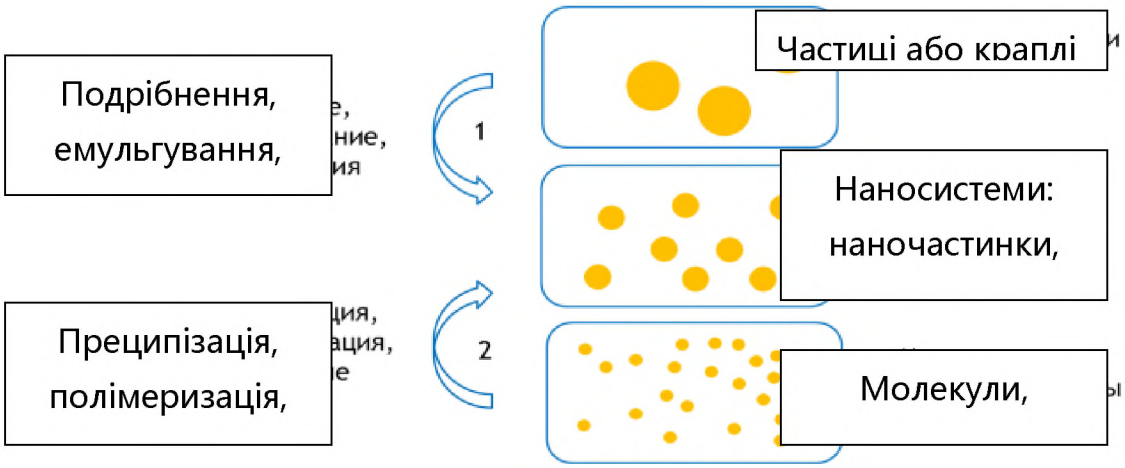

Рис. 1. Способи отримання наносистем.

До першого способу відносяться подрібнення в рідинному середовищі лікарських речовин, які погано розчинні у воді із застосуванням повітряного струменя, пряма гомогенізація і, з мікропреципітацією в присутності поверхневих активних модифікаторів, ультразвукова кристалізація, рідинна суперкритична технологія, кріоподрібнення, розпилювальна сушка.

Перший спосіб «зверху вниз» - шляхом зменшення розміру частинок твердої або рідкої фази.

Другий - «від низу до верху», шляхом преципітації. Другим способом отримують нанокапсули (ліпосоми, ніосоми, дендримери, міцели). Схема отримання мицелл приведена на рис.2.

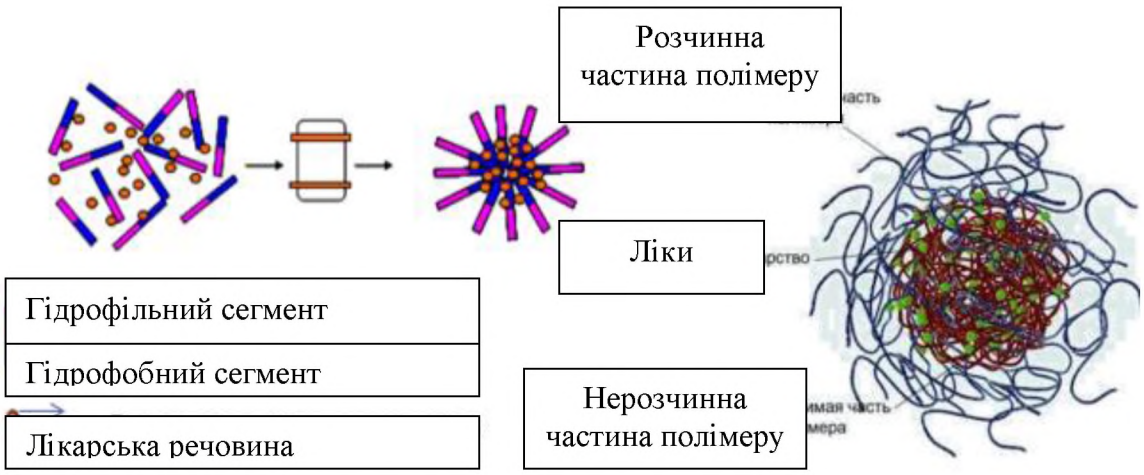

Рис 2 .Схема отримання полімерної міцели

Незважаючи на успіхи розвитку даної галузі, залишаються невирішеними питання, пов'язані з довгостроковою безпекою і токсичністю лікарських наноформ, а також їх біосумісності та розкладанням.

Радіофармацевтичний препарат (РФП) – лікарський препарат, дозволений для введення людині з діагностичною або лікувальною метою, який містить у своїй молекулі певний радіоактивний нуклід.

В даний час налічується більше 100 радіофармацевтичних препаратів, розроблених з використанням реактора або циклотрона, які використовуються для діагностики ряду поширених захворювань і терапії деяких захворювань, включаючи рак. Хоча радіофармпрепарати розглядалися як лікувальний засіб відразу ж після відкриття радіоактивності, перше значуще використання прийшло набагато пізніше, з появою циклотронів для розгону часток з метою виробництва ізотопів. Згодом ядерні реактори надали можливість підготувати більшу кількість радіоізотопів. Наприклад, радіоактивний йод (йод-131), вперше впроваджений в 1946 році для лікування раку щитовидної залози, залишається найефективнішим методом для лікування тиреотоксикозу і злоякісної пухлини щитовидної залози.

Деякі терміни та визначення РФП

Активність радіоактивної речовини (Activity of radioactive material) - число ядерних перетворень (N), що відбуваються в даній кількості речовини за короткий проміжок часу (t). Часто це називають абсолютною активністю.

Ізотопи (Isotopes) - нукліди, що мають однаковий порядковий номер, але

різну атомну масу.

Період напіврозпаду (радіонукліда) [Half-life (radionuclide)] - для окремо взятого процесу радіоактивного розпаду: час, за яке вихідне число ядер радіонукліда зменшується вдвічі. Позначається: $T_{1/2}$.

Радіоактивність (Radioactivity) - властивість деяких нуклідів піддаватися радіоактивному розпаду.

Радіоізотопи (Radioisotope) - радіоактивний ізотоп певного елемента.

Радіонуклід (Radionuclide) - нуклід, який радіоактивний.

Радіонуклідна чистота (Radionuclidic purity) препарату - відношення активності основного радіонукліда до загальної активності препарату, виражене у відсотках, не є постійною характеристикою даного препарату, а змінюється з часом.

Радіохімічна чистота (Radiochemical purity) - відношення активності радіонукліда, який присутній в препараті в заявленій хімічної формі основної речовини, до загальної активності радіонукліда в цьому препараті, виражене у відсотках. З часом радіохімічна чистота - зменшується.

Хімічні домішки (Chemical impurities) - домішки сторонніх хімічних сполук і елементів, джерелами яких є вихідні речовини й реактиви, а також побічні продукти неповно або паралельно протікають реакцій.

Ядерні ізомери (Nuclear isomers) - нукліди, що мають однаковий масовий номер і атомний номер, але різні енергетичним станом їх ядер.

Від традиційних лікарських засобів радіофармацевтичні препарати (РФП) відрізняються відсутністю будь-якої фармакодинамічної дії на організм людини, що обумовлено введенням малих кількостей міченої хімічної сполуки. Дія лікувальних РФП обумовлено не впливом хімічної сполуки, а випромінюванням, що входить в його структуру радіонукліда. В основі діагностичного використання РФП лежать особливості їх фармакокінетики, що дозволяє отримувати зображення органу і визначати його анатомо-топографічні характеристики або оцінювати функціональний стан органу або системи, не порушуючи фізичних умов його роботи. Обсяг виробництва РФЛП вкрай малий у порівнянні з іншими лікарськими засобами. Досить часто кількість упаковок в серії складає 3-5 одиниць. Терміни придатності препаратів, в залежності від періоду напіврозпаду відповідних радіонуклідів, складають від декількох хвилин до декількох діб.

Виробництво РФП, на відміну від звичайних фармакологічних препаратів, все ще здійснюється в невеликих масштабах, а впровадження керівних принципів GMP, які можна застосувати до фармацевтичної промисловості, є складним і дорогим. Забезпечення дотримання вимог GMP є складним завданням для виробника малого масштабу. Всі технологічні операції повинні виконуватися в спеціальних приміщеннях і на спеціальному обладнанні,

призначеному для виробництва / виготовлення радіофармацевтичних препаратів. Одночасне виробництво та / або виготовлення різних РФП в одній робочій зоні (гарячої камері, ламінарної зоні або шафі) не допускається, що викликано необхідністю зниження до мінімуму ризику перехресного забруднення радіоактивними речовинами або змішування вихідних матеріалів.

Приготування дозованої форми кінцевого РФП в практичній ядерної медицини зазвичай включає конкретну (лімітовану) активність на узгоджену із споживачем дату (і, при необхідності, годину) поставки готового до використання РФП, генераторів, наборів і радіофармацевтичних попередників. Всі умови, які можуть впливати на якість продукту (наприклад, радіохімічна чистота і стерильність), повинні бути чітко визначені і повинні включати допустимі значення для захисту від радіоактивності.

З огляду на короткий період напіврозпаду деякі радіофармацевтичні препарати дозволяють до випуску для продажу до завершення випробувань з контролю якості. Специфікації та процедури контролю якості для найбільш поширених радіофармацевтичних препаратів наведені у Державній Фармакопеї України або у реєстраційному досьє.

Перелік показників якості, яким повинні відповідати радіофармацевтичні лікарські препарати промислового виробництва та / або , які виготовляються в медичних установах

1. Препарати промислового виробництва: склад; опис; справжність; pH; об'ємна активність; радіонуклідні домішки; радіохімічна чистота (радіохімічні домішки); хімічні домішки; кількісне визначення; фізіологічний розподіл в тканинах організму (при необхідності); показники якості, що характеризують моноклональні антитіла, в разі їх наявності; бактеріальні ендотоксини або пірогенність; стерильність; упаковка; маркування; транспортування; зберігання; термін придатності.

2. Препарати, що виготовляються в медичних установах: склад; опис; розчинність; справжність; прозорість; кольоровість; pH; показники якості, що характеризують моноклональні антитіла, в разі їх наявності; втрата в масі при висушуванні; механічні включення (видимі, невидимі); кількісне визначення; бактеріальні ендотоксини або пірогенність; стерильність; упаковка; маркування; транспортування; зберігання; термін придатності.

Основні діагностичні властивості РФП визначаються, з одного боку, радіонуклідом, а з іншого - хімічною сполукою і його поведінкою в організмі людини. При виборі радіонукліда беруть до уваги такі фактори, як випускається випромінювання, енергія і вихід квантів, період напіврозпаду, а також можливості і умови його отримання.

Кожен радіонуклід і ядерний ізомер характеризуються періодом напіврозпаду і специфічними, властивими тільки йому спектрами (енергій)

іонізуючих випромінювань. До них відносяться спектри альфа-, бета-, гамма-випромінювання, конверсійних і Оже-електронів, гальмівного випромінювання, характеристичного рентгенівського випромінювання.

Ідентифікацію радіонуклідів проводять:

- по спектру (гамма-, бета- і рентгенівське випромінювання);
- по шару половинного ослаблення (бета-випромінювання);
- по періоду напіврозпаду (будь-яке випромінювання).

Для визначення періоду напіврозпаду вимірюють величину активності (або будь-який пропорційної їй величини, наприклад, швидкості рахунку, площі ділянки спектра і т.д.) в залежності від часу. Детектор вибирають в залежності від виду випромінювання, що випускається аналізованих нуклідом.

Активність радіонукліда в препараті (також як і питому, молярну і об'ємну активність) вказують на певну дату, а для препаратів, що містять радіонуклід з періодом напіврозпаду менше 10 діб, також і на певний час. Для препаратів, що містять радіонуклід з періодом напіврозпаду менше 1 добу, активність вказують з урахуванням хвилин.

У більшості випадків для визначення радіонуклідної чистоти і / або радіонуклідних домішок РФП попередньо встановлюють справжність кожного присутнього радіонукліда і вимірюють їх активність. Для визначення радіонуклідної чистоти часто використовують гамма-спектрометрії. Однак, це не зовсім надійний метод. Контроль препарату на вміст радіонуклідних домішок не виконують, якщо: в документі на радіоактивну вихідну сировину, що застосовується для отримання препарату, вказано вміст радіонуклідних домішок; радіонуклід є ультра-короткоживущим або короткоживущим, то визначення його радіонуклідної чистоти ускладнене, і його випробування проводиться на стадії виробництва.

Визначення радіохімічної чистоти вимогає поділу різних хімічних сполук, що містять радіонуклід, і розрахунку відсотка активності, повязаною з основною хімічною формою. Радіохімічні домішки можуть утворюватися в результаті: виробництва радіонукліда; подальших хімічних операцій; неповного препаративного поділу; хімічних змін в результаті зберігання. Найбільш часто використовуються тонкослойная і паперова хроматографія.

Для діагностики використовують короткоживучі радіофармацевтичні препарати., дію яких реєструють в організмі за допомогою спеціальних приладів (сцинтилятори, однофотонні емісійні томографи і позитронні (двофотонні) емісійні томографи), які вловлюють γ-випромінювання міченого радіонукліда. Як мічений радіонуклід найчастіше використовують технецій-99. Це короткоживучий нуклід з періодом напіврозпаду близько 6 год. Застосовують для діагностики практично всіх органів. Радіофармацевтичні препарати мічені технецієм, становлять понад 80% номенклатури РФП. З метою діагностики та

лікування використовують також радіоактивні ізотопи талію-201 і -199, йоду-123 і -131, фтору та ін. Метод діагностики за допомогою радіофармацевтичних препаратів називається сцинтиграфією, його унікальність полягає в точності, надійності, можливості багаторазового застосування, а головне — здатності діагностувати захворювання на ранній стадії. Радіофармацевтичний препарат мусить мати паспорт, що містить таку інформацію: активність препарату в мілікюрі (або бекерелях); кількість препарату в мілілітрах або міліграмах; питома активність у мілікюрі (або бекерелях) на 1 мл; загальний вміст речовини в міліграмах на 1 мл; концентрація розчину в міліграмах на 1 мл; час вимірювання; точність проведених вимірювань.

Зберігання та транспортування

Умови зберігання повинні забезпечувати зниження потужності дози випромінювання до допустимого рівня. У фармакопейної статті або НТД вказують конкретні умови зберігання препарату, які обумовлені його специфічними властивостями і забезпечують збереження його якості (температурний режим і т.д.). Радіофармацевтичні лікарські препарати повинні бути ретельно закриті і зберігатися в зоні, призначеній для даних цілей. Під час зберігання матеріал первинної упаковки може змінювати забарвлення в результаті опромінення. Зміна забарвлення не означає погіршення якості препарату. Транспортування РФП виконується відповідно до діючих правил безпеки при транспортуванні радіоактивних речовин.

Пакування та маркування

Упаковка та маркування РФП повинні проводитися відповідно до чинного законодавства країни в цій області відносно радіоактивних препаратів медичного призначення. При цьому необхідно враховувати, що вичерпна інформація про препарат має міститися в паспорті і інструкції для медичного застосування РФП. Маркування первинної упаковки РФП (як правило, флакон для лікарських засобів) повинна містити мінімум інформації з метою забезпечення мінімального променевого навантаження на очі медперсоналу. На етикетці первинної упаковки (флакони) зі знаком радіаційної небезпеки вказують: назву препарату, лікарську форму, активність (для капсул або драже активність кожної одиниці) на встановлену дату (і час), номер серії, термін придатності. На етикетці вторинної упаковки (комплект пакувальний транспортний) зі знаком радіаційної небезпеки вказують: найменування виробника; його товарний знак (при його наявності); назва препарату; МНН державною мовою; лікарську форму, склад; «Стерильно» (тільки для ін'єкційних лікарських форм); інформацію про те, що препарат призначений для діагностики або для терапевтичного застосування; шляху введення; загальна радіоактивність на зазначену дату і, при необхідності, час; для розчинів надаються дані про радіоактивність в належному обсязі (наприклад, в МБк на мл розчину); для розчинів вказується загальний обсяг;

будь-які спеціальні вимоги до зберігання щодо температури і освітленості; при необхідності вказується найменування і концентрація антимікробних консервантів; для капсул (драже) додатково вказують активність кожної одиниці і кількість капсул (драже) в упаковці.

Запобіжні заходи

Всі процедури з РФП виконуються відповідно до діючих нормативних документів, що регламентують правила роботи з радіоактивними речовинами, включаючи їх зберігання і транспортування.

3. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками розрахунку матеріального балансу, складання технологічної блок-схеми промислового виготовлення лікарських препаратів:

— зміст завдань:

— **Виробнича рецептура Emplastrum Plumbi simplex (ФС 42-1732-81)**

Специфікація на вихідну сировину

№ з/п	Вихідні речовини і матеріали	НД	Вміст, %	компонентів, г Кількість
1.				
2.				
3.				
4.				

Опис.

Зберігання.

Термін придатності –.

Застосування:

Короткий опис технології отримання простого свинцевого пластиру

Склад:

Приготування..

Випробування.

— рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтувальні карти для формування практичних вмінь і навичок тощо):

Орієнтуюча карта щодо самостійної роботи з літературою з теми заняття.

№№п.п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
1.	Характеристика та	Характеристика	Гладух Є.В., Рубан О.А.,

	класифікація пластирів	вказаних понять	Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 399-402.
2.	Промислове виробництво пластирів	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 402-407.
3.	Промислове виробництво гірчичників	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 407-410.
4.	Рідкі пластирі	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 410 - 411.
5.	Характеристика і класифікація терапевтичних систем	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 589 - 591.
6.	Терапевтичні системи з контрольованим вивільненням	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 591 - 596.
7.	Пероральні терапевтичні системи	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 596 - 600.
8.	Трансдермальні терапевтичні системи	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 600 - 604.
9.	Загальна	Характеристика	Гладух Є.В., Рубан О.А.,

	характеристикка і нанопрепаратів.	вказаних понять	Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 432 - 434.
10.	Загальна характеристикка і радіофармацевтичних препаратів.	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 434-439.
11.	Технологія виробництва нано-та радіофармацевтичних препаратів	Характеристика вказаних понять	Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія ліків. – Х. : НФаУ: Оригінал, 2016. – С 440-442.

— вимоги до результатів роботи, у т. ч. до оформлення: навести основні поняття та правила роботи фармацевтичного підприємства та правила безпеки, поняття про належну практику, технологічні блок-схеми, скласти материальний баланс.

— матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності):

Завдання:

Тести бази КРОК-2

4. Список рекомендованої літератури (основна, додаткова, електронні інформаційні ресурси):

Основна:

- А.Г. Башура, О.С. Шпічак, Є.Є. Богуцька; за ред. А.І. Тихонова та С.А. Тихоновій. - Х.: Оригінал, 2016. - 462 с.
- Вишневська, Н.П. Половка, Р.С. Коритнюк та [ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 378с.
- Практикум з промислової технології лікарських засобів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О.А. Рубан, Д.І. Дмитрієвський, Л.М. Хохлова [та ін.]; за ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ; Оригінал, 2015. – 320 с.
- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.
- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів

для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.

- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.
- Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.
- Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і допоп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
- Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.

Допоміжна:

- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль: ТДМУ Укрмедкнига, 2008. – 367 с.
- Нормативно-технічна документація та валідація виробництва. Матеріальний баланс: Навчально-метод. реком. для аудит. та позааудит. роботи студ. спец. «Фармація» денної та заочної форми навчання / Д.І. Дмитрієвський, Г.Д. Сліпченко, І.М. Грубник, Д.В. Рибачук. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – 45 с.
- Технологія лікарських препаратів промислового виробництва: навч. посіб./ за ред. проф. Д.І. Дмитрієвського. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 280 с.
- Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: Навч. посіб. для студ. вищ. навч. зал. / О.І. Тихонов, П.А. Логвин, С..О. Тихонова, О.В. Базулін, Т.Г. Ярних, О.С. Шпичак, О.М. Котенко; за ред. О.І. Тихонова, –Х.: Оригінал, 2009. - 432 с.
- Спиртометрія. Рекуперация и ректификация этанола: Учеб. пособ. / Д.И. Дмитриевский, Л.И. Богуславская, Л.Н. Хохлова и др.; Под ред. проф. Д.И. Дмитриевского. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 100 с.

- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: 3-d Ed. / ed. by J. Swarbrick. – New York; London: Informa Healthcare, 2007. – 4128 p.
- European Pharmacopoeia 8.0 [8th edition] / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. – Strasbourg, 2013. – 3638 p.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition / R.C. Rowe, P.J. Sheskey,
M.E. Quinn. – Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 521 p.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / 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.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов, Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : Изд-во НФаУ, 2016. – 75 с.
- Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М.

Глущенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.

- Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації / Л.І.Вишневська,
- С.С. Зуйкіна. –Харків.: Вид-во ІФНМУ-НФаУ, 2017. – 44 с.
- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytopecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevska // Вісник фармації. – 2017. – № 2 (90). – С. 43-47.
- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумістностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
- Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О.А. Рубан, С.А. Малиновська, Мурад Аль-Тавайті, С.І. Мазурець // Фітотерапія. – 2012. – №2. – С. 63–65.
- Сучасний стан створення, виробництва і контролю якості капсул / М.Б. Чубка, Л.В. Вронська, Н.О. Зарівна та ін. // Фармацевтичний часопис. - 2012. - № 2. - С. 165-168.
- Murachanian D. Two-Piece Hard Capsules for Pharmaceutical Formulations / D. Murachanian // Journal of GXP Compliance. - 2010. - Vol. 14. - P. 31-42.
- Patel H. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review / H. Patel, V. Shah, U. Upadhyay // Int. J. of Pharm. & Life Sci. – 2011. – Vol. 2. – P. 1006–1019.
- Recent trends of treatment and medication peptic ulcerative disorder / D. Bhowmik, Chiranjib, K.K. Tripathi [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2010. – Vol. 2. – P. 970–980.
- The effects of powder compressibility, speed of capsule filling and pre-compression on plug densification / M. Llusa, E. Faulhammer, S. Biserni [et al.] // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 471. – P. 182–188.

Електронні ресурси:

- www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
- fp.com.ua – сайт журналу «Фармацевт практик»

- www.provisor.com.ua – офіційний сайт журналу «Провізор»
- Компендиум: лекарственные препараты. − [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://compendium.com.ua/ − станом на 10.10.2016 р.
- Державний реєстр лікарських засобів України. − [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://www.drlz.com.ua/ − станом на 10.01.2017 р.
- База даних «Еквалайзер» ТОВ «Бізнес-Кредит» – [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://eq.bck.com.ua/ − станом на 20.09.2016 р.