

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Бурячківський

Факультет Фармацевтичний

(назва факультету)

Кафедра Фармацевтичної хімії та технології ліків

(назва кафедри)



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

Бурячківський
Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

« 1 » 09 2023 р.

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА
ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ
З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

Факультет, курс Фармацевтичний, курс V

Навчальна дисципліна Виробнича фармацевтична практика з технології ліків
(назва навчальної дисципліни)

Затверджено:

Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від «28» серпня 2023 р.

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

Розробники: доц., к.фарм.н. Фізор Н.С., ас. Ковпак А.В.

Практичне заняття № 1

Тема: «Загальне знайомство з фармацевтичним підприємством; правилами внутрішнього розпорядку. Інструктаж з правил техніки безпеки та охорони праці»

Мета: вивчити організаційну структуру фармацевтичного підприємства, характеристику його цехів та відділень, зв'язок зі допоміжними цехами (підрозділами) підприємства, характеристику робочих місць (зон обслуговування), загальні вимоги до приміщень і персоналу, правила техніки безпеки та санітарного режиму на підприємстві; ознайомлення з інструктажем з правил техніки безпеки та охорони праці; засвоєння основних термінів, які використовують при промисловому виробництві лікарських препаратів, ознайомлення з нормативно-методичною документацією, складання регламентів (6 год).

Основні поняття: технологічний регламент, GMP, нормативно-технічна документація, допоміжна речовина, стадія виробництва.

Обладнання: схеми виробництва, зразки приладів.

I. Організаційний момент.

II. Контроль опорних знань

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць)

Вимоги до теоретичних знань:

Перспективи розвитку фармацевтичної технології тісно пов'язані з впливом науково-технічного прогресу. На базі новітніх наукових відкриттів створюються принципово нові, більш досконалі і продуктивні технологічні процеси, різко збільшують продуктивність праці і підвищують якість готової продукції. Технології справляють значний вплив на майбутні економічні показники виробництва, вимагають розробки малоопераційних, ресурсозберігаючих та безвідходних процесів, їх автоматизації, максимальної механізації та комп'ютеризації.

Таким чином, технологія отримала сучасні методи знаходження оптимальних кінцевих результатів з найменшими витратами, що є прикладом того, як наука перетворюється в безпосередню продуктивну силу.

Розвиток фармацевтичної технології визначається вимогами сучасної фармакотерапії, настійно пропонує створення таких лікарських препаратів, які були б максимально ефективні з лікувальної точки зору при вмісті мінімуму лікарської субстанції і не мали побічною дією. В основі вирішення завдань — положення і принципи біофармації, що базуються на оптимальному підборі складу і виду лікарської форми і використання оптимальних технологічних процесів. Цим

пояснюється широке поширення і поглиблення біофармацевтичних досліджень у багатьох країнах.

До першочергових проблем фармацевтичної технології слід віднести підвищення розчинності важкорозчинних речовин у воді і ліпідах; збільшення стабільності гомогенних і гетерогенних лікарських систем; продовження часу дії лікарських препаратів; створення ліків спрямованої дії із заданими фармакокінетичними властивостями.

Тут же доречно відзначити необхідність вивчення і використання у фармацевтичній технології останніх досягнень колоїдної хімії та хімічної технології: нові способи диспергування, успіхи фізико-хімічної механіки, колоїдної хімії та хімії полімерів, застосування нестехіо-метричних сполук, мікрокапсулювання, нові способи сушіння, екстракції і багато іншого.

Умови промислового випуску лікарських препаратів

Виробництво ліків може бути: великосерійним (на хіміко-фармацевтичних заводах, фармацевтичних фірмах і фабриках) і дрібносерійним (лікарняні, міжлікарняні та інші типи аптек).

Проміжне положення може займати виробництво лікарських препаратів на малих підприємствах.

Дрібносерійне виробництво характеризується тим, що випуск однойменної продукції систематично повторюється (через місяць, квартал). Роботи ведуться за планом, враховуючи складність виготовляється препарату в спеціальних приміщеннях, де обладнання має групове розташування. Для дрібносерійного виробництва лікарських препаратів характерна велика різноманітність номенклатури виробленої продукції, багатоком-понентність складів, широке використання аптечної заготовки. Готова продукція має обмежений термін зберігання.

Великосерійне виробництво ліків характеризується високою механізацією технологічних процесів, оснащенням сучасним обладнанням, вузькою спеціалізацією виробництва і обмеженою номенклатурою лікарських препаратів, що мають тривалий термін зберігання.

Великосерійне виробництво відрізняється тим, що однойменна продукція випускається постійно чергуються партіями або йде безперервно і носить постійний характер. Машини та апарати розташовуються за груповою ознакою.

Виробничий процес розраховується з великою точністю, і виготовляється продукція рухається безперервно і послідовно через рівні проміжки часу, від одного робочого місця до іншого. Готова продукція виходить також безперервно і ритмічно.

Обладнання для великосерійного виробництва професійного-рованої і розташовується по ходу технологічного процесу. При масовому виробництві ліків можна використовувати автоматизовані лінії. Зважаючи на складність машин необхідна висока кваліфікація робітників, що обслуговують їх. Повна автоматизація підприємства — вища ступінь виробництва.

Основні терміни і поняття

Для успішної роботи в галузі виробництва ліків необхідно правильно використовувати і розуміти терміни, які повинні точно відбивати зміст і не допускати двоякого тлумачення. В даному розділі наведені смислові поняття основних (базових) термінів, найбільш широко використовуються в навчальній, довідковій та спеціальній

літературі, а також у виробничій діяльності (при складанні нормативно-технічної документації тощо).

Лікарський засіб (лікарська субстанція) - речовина (суміш речовин) синтетичного або природного походження, що має певну біологічну активність і дозволений до медичного застосування, виробництва та імпорту з метою діагностики, профілактики або лікування людини або тварин.

Дуже часто замість терміна «лікарський засіб», «лікарська субстанція» або «лікарська речовина» вживають термін-синонім «діюча речовина», який має те ж визначення і використовується у виробництві готових лікарських засобів.

Діючі речовини (субстанції, лікарські речовини) - біологічно активні речовини, які можуть змінювати стан і функції організму або мають профілактичну, діагностичну чи лікувальну дію та використовуються для виробництва готових лікарських засобів.

Допоміжна речовина — щодо індиферентне в хімічному і біологічному відношенні речовина, дозволений для медичного застосування з метою одержання лікарської форми, надання чи збереження певних властивостей лікарських препаратів.

Лікарська (фармацевтична) сировина — лікарські засоби, лікарська рослинна сировина, допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування з метою виробництва лікарських засобів або іншої фармацевтичної продукції або напівфабрикатів. Фактично до сировини відносять всі вихідні матеріали, що надходять у виробництво для переробки з метою отримання готового продукту або напівфабрикату, за винятком пакувальних матеріалів.

Лікарська форма — форма, що надається лікарського засобу або лікарського рослинного сировини, зручна для вживання і забезпечує необхідний лікувальний ефект.

Лікарський препарат (ліки, медикамент) — лікарська форма у розфасованому, упакованому і маркованому вигляді згідно з вимогами нормативно-технічної документації, яка має визначений строк зберігання і є зручною для медичного застосування, транспортування і зберігання.

Готова продукція — продукція, що пройшла всі стадії технологічного процесу, включаючи упаковку й маркування.

Готовий лікарський препарат (ліки, медикамент) - дозована лікарська форма у тому вигляді та стані, в якому застосовується.

Таким чином, використовуючи лікарський засіб і допоміжна речовина, після певних технологічних операцій можна отримати лікарську форму (розчин, мазь, таблетки тощо). Кінцевим продуктом технологічного процесу є лікарський препарат.

Показники рівня виробництва фармацевтичного препарату відображаються в технологічному регламенті - нормативному документі, що встановлює вимоги до технологічних процесів, технологічного устаткування і приміщень, пов'язаних з якісним виготовленням продукції при дотриманні умов охорони праці і навколишнього середовища.

Виробнича інструкція — нормативний документ, що має статус стандарту підприємства, який регламентує певну частину виробничого процесу.

Процес — сукупність послідовних дій з метою створення продукту.

Технологічний процес — частина виробничого процесу, що містить науково обґрунтовані цілеспрямовані дії, необхідні для одержання готового продукту. Технологічний процес складається з окремих, наступних одна за одною стадій виробництва.

Стадія виробництва — сукупність технологічних операцій, що приводять до отримання проміжного продукту (напівфабрикату (на кінцевій стадії - готового продукту), що визначається кількісно і характеризується якісно. Наприклад, процес отримання таблеток включає наступні виробничі стадії: змішування, гранулювання, пресування. Кожна стадія, у свою чергу, являє собою поєднання ряду послідовних технологічних операцій.

Технологічна операція — частина технологічного процесу, пов'язана з обслуговуванням одного з основних видів обладнання. Наприклад, у виробництві таблеток такими операціями є: подрібнення інгредієнтів, зважування, просіювання, зволоження суміші, що підлягає гранулюванню, і т. д.

Технічні засоби — сукупність знарядь виробництва, необхідних для здійснення технологічного процесу.

Норма витрат - максимально допустима кількість сировини, матеріалів, напівфабрикатів, необхідне для приготування одиниці продукції.

Проміжна продукція - частково оброблена продукція, одержана на будь-якій стадії технологічного процесу, крім кінцевої стадії, і призначена для подальшої обробки, перш ніж вона стане готовою продукцією.

Переробка — повторна обробка на певній стадії виробництва всієї серії або частини серії продукції неналежної якості шляхом здійснення однієї або декількох технологічних операцій з метою отримання продукції, яка відповідає вимогам нормативної документації.

Напівпродукт - продукція, одержувана підприємством-виробником від постачальника, яка пройшла одну або кілька стадій обробки (постачальника), необхідних для виробництва готової продукції (у споживача). Напівпродукт для постачальника є готовою продукцією.

Сировина, яка використовується у процесі виробництва, прийнято поділяти на основну сировину— входить до складу готового продукту, і допоміжна сировина не входить до складу готового продукту, яке називають також відходами виробництва.

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

Якщо відходи виробництва становлять споживчу цінність і можуть бути в подальшому перероблені, їх називають побічними продуктами. Відходи виробництва, які не підлягають подальшій переробці і не представляють споживчої вартості, називаються покидьками. При сучасному виробництві всі відходи бажано перетворювати на побічні продукти. В процесі виробництва завжди мають місце матеріальні втрати, що утворюються внаслідок розпилення, випаровування, прилипання матеріалу до стінок апаратури. Вище вказані поняття, пов'язані з

переробкою фармацевтичної сировини, що використовуються при складанні матеріального балансу.

Серія готового лікарського засобу - сукупність одиниць лікарського препарату, яка виготовлена з одних і тих же серій вихідної сировини, матеріалів і напівпродуктів в одному технологічному процесі, що включає одну і ту ж стадію стерилізації.

Державний реєстр лікарських засобів - нормативний документ, який містить відомості про лікарські засоби, дозволені для виробництва і застосування в медичній практиці.

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

Якість лікарського препарату нормується фармакопейною статтею — нормативним документом, який визначає склад, упаковку, термін придатності і вимоги до якості лікарського препарату (лікарської субстанції або допоміжної речовини) та має статус державного стандарту.

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

Сертифікат — письмове свідоцтво (гарантія) про те, що якість ліків (ефективність, безпека) відповідає встановленим вимогам специфікації, а виробничий процес — правилам належної виробничої практики (GMP).

Стабільність - здатність лікарського засобу (препарату) зберігати свої фізико-хімічні та мікробіологічні властивості протягом певного часу з моменту його випуску.

Термін придатності — затверджене законодавчим органом, на підставі результатів спеціальних досліджень, час зберігання лікарського засобу (препарату), протягом якого воно зберігає свої фізико-хімічні, мікробіологічні та терапевтичні властивості без змін або у встановлених для них розмірах, за умови дотримання умов зберігання.

Смисловий зміст інших термінів наводиться в окремих розділах, при розгляді конкретного матеріалу.

Нормативно-технічна документація у промисловому виробництві ліків

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

НТД повинна забезпечувати підвищення якості та ефективності лікарських препаратів, постійно вдосконалюватися на основі досягнень науки і техніки і вчасно переглядатися з метою заміни застарілих показників відповідно до потреб охорони здоров'я, населення, оборони країни та експорту.

В Україні існують єдині вимоги до змісту, порядку розробки, узгодження та затвердження НТД хіміко-фармацевтичної продукції медичного призначення, а також продукції ветеринарного призначення і харчових добавок, вироблених хіміко-фармацевтичними підприємствами та фармацевтичними фабриками.

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

НТД на лікарські препарати, лікарська рослинна сировина та виробни медичної техніки поділяються на наступні категорії:

1. Технологічні і технічні регламенти.
2. Державна фармакопея (ГФ).
3. Фармакопейні статті (ФС).
4. Тимчасові фармакопейні статті (ВФС).
5. Державні стандарти (ГОСТ).
6. Галузеві стандарти (ОСТ), Галузевий стандарт України(ДСТУ).
7. Технічні умови (ТУ).
8. Керівний нормативний документ (РД) — інструкції, методичні вказівки і т. д.
9. Виробничі і технологічні інструкції.

Фармакопейна стаття — нормативно-технічний документ, встановлює вимоги до ліків, його упаковок, умов і терміну зберігання та методів контролю якості. ФС затверджується на лікарський препарат або лікарська рослинна сировина серійного виробництва, дозволені МОЗ України для медичного застосування і промислового виробництва.

Фармакопейні статті розробляються замість ВФС на серійно випускається лікарський препарат. Термін дії ФС — не більше 5-ти років.

ФС всіх видів та зміни до них мають силу державних стандартів і затверджуються головою Фармакопейного комітету Міністерства охорони здоров'я України.

Фармакопейні статті на лікарські препарати, що мають найбільшу терапевтичну цінність, широко ввійшли в медичну практику і мають високі якісні показники, що включаються в Державну фармакопею. Крім фармакопейних статей на лікарські препарати, ГФ містить загальні методи фізико-хімічного, хімічного і біологічного аналізу та відомості про застосовуваних реактивів, індикаторів, а також інші матеріали, які містять загальні вимоги і норми до лікарських препаратів. Вимоги ГФ, що висуваються до лікарських препаратів, обов'язкові для всіх підприємств та установ, що виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують їх.

Таким чином, ГФ є збіркою обов'язкових загальнодержавних стандартів і положень, які нормували якість ліків.

Тимчасова фармакопейна стаття-нормативно - технічний документ, затверджений на обмежений термін, що встановлює вимоги до якості лікарського препарату або лікарського рослинного сировини і носить характер державного стандарту. ВФС на лікарські препарати та лікарська рослинна сировина затверджується на перші промислові (настановні) серії нових лікарських препаратів, рекомендованих для медичного застосування Фармакологічним комітетом МОЗ України та намічених до серійного виробництва. ВФС затверджується на обмежений термін, що встановлюється залежно від ступеня обробки препарату у виробничих умовах, — не більш ніж на 3 роки.

Стандарт — нормативний документ, в якому встановлені для загального та багаторазового використання правила, вимоги, загальні принципи або характеристики, що стосуються різних видів діяльності або їх результатів для досягнення оптимального ступеня упорядкування в певній галузі.

Державний і галузевий стандарти (ГОСТ, ОСТ) встановлюються на додаткові технічні вимоги та групові характеристики, необхідні для виготовлення та поставки лікарських препаратів (технічні терміни і позначення, загальнотехнічна документація, технологічні норми і т. д.). Ости затверджуються Міністерством охорони здоров'я України або Міністерством медичної та мікробіологічної промисловості України за погодженням з МОЗ України.

Деякі види сировини, допоміжні речовини, тара і упаковка нормуються технічними умовами (ТУ) або тимчасовими технічними умовами (ВТУ). Подібно статтям у фармакопеї ТУ і ВТУ носять характер державного стандарту.

Технічні умови нормативний документ, що встановлює вимоги до конкретної продукції, послуг і регулює відносини між постачальником і споживачем продукції.

Вся робота фармацевтичних підприємств характеризується суворою регламентацією і плануванням виробництва. Технологічний процес виробництва лікарських засобів здійснюється на підставі нормативно-технічної документації, представленої у вигляді двох регламентів — технологічного, що має відношення до виробництва конкретного найменування продукції, і технічного, містить вимоги до комплексу обладнання і його безпечної експлуатації на даному виробничому ділянці у даному цеху.

Технологічний регламент — це нормативний документ, в якому викладено технологічні методи, технічні засоби, норми та нормативи виготовлення лікарського засобу.

Вимоги даних регламентів, що гарантують якість виготовленої продукції, раціональне безпечне проведення технічних процесів, збереження обладнання, виключення можливості виникнення аварій і забруднення навколишнього середовища.

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

Дія технічного регламенту охоплює підготовку виробничих (лабораторних, дослідно-промислових і промислових) приміщень і персоналу до роботи; створення необхідних санітарно-гігієнічних умов виробництва; виконання вимог, пов'язаних з охороною праці, технікою безпеки, пожежною безпекою, охороною навколишнього середовища; кваліфіковану ефективну експлуатацію обладнання, що гарантує отримання лікарських засобів відповідно до вимог НТД.

Регламент виробництва хіміко-фармацевтичної продукції використовують в якості основного технологічного документа:

- напрацювання розроблюваної хіміко-фармацевтичної продукції для доклінічного та клінічного вивчення та постановки нової продукції на виробництво;
- серійному виробництві хіміко-фармацевтичної продукції та напівпродуктів для неї;
- складанні виробничих інструкцій по техніці безпеки, промислової санітарії і протипожежних заходів;
- розробленні та здійсненні заходів щодо утилізації

відходів виробництва, знешкодження та очищення промислових стоків та викидів в атмосферу;

- встановлення техніко-економічних нормативів, у тому числі норм витрати сировини і матеріалів;

— проектуванні промислового виробництва.

В залежності від стадій розробки продукції, ступеня освоєння технології її виробництва або цілей здійснюваних робіт, регламенти поділяються на наступні категорії:

— технологічні-тимчасові регламенти (ТВР);

— технологічні промислові регламенти (ТПР).

Згідно з тимчасовим технологічним регламентам

виконуються лабораторні та дослідно-промислові роботи, виготовлення дослідних партій лікарських засобів для проведення доклінічних та клінічних досліджень. Вони є документом на право одержання дозволу до медичного застосування лікарських засобів і затвердження тимчасової фармакопейної статті.

Відповідно до ТВР дозволяється реєструвати і проводити разові і промислові серії лікарських засобів для оптової реалізації в торговельній мережі при невеликих обсягах виготовлення продукції, що встановлюються окремим рішенням Технологічної комісії Держкоммедбіопрому. Термін дії ТВР — до 3-х років.

Згідно технологічних промислових регламентів здійснюється серійне виробництво хіміко-фармацевтичної продукції; ТПР є основним документом для реєстрації лікарського препарату в Україні. Термін дії ТПР — не більше 5-ти років.

Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів

Спеціальним органом державного контролю якості лікарських засобів є Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України.

Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів очолює Головний державний інспектор України — заступник Міністра охорони здоров'я України, який призначається на посаду і звільняється з неї Президентом України.

Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів при Державній інспекції з контролю якості лікарських засобів:

— проводить регулярні випробування лікарських засобів, реалізуються в Україні;

— у відповідності з вимогами нормативної документації (ВФС, ФС) здійснює також попередній контроль перше 5-ти промислових серій лікарських засобів, виробництво яких освоюється підприємством-виробником; висновок лабораторії про якість препарату передуює його реалізацію споживачеві.

Міністерство охорони здоров'я України видає наказ про дозвіл виробництва і застосування в медичній практиці нового лікарського засобу, видає підприємству-виробнику реєстраційне посвідчення, а також вносить препарат в Державний реєстр лікарських засобів. Наказ Моз України реєстраційне посвідчення — документи, обов'язкові для видачі дозволу (ліцензії) на виробництво і оптову реалізацію лікарського засобу, а також для його постановки на виробництво.

Фармакопейний комітет

Науково-експертний орган. У його компетенцію входять:

— експертиза та затвердження нормативної документації (тимчасових фармакопейних статей і фармакопейних статей) на готові лікарські засоби, лікарські і допоміжні речовини;

- рекомендації до державної реєстрації лікарських засобів;
- участь в атестації виробництва ліків і лабораторій з контролю їх якості;
- розробка Державної фармакопеї України і галузевих нормативних документів,

що регламентують вимоги до якості лікарських засобів;

- ВФС або ФС, що пройшла експертизу та затвердження в Фармакопейному комітеті, також є основоположною нормативною документацією, необхідною для реєстрації препарату, видачі ліцензії на виробництво та оптову реалізацію зареєстрованого лікарського засобу і для його постановки на виробництво. Лабораторія фармакопейного аналізу Фармакопейного комітету:

- проводить експериментальну перевірку і валідацію методів випробувань лікарських засобів, що вводяться в ВФС і ФС (перед їх затвердженням), а також загальні та приватні статті (монографії) Державної фармакопеї України;

- відчуває субстанції для виробництва ГЛЗ;

- проводить атестацію стандартних зразків лікарських засобів та інші роботи з випереджальної стандартизації;

- поряд з Державною лабораторією Лабораторія фармакопейного аналізу здійснює попередній контроль перших 5-ти промислових серій лікарських засобів, виробництво яких освоюється підприємствами; висновок лабораторії про якість препаратів передують їх реалізації споживачам.

Бюро реєстрації лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України (далі Бюро)

Орган, який проводить в установленому порядку процедуру реєстрації, завершальну ряд етапів експертизи, яку попередньо проходять лікарські засоби і нормативна документація. Бюро організовано у відповідності з постановою Кабінету Міністрів України від 5 вересня 1996 року № 1069 та наказом Міністра охорони здоров'я України від 28.11.1996 р. № 356.

На промислових підприємствах контроль якості лікарських засобів здійснюється відділом технічного контролю (ВТК), головними завданнями якого є запобігання випуску підприємствами продукції, не відповідної вимогам Державної фармакопеї, Гостів та Остів, ТУ, умов поставки та договорів, а також зміцнення виробничої дисципліни і підвищення відповідальності всіх ланок виробництва за якість продукції.

Підприємство може реалізувати лише продукцію, прийняту ВТК.

Відділ технічного контролю:

— здійснює вхідний контроль надійшли на підприємство сировини, матеріалів, напівпродуктів, комплектуючих виробів, призначених для виробництва та пакування готової продукції; контроль відповідності їх встановленим вимогам при передачі зі складу у виробництво і з цеху в цех; контроль за їх зберіганням на складах підприємства, приймальний контроль готової продукції та нагляд за стабільністю лікарських засобів і виробів з полімерних матеріалів медичного призначення при зберіганні протягом встановленого терміну придатності;

- оформляє документи, що засвідчують відповідність прийнятої готової продукції, сировини і матеріалів установленим вимогам, а також документи, що містять технічне обґрунтування для пред'явлення претензій постачальникам сировини і матеріалів, забракованих при здійсненні вхідного контролю;

- проводить вибірковий контроль дотримання технології дисципліни; веде систематичну роботу з аналізу ефективності і вдосконалення системи технічного контролю, усунення причин випуску недоброякісної продукції, виключення можливості поставки такої продукції

споживачам;

- веде облік претензій, аналіз причин невідповідності поставленої споживачам продукції встановленим вимогам, а також облік і аналіз причин внутрішньозаводського браку;

— вносить пропозиції та бере участь у розробці заходів щодо запобігання браку та підвищення якості продукції, здійснює контроль за реалізацією та ефективністю цих заходів і т. д.

Промислове виробництво ліків регламентується відповідною *нормативно-технічною документацією (НТД)*, затвердженою за встановленим порядком.

НТД має забезпечувати підвищення якості та ефективності лікарських препаратів, постійно удосконалюватися на основі досягнень науки і техніки і вчасно переглядатися з метою заміни застарілих показників відповідно до потреб охорони здоров'я населення, оборони країни та експорту.

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

НТД на лікарські препарати, лікарську рослинну сировину і ви­роб­и медичної техніки поділяють на такі категорії:

1. Технологічні і технічні регламенти.

Державна фармакопея (ДФ).

Аналітична нормативна документація.

Державні стандарти (ГОСТ, ДСТ У).

5. Галузеві стандарти (ОСТ), Галузевий стандарт України (ГСТ У).

6. Технічні умови (ТУ У).

7. Керівний нормативний документ (КД) — інструкції, методичні вказівки тощо.

8. Виробничі технологічні інструкції.

Технологічний регламент - це нормативний документ, в якому викладені технологічні методи, технічні засоби, норми та нормативи виготовлення лікарського засобу.

На підставі технологічного регламенту здійснюється серійне виробництво хіміко-фармацевтичної продукції.

Технологічний процес виробництва лікарських засобів складається з окремих, наступних одна за одною стадій виробництва.

Стадія виробництва - сукупність технологічних операцій, що приводять до отримання проміжного продукту (на кінцевій стадії - готового продукту). Наприклад, процес отримання таблеток включає наступні виробничі стадії: змішування, гранулювання, пресування. Кожна стадія, у свою чергу, являє собою поєднання ряду послідовних технологічних операцій.

Технологічна схема виробництва повинна наочно (графічно у вигляді блок-схеми) відображати послідовність виконання робіт в даному виробництві з підрозділом їх за стадіями і операціями технологічного процесу, зазначенням основних матеріальних та енергетичних комунікацій (надходження сировини, подача пара, води, місць утворення відходів, стічних вод, викидів в атмосферу).

Технологічна операція - частина технологічного процесу, пов'язана з обслуговуванням одного з основних видів обладнання. Наприклад, у виробництві таблеток такими операціями є: подрібнення інгредієнтів, зважування, просіювання, зволоження суміші, що підлягає гранулюванню і т. д.

Технологічна операція зображується окремо із зазначенням приналежності до певної стадії. Кожна стадія і операція повинні характеризуватися найменуванням і позначає їх індексом, що складається з умовного позначення і порядкового номера. Нумерація стадій здійснюється в порядку їх виконання по ходу технологічного процесу, починаючи з надходження та підготовки сировини і закінчуючи відвантаженням готової продукції.

У технологічній схемі користуються наступними позначеннями стадій:

"ВР" - стадії допоміжних робіт

"ТП" - стадії основного технологічного процесу

"ВО" - стадії переробки використовуваних відходів

"ОБО" - стадії знешкодження відходів

"ОБВ" - стадії знешкодження технологічних і вентиляційних викидів в атмосферу

"УМО" - стадії упакування, маркування і відвантаження готового продукту

Якщо допоміжні роботи (розчинення та сушка сировини, приготування розчинів заданої концентрації) здійснюють в окремому устаткуванні для однієї стадії основного технологічного процесу, то такі допоміжні роботи включають в цю стадію основного технологічного процесу.

Допоміжні роботи, здійснювані в окремому устаткуванні для декількох стадій одного або декількох виробництв, виділяють в самостійні стадії допоміжних робіт (наприклад, приготування очищеної води, розчинів кислот або лугів із заданою концентрацією для всього цеху).

Якщо переробка відходів або їх знешкодження здійснюються як самостійні роботи, вони можуть не включатися в технологічну схему виробництва. В даному випадку на технологічній схемі стрілкою вказують, куди надходять відходи на переробку (знешкодження).

Аналітична нормативна документація (АНД) — фармакопейні статті, документи про методи аналізу, а також інша аналітична документація, яка дозволяє контролювати якість лікарського засобу. АНД є невід'ємною частиною реєстраційних документів —

комплекту матеріалів на лікарський засіб, спеціалізована оцінка яких надає змогу зробити висновки про можливість його державної реєстрації, потребу проведення передреєстраційних досліджень або контролю якості зразків лікарського засобу.

Стандарт — нормативний документ, в якому встановлено для загального і багаторазового використання правила, вимоги, загальні принципи або характеристики, що стосуються різних видів діяльності або їх результатів для досягнення оптимального ступеня упорядкованості в зазначеній галузі.

Технічні умови — нормативний документ, що встановлює вимоги до конкретної продукції чи послуг і регулює відносини між постачальником та споживачем продукції.

Технологічний регламент — це нормативний документ, в якому викладено технологічні методи, технічні засоби, норми і нормативи виготовлення лікарського засобу.

Технічний регламент — це нормативний документ, в якому для конкретного комплексу технологічного устаткування викладено умови, що забезпечують випуск напівпродуктів або лікарських засобів окремої лікарської форми заданої якості.

Матеріальний баланс — співвідношення між кількістю вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів і проміжної продукції (C_1), використаних у виробництві, і кількістю фактично отриманої готової продукції (C_2), побічних продуктів (C_3), відходів або покидьків (C_4) і втрат (C_5), тобто співвідношення теоретично можливого і практично отриманого виходу готової продукції. У разі, якщо побічні продукти виробництва відсутні, рівняння матеріального балансу спрощується:

$$C_1 = C_2 + C_5.$$

Матеріальні втрати при виробництві лікарських препаратів бувають різного походження, тому їх розподіляють на кілька груп:

— *механічні*, які виникають здебільшого при відсутності або недостатній механізації переміщення матеріалів під час переробки (проливання рідини, розпилення, утреска, бій і т. ін.);

— *фізико-хімічні*, що спостерігаються у разі проведення технологічного процесу без урахування фізико-хімічних властивостей лікарських речовин (неповне екстрагування діючих речовин із лікарської рослинної сировини, втрати легколетких розчинників під час фільтрації, ефірного масла при випарюванні тощо);

— *хімічні*, що можливі внаслідок недотримання або неправильного вибору параметрів проведення хімічних реакцій (синтезу). Матеріальний баланс має велике практичне значення, тому що він зумовлює ступінь досконалості технологічного процесу. Чим повніше він складений, тим детальніше вивченою є технологія даного препарату. Чим менше в балансі різного роду втрат, тим правильніше здійснюється

процес виробництва. І навпаки — чим більше в балансі матеріальних втрат, тим менш досконалою вважається технологія цього препарату.

2.2. Питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

Відповіді на питання:

1. Що називається ступенем подрібнення твердих тіл?
 2. Як класифікують подрібнюючі машини та види подрібнення в залежності від ступеня подрібнення одержуваного продукту?
 3. Як за способом подрібнення класифікують подрібнюючі машини?
 4. Назвіть типи траворезок (в залежності від пристрою калень), поясніть принцип їх роботи.
 5. Чому необхідно рослинний матеріал подрібнювати без залишку?
 6. Якими способами досягається подрібнення матеріалу на траворезках, валках, дисмембраторе, дезинтеграторе, кульової млині?
 7. Поясніть умови роботи кульового млина.
 8. Перерахуйте млини, що застосовуються для надтонкого подрібнення. Який принцип їхньої роботи?
 9. Як витрачається корисно витраченої на подрібнення робота?
- Що називається марною роботою подрібнення і як це можна зменшити?
10. Поясніть принцип механічного розділення матеріалу і вкажіть типи звт, що застосовуються у фармацевтичній промислової-промисловості.
 11. Від яких факторів залежить продуктивність звт?
 12. Назвіть механізовані сита, поясніть принцип їх роботи.
 13. Як здійснюються гідравлічне та повітряне поділ матеріалів і яка апаратура використовується для їх проведення?
 14. Вкажіть типи змішувачів, застосовуваних для порошкоподібних матеріалів. Який принцип їхньої роботи?
 15. Що являють собою лікарські збори?
 16. Вкажіть стадії технології зборів.
 17. Як подрібнюють лікарську рослинну сировину, що входить до складу зборів?
 18. Назвіть офіціального збір по Гф XI. Який його склад?
 18. Що являють собою лікарські чаї?
 19. Як класифікують порошки з измельченности?
 20. З яких стадій складається технологія складних порошків у заводських умовах?
 21. Вкажіть особливості порошків, що застосовуються у вигляді присипок.
 21. Як фасують порошки в заводських умовах?
 22. Назвіть складні порошки, що випускаються фармацевтичною промисловістю. Який їх склад?

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.1. Зміст завдання практичної роботи:

1. Основні терміни промислової технології ліків
2. Організаційна структура фармацевтичного підприємства, характеристика його цехів та відділень
3. Вимоги GMP щодо організації виробництва і контролю якості лікарських засобів
4. Нормативна документація у виробництві ГЛЗ
5. Основні положення технологічного регламенту на виробництво лікарських засобів

Навчальні завдання до виконання практичної роботи:

Завдання № 1

Визначити категорію НТД:

- А) технологічний документ чинного серійного виробництва товарної продукції.
- Б) технологічний документ, яким завершуються наукові дослідження в лабораторних умовах при розробці технології виробництва нового виду продукції або нового технологічного методу виробництва на продукцію, що серійно випускається.

Завдання № 2

Визначити НТД, затверджений на обмежений термін, який встановлює вимоги якості до лікарського засобу або лікарської рослинної сировини.

Завдання № 3

Визначити функції відділу технологічного контролю на фармацевтичних підприємствах.

Завдання № 4

Визначити НТД, затверджений на обмежений термін, який встановлює вимоги до якості до лікарського засобу або лікарської рослинної сировини.

Завдання № 5

Скласти організаційну структуру нормативної документації на фармацевтичному підприємстві.

3.2. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання у своєму робочому зошиті.

3.3. вимоги до результатів роботи, в тому числі до оформлення;

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) до завдань.

1.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо:

1. Організаційна структура підприємства та схеми зв'язків його підрозділів.
2. Структура нормативно-технічної документації на фармацевтичних підприємствах.
3. Основні принципи системи реєстрації лікарських препаратів.
4. Основні частини реєстраційного досьє.
5. Специфікації на вихідну сировину, проміжний продукт, готову продукцію.
6. Контроль якості лікарських засобів на фармацевтичному підприємстві.
7. Суть матеріального балансу.

8. Чим відрізняється матеріальний баланс серії від матеріального балансу стадії?
9. Які документи відображають зміст технологічного регламенту?
10. Які головні показники сировини відображає сертифікат?

Дайте відповідь на тестові питання:

1. Фармацевтичне підприємство освоєє випуск нової продукції. В якому розділі технологічного регламенту описаний зовнішній вигляд і фізико-хімічні властивості готового продукту:

- A * Характеристика кінцевого продукту виробництва
- B Виклад технологічного процесу
- C Характеристика сировини, матеріалів і напівпродуктів
- D Характеристика допоміжного сировини і матеріалів
- E Інформаційні матеріали
- B Технологічний промисловий регламент (ТПР)
- C Фармакопейна стаття (ФС)
- D Державний стандарт (ГОСТ)
- E Галузевий стандарт (ДСТУ)

2. Який нормативно-технічний документ встановлює вимоги до якості лікарського засобу або лікарської рослинної сировини, затверджений на обмежений термін.

- A * Тимчасова фармакопейна стаття (ТФС)

3. Нормативний документ, в якому встановлені вимоги до конкретної продукції та послуг, і регулює відносини між постачальником і споживачем. Який термін відповідає цьому визначенню?

- A * Технічні умови;
- B Стандарт;
- C Технічний регламент;
- D Технологічний регламент;
- E Методичні вказівки.

2. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості

1. Вкажіть вид вологи, яка повністю не віддаляється при висушуванні:

- A * Кристалізаційна
- B Вільна

- С Зовнішня
- D Осмотическая
- Е Рівноважна

2. Для висушування гранул використовують різні типи сушарок. Вкажіть, до якого типу сушарок відноситься сушарка СП-30.

- A * Сушарки з псевдорозреженим шаром
- B Сублімаційна сушка
- С Інфрачервона сушарка
- D Сушарка з сілікагельною колонкою
- Е Сушарка з примусовою циркуляцією повітря

3. При виробництві фітопрепаратів екстрагент, що залишився в сировині, видаляють із сировини і повертають у виробництво. Як називається цей процес?

- A * Рекуперація
- B Ректифікація
- С Екстрагування
- D Сублімація
- Е Ліофілізація

4. У процесі виготовлення фіто- та органопрепаратів використовують різні види сушарок. Яку сушилку найбільш доцільно використовувати для сушіння термолабільних сполук?

- A * Ліофільна сушарка
- B Валковая сушарка
- С Стрічкова сушарка
- D Сушильна шафа
- Е Барабанна сушарка

5. На фармацевтичному підприємстві застосовується різні типи сушарок. Які сушарки належать до типу контактних?

- A * Валкові сушарки
- B Стрічкові сушарки
- С Повітряно-циркуляційні сушарки

D Пневматичні сушарки

E Розпилювальні сушарки

6. Який принцип дії апарату Сокслета при отриманні екстрактів?

A * Багаторазова циркуляція екстрагента через сировину

B Молекулярна дифузія екстрагента в статичних умовах

C Використання псевдорідинному

D Вплив ультразвукової кавітації

E Протиточний екстракція

7. Які змішувачі відносяться до типу змішувачів з обертовим корпусом?

A * кульові млини

B черв'ячно-лопатеві змішувачі

C апарат з псевдожіженим шаром

D дисмембратор

E роторно-пульсаційний апарат

8. У фітохімічному цеху підприємства виготовляють соки свіжих рослин. Вкажіть, які машини використовують для подрібнення рослинної сировини.

A * "Валкові" подрібнювачі

B Траворізки

C Корнерезки

D Кульові млини

E Дезинтегратор.

IV. Підведення підсумків

Список рекомендованої літератури:

Основна (базова):

- Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл.
- 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.
- Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. - 120 с.
- 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. Пуляев – 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.
- 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.
- 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 нестерильних 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 України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних 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.).

Допоміжна:

- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань: навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, Т.М. Ковальова та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – 91 с.

- 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. : 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.
- Ярних Т.Г. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, І.С. Грищенко та ін. – Х., 2015. –379 с
- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskaya // Вісник фармації. – 2017. № 2 (90). С. 43-47.
- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / 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.

• Електронні ресурси

1. [Технологія ліків ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) – сайт кафедри технології ліків ОНМедУ
2. [Бібліотека ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) - Наукова бібліотека ОНМедУ
3. www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [Одеський національний медичний університет \(onmedu.edu.ua\)](http://onmedu.edu.ua) – офіційний сайт ОНМедУ
5. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.

Практичне заняття № 2

Тема: «Виробництво твердих лікарських форм згідно вимогам GMP (таблетки, гранули, драже)» (8 год).

Мета: навчитися користуватися ДФУ, НТД і довідковою літературою для пошуку необхідної інформації для приготування таблеток, гранул, драже; знати класифікацію і характеристику допоміжних речовин, які використовуються для виробництва твердих лікарських форм; розраховувати кількості лікарських і допоміжних речовин

для приготування таблеток з урахуванням витратного коефіцієнта; навчитися подрібнювати і просіювати тверду лікарську і рослинну сировину; вміти вибирати оптимальну технологію таблетування; вміти аналізувати і отримувати таблетки прямим пресуванням і пресуванням з попереднім гранулюванням; вміти класифікувати і пропонувати нанесення на таблетки плівкового, дражированого і пресованого покриттів; аналізувати якість таблеток, покритих оболонкою; здійснювати основні технологічні операції при отриманні таблеток, гранул, драже.

Основні поняття: витратний коефіцієнт, гранулювання, пресування, гранули, драже, таблетки, пресування, змішування.

Обладнання: таблетки, гранули, драже, схеми.

I. Організаційний момент.

II. Контроль опорних знань

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць)

Вимоги до теоретичних знань:

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 Сіні 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 США, Франції, Швейцарії. У 1872 році в Німеччині таблетки вперше запропонував Розенталь,

У Росії перша велика таблеткова майстерня була відкрита в 1895 році на заводі військово-медичних заготівель у Петербурзі (нині Санкт-Петербурзький хіміко-фармацевтичний завод).

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». У 1901 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 спричинити 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 12 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 30—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 кишечника. Ці таблетки приймають усередину, запиваючи водою. Пероральна група таблеток є основною.

Resoriblettae — таблетки, застосовують сублінгвально; 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 дисперговані
- таблетки кишково-розчинні;
- таблетки з модифікованим вивільненням;
- таблетки для застосування у ротовій порожнині.

ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС ВИРОБНИЦТВА 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 належать: ізодіаметрична форма кристалів, добра сипкість (плинність) і спресовуваність, низька адгезійна здатність до прес-інструмента таблеткової машини

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

На сьогодні таблетування без грануляції здійснюється:

- 1) із додаванням допоміжних речовин, які поліпшують 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 природного 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, кислоти 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 модифікованих 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 розпаданню.

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 розшарування 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.

Грануляція

При незадовільних технологічних властивостях порошкоподібних мас, а саме - поганій 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 робо-чих 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 че-рез перфоровані пластини; сушка вологих гранул;

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

5) опудрювання сухих гранул.

Волога грануляція нині є основним видом грануляції у виробни-цтві 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, роз-кладаються або втрачають фармакологічну активність.

Так. брикетування застосовується для:

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

- термолабільних матеріалів, які під дією нагрівання під час суш-ки вступають в хімічні реакції взаємодії або піддаються фізич-ним 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 мли-нах.

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

5. Отриманий гранулят опудрюють у змішувачах, після чого пре-сують таблетки.

Структурна грануляція може проводитися трьома способами:

- У дражувальному котлі.
- Розпилюванням.
- У псевдозріджсному “киплячому” шарі.

Гранулят в дражувальному котлі отримують таким чином: лікар-ські і допоміжні речовини завантажують у дражувальний котел і перемішують із швидкістю обертання котла 30 об/хв. Потім за допо-мо-гою 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 ков-зні речовини. Грануляція розпилюванням проводиться таким чином: заздалегідь готують суспензію з допоміжних речовин і зволожувача (без лікарських речовин) і подають її в розпилюючу сушарку за до-помогою форсунок у вигляді дрібних крапель. Сушка здійснюється повітрям при температурі близько 150 °С. При цьому виходять гра-нули 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 роз-шарування 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 влас-тивість до агломерації під дією особливих сил зчеплення. Грануля-ційна 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 яко-го відполіровані до дзеркальної поверхні, розташована форсунка, яка переміщується у вертикальній площині, 11. Залежно від властивостей гранулюючої рідини вид форсунки і тип насоса вибираються експери-ментальним шляхом. Рідина, призначена для зрошування і гранулю-вання, подається до форсунки насосом високого тиску. У циліндровій частині апарату розташовані рукавні фільтри 10 з нейлону, прикріпле-ні до корпусу апарата.

При гранулюванні повітря поступає всередину фільтрувальних ру-кавів 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-випуклою 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 додаванням відповідних допоміжних речовин, що поліпшують властивості текучості 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 мікрокристалічну целюлозу 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 розшарування 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 підвищеній 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 час сушки вступають в хімічні реакції взаємодії або піддаються фізичним змінам: плавленню, розм'якшенню, зміні кольору;

3) речовин, що володіють хорошою пресованою, 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.

2.2. Питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

Відповісти на питання:

1. Позитивні і негативні сторони таблеток як лікарської форми.
2. Вплив фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарських і допоміжних речовин на процес таблетування.
3. Принцип роботи таблеткових машин, грануляторів, сушарок.
4. Характеристика таблеток як лікарської форми. Види і групи таблеток.
5. Сутність, позитивні і негативні сторони прямого пресування.
6. Основні напрямки виробництва таблеток прямим пресуванням.
7. Стадії технологічного процесу одержання таблеток прямим пресуванням.
8. Цілі та основні типи грануляції при виробництві таблеток.

9. Вологе грануляція. Позитивні і негативні сторони даного процесу.
10. Способи структурної грануляції,
11. Випадки використання сухої грануляції (грануляції помелом).
12. Групи допоміжних речовин у виробництві таблеток.
13. Стадії та апаратурне оснащення виробництва таблеток з попередньою грануляцією.

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.2. Зміст завдання практичної роботи:

1. Пристрій і принцип роботи подрібнюючих машин.
2. Пристрої для класифікації подрібненого матеріалу.
3. Пристрої для змішування твердих матеріалів.
4. Принцип роботи пристроїв для гранулювання.
5. Пристрій і принцип роботи таблеткових машин.
6. Устаткування для нанесення оболонки на таблетки.

Навчальні завдання до виконання практичної роботи:

Завдання № 1

Подрібнити 250 г цукру на кульовому млині і скласти матеріальний баланс на цю стадію, визначити відсоток виходу, відсоток технологічних витрат і видатковий коефіцієнт.

Провести ситовий аналіз подрібненого цукру і встановити фракційний склад (2, 1, 0,5, 0,25 мм) в грамах і відсотках.

Кількість подрібненого матеріалу, г	Розміри частинок, %				
	+2мм	-2мм +1мм	-1мм +0,5мм	-0,5мм +0,25мм	-0,25мм

Просіяти подрібнений цукор. Скласти матеріальний баланс з урахуванням відходів на цій стадії. Розрахувати відсоток виходу, витрати і витратний коефіцієнт.

Завдання № 2

Визначити продуктивність кульового млина, що подрібнює 15 кг сировини за 20 хвилин.

Завдання № 3

Приготувати таблетки натрію хлориду по 0,9 20 штук. Перелічити показники, що оцінюють якість готової продукції. Скласти матеріальний баланс на готову продукцію у вигляді рівняння і таблиці, розрахувати вихід, втрату, видатковий коефіцієнт.

Витрачено речовини	Кількість, г	Отримано кінцевого виробу	Кількість, г
натрию хлориду		Таблетки натрию хлориду 0,9	
		Витрати	
Всього		всього	

Завдання № 4

Визначити можливі причини виникнення наступних видів відхилень якості таблеток:

Відхилення	Причина
Відколи	
Налипання	
Мармуровість	
Погана міцність таблетки	

Завдання № 5

Підібрати призначення кожного з компонентів суспензії, яка використовується для суспензійного методу дражування.

Компонент суспензії	Призначення
А. Цукровий сироп	1. Наповнювач
Б. Полівінілпіролідон	2. Стабілізатор
В. Аеросил	3. Носій суспензії
Г. Магнію карбонат основний	4. Барвник
Д. Титану діоксид	5. Формує просторову сітку

Теоретичні питання

1. Чому необхідно подрібнювати рослинний матеріал без залишку?
2. Від яких факторів залежить продуктивність сит?
3. Що таке таблетки як лікарська форма?
4. Як можна покращити технологічні властивості порошків і здійснити пряме пресування?
5. На які групи поділяють допоміжні речовини при виробництві таблеток?
6. Поясніть призначення зв'язувальних речовин. У яких випадках застосовують сухі зв'язувальні речовини?
7. Наведіть приклади допоміжних речовин, що викликають руйнування таблетки за рахунок їх набухання.
8. Як проводиться вологе грануляція? Недоліки цього способу.
9. Способи структурної грануляції. У яких випадках проводиться структурна грануляція?

Завдання для самоконтролю

1. Класифікувати подрібнювачі, застосовувані в промисловому виробництві лікарських засобів. Заповнити графу «Спосіб подрібнення» в таблиці.

Спосіб подрібнення	Вид машини	Приклади вихідних продуктів, які переробляються
	Щекова дробарка	Корінь ревеню, мильний корінь, березовий гриб (чага)
	Молоткова дробарка, дисмембратор, дезінтегратор	Корінь елеутерокока, гриб чага, кора калини, кореневище заманихи, кореневище чоловічої папороті, анестезин, синтоміцин, фурацилін, галун, корінь стальника
	Кульові млини	Стеаринова кислота з крохмалем, ксероформ, цукор, стрептоцид з риб'ячим жиром, синтоміцин з касторовою олією, глюкоза
	Колоїдні млини	Кристалічні і хімічні речовини
	Траворізки, коренерізки	Лист подорожника свіжий, трава подорожника сірого, корінь з кореневищами валеріани

2. Скласти матеріальний баланс на стадіях дроблення і просіювання 50кг борної кислоти за допомогою кульового млина. На стадії подрібнення було отримано 2 кг втрат, а при просіюванні отримали 44 кг чистої фракції, 2 кг відходів і 1 кг побічних речовин. Знайти вихід, технологічні втрати, витратні норми на кожній стадії і загальні.

3. Чому дорівнює ступінь подрібнення, якщо $D = 10\text{мм}$, $d = 0,12\text{ мм}$?

4. Розрахувати кількість крохмалю для виробництва 1000 таблеток по 0,5 г норсульфазола з середньою масою 0,575, якщо кількість тальку в готових таблеток має становити не більше 2%.

5. Розрахувати кількість літрів спирту 96%, яку необхідно взяти для зволоження 7,5 кг суміші рибофлавіну з аскорбіновою кислотою, якщо кількість зволожувача має становити 40% від маси препарату.

Ситуаційні завдання.

1. При якому числі оборотів барабана діаметром 0,49 м відбуватиметься змішування порошків в кульовій млині?

2. На який показник якості таблеток впливає однорідність пресованої маси і як вона забезпечується? Відповідь обґрунтувати.

3. Таблетковий цех підприємства виготовляє таблетки, вкриті оболонкою, яка розчиняється в кишечнику. Технолог-оператор як допоміжні речовини використовує

для такого покриття етилцелюлозу і ацетілфталілцелюлозу. Оцінити дії технолога-оператора. Відповідь обґрунтувати.

3.2. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання у своєму робочому зошиті.

3.3. вимоги до результатів роботи, в тому числі до оформлення;

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) до завдань.

1.5. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо:

1. Подрібнення на фармацевтичних підприємствах. Чим визначається вибір машин для подрібнення?
2. Пояснити принцип механічного поділу матеріалу і вказати тип сит, що використовуються у фармацевтичній промисловості.
3. Назвати типи змішувачів для порошкоподібних матеріалів, зазначити принципи роботи.
4. Основні групи допоміжних речовин, що використовуються в таблетковому виробництві.
5. Стадії технологічного процесу одержання таблеток.
6. Основні види грануляції.
7. Допоміжні речовини і основні технологічні операції при отриманні маси для покриття таблеток з оболонками

Дайте відповідь на тестові питання:

1. Таблетковий цех виробляє таблетки з напресованим покриттям. Вкажіть апаратуру, що використовується для цього:

А * Таблеткова машина подвійного пресування

В Дрожіровальний котел

С Мармерізер

Д Ексцентрикова таблеточна машина

Е Тритюраційна машина

2. На фармацевтичному підприємстві виготовляють таблетки натрію хлориду. Вкажіть, яким методом їх готують.

А * Прямого пресування без допоміжних речовин

В Формування

С Прямого пресування з додаванням допоміжних речовин

D Пресування з попереднім вологим гранулюванням

E Пресування з попереднім сухим гранулюванням

3. На фармацевтичному підприємстві виготовляють різні типи таблеток. Вкажіть, з якою метою застосовують таблетки - Solublettae.

A * Для приготування розчинів різної фармацевтичного призначення

B Для імплантації

C Для приготування розчинів для ін'єкцій

D Для сублінгвального застосування

E Для прийому всередину

4. При виготовленні таблеток застосовують різні групи допоміжних речовин. Вкажіть, з якою метою використовують наповнювачі.

A * Для отримання певної маси таблеток

B Для досягнення необхідної сили зчеплення частинок

C Для поліпшення розпадання

D Для поліпшення плинності грануляту

E Для коригування смаку

5. На фармацевтичному підприємстві випускають гранули. Вкажіть час розпадання гранул вкритих оболонкою.

A * не більше 30 хвилин

B 15 хвилин

C 20 хвилин

D 45 хвилин

E 60 хвилин

6. На фармацевтичному підприємстві виготовляють таблетки нітрогліцерину. Вкажіть, який показник не визначають при оцінці якості цих таблеток.

A * Механічну міцність

B Середню масу

C Відхилення від середньої маси

D Кількісний вміст діючих речовин

Е Розчинність

7. При виготовленні 200 кг драже "Ревит" отримано 198 кг готового продукту. Вкажіть вихід і технологічні втрати:

- А * Вихід - 99 %, втрати - 1 %
- В Вихід - 100 %, втрати - 0 %
- С Вихід - 98 %, втрати - 2 %
- Д Вихід - 97 %, втрати - 3 %
- Е Вихід - 99,5 %, втрати - 0,5 %

8. При проведенні контролю якості таблеток на фармацевтичних підприємствах проводять тест визначення міцності на стирання таблеток. Вкажіть, який прилад використовують для проведення даного тесту:

- А * барабанний истратель
- В кутомір
- С пружинний динамометр
- Д лабораторний індикатор процесу розпадання
- Е лабораторний індикатор процесу розчинення

9. Контроль якості таблеток на фармацевтичних підприємствах передбачає визначення міцності на стирання. Вкажіть, скільки таблеток беруть для випробування, якщо маса таблетки менше 0,65 г:

- А * 20
- В 5
- С 50
- Д 100
- Е 2

10. Контроль якості виготовлених таблеток на фармацевтичному підприємстві включає визначення вмісту допоміжних речовин тальку і аеросилу. Вкажіть, яким методом проводять таке визначення:

- А * гравіметричним
- В титриметрическим
- С фотоколориметричний

D спектрофотометрическим

E хроматографическим

11. На фармацевтичному підприємстві проводять тести на визначення розчинення і розпадання таблеток. При якій температурі проводяться тести:

A * 37 ° C

B 20 ° C

C 50 ° C

D 18 ° C

E 30 ° C

12. Для оцінки зовнішнього вигляду таблетки визначають її розміри. Вкажіть, який прилад використовується для проведення даного дослідження:

A * штангенциркуль

B циркуль

C міліметрова лінійка

D мікрометр

E сантиметрова лінійка

13. На фармацевтичних підприємствах виготовляють таблетки вкриті кишковорозчинною оболонкою. Вкажіть, протягом якого часу вони не повинні розпадатися в кислому середовищі згідно вимог ДФУ:

A * протягом 1 години.

B протягом 2 годин.

C протягом 4 годин ..

D протягом 3 годин.

E протягом 5 годин.

14. Фармацевтичне підприємство виробляє таблетовані лікарські засоби. Від якого властивості таблеткової маси найбільш залежить швидкість заповнення матричного отвору таблеткової машини?

A * Плинність (сипкість)

B Відносна щільність

C Пористість

D Вологість

E Насипна щільність

15. При виготовленні таблеток необхідно проводити поетапний контроль якості. Які прилади використовують для визначення гранулометричного (фракційного) складу грануляту?

A * Стандартний набір сит

B Різноманітні вібросита

C Фріабілятор лопатеві

D Лабораторні ідентифікатори

E Мікроскоп

16. При виготовленні таблеток застосовують допоміжні речовини в різних кількостях. Вкажіть максимальну кількість аеросилу, яка регламентується ДФУ.

A * 10%

B 2 %

C 3 %

D 5 %

E 1 %

IV. Підведення підсумків

Список рекомендованої літератури:

Основна (базова):

- Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл.
- 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.
- Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. - 120 с.
- 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.
- 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.
- 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 нестерильних 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 України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних 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.).

Допоміжна:

- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань: навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, Т.М. Ковальова та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – 91 с.
- 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. : 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.
- Ярних Т.Г. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, І.С. Грищенко та ін. – Х., 2015. –379 с
- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskia // 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.

• Електронні ресурси

1. [Технологія ліків ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) – сайт кафедри технології ліків ОНМедУ
2. [Бібліотека ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) - Наукова бібліотека ОНМедУ
3. www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [Одеський національний медичний університет \(onmedu.edu.ua\)](http://onmedu.edu.ua) – офіційний сайт ОНМедУ
5. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.

Практичне заняття № 3

Тема: «Виробництво твердих лікарських форм згідно вимогам GMP (капсули в желатинової оболонці)» (8 год)..

Мета: навчитися користуватися ДФУ, НТД і довідковою літературою для пошуку необхідної інформації для приготування капсул в желатинової оболонці; вивчити асортимент та властивості допоміжних речовин для виробництва капсул в желатинової оболонці; вивчити методи виробництва капсул; вміти вибирати оптимальну технологію їх виготовлення; знати способи отримання твердих та м'яких желатинових капсул, типи машин, їх будову та принцип роботи; здійснювати складання блок-схеми виробництва капсул, основні технологічні операції при їх отриманні, підбір обладнання на кожній стадії та визначення показників якості.

Основні поняття: капсули в желатиновій оболонці, тверді желатинові капсули, м'які желатинові капсули.

Обладнання: капсули в желатиновій оболонці, схеми.

I. Організаційний момент.

II. Контроль опорних знань

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць)

Вимоги до теоретичних знань:

Капсули - тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості, що містять одну або декілька діючих речовин.

Оболонку готують з желатину і допоміжних речовин. Консистенція оболонки може бути забезпечена шляхом уведення в желатиновий розчин таких речовин, як гліцерин або сорбіт, поверхнево-активних речовин, антимікробних консервантів, підсолоджувачів, барвників, ароматизаторів, дозволених до медичного застосування.

Капсули призначені для орального, рідше ректального і вагінального введення.

Залежно від локалізації дії оральні капсули підрозділяють на:

- сублінгвальні (валідол, нітрогліцерин);
- шлунковорозчинні (вітаміни E, A);
- кишковорозчинні та ін.

За технологічним принципом капсули класифікують на:

- капсули тверді;
- капсули м'які;
- капсули кишковорозчинні;

- капсули з модифікованим вивільненням лікарських речовин. Окрему групу складають капсули з регульованим вивільненням - ретард-капсули. Останніми роками проводяться роботи із створення м'яких еластичних капсул для жування.

М'які капсули можуть мати сферичну, яйцевидну, довгасту або циліндричну форму з напівсферичними кінцями, зі швом або без нього. Капсули можуть бути місткістю від 0,1 до 1,5 мл. У них капсулюють в'язкі рідини, олійні розчини, пастоподібні лікарські речовини, які не вступають у взаємодію з формоутворюючою

речовиною

желатином.

Виготовлення м'яких капсул у заводських умовах проводиться двома методами крапельним і пресуванням (ротаційно-матричний).

Крапельний метод виготовлення капсул. Цим методом виробляє капсули голландська фірма "Interfarm Bussum", МГП "Гранула" (Росія) та ін. Автомати, що виробляють капсули цим методом, високопродуктивні - до 100 тис. капсул за годину з високою точністю дозування (відхилення в дозуванні наповнювача не перевищує $\pm 3\%$). За цією технологією можна капсулювати тільки легкотекучі рідкі лікарські речовини невеликою верхньою межею дозування 0,3 мл. На рис. 6.1 представлена принципова схема отримання капсул крапельним методом на автоматі типу "Mark".

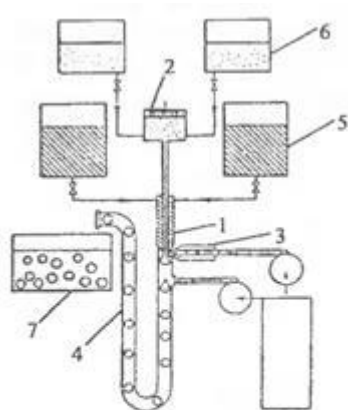


Рис. 6.1. Схема отримання м'яких желатинових капсул крапельним методом на автоматі типу "Mark"

Розплавлена желатинова маса з термостатованої ємності (5) по трубопроводу, що обігрівається, надходить у концентричну трубчасту форсунку (1). Через центральний отвір цієї форсунки

(2) виходить рідкий лікарський засіб (6), а через концентричний отвір форсунки одночасно з лікарським засобом під тиском видавлюється розплавлена желатинова маса. Рідкий наповнювач заповнює капсулу, що утворюється з концентричного потоку желатинової маси, а запечатування капсули відбувається за рахунок природного поверхневого натягу желатину. Під впливом пульсатора

(3) утворені краплі відриваються і надходять у циркуляційну систему (4), заповнену охолодженим маслом вазеліновим. Тут відбувається формування, охолодження і переміщення капсул. Далі капсули відокремлюють від масла, промивають спиртом ізопропіловим і сушать у спеціальних сушильних камерах, у які подається повітряний потік із швидкістю 3 м/с, що дозволяє видалити промивну рідину і вологу з оболонки капсули.

Ротаційно-матричний метод. Автомати для виготовлення капсул цим методом виконують операції первинного закріплення форми, сушки і видалення слідів забруднень (від мастила, наповнювача, механічних забруднень) з високою точністю (і 1%) і великою продуктивністю (від 18 до 92 тис. капсул за годину). Це устаткування дозволяє отримувати капсули різної форми, широкого діапазону місткості з наповнювачами різної консистенції (рідкими, пастоподібними). Устаткування для виготовлення капсул цим методом випускають багато зарубіжних фірм: "Scherer" - США, "Leiner" - Англія; "Pharmeger" - Італія; "Capsule Technology International" - Канада та ін.

На рис. 6.2 наведена принципова схема роботи автоматичної лінії «Leiner». Підготовлена желатинова маса з реактора - термостата (1) подається по двох трубопроводах, що обігріваються, (4), у праву і ліву розподільні ємності-термостати (5). Желатинова маса, проходячи через систему охолоджуваних валів (9), застигає з утворенням желатинової стрічки. Товщина желатинової стрічки регулюється за допомогою заслінки-затвора (7), яка регулює висоту зазору, через який маса подається на барабани. Для кращого ковзання на обидві сторони желатинової стрічки наноситься шар масла вазелінового. З валів стрічка поступає на штампувальні барабани (15) з матрицями (14). У момент зіткнення прес-форм і суміщення протилежних матриць через канал у клиновидному пристрої (11) відбувається дозування лікарської речовини, що призводить до втискування желатинової стрічки в матриці, утворення половинок капсули, які тут же склеюються між собою. Отримані капсули подаються на промивку спиртом ізопропіловим, після чого висушуються спочатку в сушарці барабанного типу при температурі 24 °С, а потім у тунельній сушарці протягом 12-18 годин до вмісту вологи в капсулах не більше 10 %.

Тверді капсули призначені для дозування сипких порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсулованих речовин. Вони мають циліндричну форму з напівсферичними кінцями і складаються з двох частин - корпусу і кришечки, які повинні вільно входити одна в одну, не утворюючи зазорів. Для забезпечення «замка» вони можуть мати спеціальні канавки або виступи. Тверді капсули залежно від місткості виготовляють восьми розмірів - від 000 (найбільшого розміру) до 5 (найменшого розміру) Номери капсул і відповідна їх місткість наведені у таблиці 6.1 (ДФУ, с.495).

Номери капсул і відповідна їх місткість

номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Середня місткість капсули, мл	1,37	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

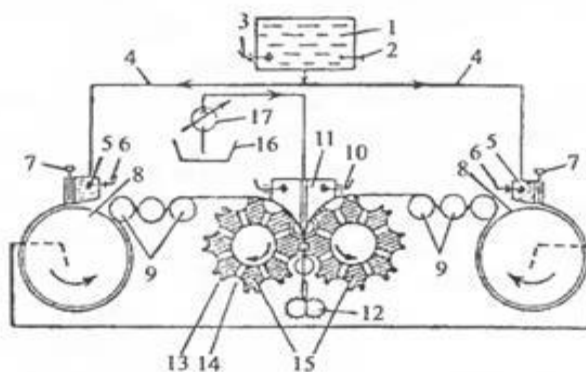


Рис. 6.2. Схема роботи автоматичної лінії «Leiner»

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

- приготування желатинової маси;
- виготовлення (формування) оболонки капсул;
- наповнення і запаювання капсул;
- їх обробка;
- контроль якості готової продукції;
- фасування, пакування і маркування

У процесі виробництва капсул різними методами деякі стадії можуть поєднуватися (див. додаток 7-8).

Сьогодні автоматичні лінії для виготовлення твердих желатинових капсул випускає ряд зарубіжних фірм: “Hofliger und Karg” (Німеччина);

“Elanco”, “Parke Davis”, “Colton” (США); “Zanazi” (Італія) та ін. Ці автомати один від одного відрізняються небагато (кількістю штифтів, формою рам-тримачів, продуктивністю, яка коливається від 36 до 72 тис. капсул за годину). Таке устаткування в обов’язковому порядку складається із: вмочувальної ванни в термостатованому кожусі, занурюючого механізму зі штифтами; сушильної камери, вузла автоматичного підрізування, зняття і комплектування капсул. Порожні тверді капсули наповнюються лікарськими речовинами на спеціальних наповнюючих автоматах. Принцип роботи автоматів для наповнення капсул розглянемо на прикладі автомата фірми “Zanazi”. Цей автомат дозволяє дозувати порошки будь-якого типу; тут може бути встановлено до трьох пристроїв дозування. Замість дозуючих пристроїв для порошку або гранул може бути встановлений дозуючий пристрій для рідкого складу. Максимальна продуктивність автомата 70 тис. капсул за годину. Основні частини автомата по заповненню твердих капсул: станина, в якій розміщується електропровід, компресор, вакуум-насос, панель управління. На станині розміщується збірка для зберігання капсул і сортувальний пристрій, круглий стіл, що обертається, з утримувачами кришок; бункер для наповнювача з підводячим і дозуючим пристроєм; пристрій для видалення капсул з дефектами; пристрій для закривання капсул; пристрій для виштовхування наповнених капсул і очищуючий пристрій.

На рис. 6.3 представлена принципова схема роботи автомата “Znazi-70” фірми “ІМА” (Італія).

Після наповнення і закриття кришкою капсули надходять на пакування. Це може бути пакування у блістери, скляну або пластмасову тару, які, в свою чергу, упаковуються в картонний пенал і далі - в групову упаковку. На цій стадії використовується те ж устаткування, що і у виробництві твердих лікарських форм.

Для якісного наповнення оболонок, речовини, що входять до складу капсул, повинні мати певні фізико-хімічні і технологічні характеристики

Оцінку якості капсул проводять відповідно до вимог ДФУ (с. 493- 494) та іншої нормативно-технічної документації.

Капсули повинні випускатися в щільно закритій упаковці, що оберігає від дії вологи. Частіше використовують контурну, скляну або полімерну тару.

Серед капсулованих лікарських форм необхідно виділити тубатини і спансули.

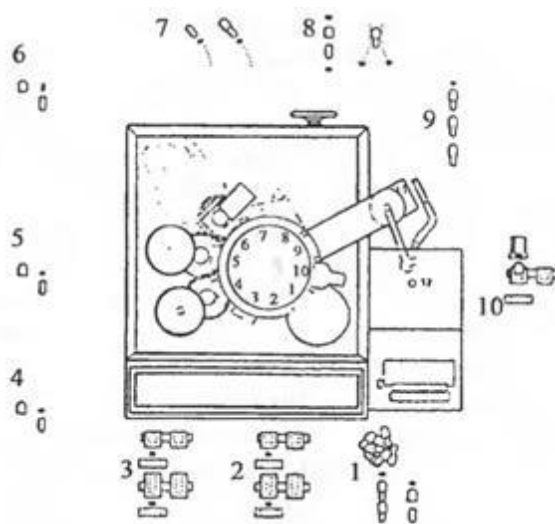


Рис. 6.3. Схема роботи автомата «Zana/i-70»: положення 1 - подача капсул і їх розтин; 2, 3 - сортування капсул за розміром; 4 - перша стадія дозування гранул (таблеток, рідкого наповнювача); 5 - друге дозування гранул або таблеток; 6 - дозування порошку або гранул, 7 - відбір і видалення бракованих капсул; 8 — закриття капсул кришкою; 9 - видалення капсул у приймальну ємність; 10 - очищення стисненим повітрям

Тубатини — це дитяча лікарська форма, що являє собою м'які желатинові капсули з “подовженою шийкою” і призначена для маленьких дітей, що 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 лікарських речовин, тобто мають пролонговану дію.

Одним із різновидів м'яких капсул є ректальні желатинові капсули. Ректальні капсули мають форму "витагнутої краплі" об'ємом від 0,6 мл до 1,8 мл, оболонка капсули складається з тонкого шару желатину, поверхня якого при змочуванні ослизнюється, що полегшує її застосування. Такі капсули на відміну від жиркових супозиторіїв стійкі в умовах підвищених температур (45—50 °С), значно швидше вивільняють лікарські речовини, не виявляють подразливої дії на слизову оболонку кишечника. Желатинова оболонка під впливом слаболужного секрету прямої кишки (рН 7,3-7,6) набухає, і в такому стані навіть слабка перистальтика стінок прямої кишки достатня для її розриву по місцю шва і вивільнення вмісту.

Виготовляють ректальні желатинові капсули методом пресування.

2.2. Питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

Відповісти на питання:

1. Способи отримання і властивості желатину, як формотворної речовини.
2. Які види медичних капсул застосовуються в медичній практиці?
3. Чим відрізняється режим виробництва твердих і м'яких желатинових капсул?
4. Які консерванти найбільш часто входять до складу желатинової маси для виробництва капсул?
5. Суть отримання капсул методом пресування, краплинним методом, принципи їх здійснення?
6. Загальна характеристика мікрокапсул, основна мета процесу мікрокапсулювання, основні методи отримання мікрокапсул.
7. Групи допоміжних речовин при отриманні мікрокапсул.

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.3. Зміст завдання практичної роботи:

1. Устаткування для одержання желатинових оболонок - формування капсул.
2. Пристрої для мікрокапсулювання.

Навчальні завдання до виконання практичної роботи:

Завдання № 1

Приготувати желатинову масу для отримання м'яких капсул (без процесу набухання желатину).

Технологія приготування. У закриту ємність лабораторної установки, забезпечену водяною сорочкою, автоматичним регулятором температур і лопатевою мішалкою, вносять розрахований обсяг очищеної води і нагрівають до 70-75° С, в нагрітій воді послідовно розчиняють консерванти, пластифікатори, після чого завантажують желатин при включеній мішалці. Перемішують до його повного розчинення протягом 20-30 хвилин. Після відключення мішалки та обігріву желатинову масу залишають у реакторі протягом 1 години з підключенням вакууму для видалення з маси бульбашок повітря. Приготовану масу передають для стабілізації в термостатну ємність з контрольованою температурою і витримують при температурі 45-50° С протягом 1,5-2 годин. Перед початком капсулювання контролюють величину в'язкості, яка повинна бути в межах (650-700) 10³ Па·с.

Завдання № 2

Сформувати м'які желатинові капсули методом занурення (у лабораторних умовах).

Формування капсул. Металеві форми протирають марлевым тампоном, змоченим персиковим маслом, і охолоджують при температурі 3-5° С протягом 30 хвилин. Охолоджені форми повільно занурюють в желатинову масу на 1-2 сек.

Для рівномірного розподілу маси форми повільно піднімають, одночасно повертаючи їх у горизонтальному положенні навколо своєї осі. Коли плівка загусне, форму ставлять у холодильник для желатинування при температурі 5°С на 6-7 хвилин.

Охолоджену рамку виймають з холодильника, знімають желатинові оболонки і встановлюють їх на пластмасову пластинку з гніздами. Правильно приготовані капсули повинні бути прозорими і вільними від бульбашок повітря і механічних домішок.

Завдання № 3

Наповнити м'які желатинові капсули касторовою олією і запаяти.

Наповнення капсул. Проводять наповнення касторовою олією за допомогою шприца, який вводять в отвір капсули, що не змочуючи краю маслом.

Запаювання капсул. Герметизація капсул досягається запаюванням за допомогою електричного паяльника, нагрітого до температури 55-56°С. Розплавлена маса герметично закриває шийку капсули. Запаювання може проводитися краплею розплавленої желатинової маси, яка наноситься на шийку капсули за допомогою металевої петлі.

Капсули сушать при температурі 23-26°С і промивають ізопропіловим спиртом, потім знову сушать.

Завдання № 4

Провести контроль якості капсул за наступними показниками: опис (зовнішній вигляд), однорідність маси; однорідність змісту капсул, визначення розпаду.

3.2. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання у своєму робочому зошиті.

3.3. вимоги до результатів роботи, в тому числі до оформлення;

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) до завдань.

1.6. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо:

2. Якими способами отримують капсули і чи всі з них можна використовувати для отримання м'яких желатинових капсул, твердих капсул з кришечками ?
3. На які властивості капсул впливає порушення температурного режиму розчинення маси?
4. У чому полягає схема отримання капсул методом занурення і з якою метою желатинова маса тривалий час вистояється ?
5. З якою метою і які допоміжні речовини використовують при отриманні кишково- розчинних капсул ?
6. Чи можна в капсулах відпускати отруйні та сильнодіючі речовини ?
7. Як перевіряється товщина оболонки твердих і м'яких желатинових капсул і точність дозування лікарської речовини ?
8. Фізичні методи мікрокапсулювання .
9. Фізико -хімічні методи мікрокапсулювання .
10. Отримання мікрокапсул хімічними методами.
11. Характеристика оболонки мікрокапсул і її різновиди .
12. Форма , розмір і будова мікрокапсул .

Завдання для самоконтролю

1. Користуючись літературними джерелами заповнити таблицю з двох колонок, в одній з яких вказати групу методів отримання мікрокапсул, в іншій - методи, що відносяться до цієї групи.

Група методів отримання мікрокапсул	Методи, що відносяться до цієї групи
Фізичні	
Фізико-хімічні	

Хімічні	
---------	--

2. Скласти робочу пропис виробництва 14000 штук твердих желатинових капсул ацетилсаліцилової кислоти по 0,1 г з урахуванням витратних коефіцієнтів на кожній стадії, якщо на стадії виробництва желатинової маси видатковий коефіцієнт дорівнює 1,040, на стадії підготовки вмісту капсули видатковий коефіцієнт дорівнює 1,009, на стадії формування капсул - 1,030, на стадії наповнення капсул - 1,010. Скласти рівняння матеріального балансу. Визначити вихід і втрати у відсотках для даного виробництва.

Склад капсули		Стадії процесу			
Лікарська речовина	Кількість	1	2	3	4
Ацетилсаліцилова кислота			Кр		Кр
Крохмаль картопляний			Кр		Кр
Тальк			Кр		Кр
Метабісульфіт натрію		Кр		Кр	Кр
Поліпропілен		Кр		Кр	Кр
Желатин		Кр		Кр	Кр
Вода очищена		Кр		Кр	Кр

Ситуаційні завдання.

1. При постадійному контролі у виробництві м'яких желатинових капсул виявлена нерівномірність товщини. У чому причина? Відповідь обґрунтувати.
2. У стінках м'яких желатинових капсул утворилися бульбашки повітря. У чому причина? Відповідь обґрунтувати.
3. При постадійному контролі мікрокапсул спостерігається їх деформація. У чому причина? Відповідь обґрунтувати.

Дайте відповідь на тестові питання:

1. При виготовленні таблеток застосовують різні види гранулювання. Вкажіть найбільш продуктивний метод структурного гранулювання:

А * В псевдозрідженому шарі.

- В Гранулювання в дражувальному котлі
- С Брикетування
- Д Гранулирование в розпилувальних сушарках
- Е Вологе гранулювання в вертикальних грануляторах.

2. Одним з типів покриттів таблеток є енттеросолюбільною оболонкою. Вкажіть місце їх розчинення:

- А * в кишечнику
- В у шлунку
- С в ротовій порожнині
- Д в прямій кишці
- Е в піхву

3. Одним з продуктів таблеткового цеху фармацевтичного підприємства є драже. У чому полягає технологія виготовлення даної лікарської форми?

- А * багаторазове нашарування речовин на цукрові гранули
- В багаторазове покриття таблеток оболонками
- С багаторазове нашарування допоміжних речовин на гранули з лікарською речовиною
- Д формування зволоженою маси тонко подрібнених лікарських і допоміжних речовин
- Е багат шарове сухе напрессовиваніє гранулятов різних лікарських речовин

4. На фармацевтичному підприємстві виготовляють різні типи таблеток. Вкажіть структуру каркасних таблеток.

- А * Сетчатая матриця, в яку включено лікарську речовину
- В Таблетки, вкриті плівковою оболонкою
- С Таблетки, вкриті жиророзчинний оболонкою
- Д Таблетки з дражировані оболонкою
- Е Дисперсії лікарських речовин в поліетилені

5. Якість таблеток оцінюють за різними показниками. Вкажіть прилади, які використовують для визначення розчинення таблеток.

- А * Прилад з кошиком, прилад з лопаттю, проточний прилад
- В Прилад з кошиком, проточний прилад

С Прилад з лопаттю; коливається кошик

Д Проточний прилад

Е Коливання кошик

6. Якість таблеток оцінюють за різними показниками. Вкажіть прилад, який використовують для визначення розпадання таблеток.

А * Коливання кошик

В Проточний прилад

С Прилад ХНІХФІ

Д Прилад з лопаттю

Е Фріабілятор

7. На фармацевтичному підприємстві в дражувальному котлі проводять багаторазове нашарування лікарських і допоміжних речовин на цукрові гранули. Як називається готова лікарська форма?

А * драже

В дражировані таблетки

С мікрокапсули

Д медула

Е гранули

8. При пресуванні таблетки прилипають до пресінструменту. Оберіть причину прилипання з перерахованих:

А * внаслідок надмірної вологості таблеткової маси і тиску

В в наслідок неоднорідності грануляту

С не задовільні плинність таблеткової маси

Д висока питома щільність поршків

Е таблетіруемый порошок має кристали пластинчастої форми

9. Вибрати плівкоутворювальні речовини для покриття таблеток, розчинних у шлунковому соку

А * желатин

В спермацет

С етилцелюлоза

D фталати декстрину

E віск

10. Назвіть одну з умов, необхідних для отримання таблеток методом прямого пресування

A * пресовані речовини повинні мати кристали ізодіаметричної структури

B пресовані маси повинні бути багатокomпонентними

C повинні бути таблеткові машини подвійного пресування

D за умови наявності вакууму в матрицях

E якщо насипна маса перевищує питому щільність порошків

11. Розпушувачі вводять до складу таблеуємих мас:

A * З метою забезпечення швидкого механічного руйнування таблеток в рідкому середовищі

B Для отримання таблеток певної маси

C Для покращення процесу гранулювання

D Для полегшення виштовхування таблеток із матриці

E Для поліпшення смакових якостей

12. Процес нанесення оболонки на таблетки методом дражування складається з наступних стадій:

A * Грунтовка, нашарування, згладжування і глянецвание

B обволіканню, нашарування, глянецвание

C Грунтовка, нашарування і глянецвание

D Грунтування, згладжування і глянецвание

E обволіканню, згладжування і глянецвание

13. Яких плівкових покриттів не існує?

A * жиророзчинних;

B водорозчинних;

C розчинних у шлунковому соку;

D кишково-розчинних;

E нерозчинних.

14. При пресуванні таблетки прилипають до прес-інструменту. У чому полягає технологічна помилка:

- A * Недостатня кількість ковзних речовин
- B Недостатня кількість склеюють речовин
- C Недостатня кількість розпушуючих речовин
- D Недостатня кількість розбавляючих речовин
- E Недостатня кількість фарбувальних речовин

15. Вкажіть технологічну властивість таблетуємої маси, від якого, головним чином, залежить точність дозування при виробництві таблеток:

- A * Сипучість
- B Відносна щільність
- C Коефіцієнт ущільнення
- D Пресуємость
- E Ліофільність

IV. Підведення підсумків

Список рекомендованої літератури:

Основна (базова):

- Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл.
- 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.
- Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. - 120 с.
- 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.
- 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.
- 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 нестерильних 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 України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних 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.).

Допоміжна:

- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань: навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, Т.М. Ковальова та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – 91 с.
- 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. : 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.
- Ярних Т.Г. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, І.С. Грищенко та ін. – Х., 2015. – 379 с

- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskya // Вісник фармації. – 2017. № 2 (90). С. 43-47.
- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / 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.

- **Електронні ресурси**

1. [Технологія ліків ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) – сайт кафедри технології ліків ОНМедУ
2. [Бібліотека ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) - Наукова бібліотека ОНМедУ
3. www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [Одеський національний медичний університет \(onmedu.edu.ua\)](http://onmedu.edu.ua) – офіційний сайт ОНМедУ
5. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.

Практичне заняття № 4

Тема: «Виробництво стерильних лікарських засобів згідно вимогам GMP (лікарські форми для ін'єкцій в ампулах, флаконах, інфузійні розчини в контейнерах і др.)» (8 год).

Мета: навчитися користуватися ДФУ, НТД і довідковою літературою для пошуку необхідної інформації для приготування стерильних лікарських засобів; вивчити асортимент та властивості допоміжних речовин для виробництва ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини, а також очних лікарських форм; вивчити методи виробництва первинних пакувань для стерильної продукції; засвоїти методи одержання води для ін'єкцій в промислових умовах; вміти вибирати оптимальну технологію виготовлення парентеральних розчинів; знати способи отримання очних лікарських форм; типи машин, їх будову та принцип роботи; здійснювати складання блок-схеми виробництва стерильних лікарських засобів, основні технологічні операції при їх отриманні, підбір обладнання на кожній стадії та визначення показників якості.

Основні поняття: стерильні лікарські засоби, інфузії, парентеральні розчини.

Обладнання: стерильні лікарські засоби, інфузії, парентеральні розчини.

I. Організаційний момент.

II. Контроль опорних знань

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць)

Вимоги до теоретичних знань:

Лікарські засоби для парентерального застосування — це стерильні препарати, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини. До них належать водні та неводні розчини, емульсії, суспензії, порошки і таблетки для одержання розчинів та імплантації, ліофілізовані препарати, які вводяться в організм парентеральне (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенне, ретробульбарно або субкон'юнктивально, у різні порожнини тощо).

Сьогодні серед усіх готових лікарських засобів, що випускаються вітчизняною фармацевтичною промисловістю, на частку парентеральних препаратів припадає майже 30 %. Ін'єкційні лікарські форми посідають чільне місце в номенклатурі лікарських засобів. На ін'єкційні препарати в різних фармакопоях світу припадає від 10 % до 15 % статей.

Парентеральні лікарські засоби (ПЛЗ) — порівняно молода лікарська форма.

Парентеральний шлях введення в організм ліків має ряд переваг перед іншими методами:

- швидка дія і повна біологічна доступність лікарської речовини;
- точність і зручність дозування;
- можливість уведення лікарської речовини хворому, що знаходиться в неприємному стані, або коли ліки не можна вводити через рот;
- відсутність впливу секретів ШКТ і ферментів печінки, що має місце при внутрішньому вживанні ліків;
- можливість створення великих запасів стерильних препаратів, що полегшує і прискорює їхнє відпускання з аптек.

Поряд із перевагами парентеральний шлях уведення має і деякі вади:

- при введенні рідин через ушкоджений покрив шкіри в кров легко можуть потрапити патогенні мікроорганізми;
- разом із препаратом для ін'єкцій в організм може бути введене повітря, що викличе емболію судин або розлад серцевої діяльності;
- навіть незначна кількість сторонніх домішок може негативно впливати на організм хворого;
- психоемоційний аспект, пов'язаний із болісністю ін'єкційного шляху введення;
- введення стерильних ліків має здійснюватися лише кваліфікованими фахівцями.

Введення ПЛЗ здійснюється шляхом ін'єкцій (вприскуванням невеликого

об'єму), інфузій (вливанням більше 100 мл одночасно крапельне чи струйно) або імплантацій за допомогою спеціальних пристроїв із порушенням цілісності шкірних або слизових покривів. Таке застосування достатньо болуче, тому останнім часом використовуються менш болісні методи безголкового введення ін'єкційних розчинів у вигляді найтоншого (близько 0,1—0,12 мм діаметром) струменя під високим тиском, що виприскується з отвору спеціального ін'єктора зі швидкістю 300 м/с і проникає через шкірний покрив на глибину 3 см. Для цього застосовуються ручні ін'єктори типу «Бджілка», «Hynospay», «Jetinjection».

Згідно з ДФУ лікарські засоби для парентерального застосування класифікуються за такими групами:

- 1) ін'єкційні лікарські засоби;
- 2) внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби;
- 3) концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів;
- 4) порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів;
- 5) імпланти.

Вимоги цієї статті не поширюються на препарати виготовлені з людської крові, імунологічні та радіофармацевтичні препарати, імплантуючі протези.

Ін'єкційні лікарські засоби — це стерильні розчини, емульсії або суспензії. Розчини для ін'єкцій мають бути прозорими та позбавленими частинок. Емульсії для ін'єкцій не повинні виявляти ознак розшарування. У суспензіях для ін'єкцій може спостерігатися осад, але він має миттєво диспергуватися при струшуванні, утворюючи суспензію. Утворена суспензія повинна бути досить стабільною для того, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби — це стерильні водні розчини або емульсії (вода як дисперсійне середовище) мають бути вільними від пірогенів і зазвичай ізотонічними крові. Призначаються для застосування у великих дозах, тому не повинні містити ніяких антимікробних консервантів. ,

Концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів являють собою стерильні розчини, призначені для ін'єкцій або інфузій після розведення. Перед застосуванням концентрати розводять до зазначеного об'єму відповідною рідиною. Після розведення отриманий розчин має відповідати вимогам» що висуваються до ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.

Порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів — це тверді стерильні речовини, уміщені в стерильний контейнер. При струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини вони повинні швидко утворювати або прозорий, вільний від частинок розчин, або однорідну суспензію. Після розчинення або суспендування мають відповідати вимогам, висунутим до ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.

Імпланти є стерильними твердими лікарськими засобами, що мають придатні для парантеральної імплантації розміри й форму та діючі речовини, що вивільняються протягом тривалого періоду. Вони мають бути упаковані в індивідуальні стерильні контейнери

Парентеральне застосування препаратів припускає порушення шкірного покриву, що пов'язано з можливим інфікуванням патогенними мікроорганізмами і введенням механічних включень. Тому стерильне виробництво в порівнянні з іншими галузями промисловості має специфічні особливості, що диктуються вимогами до ін'єкційних лікарських форм. Головні з них — відсутність механічних домішок, стерильність, стабільність, апірогенність тощо, а для деяких препаратів — ізотонічність осмоляльність або осмолярність, ізоіонічність, ізогідричність, в'язкість, що вказується у відповідній нормативно-технічній документації.

Виготовлення розчинів для ін'єкцій проводять у спеціальних приміщеннях А або С класу чистоти з дотриманням усіх правил асептики. Приготування водних або нев'язких розчинів для ін'єкцій проводять масо об'ємним методом, із використанням реакторів, що герметично закриваються і оснащені оболонкою і перемішувальним пристроєм. У тих випадках, коли густина розчинника

значно відрізняється від густини води, використовують масовий метод, при якому і лікарську речовину, і розчинник беруть за масою. Розчинення повільно- або важкорозчинних лікарських речовин проводять при нагріванні і перемішуванні.

Стадія приготування розчину включає такі операції: розчинення, ізотонування, стабілізацію, уведення консервантів, фільтрування.

Залежно від властивостей лікарських речовин деякі з операцій можуть бути виключені, наприклад ізотонування, стабілізація, уведення консервантів. Серед ін'єкційних розчинів особливу групу складають ізотонічні, під якими розуміють розчини з осмотичним тиском, рівним осмотичному тискові рідин організму (плазми крові, лімфи, спинномозкової рідини і т. д.).

Ізотонічні концентрації лікарських речовин у розчинах можна розрахувати такими методами:

- метод, побудований за законом Вант-Гоффа;
- кріоскопічний метод, побудований за законом Рауля;
- метод еквівалентів лікарських речовин за натрієм хлориду.

За кордоном користуються також графічним методом розрахунку ізотонічних концентрацій, що дозволяють за розробленими номограмами швидко, але з деякою наближеністю визначити кількість натрію хлориду, необхідну для ізотонування розчину лікарської речовини.

При виготовленні і зберіганні деяких лікарських препаратів нерідко спостерігається зміна їхніх властивостей, яка відбувається із різною швидкістю і ступенем прояву. Це пов'язано зі зменшенням вмісту лікарських речовин або зниженням їхньої фармакологічної активності, зміною властивостей лікарських форм тощо. Подібні зміни впливають на термін придатності (зберігання) препаратів, який може коливатися від декількох годин (розчини антибіотиків) або днів (розчини ферментів) до декількох років. Завданню підвищення стабільності лікарських засобів на сьогоднішній час приділяється особлива увага.

Процеси, що відбуваються в препаратах, можна умовно класифікувати на фізичні, хімічні й біологічні. Умовність полягає в їхньому взаємозв'язку: хімічні

перетворення можуть стати причиною зміни фізичних властивостей, у той час як фізичні зміни стають причиною небажаних хімічних процесів. Біологічні ж процеси супроводжуються як хімічними, так і фізичними перетвореннями.

До фізичних процесів, що відбуваються переважно при зберіганні, слід віднести укрупнення частинок дисперсної фази, розшарування, зміну консистенції, випаровування, сублімацію та ін.

Хімічні процеси проходять нерідко при виготовленні препарату, особливо при термічній стерилізації, і супроводжуються різноманітними хімічними реакціями — гідроліз, омилення, окисно-відновні процеси, фотохімічні й ензиматичні перетворення, рідше спостерігаються полімеризація й ізомеризація та ін.

Біологічні процеси, зумовлені життєдіяльністю мікроорганізмів, часто призводять до небажаних хімічних перетворень діючих речовин, іноді — до зміни зовнішнього вигляду лікарської форми.

2.2. Питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

Відповісти на питання:

1. Які умови пред'являються для виготовлення стерильних лікарських форм? Перерахуйте класи чистоти виробничих приміщень.
2. Які вимоги існують до вихідних лікарських речовин для ін'єкцій?
3. Перерахуйте вимоги, пропоновані до води для ін'єкцій. Перелічіть способи її отримання. Які шляхи підвищення її якості?
4. Перерахуйте вимоги, пропоновані до ампульного скла. Назвіть його склад і властивості.
5. Поняття про осмоляльність і осмолярність.
6. Характеристика ін'єкційних розчинів, їх використання.
7. Сучасна класифікація та вимоги до інфузійних розчинів.
8. Особливості заводського виробництва очних лікарських форм.

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.4. Зміст завдання практичної роботи:

1. Обладнання для виготовлення, калібрування, миття та сушіння складроту.
2. Обладнання для виготовлення ампул та підготовки їх до наповнення.
3. Устаткування для водопідготовки.
4. Устаткування для фільтрації ін'єкційних розчинів, наповнення ампул, запаювання і стерилізації.

Навчальні завдання до виконання практичної роботи:

Завдання № 1

Приготувати 10 % розчин глюкози з відповідним складом:

Глюкоза безводна 100,0 г

розчин соляної кислоти 0,1 М до рН 3,0-4,0

Натрію хлорид 0,26 г

Вода для ін'єкцій до 1 л

Технологічний процес починають з миття та сушіння флаконів нейтрального скла. Внутрішнє миття здійснюють за допомогою лабораторних установок вакуумного або шприцевого мийки. Сушіння і стерилізацію флаконів проводять у сушильній шафі при температурі 180-200°C.

Згідно робочого пропису відважують необхідну кількість глюкози (з урахуванням її вологості) сорту «для ін'єкцій» і розчиняють у стерильній мірній колбі місткістю 50 мл у половинній кількості води для ін'єкцій. До розчину додають розраховану кількість стерильного розчину стабілізатора Вейбеля. Після розчинення глюкози розчин доводять водою для ін'єкцій до мітки і перемішують. Отриманий розчин коректують за змістом глюкози і рН, фільтрують за допомогою стерильного скляного фільтра з максимальним розміром пор 0,3 мкм і наповнюють флакони шприцевим методом з урахуванням норм наповнення.

Флакони закупорюють гумовими пробками і обкатують алюмінієвими ковпачками, після чого їх піддають стерилізацію текучою парою при температурі 100° С протягом 30 хвилин або парою під тиском при температурі 120° С протягом 8 хвилин.

Контроль якості розчину у флаконах здійснюють за наступними технологічними параметрами: визначення герметичності, обсяг, контроль на наявність механічних включень, визначення рН та прозорості розчину.

Завдання № 2

Вказати склад реактиву Вейбеля.

Завдання № 3

Охарактеризувати способи виявлення пірогенних речовин і методи звільнення розчинів від них.

Завдання для самоконтролю

1. Користуючись літературними джерелами заповнити таблицю: вказати групи інфузійних розчинів залежно від функцій, які виконуються при введенні в організм, призначення і приклади лікарських речовин.

Група інфузійних розчинів	Призначення	Приклади лікарських речовин

2. Скласти робочу пропис на приготування 120 флаконів по 200 мл розчину для інфузій «Реополіглюкін» за відповідним складом: декстрин 10г / л, натрію хлорид 9 г / л; води для ін'єкцій до 1000 мл, якщо видатковий коефіцієнт дорівнює 1,046.

3. Приготовлено 38 літрів 18% розчину магнію сульфату. Скільки треба додати магнію сульфату для отримання 20% розчину?

4. Приготовлено 150 мл розчину кофеїну бензоату натрію. Аналіз показав, що розчин містить 15% препарату. Скільки потрібно додати води для отримання 10% розчину?
Ситуаційні завдання.

1. Контроль на механічні вклучення проводять шляхом огляду флаконів в чорному і білому фоні при освітленні 60 Вт. Для більш об'єктивної оцінки якості розчину при цьому параметрі технолог використовував інші методи. Оцінити його дії.

3.2. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання у своєму робочому зошиті.

3.3. вимоги до результатів роботи, в тому числі до оформлення;

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) до завдань.

12.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо:

1. Які хімічні перетворення відбуваються на поверхні ампульного скла при тривалому контакті з розчинами нейтральною, лужний і кістою реакції середовища?
2. Які показники передбачені для оцінки якості ампульного скла?
3. Як перевіряється апірогенна води і розчинів для ін'єкції?
4. Пірогенні речовини. Властивості і способи їх виявлення.
5. Методи звільнення розчинів від пірогенних речовин.
6. Які заходи вживаються для стабілізації розчинів легкогідролізуючихся лікарських речовин ?
7. Які особливості фільтрування ін'єкційних розчинів? Перерахуйте вимоги, пропонувані до фільтруючих матеріалів.
8. Які способи стерилізації використовуються в технології ін'єкційних розчинів?
9. У чому суть підготовки флаконів і укупорочного матеріалу до наповнення?
10. Яка упаковка застосовується для очних лікарських форм? Переваги і недоліки.
11. Асортимент вітчизняних і зарубіжних інфузійних лікарських препаратів.
12. Ліофілізовані лікарські форми.

Дайте відповідь на тестові питання:

1. Ампульний цех підприємства випускає розчини для ін'єкцій. Вкажіть, який стабілізатор додають до 1% розчину морфіну гідрохлориду для ін'єкцій.

A * 0,1 н розчин кислоти соляної

B 0,1 н розчин натрію хлориду

C Амінопропіленгліколь

D Ронгаліту

E Натрію метабісульфіт

2. Ампульний цех підприємства випускає 5% масляний розчин токоферолу ацетату для ін'єкцій. Вкажіть, який метод наповнення ампул раціонально використовувати при заповненні ампул цим розчином.

A * шприцевий

B Вакуумний

C Пароконденсаційний

D шприцевий і вакуумний

E шприцевий і пароконденсаційний

3. Ампульний цех виробляє розчини для ін'єкцій. Вкажіть методи визначення герметичності ампул, наповнених олійними розчинами для ін'єкцій.

A * за допомогою розчину мила

B за допомогою метиленового синього

С за допомогою ультразвуку

Д за допомогою метилового оранжевого

Е за допомогою проточного методу

4. Одним з показників перевірки якості готових ампул є відсутність залишкових напружень у склі. Вкажіть яка операція зі стадії "Підготовка ампул до наповнення" усуває даний недолік:

А * отжиг ампул

В відкриття капілярів

С миття ампул

Д сушки ампул

Е стерилізація ампул

5. При виготовленні ін'єкційних лікарських форм на фармацевтичних підприємствах використовуються різні способи запаювання ампул. Для яких ін'єкційних розчинів проводять запаювання капілярів в потоці інертних газів (азот, аргон, вуглекислий газ):

А * легкоокислювальних

В в'язких

С термостійких

Д гідролитически нестійких

Е світлочутливих

6. Ампульний цех підприємства випускає розчини для ін'єкцій. Вкажіть, які фільтри застосовують для стерильного фільтрування розчинів для ін'єкцій.

А * Мембранні і глибинні фільтри.

В Друк-фільтр.

С нутч-фільтр.

Д Фільтр ХНІХФІ.

Е Рамний фільтр-прес.

7. Розчини для ін'єкцій солей слабких кислот і сильних основ вимагають стабілізації. Вкажіть, які стабілізатори використовують для цих розчинів.

А * 0,1 М розчин натрію гідроксиду

В 0,1 М розчин кислоти соляної.

С Трилон Б

Д Аскорбінова кислота.

Е Бутилокситолуол.

8. Які антиоксиданти використовуються для стабілізації масляних розчинів для парентерального введення:

А * токоферол, бутилокситолуол, бутілоксіанізол

В твін-80, кверцитин, Пропілгалат

С трилон Б, ЕДТА, БОТ

Д спен-20, ПЕО-400, ПЕО-1500

Е амінофенол, параамінофенол, хлорбутанол

9. Які розчини для парентерального введення з перерахованих речовин піддаються спеціальному очищенню за відсутності сорту "для ін'єкцій"

А * магнію сульфат, кальцію хлорид, глюкоза

В гексаметилентетрамин, новокаїн

С натрію нітрит, ерготал, кальцію хлорид

Д аскорбінова кислота, анальгін

Е желатин, новокаїн, натрію сульфат

10. Вкажіть методи контролю розчинів для парентерального введення на механічні включення

А * візуально-оптичні

В лінулюс-тест

С амперометричні методи

Д гравітаційні методи

Е ЯМР і УФ спектроскопія

11. Назвіть фільтри, використовувані для стерильної фільтрації розчинів для ін'єкцій

А * фільтри фірми "Міліпор", "Владіпор"

В фільтр "грибок"

С фільтр ХНІХФІ

Д фільтри Гіки з розміром пор 4,5-7 мкм

Е скляні фільтри з розміром пор 1,5-3 мкм.

12. З якою метою використовують активоване вугілля в процесі виготовлення ін'єкційних розчинів?

А * з метою очищення деяких ін'єкційних розчинів

В для створення буферної системи

С як антиоксидант

Д для збільшення хімічної стійкості ампульного скла

Е для зняття залишкової напруженості в ампулах

13. Яка марка скла повинна використовуватися для виготовлення ампул для розчину цианкобаламіна 0,01%:

А * світлозахисні нейтральне (СНС-1)

В нейтральне (НС-2)

С нейтральне (НС-1)

Д нейтральне (НС-2А)

Е безборное (АБ-1)

14. Яка із стадій є останньою при приготуванні ін'єкційних розчинів:

А * маркування

В стерилізація;

С фільтрування;

Д якісний контроль;

Е кількісний контроль.

15. Показник, який дозволяє оцінити сумарний внесок різних розчинених речовин в осмотичний тиск розчину - це:

А * Осмоляльність

В Ізогідричність

С Ізоіонічність

Д Ізовязкість

Е апірогенної

IV. Підведення підсумків

Список рекомендованої літератури:

Основна (базова):

- Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл.
- 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.
- Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. - 120 с.
- 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. Пуляев – 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.
- 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.
- 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 нестерильних 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 України № 398 от 01.07.2015 р.).

- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних 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.).

Допоміжна:

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

- Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань: навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, Т.М. Ковальова та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – 91 с.

- 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. : 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.

- Ярних Т.Г. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, І.С. Грищенко та ін. – Х., 2015. – 379 с

- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskaya // Вісник фармації. – 2017. № 2 (90). С. 43-47.

- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / 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.

- **Електронні ресурси**

1. [Технологія ліків ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) – сайт кафедри технології ліків ОНМедУ

2. [Бібліотека ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) - Наукова бібліотека ОНМедУ

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

4. [Одеський національний медичний університет \(onmedu.edu.ua\)](http://onmedu.edu.ua) – офіційний сайт ОНМедУ

5. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.

Практичне заняття № 5

Тема: «Виробництво м'яких лікарських форм згідно вимогам GMP (мазі, гелі, суспензії, емульсії, супозиторіїв, пластирі та ін.)» (8 год) .

Мета: навчитися користуватися ДФУ, НТД і довідковою літературою для пошуку необхідної інформації для приготування м'яких лікарських форм; вивчити асортимент та властивості допоміжних речовин для виробництва мазей, гелів, суспензій, емульсій, лініментів, а також лікарських форм для ректального та вагінального застосування; вивчити методи виробництва м'яких лікарських форм в промислових умовах; вміти розраховувати кількість лікарських речовин, які входять до складу, підбирати основи для приготування МЛФ, вибирати оптимальну технологію їх виготовлення; раціонально підбирати обладнання, знати типи машин, їх будову та принцип роботи; здійснювати складання блок-схеми виробництва м'яких лікарських форм, основні технологічні операції при їх отриманні, підбір обладнання на кожній стадії та визначення показників якості.

Основні поняття: м'які лікарські форми, мазі, гелі, супозиторії, пластирі.

Обладнання: м'які лікарські форми, мазі, гелі, супозиторії, пластирі.

I. Організаційний момент.

II. Контроль опорних знань

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць)

Вимоги до теоретичних знань:

Виробництво мазей, лініментів, паст

М'які лікарські засоби в основному призначені для нанесення на шкіру, рани, слизові оболонки. Вони характеризуються специфічними реологічними властивостями при установленій температурі зберігання: неньютонівським типом течії, відповідною структурною в'язкістю, псевдопластичними або пластичними властивостями. По зовнішньому вигляду вони повинні бути однорідними.

М'які лікарські засоби містять діючі та допоміжні речовини. Допоміжні речовини за їх функціональним призначенням можна класифікувати як:
- м'які основи-носії (вазелін, ланолін, поліетиленоксиди та ін.);

- речовини, які підвищують температуру плавлення і в'язкість (парафін, спермацет, гідрогенізовані рослинні олії, воски та ін.);
- гідрофобні розчинники (мінеральні масла і рослинні олії, ізо- пропілпальмітат, ізопропілміристат, бензилбензоат);
- вода і гідрофільні розчинники (етанол, ізопропанол, пропілен- гліколь, пропенкарбонат, диметилсульфоксид);
- емульгатори типу о/в (натрію лаурилсульфат, емульгуючий віск (емульгатор №1), солі вищих жирних кислот та ін.);
- емульгатори типу в/о (вищі жирні спирти, холестерин, спирти шерстного воску та ін.);
- драглеутворювачі (кислота альгінова та її солі, поліетилен низькомолекулярний, бентоніти, каолін, кремнію діоксид колоїдний, желатин тощо);
- антимікробні консерванти (бензалконію хлорид, кислоти бензойна і сорбінова та їх солі, спирт бензиловий, крезол, хлоркре- зол, етанол тощо);
- антиоксиданти (і-токоферол, кислота аскорбінова, бутилгідро- окситолуол, натрію метабісульфіт та ін.);
- солубілізатори (бета-циклодскстрин. гідрофільні ПАР);
- речовини для створення або стабілізації певного значення рН (кислота лимонна, фосфорнокислі солі натрію тощо);
- барвники.

М'які лікарські засоби можна класифікувати як:

- мазі;
- креми;
- драглі;
- пасти;
- лініменти.

Мазі - м'які лікарські засоби для місцевого застосування, дисперсійне середовище яких при встановленій температурі зберігання має неньютонівський тип течії і високі значення реологічних параметрів.

Гідрофобні мазі

Гідрофобні мазі готуються на вуглеводневих основах (вазелін, масло вазелінове, парафін) і можуть містити інші ліпофільні допоміжні речовини (рослинні олії, жири тваринного походження, віск, синтетичні гліцериди та ін.).

Гідрофобні абсорбційні мазі

Гідрофобні абсорбційні мазі - це мазі, які при втиранні в шкіру можуть абсорбувати ексудат. Основи для них можуть бути розділені на дві групи:

- гідрофобні основи, які складаються з вуглеводнів і емульгаторів типу в/о (вазелін, ланолін, спирти шерстяного воску, до складу їх можна вводити значну кількість води або водних розчинів з утворенням емульсії типу в/о);

- гідрофобні основи, які є емульсіями в/о або о/в/о (вазелін і ланолін водний).

Гідрофільні мазі

Гідрофільні мазі, як правило, є гіперосмолярними і при застосуванні можуть абсорбувати значну кількість ексудату. Основи для них можна розділити на дві групи:

- водорозчинні основи, які містять гідрофільні неводні розчинники (поліетиленоксид-400, пропілен гліколь тощо);
- водозмивні основи, які, окрім водорозчинних полімерів і гідрофільних неводних розчинників, містять ліпофільні речовини (вищі жирні спирти, вазелін, масло вазелінове, ланолін, віск).

Креми

Креми — м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які являють собою дво-чи багатофазні дисперсні системи, дисперсійне середовище яких при встановленій температурі зберігання має ненью-тонівський тип течії і низькі значення реологічних параметрів. Креми можуть бути гідрофільними і гідрофобними.

Пасти

Пасти — м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які являють собою суспензії, що містять більше 20 % твердої дисперсної фази, рівномірно розподіленої в основі. Як основи для паст можуть бути використані основи для мазей, кремів, драглів.

Лініменти

Лініменти — м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які плавляться при температурі тіла; застосовуються, як правило, шляхом втирання (linera) в шкіру.

Технологічний процес виробництва мазей включає наступні стадії:

- підготовка виробництва;
- підготовка лікарських і допоміжних речовин, основи;
- введення лікарських речовин в основу;
- гомогенізація;
- фасування і маркування готової продукції.

При підготовці лікарських і допоміжних речовин і введенні в основу активних компонентів необхідно враховувати тип дисперсної системи, тип маzewої основи і фізико-хімічні властивості лікарських і допоміжних речовин. Підготовка лікарських і допоміжних речовин, як правило, зводиться до подрібнення, просіювання, відважування і (або) розчинення лікарських речовин. Компоненти маzewої основи піддають плавленню, змішуванню або емульгуванню з подальшою фільтрацією для очищення від механічних домішок.

При перемішуванні значних кількостей гетерогенних мазей у реакторах не вдається досягти рівномірного диспергування лікарської речовини у маzewій основі. З цією метою мазь піддають гомогенізації, яку здійснюють в більшості випадків при підвищеній температурі, в межах 40-70 °С, залежно від типу маzewої основи. Для цієї

мети використовують різні типи мазетерок, колоїдні млини, апарат роторно-пульсаційний та інше устаткування.

Нині широкого розповсюдження набули апарати роторно-пульсаційні (РПА). РПА бувають занурювального (вмонтованого) і проточного (прохідного) типів.

РПА занурювального типу виконують роботу мішалок, які поміщаються в реактор. До такого типу РПА відносяться гідродинамічні апарати роторного типу (ГАРТ), що серійно випускаються Галлінським заводом хімічного машинобудування, і занурювальні апарати у вигляді реактора-гомогенізатора (рис.). Даний тип РПА встановлюють для підвищення ефективності перемішування додатково до інших типів мішалок. Не дивлячись на конструктивну простоту, занурювальні РПА не забезпечують достатньо однорідної обробки всієї маси продукту. Їх застосування виправдане при невеликих об'ємах середовищ з невисокою в'язкістю.

Найбільшого поширення набули РПА проточного типу (рис.), які складаються з ротора і статора, поміщених в корпус і виконаних у вигляді почергових коаксіальних циліндрів з прорізами (отворами) або у вигляді концентрично розташованих зубів. У внутрішній зоні мотора можуть бути встановлені лопаті або ножі, що забезпечують подрібнення крупних фракцій дисперсної фази і поліпшують умови перемішування і транспорту оброблюваного середовища, що надходить, як правило, по всьому патрубку і рухається від центру до периферії пристрою.

При виготовленні МЛФ, що містять антибіотики та інші речовини з частинками підвищеної міцності, рекомендується застосовувати апарати роликового типу, в яких додатковими диспергуючими тілами служать ролики, розташовані між ротором і статором. РПА проточного типу і роликові гомогенізатори випускаються НВО "Прогрес"

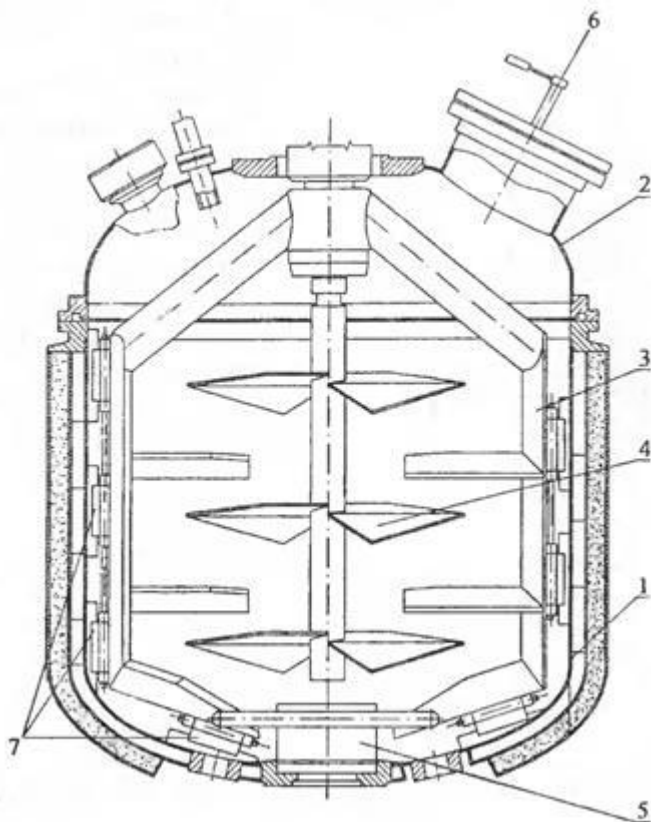


Рис. Реактор-гомогенізатор MACLiF PH-500B фірми "OLSA" (Італія):

- 1 - корпус;
- 2 - кришка;
- 3 - рамна мішалка;
- 4 - лопатева мішалка;
- 5 - турбінна мішалка Polytron;
- 6 - завантажувальний люк;
- 7 - тефлонові шкребки

; із зарубіжних виробники це устаткування виробляє фірма "Janke and Kunkel K. G." (Німеччина).

М'які лікарські засоби контролюють за наступними показниками якості: опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, супутні домішки, кількісне визначення.

При необхідності для м'яких лікарських засобів додатково контролюють розмір частинок, рН, кислотне і перекисне числа, колоїдну термічну стабільність.

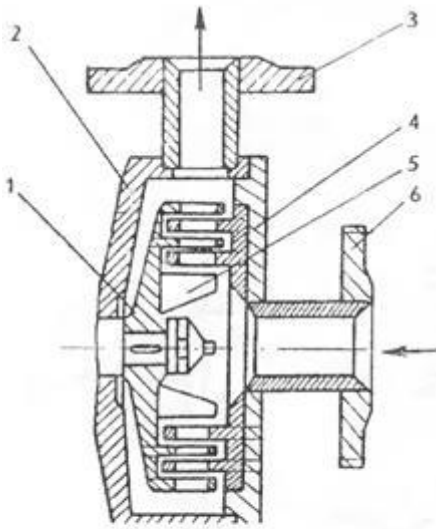


Рис. 4.2. Схема проточного роторно-пульсаційного апарата: 1 – ротор; 2 – корпус; 4 – статор; 5 – крильчатка; 3, 6 – вхідний і вихідний патрубки

Упаковка для м'яких лікарських засобів повинна бути індиферентною по відношенню до препарату; щільно закупорюватися для запобігання контакту вмісту з навколишнім середовищем; при необхідності герметичною і світлонепроникною. Перевагу слід віддавати металевим тубам, що необоротно стискаються, з внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною і латексним кільцем. Можуть використовуватися інші види первинної упаковки, що відповідають зазначеним вимогам.

Упаковки із стерильними м'якими лікарськими засобами повинні бути герметичними і мати пристосування для контролю першого відкриття, наприклад, захисну мембрану.

Упаковки для назальних, вушних, очних, ректальних і вагінальних м'яких лікарських засобів повинні бути забезпечені відповідними аплікаторами.

2.2. Питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

Відповіді на питання:

1. Вимоги до мазей та мазевих основ.
2. Мазеві основи. Класифікація. Характеристика.
3. Асортимент допоміжних речовин при виробництві м'яких лікарських засобів
4. Введення лікарських речовин до мазевих основ.
5. Загальна характеристика супозиторіїв.
6. Класифікація супозиторних основ.
7. Особливості введення діючих речовин в супозиторні основи в залежності від фізико-хімічних властивостей.
8. Перспективи розвитку ректальних та вагінальних лікарських форм.

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.5. Зміст завдання практичної роботи:

1. Обладнання для механічного диспергування.
2. Обладнання для ультразвукового диспергування.
3. Устаткування для виробництва мазей.
4. Обладнання для виробництва супозиторіїв.

Навчальні завдання до виконання практичної роботи:

Завдання № 1

Провести розрахунки для складання робочої прописи і матеріального балансу у вигляді рівняння і таблиці для приготування 150 кг мазі календули на консистентній основі. При цьому врахувати, що витратний коефіцієнт на стадії приготування консистентної основи дорівнює 1,005; витратний коефіцієнт на стадії введення лікарської речовини в основу 1,003; на стадії гомогенізації - 1,007.

Склад: настоянка календули 10 частин.

консистентна основа 90 частин

Склад основи: вазелін 60 частин

вода очищена 30 частин

емульгатор Т-2 10 частин

Склад мазі		Стадії процесу		
Лікарська речовина	Кількість	1	2	3

Завдання № 2

Скласти технологічну схему виробництва мазі календули на консистентній основі по стадіях із зазначенням устаткування, використовуваного на кожній стадії

Завдання № 3

Приготувати 150 г мазі сірчаної простої на емульсійній основі.

Мазь сірчана проста/ Unguentum sulfuratum simples

Склад:

Сірки очищеної порошок 50 г

емульсії консистентної

Вода / вазелін 100 г

Склад емульсії консистентної вода / вазелін

Вазелін 60 г

Емульгатор Т-2 10 г

Вода 30 г

Технологія приготування: У фарфоровий стакан на 0,5 л поміщають емульгатор Т-2, вазелін і сплавляють при 85 ° С на водяній бані. Додають дистильовану воду, нагріту до 90 ° С, і емульгують за допомогою пропеллерної мішалки протягом 15 хв до охолодження. У ступці сірку змішують з емульсією і гомогенізують. Фасують в скляні банки по 25, 30, 50 м.

3.2. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання у своєму робочому зошиті.

3.3. вимоги до результатів роботи, в тому числі до оформлення;

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) до завдань.

12.5. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо:

1. Параметри, що характеризують структурно-механічні властивості м'яких лікарських засобів.
2. Які чинники обумовлюють стійкість суспензій н емульсій?
3. Яку роль грають допоміжні речовини у виробництві суспензій і емульсій?
4. З яких стадій складається процес отримання дисперсійних препаратів?
5. Фактори, що впливають на стабільність мазей.
6. У чому полягає гомогенізація мазей і в яких випадках вона є обов'язковою?
7. У чому переваги РПА перед іншими машинами у виробництві суспензійних мазей?
8. Наведіть приклади мазей промислового виробництва. Які особливості їх технології?
9. Які основні правила введення лікарських речовин в супозиторну основу?
10. Як здійснюється процес формування супозиторіїв? Які автомати використовують для цієї мети? Який принцип їх роботи?
11. Стандартизація м'яких лікарських форм.
12. Визначення однорідності суспензійних мазей за ДФУ.

Завдання для самоконтролю

1. Користуючись літературними джерелами, підібрати відповідність: назва - визначення.

Назва лікарської форми	Визначення по ДФУ
Мазі	багатофазні лікарські засоби, що містять ліпофільні і водну фази

Креми	складаються з рідин, в яких досягнуто гелеутворення за допомогою придатних гелеобразователів
Лінменти	складаються з однофазної основи, в якій можуть бути дисперговані тверді або рідкі речовини
Пасти	м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування, які плавляться при температурі тіла
Гелі	м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування, що містять значну кількість твердих речовин, рівномірно розподілених в основі

2. Користуючись літературними джерелами, привести характеристику основ для супозиторіїв.

ГІДРОФОБНІ			ГІДРОФІЛЬНІ
Природні жири	Гідрогенізовані жири і сплави на їх основі	Сплави продуктів етерифікації високомолекулярних спиртів з жирними та іншими кислотами	

3. Користуючись літературними джерелами, підібрати відповідність пар: відхилення показника якості від норми - контрольні параметри, які були порушені - обладнання, на якому контролюється параметр.

Відхилення показника якості від норми	Контрольні параметри, які були порушені	Обладнання, на якому контролюється параметр
А. Негерметичність контейнера	1. Об'єм дозатора	а. Котел, який розплавляє

В. Надмірні відхилення від кількісного вмісту діючих речовин	2. Відстань між інструментами, які стикуються	в. Роторно - пульсаційний апарат (РПА)
С. Недостатня маса вмісту контейнерів	3. Час гомогенізації	с. Укупориваючий пристрій
Д. Недостатня ступінь подрібнення твердих частинок	4. Температура	д. Тубонаповнююча машина
Е. Завищені кислотні та перекисні числа	5. Швидкість обертів планетарної мішалки	е. Реактор

4. Користуючись літературними джерелами, вказати за якими показниками (основним і допоміжним) контролюють якість м'яких лікарських засобів за вимогами ДФУ.

<i>Основні</i>	<i>Додаткові</i>
1.	1.
2.	2.
3.	3.
4.	4.
5.	5.
6.	6.

Ситуаційні завдання.

1. На фармацевтичному підприємстві при отриманні мазі з високим ступенем в'язкості для гомогенізації працівник скористався переносний пропеллерной мішалкою. Досягне він достатньою гомогенізації? Чому?

2. На фармацевтичному підприємстві впровадили новий лікарський препарат - супозиторії, до складу яких входять біогенні стимулятори, які при високій температурі руйнуються. Супозиторії готували методом виливання, сушка проводилася при температурі 15°C протягом 2 годин. Оцінити дії технолога.

3. На фармацевтичному підприємстві виготовляли супозиторії з дигітоксеном по 0,00015 г. Перед технологом - оператором стало питання, яким методом їх виробляти. Оцінити його дії.

Дайте відповідь на тестові питання:

1. Цех з виробництва суспензій освоєє випуск нових препаратів. Вкажіть оптимальний спосіб виробництва суспензій:

А * Розмелювання в рідкому середовищі

В Крапельний метод

С Реперколяція

Д Перколяції

Е Мацерація

2. Цех з виробництва суспензій та емульсій освоєє випуск нових препаратів. Запропонуйте механізми для їх ультразвукового отримання:

А Рідинної свисток, магнітострикційний випромінювач

В Дисмембратор, електроплазмолізатор імпульсний

С Дезинтегратор, рідинної свисток

Д Роторно-пульсаційний апарат, дисмембратор

Е Змішувач відцентрової дії з обертовим корпусом

3. Цех з виробництва суспензій та емульсій освоєє випуск нових препаратів. Запропонуйте механізм для їх отримання шляхом розмелювання в рідкому середовищі:

А Роторно-пульсаційний апарат

В Електроплазмолізатор імпульсний

С Дезинтегратор

Д Дисмембратор

Е Якорная мешалка

4. Мазевий цех підприємства при виробництві мазі на стадії фасування може використовувати наступну апаратуру:

А * Шнекові і поршневі дозуючі машини

В Автомат Резепіна

С Машини роторні

Д Машини ексцентрикові

Е Дискові машини

5. Мазевий цех підприємства освоєє випуск нової мазі. Вкажіть технологічну операцію, яка забезпечує рівномірність розподілу лікарської речовини в основі:

А * Гомогенізація

В Підготовка основи

С Стандартизація

Д Фасовка

Е Упаковка

6. На фармацевтичному підприємстві виготовляють суспензії та емульсії. Вкажіть апаратуру, застосовувану для диспергування і перемішування в рідкому середовищі.

А * Роторно-пульсаційний апарат, колоїдні млини

В Барабанні мішалки

С Вібраційні мішалки

Д Якірні мішалки

Е Рамні мішалки

7. На фармацевтичному підприємстві планується випуск гетерогенних мазей. Вкажіть апаратуру, необхідну для гомогенізації мазей.

А * Трьохвалкова мазетерка, роторно-пульсаційний апарат (РПА)

В Електропанель для плавлення основ

С Реактор-змішувач

Д Змішувач з лопатевими мішалками

Е Дезинтегратор

8. На фармацевтичному підприємстві виготовляють супозиторії. Вкажіть, який метод найбільш оптимально використовувати для виготовлення супозиторіїв в промислових умовах:

А * Лиття в форми

В Викочування

С Пресування

Д Штамповка

Е Ліофілізація

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

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

10. До ліпофільним суппозиторних основам відносяться:

- A Сплави гідрогенізованих жирів
- B Поліетиленоксидна основа
- C желатин-гліцерінова основа
- D Колагенова основа
- E Мильно-гліцерінова основа

11. На фармацевтичному підприємстві виготовляють мазі. Вкажіть, на якій основі виготовляють мазь сірчану просту.

- A * На емульсійної
- B На вазелинової
- C На основі "для очних мазей"
- D На ланолине
- E На поліетіленгліколевої

IV. Підведення підсумків

Список рекомендованої літератури:

Основна (базова):

- Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл.
- 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.
- Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. - 120 с.

- 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.
- 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.
- 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 нестерильних 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 України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних 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.).

Допоміжна:

- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань: навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, Т.М. Ковальова та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – 91 с.
- 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. : 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.
- Ярних Т.Г. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, І.С. Грищенко та ін. – Х., 2015. – 379 с
- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskaya // Вісник фармації. – 2017. № 2 (90). С. 43-47.
- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / 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.

• Електронні ресурси

1. [Технологія ліків ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) – сайт кафедри технології ліків ОНМедУ
2. [Бібліотека ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) - Наукова бібліотека ОНМедУ
3. www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [Одеський національний медичний університет \(onmedu.edu.ua\)](http://onmedu.edu.ua) – офіційний сайт ОНМедУ
5. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.

Практичне заняття № 6

Тема: «Виробництво фітохімічних препаратів згідно вимогам GMP» (8 год).

Мета: навчитися користуватися ДФУ, НТД і довідковою літературою для пошуку необхідної інформації для приготування фітохімічних препаратів; вивчити сучасний асортимент екстрагентів і вимоги до них; фактори, що впливають на процес екстрагування; вивчити методи одержання екстракційних препаратів; стадії технологічного процесу приготування сумарних препаратів, новогаленових, препаратів індивідуальних речовин; вибирати оптимальну технологію їх виготовлення; раціонально підбирати обладнання, знати типи машин, їх будову та принцип роботи; здійснювати складання блок-схеми виробництва екстракційних

препаратів із рослинної і тваринної сировини, основні технологічні операції при їх отриманні, підбір обладнання на кожній стадії та визначення показників якості.

Основні поняття: фітохімічні препарати, екстрагент, екстрактор, штрот.

Обладнання: схеми виробництва, екстрактор.

I. Організаційний момент.

II. Контроль опорних знань

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць)

Вимоги до теоретичних знань:

На сьогоднішній день в більшості країн світу зберігається тенденція розширення виробництва препаратів зі свіжої рослинної сировини, особливістю яких є вміст комплексу БАР в незмінному стані. Соки займають значну частину асортименту даної групи препаратів і, залежно від технології виробництва, підрозділяються на незгущені або натуральні соки, згущені і сухі соки; залежно від використовуваної сировини – овочеві, фруктові і соки лікарських рослин. Соки є найбільш фізіологічно повноцінною формою прийому рослинної їжі, в якій зберігається максимальна кількість нестійких, але необхідних організму фізіологічно активних речовин в їх натуральному або малозміненому вигляді. Соки можуть використовуватися як самостійні напої, а також входити до складу лікувально-профілактичних препаратів. Промисловістю випускаються соки з наступних видів рослин: беладони (Сукрадбел), наперстянки (Суккудіфер), фейхоа (Сукфейсел), конвалії, подорожника, алое, каланхое, валеріани, 25 дурману, хвоща польового, чистотілу, водяного перцю, чемериці, мати-й-мачухи, кропиви та ін.

Технологія виробництва незгущених соків включає проведення наступних операцій: подрібнення і віджимання свіжої рослинної сировини, а також консервування. Для подрібнення використовують машини-дзиги, вальці або вальцовий електроплазмолізатор. Для віджимання соку, крім преса, можна використовувати центрифугу або відцентрову соковижималку. Причому, соки, отримані на центрифuzі або соковижималці краще, ніж соки, отримані за допомогою пресу. Центрифужний сок готується в 3-4 рази швидше, менше окислюється. Крім

того, такий сік містить до 10% м'якоті і є нектаром. В нього переходить значно більше активних речовин, і, отже, він біологічно цінніший для організму. Для консервування соків використовують методи пастеризації і кип'ятіння з подальшим розливом соку в гарячому стані. В деяких випадках додають консерванти і антиоксиданти. Також використовують вид спеціальної упаковки типу «Тетрапак». Схема виробництва сухих соків включає наступні стадії: приготування рослинних екстрактів, концентрацію соків, агломерацію, купажування, фасування і маркування. Соки фільтрують, пастеризують і згущують у вакуум-випарних апаратах до концентрації 67-70 мас %. Агломерацію здійснюють шляхом змішування цукрового піску з сумішшю рідких компонентів, а потім здійснюють сушіння на установці типу СПТ-100 в киплячому шарі при температурі 50°C до вологості 2 %. Отримані гранули багато разів подрібнюють на дезінтеграторі до однорідного за структурою порошку, після чого купажують в змішувачі з сухими компонентами і ароматизаторами. Купажування (франц. *coupage*) – це змішування різних харчових продуктів або їх компонентів в певних співвідношеннях для поліпшення якості готового продукту, а також отримання виробів певного типу і складу. Серед сумарних рослинних препаратів також особливе місце займають фітопрепарати у формі бальзамів та еліксирів. Еліксири (латинське —*elixirum*||, —*elixir*|| від арабського —ель'іксир|| — камінь, —філософський камінь||) — рідка лікарська форма для перорального застосування, що є прозорою, часто забарвленою, сумішшю спирто-водних витягів з рослинної сировини із додаванням лікарських речовин, цукрів і ароматизаторів. Бальзамами – це природні речовини, які містять головним чином етерні олії і смоли, мають вигляд густих, смолянистих рідин із сильним специфічним ароматом. Вони витікають при пошкодженнях кори дерев або чагарників, швидко густіють і висихають на повітрі. Бальзамами, як готова лікарська форма, можуть застосовуватися як зовнішньо так і перорально. Бальзамами для зовнішнього застосування (латинське —*balsam*||; грецьке —*balsamon*|| — ароматична смола) – мазі, що містять ароматичні сполуки (олію 26 етерну, смоли, бензойну і коричну кислоти, альдегіди та ін.) і мають характерний «бальзамічний» запах. Бальзамами для внутрішнього застосування – екстракційні композиції, що отримуються із пряно-етеромасличної і смолемістної

рослинної сировини. Дані препарати є густими рідинами з достатньо високим вмістом спирту (40- 50%), ароматичним запахом і пекучим пряним смаком. Дискусійним може здатися питання про розмежування бальзамів пероральних і еліксирів, які також застосовуються перорально, але і між ними є відмінність. Еліксири (як впливає з їх визначення) завжди прозорі, пероральні бальзамами — ні. Бальзамами і еліксири, завдяки їх багатокomпонентному складу, мають широкий спектр фармакологічної дії: протизапальну, загальнозміцнюючу, загальнотонізуючу, седативну, анальгетичну та ін. До початку 20-го сторіччя копайський, перуанський, толутанський, канадський, ладанний, кедровий і інші бальзамами вважалися чудодійними засобами при різних ураженнях шкіри, хворобах легенів і верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту. В даний час перуанський і толутанський бальзамами внесені до Європейської Фармакопеї. Перуанський бальзам – це темно-коричнева в'язка рідина, виділена з обпалених надрізаних стовбурів рослини *Myrroxylon balsatum* (L). Нерозчинний у воді і жирних маслах, легко розчинний в етанолі, містить від 45 до 70% складних естерів, в основному бензилбензоат і коричнобензиловий етер. Толутанський бальзам - живиця, отримана з непошкоджених стовбурів рослини *Myrroxylon balsatum*, - тверда, крихка маса червоно-коричневого кольору з ванільним запахом, нерозчинна у воді і петролейному етері, легкорозчинна в спирті. Містить від 25 до 50% вільних або зв'язаних ароматичних кислот (переважно коричну). Один з природних бальзамів - це мед, до складу якого входить більше ніж 300 хімічних речовин. Також широко відомий такий природний бальзам, як муміє. Це речовина, що містить більше 25 мікро- і макроелементів (солі кальцію, магнію, фосфору, марганцю, купруму, плюмбуму, олова, заліза, сірки, кобальту). Крім того, муміє містить смоли, камеді, білкові речовини, бензойну кислоту і ряд жирних кислот. В наші дні асортимент лікарських бальзамів і еліксирів постійно розширюється завдяки впровадженню в медичну практику раніше відомих складів (бальзамами Бітнера, Маурера, Караваєва, Вишневського і ін.) і у зв'язку з розробкою нових («Гастровітол», «Флора», «Фітулвент», «Грааль», бальзамічні екстракційні олії і ін.), еліксири Демідовській, Алтайський, Кедровіт, Кліофіт. Провідними методами якісного і кількісного аналізу

для подібних багатокомпонентних препаратів є високоефективна рідинна і газо-рідинна хроматографія (ВЕРХ і ГРХ), а також УФ-спектрофотометрія.

2.2. Питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

Відповісти на питання:

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

Дайте відповідь на тестові питання:

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

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

2. На фармацевтичній фабриці виготовляють сік із свіжої рослинної сировини.

Вкажіть, яку операцію проводять на стадії очистки соку.

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

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

A. Подрібнення сировини, пресування, вторинне подрібнення, вторинне пресування, консервування соку, очищення.

B. Подрібнення сировини, пресування, консервування соку, очищення.

C. Подрібнення сировини, пресування, вторинне подрібнення, вторинне пресування, очищення, консервування соку.

D. Подрібнення сировини, пресування, очищення, консервування соку.

E. Подрібнення сировини, пресування, консервування соку.

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

A. Пресуванням під високим тиском.

B. Екстрагуванням зрідженими газами.

C. Мацерацією водним розчином етанолу.

D. Розчиненням концентратів.

E. Реперколяцією в батареї перколяторів.

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

A. Траворізки.

B. Машини-дзиги, валки.

C. Коренерізки.

D. Кулькові млини.

E. Дезінтегратор.

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

A. Нагрівання з наступним різким охолодженням.

B. Відстоювання.

C. Адсорбція.

D. Фільтрація.

E. Кристалізація.

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

A. Горицвіт весняний.

B. Алтея лікарська.

C. Термопсис ланцетовидний.

D. Подорожник великий.

E. Солодка гола.

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.6. Зміст завдання практичної роботи:

1. Устрійство екстракторів різної конструкції.
2. Устаткування для циркуляційного екстрагування.
3. Ректифікаційні установки

Навчальні завдання до виконання практичної роботи:

Завдання № 1

Приготування і дослідження настійки звіробою

Склад:

трави звіробою крупноізмельченної 20 г

спирту 40 % до отримання 100 мл

Застосування: при функціональних розладах серцевої діяльності, при ангіневрозах, при миготливої аритмії і пароксизмальної тахікардії.

Опис: прозора рідина темно-бурого кольору.

Приготування здійснюють методом перколяції та методом вихровий екстракції з повним теоретичним і практичним обґрунтуванням у порівнянні з методом перколяції, враховуючи вихід екстрактивних і діючих речовин, витрата сировини і екстрагента, час екстракції і нормо- витрати на виконання цих робіт.

Подрібнення отримують в апараті "Мікроізмельчитель тканини РТ-2" (швидкість обертання мішалки 3000-5000 об/хв).

Для отримання 100 мл готового продукту 20 г крупноізмельченної трави звіробою (1-8 мм) поміщають в стакан апарату і заливають 140 мл 40 % спирту (з урахуванням коефіцієнта поглинання). Включають апарат зі швидкістю 5000 об / хв і екстрагують протягом 5 хвилин, потім вимикають на 10 хвилин. Після цього екстрагування повторюють ще 2 рази. Таким чином, на екстрагування (без урахування перерв) витрачається 15 хвилин. Витяг зливають в циліндр через лійку з ватою, віджимають за допомогою двошарової марлевою серветки і віджату рідину додають до вилучення. У разі отримання настійки менше 100 мл сировину промивають 40 % спиртом, віджимають і додають до настоянці.

Отримане витяг переливають в склянку з притертою пробкою і залишають для очищення від баластних речовин на 3-4 доби в прохолодному місці (8-10° С).

Проводять дослідження: встановлюють справжність, чистоту, визначають сухий залишок, вміст спирту, діючих речовин.

Завдання № 2

Провести відповідні розрахунки з приготування екстрагента для отримання 100 кг рідкого екстракту кропиви

Завдання № 3

Скласти технологічну схему отримання сухого екстракту з листя сени по стадіях із зазначенням устаткування, використовуваного на кожній стадії

3.2. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання у своєму робочому зошиті.

3.3. вимоги до результатів роботи, в тому числі до оформлення;

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) до завдань.

12.6. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо:

13. Яке місце і роль процесів масообміну у фармацевтичній технології?
14. Приведіть класифікацію і характеристики екстракційних препаратів.
15. Особливості екстрагування свіжої і зневодненої сировини.
16. Підготовка сировини для екстрагування, значення розміру часток і характеру подрібнення.
17. Вплив екстрагуючої здібності, селективності, десорбції, полярності, в'язкості, величини поверхневого натягу і реакції середовища екстрагента на збільшення швидкості і повноти екстрагування.
18. Основні технологічні чинники, що впливають на повноту і швидкість екстрагування.
19. Шляхи інтенсифікації масообміну.
20. Фізичні основи ректифікаційних процесів.

Завдання для самоконтролю

1. Користуючись літературними джерелами, заповніть таблицю:

Екстрактори та основні способи екстрагування

Спосіб екстракції	Тип екстрактора	Пристрій і принцип роботи	Область застосування та екстрагент
однократна			
багаторазова з перехресним струмом розчинника			
багаторазова протівоточная			
Циркуляційна			

2. Користуючись літературними джерелами, заповніть таблицю:

Основні способи екстракційного поділу

Спосіб екстракції	Особливості	Тип екстрактора	Застосування
-------------------	-------------	-----------------	--------------

однократна			
багаторазова з перехресним струмом розчинника			
багаторазова з протитечійним рухом розчинника			
безперервна протівоточная			
протівоточная з флегмою			
екстракція двома розчинниками			

3. Розрахувати швидкість перколяції, якщо висота сировини і дзеркала в перколяторі становить 16 см, діаметр 2 см.

4. Визначити вміст етанолу в настоянці пустирника, якщо температурі кипіння настойки становить 81,10, атмосферний тиск 750 мм.рт.ст.

Ситуаційні завдання.

1. Поясніть сутність випарювання під вакуумом і вкажіть вплив температури на якість екстракційних препаратів

2. Які типи сушильних установок раціонально використовувати при отриманні фітопрепаратів?

Дайте відповідь на тестові питання:

1. На фармацевтичному підприємстві застосовується різні типи сушарок. Які сушарки належать до типу контактних?

A * Валкові сушарки

B Стрічкові сушарки

C Повітряно-циркуляційні сушарки

D Пневматичні сушарки

E Розпилювальні сушарки

2. Який принцип дії апарату Сокслета при отриманні екстрактів?

A * Багаторазова циркуляція екстрагента через сировину

В Молекулярна дифузія екстрагента в статичних умовах

С Використання псевдорідинному

Д Вплив ультразвукової кавітації

Е Протиточний екстракція

3. Які змішувачі відносяться до типу змішувачів з обертовим корпусом?

А * кульові млини

В червячно-лопатеві змішувачі

С апарат з псевдожіженим шаром

Д дисмембратор

Е роторно-пульсаційний апарат

4. У фітохімічному цеху підприємства виготовляють соки свіжих рослин. Вкажіть, які машини використовують для подрібнення рослинної сировини.

А * "Валкові" подрібнювачі

В Траворізки

С Корнерезки

Д Кульові млини

Е Дезинтегратор.

5. Устаткування для подрібнення класифікуються за способом подрібнення. До яких машин відноситься вальцева дробарка?

А * що розчавлюють

В ріжучим,

С що стирає

Д ударним,

Е ударно-відцентровим.

6. Для отримання однорідної суміші сипучих матеріалів використовують змішувачі. У яких змішувачах відсутні обертові деталі?

- A Змішувачі псевдозрідженому шару;
- B Змішувачі барабанні;
- C Лопатеві змішувачі;
- D Двоконусних змішувачі;
- E Відцентрові змішувачі.

7. Фармацевтичне підприємство випускає препарат "Коргликон". Вкажіть сировину для його отримання:

- A * Трава конвалії травневої
- B Трава полину
- C Корінь кульбаби
- D Листя подорожника
- E Кора крушина

8. Фармацевтичне підприємство виробляє новогаленові препарати. Вкажіть, при отриманні якого з них використовують циркуляційний апарат типу "Сокслет"?

- A * Адонізид
- B Дигоксин
- C Коргликон
- D Лантозид
- E Целанід

9. На фармацевтичній фабриці виготовляють сік зі свіжої рослинної сировини. Вкажіть, яку операцію проводять на стадії очищення соку.

- A * нагрів з подальшим різким охолодженням
- B відстоювання
- C адсорбція
- D фільтрація
- E кристалізація

10. На фармацевтичному підприємстві випускають гормональні препарати. Вкажіть, з якої сировини отримують інсулін:

A * Підшлункова залоза великої рогатої худоби і свиней

B Передня частка гіпофіза

C Щитовидна залоза

D Кора наднирників

E Задня частка гіпофіза

IV. Підведення підсумків

Список рекомендованої літератури:

Основна (базова):

- Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл.
- 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.
- Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. - 120 с.
- 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.
- 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.
- 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 нестерильних 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 України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних 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.).

Допоміжна:

- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань: навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, Т.М. Ковальова та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – 91 с.
- 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. : 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.
- Ярних Т.Г. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, І.С. Грищенко та ін. – Х., 2015. – 379 с
- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskya // 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.

• **Електронні ресурси**

1. [Технологія ліків ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) – сайт кафедри технології ліків ОНМедУ
2. [Бібліотека ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) - Наукова бібліотека ОНМедУ
3. www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [Одеський національний медичний університет \(onmedu.edu.ua\)](http://onmedu.edu.ua) – офіційний сайт ОНМедУ
5. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.

Практичне заняття № 7

Тема: «Фасування та пакування готової продукції» (8 год).

Мета: вивчити Державні стандарти на тару і пакувальні матеріали; навчитися користуватися ДФУ, НТД і довідковою літературою для пошуку необхідної інформації для упакування готових лікарських форм; вивчити сучасний асортимент тари і пакувального матеріалу в фармацевтичній промисловості; фасування в умовах великих підприємств; вивчити вплив сорбції компонентів ліків матеріалом упакування готових лікарських засобів на їх збереження; вивчити методи виробництва полімерної тари, медичного скла, картонно-паперової, металевої, гумової та комбінованої тари; підбирати обладнання, знати типи машин, їх будову та принцип роботи для пакування твердих, м'яких, рідких лікарських засобів.

Основні поняття: тара, фасування, первинне пакування, укупорювальні засоби.

Обладнання: схеми виробництва, зразки приладів.

I. Організаційний момент.

II. Контроль опорних знань

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць)

Вимоги до теоретичних знань:

Проблема упаковки готових лікарських засобів вимагає постійної уваги, тому що великі матеріальні витрати на упаковку, нераціональний її вибір призводить до зниження якості і значних утрат сировини, матеріалів, лікарських засобів. Тому тара й упаковка у фармації відіграють особливу роль, забезпечуючи не тільки можливість

зручного застосування ліків, але і збереження їхніх властивостей у процесі зберігання.

Дотепер багато працівників сфери виробництва і споживання не уявляють чіткої різниці між тарою й упаковкою.

Упаковка — комплекс способів і заходів, які призначені для захисту препарату від впливу навколишнього середовища, ушкодження, утрат, і полегшують процес обігу.

Тара є елементом упаковки, являє собою виріб, призначений для розміщення продукції.

Упаковка об'єднує тару, ліки, закупорювальні і допоміжні елементи, що визначають споживчі властивості товару. Порожній флакон — тара, а флакон із лікарським препаратом, пробкою, етикеткою й іншими допоміжними засобами — упаковка.

У виробництві готових лікарських засобів упаковка класифікується за видами.

Первинна упаковка — індивідуальна або споживча упаковка, в якій є безпосередній контакт лікарського засобу з матеріалом упаковки. Вона призначена для створення необхідних умов, що забезпечують тривалу цілісність поміщеної в ній лікарської форми.

Вторинна упаковка — упаковка, яка призначена для захисту первинних упаковок (їхньої цілісності) і для більш повних інформативних відомостей. Наприклад, останнім часом на вторинних упаковках друкується текст про застосування ліків. Вторинна упаковка забезпечує найбільш простий та зручний облік і контроль продукції. Як вторинну упаковку використовують картонні пачки і коробки, куди містяться в первинній комірково-контурній упаковці таблетки, драже, капсули, флакони й ампули з рідкими і порошкоподібними лікарськими засобами, металеві й скляні трубки з таблетками, туби з мазями, пакетики з порошкоподібними лікарськими засобами.

У ряді випадків вторинна упаковка створює додаткову герметизацію і захист первинних упаковок від впливу зовнішніх чинників. Вторинні упаковки також належать до споживчих.

Групова упаковка (або блочна) — це група первинних або вторинних упаковок і формується в машинах або автоматах при пакуванні продукції в термоусадкову плівку, папір, картонні коробки.

Транспортна упаковка — упакування в транспортну тару, в якій продукція доставляється до місць розподілення і реалізації. Вона має бути єдиною для кожної серії ЛЗ.

Не менш важливим визнають забезпечення необхідних споживчих властивостей упаковки: вона має бути зручною для пересування, містити інформацію про

зберігання й приймання засобу, контроль першого відкриття упаковки, стерильність і привабливий зовнішній вигляд.

Тара залежно від функціонального призначення поділяється на споживчу й транспортну.

Споживча тара — це тара для розфасовки продукції та подальшого надходження до споживача: банки, пляшки, флакони, аерозольні балони, трубки, ампули, капсули, туби, пакети, пачки, коробки, пробірки, тьюбіки та ін.

Транспортна тара — це тара, що утворює самостійну транспортну одиницю, в якій здійснюється транспортування продукції: ящики, бочки, каністри, барабани, балони, мішки, лотки, бідони, кошики та ін.

У свою чергу споживча тара класифікується:

— на первинну тару, що має безпосередній контакт із продуктом;

— вторинну тару, в якій вкладають первинну упаковку для її захисту, зручності користування, нанесення більш повної інформації про товар.

Вибір виду і матеріалу первинної упаковки визначається головним чином властивостями лікарських речовин і конструктивних особливостей самої упаковки з урахуванням її економічності. При цьому одним із головних критеріїв оцінки економічності є матеріал упаковки, що має не тільки витримувати механічні, термічні та інші навантаження в процесі виробництва, але й не змінювати при цьому своїх властивостей (кольору, форми, індиферентності, стерильності тощо) протягом терміну зберігання лікарського препарату й забезпечувати необхідні функціональні властивості пакувальної форми. Спосіб упаковки має бути максимально високопродуктивним і механізованим, щоб частково або повністю виключити ризик забруднення мікроорганізмами, частинками або продуктами міграції з упаковки.

До матеріалу тари висувають особливі вимоги: газо- і паронепроникність, хімічна індиферентність до лікарських препаратів, стійкість до температурних впливів, світлонепроникність, бар'єрна стійкість до мікроорганізмів, забезпечення максимального терміну придатності та ін.

Види споживчої тари для різних лікарських форм

Тверді лікарські засоби

Таблетки, драже, гранули, капсули упаковують у контурну тару, банки зі скломаси з гвинтовою шийкою, банки зі скломаси або дроту з трикутним вінцем, конвалюти, пробірки зі скляного дроту. Як закупорювальні засоби для згаданої тари використовуються нагвинчувальні пластмасові кришки, захватна кришка з накатуваною нарізкою, пластмасові натягуювальні кришки з ущільнювальним елементом, алюмінієві ковпачки з гумовою пробкою, пластмасові пробки з ущільнювальним елементом, металеві нагвинчувальні кришки.

Маріупольським заводом технологічного обладнання випускається автомат моделі 557 для пакування таблеток в однобічну комірково-контурну упаковку з

полімерної плівки та фольги. Автомати для одержання таких упаковок поділяються:

1) за способом подачі плівки:

—на безперервній;

—циклічні;

2) за способом формування:

—на вакуумній;

—пнемо-вакуумній;

—з попереднім механічним витягуванням.

Приклад первинної упаковки при безперервному формуванні наведений на рис. 1. Процес здійснюється таким чином. Плівка безперервно змотується з рулону, закріпленого в бабіноутримувачі 1, і надходить на обертовий барабан 2 для вакуумного формування, де спочатку розігрівається інфрачервоними випромінювачами або електричними нагрівниками 3 до пластичного стану, а потім за допомогою вакууму присмоктується до барабана, копіюючи його комірки і приймаючи відповідну форму. Далі плівка з відформованими комірками надходить на позицію завантаження комірок, де вони заповнюються виробами з живильника 4.

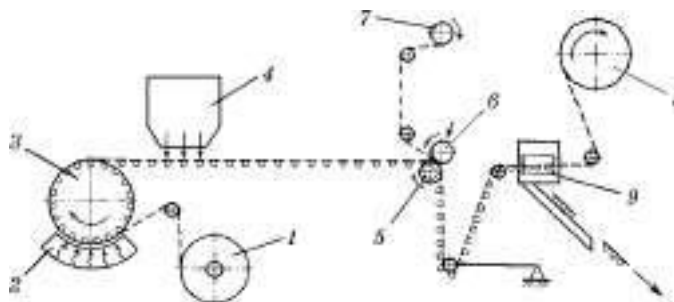


Рис. 1. Схема автомата безперервного формування

Після завантаження здійснюється контроль заповнення комірок. У разі виявлення незаповненої комірки упаковка вибраковується на виході з автомата. Потім плівка зверху покривається алюмінієвою фольгою або папером. За допомогою двох барабанів термосклеювання — холодного 5 (приводного) і гарячого 6 (вільно обертового) — плівка склеюється з фольгою, що змотується з рулону 7. Описана частина автомата працює при безперервній і рівномірній подачі плівки. Наступні вузли автомата працюють при періодичній циклічній подачі стрічки, яка через петле-утворюючий ролик надходить у вирубний штамп 8. При робочому ході вирубного штампа стрічка зупиняється, і на ділянці між склеювальними барабанами і штампом утворюється петля, яка при холостому ході штампа вибирається. Готові упаковки по лотку виходять з автомата, а відхід стрічки змотується в рулон 9. У процесі маркування на упаковку наноситься номер серії і термін придатності препарату.

Пакування таблеток у мікропачки проводять на автоматах УТ-12-1018-2226, УТ-9-ЮЦ-238, що призначені для загортання таблеток у паперовий хрестоподібний вкладиш і упаковку їх у пенал-конвалюту. Автомат розрахований на пакування таблеток діаметром 12 мм і 9 мм по 10 штук. Його продуктивність 3,6—6 тис. упаковок за годину.

Автомат 511Р-К групової укладки упаковок типу «сервок» у пенали призначений для механізації процесів групової укладки упаковок із таблетками в картонні пенали по 2, 3, 4, і 5 шт. і закриття клапанів із нанесенням серії і термінів придатності. Продуктивність цієї машини від 900 до 3600 пеналів за годину.

Таблетки упаковують також у скляні флакони за допомогою автомата АФТ-500 (рис. 2.). Автомат складається з таких основних вузлів: корпусу, завантажувального бункера, накопичувача 1, лічильного блока 2, блока лотків 3, транспортера 4, подавального і накопичувального столів 5.

Таблетки завантажують у бункер. З бункера через вікно з регульованою заслінкою таблетки подають у накопичувач, а з нього в блок лотків. Таблетки з лотків відбираються зубчастими дисками 6 лічильного механізму, що одержує сигнали від безконтактного датчика 7, який взаємодіє з лічильним диском 8.

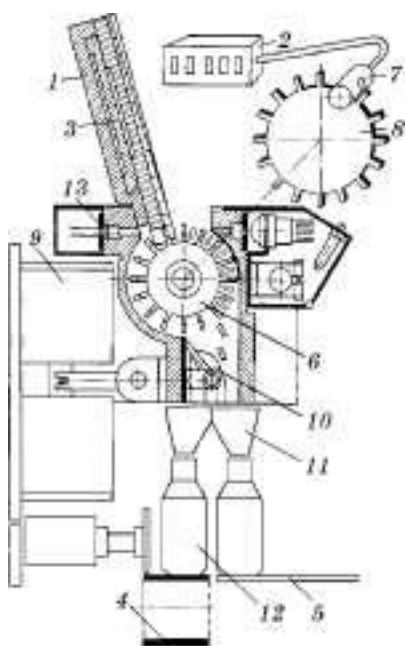


Рис. 2. Принципова схема автомата для фасування таблеток у скляні флакони (модель АФТ-500)

Програма фасовки (кількість таблеток, що фасуються в один флакон) установлюється на пульті лічильника. Після відліку заданої кількості таблеток лічильник посилає сигнал в електричну схему автомата, за командою якої скидають електромагніти 9, що змінюють положення напрямних прапорців 10, і таблетки без зупинки лічильного механізму починають наповняти через лійки 11 флакони 12 другого ряду. Після заповнення другого ряду флаконів вони замінюються, і операція відліку повторюється. Наявність таблеток перед зубчастими дисками 6 у кожному лотку контролюють фотоелементи 13.

Для подачі порожніх флаконів на транспортер служать подавальні і накопичувальні столи.

Порошки, гранули, збори. Ці лікарські форми випускаються в банках із скломаси, пластмасових банках (дитячі присипки), а також у пакетах із полімерних матеріалів. Для цих форм застосовують вищеописані моделі автоматів.

Іноземні фірми випускають різні дозувальні пристрої для порошкоподібних і кристалічних препаратів. На рис. 3 наведений дозатор для порошку з фігурними перегородками, що складається з пробки, вставленої в горловину ємкості, яка містить препарат у вигляді порошку, 1 кришки з вікном для випускання дози продукту з ємкості, що може закриватися додатково шторкою .

Принцип роботи дозатора видно з рисунків, на яких наведено послідовність процесу дозування.



Рис. 3. Дозатор для порошку з фігурними перегородками: а — загальний вид дозатора; б — перший поворот для засипання проміжної камери; в — другий поворот для засипання дозувальної камери; г — третій поворот для видачі дози порошку; 1 — пробка з перегородками; 2 — герметизаційна кришка

Капсули. Здебільшого капсули пакують у комірково-контуру упаковку за допомогою автомата моделі 573. Це автомат змішаного типу і виконує безперервне формування плівки, завантаження її капсулами, запечатування, маркування і вирубку готових упаковок.

З бобіни, установленій в бабіноутримувачі, плівка ПВХ надходить на барабан формування, де розігрівається до пластичного стану і формується. Відформована плівка надходить на стіл, де заповнюється капсулами, що надходять із живильника по трубках у барабан, який перевантажує їх в комірки плівки. Оператор контролює заповнення комірок капсулами. Потім плівка переходить на валки термосклеєнки, де склеюється з фольгою; склеєне полотно циклічно подається в прес для нанесення серії й терміну придатності лікарського засобу і далі в прес для вирубку готових упаковок. Готові упаковки укладаються у приймальну тару.

Зараз на фармацевтичних підприємствах працює ряд автоматів для упаковки капсул, драже, таблеток у полімерну плівку та фольгу. Капсули пакують також у банки зі скломаси, пластмаси.

Рідкі лікарські засоби

До них належать настойки, екстракти, фармацевтичні розчини.

Рідкі лікарські препарати випускаються у флаконах із скломаси з гвинтовою шийкою, скляних банках і бутлях для харчових рідин, у флакон-крапельницях.

Для розливання і дозування рідин у скляні флакони застосовуються різні способи, вибір яких залежить від заданих умов проведення процесу дозування і наповнення та від властивостей рідини.

Існують автомати для розливання рідин із дозаторами. Рідкі галенові препарати з невеликим коефіцієнтом в'язкості можна дозувати і за об'ємом, і за рівнем.

Розливно-дозувальні машини класифікують на *роторні* й *лінійні*. Більшість сучасних машин для розливання рідин, незалежно від принципу дії, належать до машин роторного типу і складаються з таких вузлів: станини з розташованими на ній пристроями; обертового бака для приймання рідини з розливними приладами або дозувальними апаратами і поплавковою системою, яка підтримує при розливанні постійний рівень рідини в баку; розподільного і подавального механізмів, що забезпечують рівномірну й синхронну подачу тари під розлив і видалення її після наповнення; обертового столу з піднімальними столиками. Піднімальні столики розташовані на одній осі з дозаторами і служать для опускання і підйому тари при розливі.

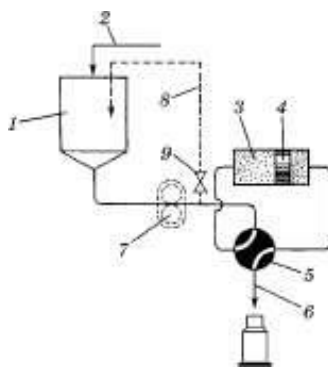


Рис.4. Схема роботи дозатора автомата (модель 3061):

1 — видатковий бак, 2 — штуцер подачі стиснутого повітря; 3 — дозувальний циліндр; 4 — плаваючий поршень; 5 — золотниковий перемикач; 6 — штуцер дозатора, 7 — насос; 8 — переливна труба; 9 — клапан

У вітчизняній хіміко-фармацевтичній промисловості використовують декілька типів машин: універсальну фасувальну машину УФМ для рідких і в'язких лікарських препаратів, машину моделі Ц2176 для розфасовування рідких препаратів, автомат моделі 3061 для розфасовування великих доз рідких і в'язких препаратів. Наприклад, для розливання рідин у флакони служить автомат моделі 3061 — автомат із дозувальним циліндром з вільним без штоковим поршнем. Схема роботи дозатора наведена на рис. 4.

Для рідких і в'язких лікарських препаратів у фармацевтичній промисловості випускаються упаковки, оснащені дозувальними пристроями. Метод краплинного дозування застосовується для доз, величина яких не перевищує 1 мл, а для великих доз використовується принцип об'ємного дозування, що особливо важливо при

застосуванні сильнодіючих серцевих препаратів, очних крапель, крапель для носа, вух та інших побічних засобів.

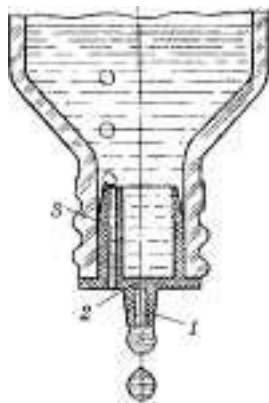


Рис. 5. Крапельниця з центральним краплі 1 — краплеутворювальна трубка; 2 — отвір для витікання

Відомо, що витікання рідини із посудини можливе при заміщенні її повітрям. Крапельниця повинна мати два отвори і витримуватись умова необхідної різниці гідростатичного тиску у флаконі між отворами витікання і надходження повітря. Найбільш сприятлива швидкість капання не повинна перевищувати двох крапель за секунду. Крапельниця з центральним краплеутворенням зображена на рис. 5.

Вона виготовлена у вигляді циліндричного корпусу з фланцем; повітряний канал розташований у згині на внутрішній стінці корпусу уздовж його утворюючого циліндра і обмежений його висотою, а рідинний канал знаходиться у трубці, що відходить від центру фланця назовні. Така конструкція пробки-крапельниці забезпечує їй низку переваг — наявність певної поверхні краплеутворення на торці рідинної трубки і вертикальне положення фланця при відкапуванні дозволяє досягти високої точності дозування.

Існують крапельниці з примусовим крапле утворенням, їх виготовляє німецька фірма «Stella», науково-виробниче об'єднання «Прогрес» (Санкт-Петербург) та ін. Вона наведена на рис. 6. Кришка-крапельниця виконана з еластичного матеріалу, а її корпус легко здавлюється пальцями. При користуванні обрізають кінець носика і стискуванням роблять відкапування. Комбіновані крапельниці можуть застосовувати для очних крапель, флаконів з рідкими лікарськими засобами.

Рис.6. Крапельниця для примусового краплеутворення ЛНПО «Прогрес»:

1 — еластичний балон крапельниці; 2 — герметизаційний фланець; 3 — обрізний кінчик для розкриття; 4 — ковпачок для закриття розкритого кінця

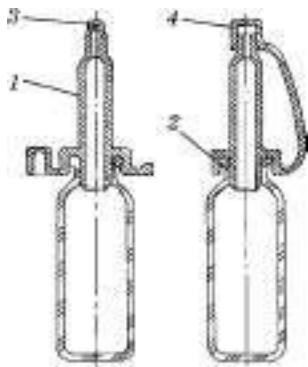
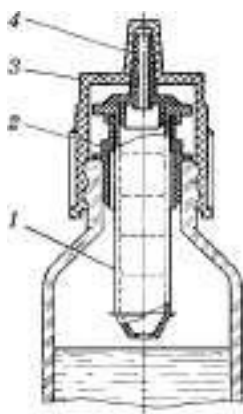


Рис. 7. Поршневий дозатор для об'ємного дозування:

1 — пробка з отвором для поршня; 2 — висувний поршень-дозатор; 3 — насадка з випускним отвором; 4 — герметизаційна кришка



При великій дозі доцільно застосовувати об'ємні дозувальні засоби, що зазвичай додаються до упаковки, а саме: дозувальні ложечки, мензурки і різні автоматичні дозувальні пристрої.

На рис. 7 зображений найбільш зручний дозатор. Він складається з кришки, пробки і рухомого поршня зі шкалою. Кришку відкручують із шийки посудини, за фланець висувають поршень на необхідну висоту, потім перевертають пляшку на 180° і повертають поршень у вихідне положення. Під дією наднормального тиску із посудини через поршень видається доза рідини, рівна за об'ємом частині поршня, що вводять усередину посудини. Після видачі дози посудину повертають у початкове положення і герметизують її нагвинчуванням кришки на шийку посудини. Цей затвор-дозатор служить як закупорювальний засіб, де об'єм дози постійний незалежно від в'язкості дозованої рідини. Саме цей дозатор позбавлений всіляких вад.

У вітчизняній хіміко-фармацевтичній промисловості при пакуванні готових лікарських препаратів використовують здебільшого пластмасові закупорювальні

засоби, виготовлені відповідно до галузевих стандартів і технічних умов. Цими нормативними документами передбачений випуск: кришок гвинтових для шийок склотари з нарізкою; кришок, нагвинчуваних на шийку флакона з нарізкою розміром 16x13 мм, із фіксацією на її бортики кришок, нагвинчуваних на шийку з нарізкою розміром 18x3 мм і отвором для дозувального пристрою.

Існують кришки, які натягаються на шийку флакона без ущільнювального і з ущільнювальним елементом (рис. 8); пробки з дном і ущільнювальним фланцем, пробки з ущільнювальним фланцем для склотари. До наведених вище кришок і пробок виготовляються рівні прокладки, із виступами і з ущільнювальним елементом.

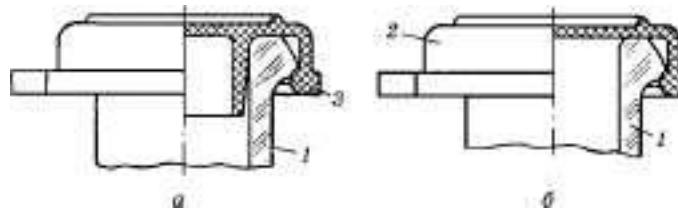


Рис. 8. Закупорка натягувальною кришкою:

а — з ущільнювальним елементом; *б* — без ущільнювального елемента; *1* — флакон; *2* — натягувальна кришка без ущільнювального елемента; *3* — натягувальна кришка з ущільнювальним елементом

Крім пластмасових закупорювальних засобів, застосовуються чотири типи алюмінієвих ковпачків типу К-4, які закатуються на нарізній шийці склотари.

Для поліпшення закупорювальних засобів передбачається створення нових конструкцій, використання нових матеріалів і удосконалення технології виготовлення і закупорювання.

Так, відома пробка, за допомогою якої забезпечується контроль першого розкриття (рис. 9). Ця пробка з поліетилену для закупорювання пляшок має два циліндри з загальним денцем.

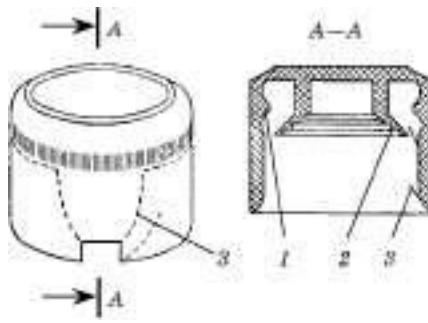


Рис. 9. Пробка з контролем першого розкриття:

1 — виступ для утримання пробки; 2 — конічна гофрована частина, що відгинається; 3 — надрізи для полегшення розкриття

Зовнішній циліндр із внутрішнього боку має виступ, а циліндр, розташований нижче за нього, має наскрізну перфорацію для відокремлення частини, що відривається, за допомогою якої забезпечується контроль першого розкриття.

Лікарські засоби для параентерального застосування і очні лікарські форми. Для їх упаковки використовується різноманітна первинна тара (скляна і полімерна) і закупорювальні засоби (пробки гумові з натурального і синтетичного каучуку, алюмінієві ковпачки).

Асортимент скляної й полімерної тари для ін'єкційних лікарських засобів:

— флакони з дроту для інсуліну і загального призначення місткістю 5, 10, 15, 20, 30 мл;

— пляшки скляні для крові, трансфузійних і інфузійних препаратів з гвинтовою шийкою місткістю 50, 100, 250, 450, 500, 1000, 2000 мл і гладкою — 50, 100, 250, 500 мл;

— ампули скляні шести типів місткістю 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 50 мл:

— банки полімерні БПм;

— банки полімерні з широкими шийками БПм;

— тубик-ампули місткістю 0,5, 1, 2 мл;

— гнучкі (м'які) контейнери місткістю 250, 500, 1000 мл.

Очні лікарські засоби виготовляють:

— в скляних флаконах;

— флакон-крапельницях;

— тубик-крапельницях.

Для герметизації посудин застосовують запаювання за допомогою газових пальників (для скляних ампул), термозварювання (для полімерних ампул, шприц-ампул, гнучких контейнерів) і закупорювальні матеріали (гумові пробки і алюмінієві ковпачки) для флаконів.

Асортимент закупорювальних засобів:

- пробки гумові фасонні для флаконів інсуліну та загального призначення;
- пробки гумові фасонні для закупорки препаратів крові, трансфузійних та інфузійних препаратів;
- кришки алюмінієві, що закатуються або нагвинчуються.

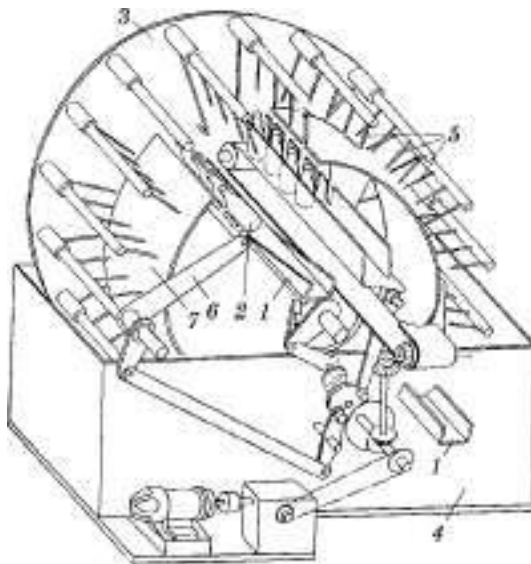


Рис. 10. Схема установки для миття і висушування флаконів пароконденсаційним методом (модель 574Р-К)

Скляну тару виготовляють на скляних заводах згідно з нормативно-технічною документацією. Флакони, ампули та інша скляна тара, одержані зі скляних заводів, підлягають обов'язковому промиванню, висушуванню й стерилізації перед їх заповненням лікарськими речовинами. У підготовці склотари застосовуються різні способи миття, але найчастіше: для ампул — шприцевий та вакуумний, для флаконів — струминний, ультразвуковий і паро-конденсаційний. Для цього на вітчизняних підприємствах використовують установки 388Р-К і 574Р-К для миття і висушування скляної тари. Для підготовки флаконів зараз також використовують імпортні лінії: фірм «ROTA», «Strunck» та ін. Схема установки 574Р-К наведена на рис. 10.

Методи та устаткування для підготовки скляних ампул і закупорювальних засобів описані в главі «Лікарські засоби для параентерального застосування».

Останні десятиліття характеризуються створенням **пластмасових упаковок** для зберігання стерильних лікарських форм. *Пластмасами* називають матеріали на основі природних або синтетичних полімерів, що містять також наповнювачі, каталізатори, пластифікатори, стабілізатори й інші компоненти, здатні набувати задану форму при нагріванні під тиском і стало зберігати її після охолодження. Зацікавленість полімерними матеріалами пояснюється тим, що вони мають таке сполучення цінних властивостей, якого не має жодний з інших матеріалів. Так, у порівнянні зі склом полімерні матеріали виявляють меншу ламкість або зовсім

позбавлені її при задовільній механічній міцності, жорсткості і поверхневій твердості. Багато пластмас інертні, нейтральні й у той же час їм властива стійкість до дії лугів, кислот, багатьох окисників і відновників. Вони досить легко переробляються у виробі складної конфігурації, а еластичність деяких полімерів дозволяє створювати з них принципово нові конструкції тари й упаковок.

Відмінною рисою таких видів упаковок є те, що стерильна лікарська форма поміщається в них автоматично на стадії заповнення й відразу герметизується термічним зварюванням. Це дозволяє створити умови такої технологічної чистоти, яка забезпечує надійний захист як самої упаковки, так і стерильного лікарського препарату від мікробної контамінації і відповідає сучасним вимогам належної виробничої практики (НВП).

Першими матеріалами, дозволеними до медичного застосування, були поліетилен високого та низького тиску. Зараз асортимент значно розширився за рахунок успішного застосування полівінілхлориду, політетрафторетилену, полікарбонатів, поліестерів та ін. Перспективним матеріалом для виробів одноразового користування є також сополімер етилену з вінілацетатом.

Полістирол і його сополімери знаходять застосування у фармації при виготовленні низки виробів і пакувальних матеріалів для деяких лікарських препаратів. Використання цього класу матеріалів довгий час стримувалося внаслідок високого вмісту мономера стиролу в полімері. Однак останніми роками було розроблено і вивчено декілька нових марок полістиролу і сополімерів стиролу, придатних для виготовлення крапельниць, трансфузійних голок у системах переливання крові, шприців одноразового вжитку.

Серед перерахованих виробів медичного призначення для фармацевтичного виробництва й офтальмології велику зацікавленість викликають різні контейнери з пластичних мас. Вони можуть вироблятися з одного або декількох полімерів, що не містять шкідливих для організму речовин, які можуть екстрагуватися в помещені в них рідини або виявляти токсичну дію. Так, шприц-ампула — це поліетиленовий контейнер місткістю 1,0 (0,15) мл для упаковки, стерильного зберігання, транспортування і застосування водних розчинів ліків для ін'єкцій. Вона складається з корпусу, що герметизується в асептичних умовах після заповнення стерильним розчином, ін'єкційної голки і захисного ковпачка. Корпус полімерної ампули виготовляється з поліетилену високого тиску, який не містить стабілізаторів і барвників. Захисний ковпачок виробляють із нестабілізованого поліетилену низького тиску.

Переробка полімерного матеріалу є однією з основних стадій технологічного процесу виготовлення стерильного лікарського препарату в полімерній упаковці. Технологічний процес включає такі стадії:
— підготовку матеріалу до переробки;

- формування деталей і їх обробка (стерилізація);
- складання деталей у вузли або вироби;
- наповнення й закупорка ємкостей;
стерилізацію готових упаковок із розчинами.

Серед методів переробки полімерних матеріалів і виготовлення з них упаковок слід виділити екструзійні процеси, що здійснюються шляхом екструзійно-видувного формування порожнистих виробів за допомогою видувних агрегатів, в яких відбувається багатогніздове формування ємкостей з однієї екструзійної заготовки з оформленням гвинтових шийок і заправних ємкостей для наповнення шприц-ампул або тубик-крапельниць лікарськими речовинами. Одним із способів одержання багатшарових полімерних матеріалів з високими якісними характеристиками (низькою паропроникністю та інше) є співекструзія полімерів.

Найбільш перспективним устаткуванням для виготовлення виливанням під тиском упаковок одноразового використання вважаються багатопозиційні ливарні машини роторного і револьверного типів, що мають як і звичайні ливарні машини електронно-контролюючий пристрій для підтримання й самонастроювання заданого режиму роботи.

Велику зацікавленість викликає сучасна технологія видування — наповнення — герметизація. Це раціональний спосіб упаковки рідких лікарських препаратів, при якому ємкості (контейнери) усіх типів із поліетилену, поліпропілену, полістиролу, полівінілхлориду та інших подібних матеріалів можуть бути отримані видуванням, наповнюються та герметизуються в межах одного безперервного технологічного циклу й одного автоматичного комплексу.

Цикл починається з переробки гранул полімерних матеріалів. Як правило, термопласт екструдується шнековим пресом і формується головкою екструдера в трубку певного діаметра. Коли трубка досягає потрібної довжини, нижня прес-форма закривається, при цьому затиски підтримують трубку в необхідному положенні, а різальний пристрій відокремлює її від головки екструдера. По закінченні цієї операції закрыта прес-форма пересувається в напрямі для видування, наповнення та закриття контейнера. Для цього спеціальний сердечник занурюється до рівня нижньої прес-форми, і після продування стерильним струменем повітря стінки гарячої трубки прилипають до стінок прес-форми. Одночасно в отриману ємкість через живильник і дозатор подають рідкий лікарський засіб. При наповненні контейнера повітря, яке міститься в ньому, виводиться через вихідний канал. При контакті з рідиною стінка контейнера миттєво твердне, сердечник повертається у вихідне положення, а прес-форма закривається, одночасно формуючи шийку ємкості, і герметично закупорений контейнер сходить з установки.

Цей метод гарантує повну стерильність контейнерів, оскільки перед утворенням трубки гранули полімерного матеріалу, що знаходяться в екструдері протягом кількох хвилин під тиском 20,6—24,5 МПа і при температурі 160—230 °С, повністю стерилізуються. Але виготовлення полімерних контейнерів на іншому типі обладнання потребує їх стерилізації. Крім того, обов'язковій стерилізації повинні підлягати полімерні крапельниці, канюлі із шприцевою голкою і захисні ковпачки.

При стерилізації виробів із полімерних матеріалів слід враховувати можливі зміни властивостей цих матеріалів під дією чинників стерилізації. Неправильно обраний метод стерилізації призводить до істотних змін експлуатаційних властивостей полімерів у результаті складних процесів після стерилізаційного старіння. Для захисту полімерного виробу від несприятливих (найчастіше руйнівних) умов стерилізації та інших видів переробки до складу полімеру вводять різного роду низькомолекулярні сполуки, у тому числі стабілізатори, що надають готовому виробу комплекс необхідних споживчих властивостей.

Останнім часом найчастіше застосовується структурна стабілізація полімерів, що не вимагає введення в них хімічних добавок. Для полімерів медичного призначення такий прийом, побудований на дії на полімер іонізуючого випромінювання у вакуумі, є найбільш перспективним, оскільки він дозволяє знизити інтенсивність процесів окиснення, що відбуваються у полімерній матриці, без уведення в неї хімічних антиоксидантів.

Методи структурної стабілізації широко застосовуються для радіаційної модифікації поліетилену і дозволяють у потрібному напрямі змінювати його фізико-хімічні, тепло- і електрофізичні властивості, релаксаційну та хімічну стійкість, довговічність тощо.

Після радіаційної обробки поліетилен набуває «ефекту пам'яті», уперше описаного Чарлсбі (1962). Цей ефект полягає у властивості полімеру «запам'ятовувати» певний стан, при якому він був опромінений. Надалі можна деформувати або розтягувати цей зразок до іншого стану, однак при нагріванні він знову відновлює початкову форму й розміри. Підвищена радіація та температура підсилюють і прискорюють здатність поліетилену відновлюватись при деформуванні, при цьому збільшується його міцність.

Вироби з полімерних матеріалів, як правило, потребують застосування **способів холодної стерилізації**. Це пояснюється тим, що більшість полімерів медичного призначення чутливі до дії високих температур, які можуть викликати різні зміни їх механічних і фізико-хімічних властивостей. Найбільш перспективними способами стерилізації подібних матеріалів є використання ряду хімічних сполук, яким властива у газоподібному стані стерилізаційна дія, а також різні види іонізуючих випромінювань.

Використання газів для стерилізації лікарських препаратів називається *газовою стерилізацією*, яка має певні переваги:

- дозволяє стерилізувати медичні вироби в кінцевій упаковці, одержаній практично з будь-яких полімерних матеріалів;
- спроможна знезаражувати розчини з термолабільними речовинами;
- спроможна стерилізувати вироби в додатковій упаковці з полімерних плівок, що забезпечує гарантію тривалого збереження стерильності.

Однак цей метод не позбавлений і вад. У зв'язку з тим, що всі використовувані гази є токсичними для людини, потрібно ретельно дотримуватись правил техніки безпеки. Крім того, повільне видалення стерилізаційних газів диктує необхідність тривалого провітрювання стерилізованих об'єктів (від декількох годин до 6—7 діб). Деякі дослідники запропонували для прискорення процесу десорбції газів багатократне вакуумування стерилізованих об'єктів.

До числа застосовуваних газів належать етиленоксид, бромметил, пропіленоксид, глутаровий альдегід, озон, Р-пропіолактон та ін.

Останніми роками як стерилізаційний газ часто використовують етиленоксид. Однією з причин широкого застосування етиленоксиду при стерилізації полімерних виробів є його винятково висока здатність до дифузії в полімерні матеріали, що дозволяє стерилізувати готові вироби в герметичній упаковці. За своїми технологічними і економічними показниками стерилізація етиленоксидом успішно конкурує з іонізуючим випромінюванням, причому на відміну від останнього етиленоксид практично не впливає на фізико-хімічні властивості контейнерів. На цьому принципі працюють газові стерилізатори, наприклад «ЕТО» (Італія), «Етохеном» (Чехія) та ін.

Проте етиленоксид вибухонебезпечний і внаслідок своєї винятково високої реакційної здатності може реагувати зі стабілізаторами в різноманітних полімерних композиціях, змінюючи їх властивості. Тому при проведенні газової стерилізації необхідно включати в полімерну матрицю такий стабілізатор, який би не тільки мав властивості антиокисника, але й охороняв полімер від хімічного впливу стерилізаційного агента. Для зниження вибухонебезпечності в етиленоксид вводять вуглекислий газ у співвідношенні 9:1.

Поряд із газовою стерилізацією у фармацевтичному виробництві застосовуються й інші методи холодної стерилізації: радіаційна, стерилізація струмами ВЧ і НВЧ, ультразвукова та ін.

Радіаційна стерилізація, незважаючи на значні технологічні переваги порівняно з іншими видами холодної стерилізації, має і ряд негативних сторін, головними з яких є процеси деструкції, окиснення, трансформації подвійних зв'язків та інші структурні перетворення в молекулах полімерів, що значною мірою впливають на функціональні характеристики пластмас, які в свою чергу визначають можливість використання їх для виготовлення конкретного виробу. Цей вид стерилізації

полімерних упаковок для лікарських препаратів також вимагає для свого здійснення значних виробничих площ, енергетичних і матеріальних витрат на спеціальне устаткування, джерела ізотопів, підготовку кваліфікованого персоналу.

При ВЧ- і НВЧ-стерилізації слід враховувати, що при неоднорідному об'єкті за рахунок неоднакової електропровідності його окремих частин досягається різна глибина впливу (прогріву), а тому не гарантується повна стерильність.

При виборі полімерного матеріалу контейнера для лікарських препаратів виробники повинні мати гарантії того, щоб він у всіх відношеннях відповідав типовому зразку і в складі матеріалу не відбувалося б будь-яких змін. Виникає необхідність періодично піддавати зразки продукції дослідженню, в яке включаються як фізичні методи (визначення показника текучості розплаву, температури розм'якшення, твердості, відносної густини, інфрачервоного спектра, показника заломлення), так і хімічні аналізи пластмас (визначення речовин, які екстрагуються розчинником, домішок, металів, використаних як стабілізатори та ін.).

Водні витяжки упаковок випробовують на кислотність або лужність, присутність окисних речовин, вміст різних іонів, величину сухого залишку. Особлива увага звертається на проникність пластмас відносно парів розчинника і газів, оскільки важливо, щоб розчини не ставали більш концентрованими при зберіганні і не забруднювалися речовинами, що знаходяться в навколишньому середовищі. Крім того, проводять біологічні та токсикологічні дослідження.

Останніми роками з'явилися публікації досліджень про незначну міграцію деяких компонентів (найчастіше пластифікаторів) полівінілхлориду в полііонні інфузійні розчини та воду для ін'єкцій після стерилізації. Ці дослідження можуть скоротити або розповсюдити застосування деяких полімерів, але суттєво не вплинуть на стрімкий розвиток використання полімерних матеріалів для пакування стерильних лікарських форм.

Виготовлені ампули та флакони з лікарськими засобами для ін'єкцій маркують і запаковують у картонні коробки із подальшою укладкою в картонні пачки відповідно до НТД. Залежно від кількості і місткості споживчої тари коробки повинні мати перегородки, ґратки або гнізда.

Шприц-ампули і тьюбик-крапельниці з лікарськими засобами можуть бути запаковані в картонні коробки, полімерні пенали, контурну тару або у фольгу.

—Для упаковки ампул Маріупольським ЗТО випускаються автоматичні лінії Ц2123, Ц2327 та інші, що призначені для виготовлення десятимісних картонних коробок із гофрованими вкладишами, укладання в них ампул, місткістю 1—2 мл, 5 мл, 10 мл, 20 мл, з одночасним друкуванням написів на ампулах, закриванням коробок і їх обандеролюванням. Це машини лінійного типу безперервної дії (рис. 11). Картонна стрічка подається на рулон 1 і проходить через клейову ванну 2, де на неї наносяться смужки клею для приклеювання гофрованого вкладиша. Потім

перфоровані ножі механізму 4 наносять на стрічку рисовки майбутніх згинів, а ролики кліше механізму друку накатують паспортні дані у вигляді рельєфних відбитків.

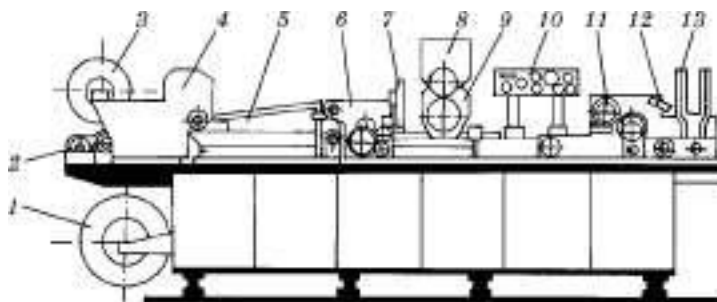


Рис. 11. Автомат для упаковки ампул у десятимісні картонні коробки (модель Ц2123)

Одночасно з бобіни вузла 3 у механізмі формування гофри 5 подається паперова стрічка для виготовлення гофрованого вкладиша. У цьому механізмі формується гофра, нижня частина якої стикується з гладкою змазаною клеєм картонною стрічкою корпусу коробки. Далі обидві стрічки просуваються разом, і корпус коробки склеюється з гофрованою стрічкою. У зону склейки через калорифер подається тепле повітря. Склеєна комбінована стрічка проходить через механізм різання 6 і розрізається на заготовки для коробки. За допомогою упорів коробки просуваються по напрямним до механізму укладання паличок 7. Потім коробки проходять під барабаном механізму 8, який укладає в гнізда ампули з нанесеними на них паспортними даними. Паспортні дані на ампули наносяться механізмом 9 на шляху руху ампул від завантажувального бункера до коробки. Заповнені коробки проходять через дві пари згинальних роликів 11, що закривають коробки по лініях згинів. Закриті коробки потрапляють у зону транспортера-прискорювача під вакуумний барабан механізму для подачі бандеролей 12. Цей механізм вихоплює бандеролі з бункера і накладає їх на коробки. На шляху руху з бункера до коробки на бандероль наносяться смужки клею. Коробка з бандероллю просувається до механізму обандеролювання 13, де кінці бандеролі перегинаються під прямим кутом і обклеюються торці коробки. Коробки виймають із бункера в міру накопичення. Керування автоматом здійснюється від пульта 10.

Продуктивність цих автоматів 700—1200 упаковок за годину.

Крім цього, заводом випускається автомат 510Р-К для упаковки ампул у полімерну плівку і фольгу. Цей автомат виробляє одnobічну комірково-контурну упаковку для ампул, місткістю 1 і 2 мл. Орієнтовна температура формувального барабана 70 °С, а барабана термосклейки — 180 °С. Продуктивність його 3000 упаковок за годину (5 ампул в упаковці).

Для цього як матеріал для упаковки використовується плівка ПВХ із температурою пластифікації не вище 20 °С (ГОСТ 25250—82), товщиною 0,3 мм, шириною 180 мм, робочим діаметром 250—500 мм, посадочним діаметром 70 мм і фольга алюмінієва друкарська, ламінована (ТУ 48-21-270—73), товщиною 0,03 мм, шириною 175 мм, діаметром 250 мм, посадочним діаметром 70 або 30 мм.

Існує автомат для упаковки ампул місткістю 1 мл у полімерну плівку (модель 570). Він призначений для маркування й пакування ампул місткістю 1 мл у комірково-контурну тару з полімерної плівки та покривного матеріалу. Автомат змішаного типу виконує безперервне формування комірок у плівці, завантаження її ампулами, термосклеювання, маркування і вирубка готових упаковок (рис. 12.).

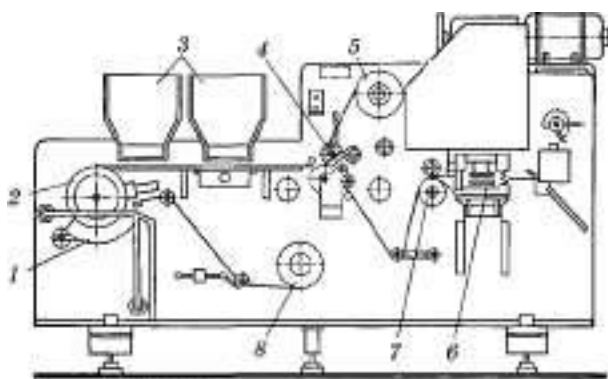


Рис. 12. Автомат для маркування й упаковки ампул місткістю 1 мл:
1 — нагрівник; 2 — формовочний барабан; 3 — бункери; 4 — пристрої для нанесення серії; 5 — бобіноутримувач фольги; 6 — вирубний прес; 7 — падаючий ролик; 8 — бобіноутримувач плівки

Автомат працює таким чином: плівка ПВХ надходить на формовочний барабан, де розм'якшується нагрівником і формується за допомогою вакууму. Відформована плівка проходить під пристроями для маркування ампул, де одночасно здійснюється завантаження ампул в комірки плівки і запечаткування покривним матеріалом за допомогою валків термосклеювання. На склеєне полотно гарячим тисненням наноситься серія та термін придатності препарату і полотно подається в штамп, що вирубляє зі стрічки готові упаковки, які укладаються в два магазини, а відходи надходять у спеціальну тару.

М'які лікарські форми

Мазі, пасти, лініменти, креми, гелі. їх упаковують в алюмінієві або пластмасові туби, банки зі скломаси з гвинтовою шийкою або зі складроту з трикутним вінцем.

Туби алюмінієві для медичних мазей виготовляються двох типів: звичайні і з видовженим носиком. Обидва типи туб випускаються різних місткостей від 16 до 136 см³, а для туб із носиком передбачені менші: 4,8—13,5 см³. Внутрішня поверхня туб покрита захисним лаком, а зовнішня — декоративною водостійкою емаллю, на яку наносять етикетку. Номер серії наносять тисненням на хвостовик туби при її запечатуванні.

Для закупорки туб передбачений випуск двох типів бушонів: багатограних і конусних видовжених рифлених для звичайних туб та бушон видовжений для закупорювання туб із носиком. Якщо до складу мазі входять антибіотики, отруйні або легко окиснюванні речовини, то їх часто дозують у дрібній фасовці або в упаковку для одноразового використання. Схема туб наведена на рис. 13. За останній час створені різні пристрої для дозованої видачі вмісту туб. Прикладом такого пристрою може бути упаковка, що складається з основної та дозувальної камер із клапаном між ними. При відкриванні випускного отвору клапан перекриває подачу продукту з основної камери в дозувальну.

Розфасовує м'які лікарські форми машина моделі УФМ-2, що складається з таких основних вузлів: клапанно-поршневого дозатора і бункера. Усі вузли і привід змонтовані в корпусі. Продуктивність регулюють зміною передатного числа клинопасової передачі. Величину дози регулюють, змінюючи відстань ходу поршня. Поршень дозатора набуває зворотно-поступального руху від приводу через ексцентрик. Відчиняють кран дозатора і заповнюють ємкість (тубу або банки тощо).

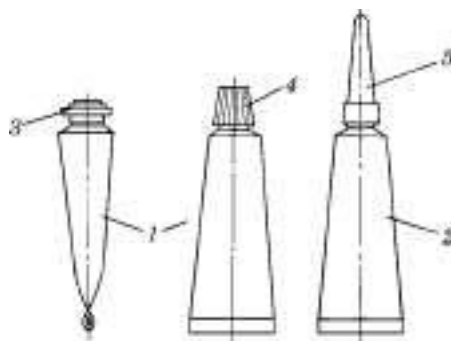


Рис. 13. Застосовувані види туб і закупорювальні засоби до них:

1 - туба звичайна; 2 - туба з видовженим носиком; 3 — бушон гранований; 4 — бушон рифлений; 5 - бушон видовжений

Супозиторії. Здебільшого супозиторії пакують у комірково-контурну упаковку за допомогою автомата моделі 573. Це автомат змішаного типу і виконує безперервне формування плівки, завантаження її капсулами або свічками, запечатування, маркування і вирубку готових упаковок.

3 бобіни, установлені в бабіноутримувачі, плівка ПВХ надходить на барабан формування, де розігрівається до пластичного стану і формується.

Відформована плівка переходить на стіл, де заповнюється капсулами, що надходять із живильника по трубках у барабан, який перевантажує їх в комірки плівки. Оператор контролює заповнення комірки капсулами. Потім плівка прибуває на валки термосклеювання, де склеюється з фольгою; склеєне полотно циклічно подається в прес для нанесення серії та терміну придатності лікарського засобу і далі в прес для вирубки готових упаковок, що надходять у приймальну тару.

Сьогодні на фармацевтичних підприємствах працює ряд автоматів для упаковки свічок у полімерну плівку і фольгу.

Пластирі. їх пакують у контурну упаковку, картонні пачки, пластмасові банки.

Аерозолі пакуються в скляні та алюмінієві аерозольні балони із захисним полімерним покриттям на основі полівінілхлориду. Для аерозольних балонів існує різна номенклатура клапанів, у тому числі і для дозованої видачі лікарського засобу.

Маркування

Упаковки з лікарським засобом (або речовиною) повинні мати чітке маркування з такою інформацією:

1. Країна-виробник.
2. Підприємство-виробник, його товарний знак, юридична адреса.
3. Розробник ЛЗ (якщо він не збігається з виробником).
4. Назва препарату латинською та українською або російською (для України) мовами. Латинська назва має наводитись дрібнішим шрифтом, ніж назва українською або російською мовами.
5. Склад препарату (указується концентрація діючих компонентів), активність, кількість лікарського препарату.
6. Призначення препарату (для ін'єкцій, зовнішнє тощо).
7. Номер реєстраційного посвідчення, що прийнято позначати літерою «Р», за якою йдуть цифри, що вказують рік реєстрації його наказом Міністерства охорони здоров'я України, далі чотири крапки — номер цього наказу і пункту, до якого належить цей лікарський засіб.
8. Написи, що застерігають, («Стерильно», «Застосовувати за призначенням лікаря» тощо).
9. Умови зберігання.
10. Термін придатності. У даних про терміни придатності римськими цифрами позначається місяць, арабськими — рік.
11. Штрих-код.
12. Номер серії, що складається з цифр, де чотири останні означають місяць і рік випуску цієї продукції, а попередні — виробничий номер.
13. Ціна.

Для ін'єкційних ЛЗ, де неможливо всю інформацію розмістити на ампулах, вона має бути мінімальною в обсязі пунктів 4, 5, 12.

На вторинній упаковці, крім маркування, розміщують і інструкцію із застосування.

Для застереження фальсифікації маркування фірми-виробники почали вводити в НТД контроль якості матеріалу (зазвичай полімерного) упаковки. При цьому, як правило, використовуються термічні методи визначення (температура розм'якшення тощо) або методом гарячого тиснення наносять на полімерну упаковку торговий знак виробника, найменування препарату тощо.

Дайте відповідь на теоретичні питання.

1. Основні терміни та визначення, що стосуються упаковки лікарських засобів.
2. Вимоги GMP до упаковки лікарських засобів.
3. Вимоги до матеріалів первинної упаковки.
4. Вплив упаковки на стабільність готової продукції.
5. Укупорювальні засоби. Класифікація, асортимент.
6. Контейнери для лікарських засобів. Асортимент.
7. Вимоги до матеріалів для виготовлення споживчої тари і закупорювальних засобів.

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.7. Зміст завдання практичної роботи:

1. Машина для пакування таблеток в полімерну плівку і фольгу.

Маркування

Упаковки з лікарським засобом (або речовиною) повинні мати чітке маркування з такою інформацією:

Країна-виробник.

Підприємство-виробник, його товарний знак, юридична адреса.

Розробник ЛЗ (якщо він не збігається з виробником).

Назва препарату латинською та українською або російською (для України) мовами. Латинська назва має наводитись дрібнішим шрифтом, ніж назва українською або російською мовами.

Склад препарату (указується концентрація діючих компонентів), активність, кількість лікарського препарату.

Призначення препарату (для ін'єкцій, зовнішнє тощо).

Номер реєстраційного посвідчення, що прийнято позначати літерою «Р», за якою йдуть цифри, що вказують рік реєстрації його наказом Міністерства охорони здоров'я України, далі чотири крапки — номер цього наказу і пункту, до якого належить цей лікарський засіб.

Написи, що застерігають, («Стерильно», «Застосовувати за призначенням лікаря» тощо).

Умови зберігання.

Термін придатності. У даних про терміни придатності римськими цифрами позначається місяць, арабськими — рік.

Штрих-код.

Номер серії, що складається з цифр, де чотири останні

означають місяць і рік випуску цієї продукції, а попередні — виробничий номер.
Ціна.

Для ін'єкційних ЛЗ, де неможливо всю інформацію розмістити на ампулах, вона має бути мінімальною в обсязі пунктів 4, 5, 12.

На вторинній упаковці, крім маркування, розміщують і інструкцію із застосування.

Для застереження фальсифікації маркування фірми-виробники почали вводити в НТД контроль якості матеріалу (зазвичай полімерного) упаковки. При цьому, як правило, використовуються термічні методи визначення (температура розм'якшення тощо) або методом гарячого тиснення наносять на полімерну упаковку торговий знак виробника, найменування препарату тощо.

2.Проведіть аналіз маркування, запропонованого викладачем.

3.2. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання у своєму робочому зошиті.

3.3. вимоги до результатів роботи, в тому числі до оформлення;

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) до завдань.

3.4.матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо:

21. Як зберігають рослинну лікарську сировину;
22. Як уникнути процесів окислення при зберіганні лікарських засобів;
23. Визначте характеристики, вимоги до лікарських засобів;
24. Умови промислового виробництва, зберігання, пакування та маркування препаратів згідно правил GMP.

Дайте відповідь на тестові питання.

1	На фармацевтичному підприємстві виготовляють водні розчини. Розчин якої речовини виготовляють шляхом хімічної взаємодії та електрохімічним методом:	A. * Алюмінію гідроксоацетату B. Кальцію гідроксиду C. Калію арсеніту D. Полівінілового спирту E. Плюмбуму гідроксоацетату
2	Фармацевтичне підприємство виготовляє розчин Люголя. За типом розчинника цей розчин належить до:	A. * Гліцеринового розчину B. Спиртового розчину C. Олійного розчину D. Водного розчину E. Хлороформного розчину
3	У цеху виготовляють спиртовий розчин кислоти саліцилової. Вкажіть апаратуру, яку використовують для фільтрування спиртових розчинів:	A. * Фільтри, які працюють під тиском B. Фільтри, які працюють під вакуумом C. Центрифуги

		D. Скляні фільтри E. Фільтр «Владіпор»
4	У цеху виготовляють спиртовий розчин кислоти борної. Вкажіть, які фільтри використовують для фільтрування цього розчину:	A. * Друк-фільтри B. Нутч-фільтри C. Скляні фільтри D. Мембранні фільтри E. Фільтри-мішки
5	До якої групи допоміжних речовин відноситься полівініловий спирт, дозволений до використання ДФУ?	A. * Пролонгатори B. Ізотонуючі речовини C. Регулятори рН D. Консерванти E. Антиоксиданти
6	На підприємстві випускають лікарські сиропи. Назвіть, який сироп використовується як основа:	A. * Цукровий B. Вишневий C. Малиновий D. Ревеневий E. Солодковий
7	До складу простого цукрового сиропу входять:	A. * 64 частини цукру і 36 частин води B. 73 частини цукру, 22 частини води, 5 частин 90% спирту C. 50 частин цукру і 50 частин води D. частин цукру, 33 частини води, 2 частини 90% спирту E. 45 частин цукру і 55 частин води
8	На фармацевтичному підприємстві готують цукровий сироп. Вкажіть, яка з перерахованих ознак характеризує готовність сиропу.	A. * Відсутність утворення піни B. Відсутність нерозчинних часток C. Відповідна в'язкість D. Відповідний колір E. Відсутність механічних домішок
9	Фармацевтичне підприємство випускає лікарські сиропи. Вкажіть речовини, що забезпечують мікробну стабільність даної лікарської форми:	A. * Консерванти B. Загусники C. Солюбілізатори D. Емульгатори E. Пектинові речовини
10	Який з перерахованих сиропів використовують як засіб, що покращує смакові якості основних діючих речовин лікарських препаратів:	A. * Цукровий сироп B. Алтейний сироп C. Сироп з ревеню D. Сироп кореня солодки E. Сироп шипшини
11	Сиропи, що не містять діючих речовин використовуються у промисловому виробництві в якості:	A. * Корируючі речовини, як склеюючі та загущуючі B. Як основа для приготування неводних лікарських форм C. Як емульгатори

		D. Як розчинники для приготування рідких лікарських форм E. Як стабілізатори
12	На фармацевтичному підприємстві виготовляють лікарські сиропи. Вкажіть, з якою метою додають етанол до сиропу солодкового кореня:	A. * Як консервант B. Як диспергатор C. Як розчинник D. Як коригент E. Як стабілізатор
13	Яку роль виконує інвертний цукор в сиропі шипшини:	A. * Стабілізатора вітаміну С B. Запобігає гелеутворенню C. Солюбілізатор кислоти аскорбінової D. Запобігає коагуляції білків і пектинів E. Запобігає бродінню
14	Чому при оптимальній концентрації цукрового сиропу в ньому практично не розвиваються мікроорганізми:	A. * Осмотичний тиск у розчині вищий, ніж у мікробній клітині B. Внаслідок високого значення рН C. Завдяки зниженню поверхневого натягу між розчином і мікробною клітиною D. Тільки завдяки введенню консервантів E. Внаслідок низького значення рН
15	З метою запобігання пригорання, інверсії і карамелізації приготування цукрового сиропу проводять:	A. * У реакторах з паровою «рубашкою» і якірною мішалкою B. З додаванням кислоти лимонної C. У 60-64% концентрації D. Шляхом розчинення в киплячій воді E. З використанням цукру рафінаду
16	Вкажіть, який тип мішалок слід використовувати для приготування цукрового сиропу:	A. * Якірні B. Пропелерні C. Турбінні D. Пневматичні E. Циркуляційні
17	Рушійною силою дифузійного процесу при екстрагуванні рослинної сировини є:	A. * Різниця концентрацій діючої речовини в сировині і екстрагенті B. Висока температура екстрагента C. Висока полярність екстрагента D. Броунівський рух частинок E. Наявність плівкової мембрани
18	Прозорі рідкі водно-спиртові витяжки з висушеної або свіжої лікарської рослинної сировини, які отримують	A. * Настоянки B. Рідкі екстракти C. Густі екстракти D. Екстракти-концентрати

	без нагрівання і видалення екстрагента, називаються:	Е. Масляні екстракти
19	Фітохімічний цех випускає настоянки. Дана лікарська форма – це:	А. * Спиртові витяги з лікарської рослинної сировини, одержувані без нагрівання і видалення екстрагента В. Водні витяги з лікарської рослинної сировини С. Водно-етанольні витяги з лікарської рослинної сировини, що містять 25% вологи D. Олійні витяги з лікарської рослинної сировини Е. Витяжки з лікарської рослинної сировини, одержані з використанням етеру або хлороформу
20	На фармацевтичному підприємстві виготовляють настоянки. Для виготовлення експериментальної серії препарату треба вказати апаратуру, яку застосовують для подрібнювання сировини:	А. * Траворізки В. Ексцельсіор С. Вібромлин D. Дисмембратор Е. Валки

IV. Підведення підсумків

Список рекомендованої літератури:

Основна (базова):

- Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл.
- 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.
- Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. - 120 с.
- 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.
- 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.
- 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 нестерильних 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 України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних 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.).

Допоміжна:

- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань: навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, Т.М. Ковальова та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – 91 с.
- 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. : 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.
- Ярних Т.Г. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, І.С. Грищенко та ін. – Х., 2015. – 379 с

- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytoppecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskaya // Вісник фармації. – 2017. № 2 (90). С. 43-47.
- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / 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.

- **Електронні ресурси**

1. [Технологія ліків ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) – сайт кафедри технології ліків ОНМедУ
2. [Бібліотека ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) - Наукова бібліотека ОНМедУ
3. www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [Одеський національний медичний університет \(onmedu.edu.ua\)](http://onmedu.edu.ua) – офіційний сайт ОНМедУ
5. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.

Практичне заняття № 8

Тема: «Знайомство з роботою відділу контролю якості лікарських препаратів та центральною заводською лабораторією» (6 год).

Мета: ознайомитись з категоріями, структурою нормативної документації та промисловим виробництвом препаратів згідно правил GMP; знати визначення характеристик, вимог до лікарських засобів; проаналізувати розширення асортименту лікарських засобів промислового виробництва, організацію виробництва фармацевтичних підприємств.

Основні поняття: технологічний регламент, GMP, нормативно-технічна документація, допоміжна речовина, стадія виробництва.

Обладнання: схеми виробництва, зразки приладів.

I. Організаційний момент.

II. Контроль опорних знань

2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць)

Вимоги до теоретичних знань:

Основні положення GMP

Третя ланка системи забезпечення якості пов'язана з гарантуванням якості лікарських препаратів за рахунок виробництва у відповідності з правилами GMP. Ця ланка ще не дуже розвинута.

Закон України «Про лікарські засоби» (ст. 11) передбачає виробництво лікарських засобів з урахуванням міжнародних норм. За ДСТ У 1.0—93 одним з основних завдань міжнародного науково-технічного співробітництва України в галузі стандартизації є зближення і гармонізація української державної системи стандартизації з міжнародними і регіональними системами, а також із прогресивними національними системами стандартизації інших країн. З огляду на це виникла нагальна потреба в розробці документа «Виробництво лікарських засобів. Належні правила і контроль якості», який мав би відповідати принципам і вимогам GMP ВООЗ і ЄС, а також враховувати законодавство і умови нашої країни.

Тепер в Україні прийнято до виконання варіант GMP ЄС, в якому викладено принципи і правила виробництва й контролю якості лікарських препаратів.

У 1991 році Комісією ЄС були прийняті дві директиви, які містять принципи і вказівки щодо належного виробництва лікарських препаратів, призначених для застосування в медицині (директива 91/356/ЄЕС) і у ветеринарії (директива 91/412/ЄЕС).

У цих директивах належна виробнича практика (GMP) була ратифікована як невід'ємна частина національних систем забезпечення якості лікарських препаратів у країнах — членах ЄС.

Директивами встановлено основні принципи GMP щодо виробництва лікарських засобів, а саме таких його сторін:

Управління якістю.

Персоналу.

Приміщень та обладнання.

Документації.

Виробництва.

Контролю якості.

Робіт за контрактом.

Рекламацій та відкликання продукції.

Самоінспекції.

Слід зазначити, що принципи і правила GMP ЄС і ВООЗ практично ідентичні. Документи відрізняються тільки порядком викладу принципів і правил.

GMP ЄС складається з таких розділів:

Вступ.

Галузь застосування.

Нормативні посилання.

Визначення.

Позначення і скорочення.

Вимоги до управління якістю.

Вимоги до персоналу.

Вимоги до приміщень та обладнання.

Вимоги до документації.

Вимоги до виробництва.

Вимоги до контролю якості.

Вимоги до виробництва та іспитів, що виконуються за контрактом.

Рекламації та відкликання продукції.

Вимоги до самоінспекції.

Крім того, у цьому документі є додатки:

Додаток 1. Виробництво стерильної медичної продукції.

Додаток 2. Виробництво біологічної медичної продукції для людей.

Додаток 3. Виробництво радіоактивних фармацевтичних препаратів.

Додаток 4. Виробництво ветеринарної медичної продукції, крім імунологічної ветеринарної медичної продукції.

Додаток 5. Виробництво імунологічної ветеринарної медичної продукції.

Додаток 6. Виробництво медичних газів.

Додаток 7. Виробництво рослинної медичної продукції.

Додаток 8. Відбір проб вихідних і пакувальних матеріалів.

Додаток 9. Виробництво рідин, кремів і мазей.

Додаток 10. Виробництво аерозолів для інгаляцій.

Додаток 11. Комп'ютерні системи.

Додаток 12. Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві медичної продукції.

Додаток 13. Практика якісного виробництва медичної продукції для клінічних випробувань.

Додаток 14. Виробництво продукції з крові або плазми людини.

Основні принципи GMP. Головний принцип GMP полягає в тому, що виробник лікарських засобів повинен створити і впровадити ефективну систему забезпечення якості, включаючи активну участь дирекції та всього персоналу.

Система якості — це сукупність організаційної структури, методик, процесів і ресурсів, необхідних для здійснення процесу управління якістю.

Стандарт GMP призначений для побудови систем якості на підприємствах, які виробляють лікарські засоби.

У розділі 1 «Управління якістю» викладено фундаментальну концепцію системи забезпечення якості під час виробництва лікарських засобів. У наступних

розділах її принципи і правила розглядаються детальніше, щоб їх можна було адекватно трактувати, а також успішно застосовувати при розробці і впровадженні на підприємствах-виробниках систем якості.

Основний принцип стосовно персоналу такий: оскільки система якості і виробництво залежать від людей, то штат має бути укомплектований достатньою кількістю кваліфікованого персоналу, який здатний на належному рівні вирішувати всі завдання, що знаходяться у сфері відповідальності підприємства. Кожний співробітник повинен чітко знати свої повноваження і обов'язки, а також усвідомлювати індивідуальну відповідальність (їх слід відображати в посадових інструкціях), знати і суворо дотримувати правил GMP при виконанні посадових обов'язків. Усі співробітники при вступі на посаду зобов'язані пройти докладний інструктаж про принципи і правила GMP, включаючи правила особистої гігієни; потім у процесі діяльності вони мають регулярно підвищувати кваліфікацію.

Наступний принцип стосується приміщень і обладнання, які необхідно проектувати, розміщувати, конструювати, оснащувати, пристосовувати, а також утримувати й обслуговувати таким чином, щоб вони відповідали своєму призначенню і були придатні для передбачених робіт. їхній розмір, конструкція і розташування мають зводити до мінімуму ризик помилок на виробництві і забезпечувати ефективне прибирання та експлуатацію з метою уникнення перехресної контамінації, накопичення пилу та інших забруднень, що можуть негативно вплинути на якість продукції.

Якщо розташування приміщень і технічний рівень обладнання не забезпечують якість продукції, то потрібна їх модифікація.

Важливою частиною системи забезпечення якості є документація. Вона має регламентувати всі аспекти виробництва і контролю якості лікарських препаратів.

Виробництво лікарських засобів повинне здійснюватися за технологічним регламентом, з урахуванням принципів і правил належної виробничої практики (GMP). Це необхідно для одержання готової продукції потрібної якості, що відповідала б вимогам реєстраційної та ліцензійної документації.

Відповідність реєстраційної та ліцензійної документації і санкціонування істотних змін уповноваженими державними органами є найважливішим положенням усіх стандартів GMP і директив ЄС.

Необхідними ланками виробництва є виробничий контроль і валідація.

Валідація — це експертна оцінка та надання документально оформлених об'єктивних доказів у відповідності з принципами GMP, які підтверджують, що будь-які об'єкти дійсно відповідають своєму призначенню і встановленим вимогам, а їх використання веде до очікуваних результатів.

Наступний принцип GMP належить до контролю якості. Контроль якості включає роботи, пов'язані з відбором проб, нормативною документацією

(специфікаціями) та випробуваннями, а також із методиками організації цих робіт, їх документуванням і видачею у встановленому порядку дозволів, які гарантують, що всі необхідні випробування дійсно проведено. Вихідна сировина, матеріали, напівпродукти і проміжна продукція не дозволяються для використання, а готова продукція не допускається до реалізації доти, доки їх якість не буде визнана задовільною. Основною вимогою до контролю якості є його незалежність від виробництва.

Окремий розділ GMP присвячений роботам, які виконуються за контрактом. У ньому йдеться про те, що при аналізі контракту всі умови виробництва і/або випробувань повинні бути чітко і всебічно визначені, узгоджені і проконтрольовані, щоб уникнути непорозумінь і невідповідностей, які можуть стати причиною незадовільної якості продукції, виконуваних робіт або випробувань. Важлива також наявність письмового контракту (договору), оформленого за встановленим порядком між двома юридичними особами, що іменуються відповідно Замовником і Виконавцем. Договір повинен мати юридичну силу, і в ньому треба чітко визначати права та обов'язки кожної із сторін, зокрема дотримання правил GMP. У контракті необхідно визначати й порядок видачі уповноваженою особою дозволу на реалізацію кожної серії продукції або сертифіката якості.

Правила GMP розмежовують відповідальність між Виконавцем і Замовником перед уповноваженими державними органами, що здійснюють реєстрацію і ліцензування, але вони не стосуються обоюсторонньої відповідальності Замовника і Виконавця за якість продукції (послуг) перед споживачем, яку вони несуть згідно із законодавством України.

Наступний принцип проголошує, що всі рекламачії та інша інформація про невідповідність якості потенційно бракованої продукції повинні ретельно перевірятися за стандартною робочою методикою. На підприємстві-виробнику має бути організована система, що дозволяє в разі необхідності швидко та ефективно відкликати реалізовану продукцію, якщо в ній встановлені або можливі дефекти якості.

І, нарешті, останній непорушний принцип: на підприємстві повинні діяти самоінспекція та аудит якості, призначення яких полягає у всебічному нагляді за виконанням правил GMP і, якщо необхідно, укладанні рекомендацій щодо проведення запобіжних та коригувальних дій.

Якщо узагальнити правила GMP як єдиного документа, що регламентує систему якості підприємства, то суть їх така. Кожне окреме правило GMP цілком зрозуміле, але виконувати їх треба всі в комплексі, створюючи систему якості. Саме через порушення цього принципу не вдалося запровадити РД 64-125—91, що був позбавлений низки правил GMP, і тому припускав існування на підприємствах окремих елементів GMP, а не сучасних систем якості.

Друга особливість полягає в тому, що правила GMP висувають вимоги, але не дають конкретних технічних рішень. Яскравим прикладом є вимоги до приміщень і обладнання. Наприклад: «Приміщення мають бути розташовані таким чином, щоб звести до мінімуму ризик контамінації» або: «Устаткування має відповідати своєму призначенню і передбаченому технологічному процесові». Технічне рішення залишається за підприємством, тобто керівництву і всьому колективу треба не просто виконувати «волю» стандарту, а виявляти творчий підхід, оскільки в стандартах GMP регламентовано, що саме потрібно зробити, але не зазначено, яким чином. Часто засоби реалізації технічних рішень виявляються дуже складними і дорогими. Складність зростає ще й тому, що ці засоби не повинні суперечити законодавству України, а також правовим нормативним актам. У зв'язку з цим виникла необхідність СНШ 80-х років привести у відповідність із сучасним рівнем техніки. Тому з 01.01.1997 року проектування та будівництво нових, розширення діючих підприємств і виробничих об'єктів почали здійснювати тільки у відповідності з правилами GMP.

Реконструкцію і технічне переоснащення підприємств з урахуванням правил GMP запроваджено з 01.06.1998 року.

З 01.01.2002 року правила GMP стають в Україні обов'язковими. Перехід на виробництво лікарських засобів за новими принципами і правилами здійснюватиметься поетапно, за графіками, які будуть розроблені для кожного підприємства.

2.2. Питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

Відповісти на питання:

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. Назвіть основні терміни, які використовують при виробництві лікарських препаратів;
5. Як планується технологічний процес, виробничий регламент, техніко-економічний баланс;
6. Визначте характеристики, вимоги до лікарських засобів;
7. Умови промислового виробництва препаратів згідно правил GMP.

III. Формування професійних вмінь, навичок:

3.8. Зміст завдання практичної роботи:

1. Основні терміни промислової технології ліків.
2. Організаційна структура фармацевтичного підприємства, характеристика його цехів та відділень
3. Вимоги GMP щодо організації виробництва і контролю якості лікарських засобів
4. Нормативна документація у виробництві ГЛЗ
5. Основні положення технологічного регламенту на виробництво лікарських засобів

Навчальні завдання до виконання практичної роботи:

Завдання № 1

Визначити категорію НТД:

- А) технологічний документ чинного серійного виробництва товарної продукції.
- Б) технологічний документ, яким завершуються наукові дослідження в лабораторних умовах при розробці технології виробництва нового виду продукції або нового технологічного методу виробництва на продукцію, що серійно випускається.

Завдання № 2

Визначити НТД, затверджений на обмежений термін, який встановлює вимоги якості до лікарського засобу або лікарської рослинної сировини.

Завдання № 3

Визначити функції відділу технологічного контролю на фармацевтичних підприємствах.

Завдання № 4

Визначити НТД, затверджений на обмежений термін, який встановлює вимоги до якості до лікарського засобу або лікарської рослинної сировини.

Завдання № 5

Скласти організаційну структуру нормативної документації на фармацевтичному підприємстві.

3.2. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання у своєму робочому зошиті.

3.3. вимоги до результатів роботи, в тому числі до оформлення;

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) до завдань.

24.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо:

1. Організаційна структура підприємства та схеми зв'язків його підрозділів.
2. Структура нормативно-технічної документації на фармацевтичних підприємствах.
3. Основні принципи системи реєстрації лікарських препаратів.

4. Основні частини реєстраційного досьє.
5. Специфікації на вихідну сировину, проміжний продукт, готову продукцію.
6. Контроль якості лікарських засобів на фармацевтичному підприємстві .
7. Суть матеріального балансу .
8. Чим відрізняється матеріальний баланс серії від матеріального балансу стадії?
9. Які документи відображають зміст технологічного регламенту?
10. Які головні показники сировини відображає сертифікат?

Дайте відповідь на тестові питання:

1. Фармацевтичне підприємство освоює випуск нової продукції. В якому розділі технологічного регламенту описаний зовнішній вигляд і фізико-хімічні властивості готового продукту:

- A * Характеристика кінцевого продукту виробництва
- B Виклад технологічного процесу
- C Характеристика сировини, матеріалів і напівпродуктів
- D Характеристика допоміжного сировини і матеріалів
- E Інформаційні матеріали

2. Який нормативно-технічний документ встановлює вимоги до якості лікарського засобу або лікарської рослинної сировини, затверджений на обмежений термін.

- A * Тимчасова фармакопейна стаття (ТФС)
- B Технологічний промисловий регламент (ТПР)
- C Фармакопейна стаття (ФС)
- D Державний стандарт (ГОСТ)
- E Галузевий стандарт (ДСТУ)

3. Нормативний документ, в якому встановлені вимоги до конкретної продукції та послуг, і регулює відносини між постачальником і споживачем. Який термін відповідає цьому визначенню?

- A * Технічні умови;
- B Стандарт;
- C Технічний регламент;

D Технологічний регламент;

E Методичні вказівки.

4. Вкажіть вид вологи, яка повністю не віддається при висушуванні:

A * Кристалізаційна

B Вільна

C Зовнішня

D Осмотическая

E Рівноважна

5. Для висушування гранул використовують різні типи сушарок. Вкажіть, до якого типу сушарок відноситься сушарка СП-30.

A * Сушарки з псевдорозреженим шаром

B Сублімаційна сушка

C Інфрачервона сушарка

D Сушарка з сілікагельною колонкою

E Сушарка з примусовою циркуляцією повітря

6. При виробництві фітопрепаратів екстрагент, що залишився в сировині, видаляють із сировини і повертають у виробництво. Як називається цей процес?

A * Рекуперація

B Ректифікація

C Екстрагування

D Сублімація

E Ліофілізація

7. У процесі виготовлення фіто- та органопрепаратів використовують різні види сушарок. Яку сушилку найбільш доцільно використовувати для сушіння термолабільних сполук?

A * Ліофільна сушарка

B Валковая сушарка

C Стрічкова сушарка

D Сушильна шафа

Е Барабанна сушарка

8. На фармацевтичному підприємстві застосовується різні типи сушарок. Які сушарки належать до типу контактних?

А * Валкові сушарки

В Стрічкові сушарки

С Повітряно-циркуляційні сушарки

Д Пневматичні сушарки

Е Розпилювальні сушарки

9. Який принцип дії апарату Сокслета при отриманні екстрактів?

А * Багаторазова циркуляція екстрагента через сировину

В Молекулярна дифузія екстрагента в статичних умовах

С Використання псевдорідинному

Д Вплив ультразвукової кавітації

Е Протиточний екстракція

10. Які змішувачі відносяться до типу змішувачів з обертовим корпусом?

А * кульові млини

В черв'ячно-лопатеві змішувачі

С апарат з псевдожіженим шаром

Д дисмембратор

Е роторно-пульсаційний апарат

11. У фітохімічному цеху підприємства виготовляють соки свіжих рослин. Вкажіть, які машини використовують для подрібнення рослинної сировини.

А * "Валкові" подрібнювачі

В Траворізки

С Корнерезки

Д Кульові млини

Е Дезинтегратор.

12. Устаткування для подрібнення класифікуються за способом подрібнення. До яких машин відноситься вальцева дробарка?

А * що розчавлюють

В ріжучим,

С що стирає

Д ударним,

Е ударно-відцентровим.

13. Для отримання однорідної суміші сипучих матеріалів використовують змішувачі. У яких змішувачах відсутні обертові деталі?

А Змішувачі псевдозрідженому шару;

В Змішувачі барабанні;

С Лопатеві змішувачі;

Д Двоконусних змішувачі;

Е Відцентрові змішувачі

IV. Підведення підсумків

Список рекомендованої літератури:

Основна (базова):

- Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл.
- 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.
- Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. - 120 с.
- 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.

- 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.
- 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 нестерильних 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 України № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильних 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.).

Допоміжна:

- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань: навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, Т.М. Ковальова та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – 91 с.
- 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. : 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. Гладішев, С.М. Мусоев, 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.
- Ярних Т.Г. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, І.С. Грищенко та ін. – Х., 2015. – 379 с
- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytopecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevskaya // Вісник фармації. – 2017. № 2 (90). С. 43-47.

- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумісностей / 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.

- **Електронні ресурси**

1. [Технологія ліків ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) – сайт кафедри технології ліків ОНМедУ
2. [Бібліотека ОНМедУ \(odmu.edu.ua\)](http://odmu.edu.ua) - Наукова бібліотека ОНМедУ
3. www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. [Одеський національний медичний університет \(onmedu.edu.ua\)](http://onmedu.edu.ua) – офіційний сайт ОНМедУ
5. Державний реєстр лікарських засобів України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/> – станом на 10.01.2017 р.